



ATTI DEL CONVEGNO

**“LE BASI SCIENTIFICHE
DELLA CONOSCENZA MEDICA”**

ASPETTI DI EPIDEMIOLOGIA E STATISTICA

ASCOLI PICENO - 22 Ottobre 2005

Sala degli Specchi

Associazione Industriale della Provincia

***Scuola Multidisciplinare di Formazione Aggiornamento e Qualificazione
in Fisiopatologia del Tratto Genitale e Malattie a Trasmissione Sessuale***

Riconosciuta dalla I.U.S.T.I. - EUROPE

International Union Against Sexually Transmitted Infections

Union Internationale Contre Les Infections Sexuellement Transmises

CONSIGLIO DIRETTIVO DELLA SCUOLA:

Dott. Mario Peroni - Ascoli Piceno

Dott. Clara Lamieri - Ascoli Piceno

Dott. Amos Ciabattoni - Roma

Dott. Fabrizio Fabiano - San Severo (FG)

Dott. Fabrizio Sebastiani - Ascoli Piceno

Dott. Paolo Visci - Pescara

- I testi presenti in questo volume sono stati riprodotti da dischetto così come inviati dagli Autori di cui rispecchiano il pensiero.

- © Copyright 2005

Scuola Multidisciplinare di Formazione Aggiornamento
e Qualificazione in Fisiopatologia del Tratto Genitale e
Malattie a Trasmissione Sessuale - Via C. A. Vecchi, 19
63100 Ascoli Piceno

- Tutti i diritti riservati.

E' vietata la riproduzione totale o parziale dei testi e dei CD, con qualsiasi mezzo, senza l'autorizzazione scritta della Scuola Multidisciplinare.

La dimensione del campione nello studio clinico controllato

Fabio Parazzini

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano e Prima Clinica Ostetrico e Ginecologica Università di Milano

La domanda fondamentale che dobbiamo farci quando disegniamo uno studio clinico controllato con lo scopo di valutare se ci sono differenze tra due o più trattamenti è: “Di quanti pazienti ho bisogno per condurre uno studio con un adeguato potere statistico?” In linea generale, va ricordato che più piccola è la differenza attesa nell’efficacia tra trattamenti, maggiore il numero di pazienti necessario perchè lo studio abbia sufficiente potere statistico [1].

Nel “mondo reale” spesso la dimensione del campione di uno studio dipende anche da considerazioni etiche e pratiche, tuttavia bisogna porre la attenzione sugli aspetti scientifici: ossia sul calcolo della potenza di uno studio.

Ci sono tre aspetti da considerare nel calcolo della dimensione del campione. Qual è la differenza di trattamento che riteniamo importante verificare nel nostro studio? Qual è la probabilità che si verifichi, in assenza di trattamento, l’evento in studio? oppure Qual è il valore medio della variabile studiata nel gruppo di controllo? Quale grado di incertezza siamo disposti ad accettare nell’analizzare i risultati dello studio? Consideriamo due situazioni tipiche. Nella prima si ha a che fare con valutazioni di tipo categorico (es. sì/no, successo/fallimento, presenza/assenza di un sintomo), mentre nel secondo scenario si presenta una variabile quantitativa (es. pressione arteriosa). In entrambi i casi, il ricercatore deve definire i valori di α e β , dove α è il rischio di “falsi positivi”, cioè il rischio che si accetta di tollerare (solitamente 0.05) e β è il rischio di “falsi negativi” (di solito 0.2 o meno) e corrisponde al valore di coefficienti predefiniti, facili da reperire in qualunque buon testo sulle sperimentazioni cliniche [2]. La quantità $1-\beta$, che esprime il livello di certezza che, se una differenza tra trattamenti è presente, essa sarà rilevata dallo studio, è chiamata potere del test [3,4].

Operativamente ci si può trovare in due condizioni principali dal punto di vista del calcolo numerico della dimensione del campione. La prima è quella in cui si ha a che fare con valutazioni di tipo “categorico” (tipo sì/no o successo/insuccesso) (vedi tabella 1) e la seconda quella in cui il risultato dello studio deve essere valutato in base ad una variabile di esito di tipo “continuo” (ad esempio valori di pressione arteriosa) (tabella 2). In entrambi i casi il ricercatore dovrà essere in grado di precisare i parametri descritti in tabella 1 (valutazioni di tipo categorico) o tabella 2 (valutazioni di tipo continuo). Fatto questo il calcolo è semplice. Dal punto di vista pratico, vale la pena notare che il parametro “f” dipende dal valore di alfa e beta e corrisponde al valore di coefficienti pre-definiti che sono presentati in tabella 3.

La dimensione del campione è influenzata anche dalla scelta di effettuare il test statistico ad una o a due code. L’importanza di questa decisione è spesso ignorata [5]; nell’opzione a due code (che è quella adottata di solito), la differenza rilevante tra i trattamenti, predefinita,

può essere ritrovata in entrambe le direzioni (assumendo che il trattamento di riferimento potrebbe essere migliore). L'inconveniente di questo approccio è che richiede una dimensione del campione maggiore. L'approccio a una coda può essere utile per quegli studi in cui il gruppo di riferimento non è trattato o assume placebo, per cui l'ipotesi diventa "se il trattamento in studio è migliore dello standard". Questo si applica ai casi in cui esistano considerazioni etiche per le quali si debba prestare una particolare attenzione ad includere nello studio clinico controllato randomizzato il numero minimo di soggetti.

Bibliografia

1. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence-what's wrong with significance test? BMJ 2001; 322: 226-231.
2. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log rank test. Stat Med 1982; 1: 121-129.
3. Halpern SD, Karlawish JH, Berlin JA. The continuing unethical conduct of underpowered clinical trials. JAMA 2002; 288: 358-362.
4. Janosky JE. The ethics of Underpowered clinical trials. JAMA 2002; 288: 2118.

Tabella 1

Dimensioni del campione per uno studio con esiti "categorici"

Esito di tipo qualitativo (successo/fallimento)

Si devono tenere presenti quattro parametri:

P_1 = percentuale di successi nel trattamento standard

P_2 = percentuale di successi nel trattamento sperimentale

α = livello di significatività (o di falsi positivi "tollerati")

$1-\beta$ = grado di certezza che la differenza P_1-P_2 , se presente, verrà identificata nel mio studio

se $P_1 = 30\%$ $P_2 = 50\%$ $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.1$

$$n = \frac{P_1 \times (100-P_1) + P_2 \times (100-P_2)}{(P_2 - P_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

$$n = \frac{30 \times 70 + 50 \times 50}{(50-30)^2} \times 10.5 = 121 \text{ pts x braccio}$$

Tabella 2

Dimensione del campione per uno studio con esiti su variabili continue

Esito di tipo quantitativo

Si devono tenere presenti i seguenti parametri:

μ_1 = risposta media nel gruppo di controllo

σ = dev. standard di tale risposta media

μ_2 = risposta media ottenuta nel trattamento sperimentale

α = livello di significatività (o di falsi positivi "tolleranti")

$1-\beta$ = grado di certezza che la differenza P_1-P_2 , se presente verrà colta nel mio studio

$$n = \frac{2\sigma^2}{(\mu_2 - \mu_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

se $\mu_1 = 30$ $\sigma = 3$ $\mu_2 = 29$ $\alpha = 0.05$ $\beta = 0.05$

$$n = \frac{2 \times 3^2}{1^2} \times 13.0 = 234 \text{ pazienti per braccio}$$

Tabella 3

Valori di $f(,)$ da considerare per il numero di pazienti richiesto.

| | | β (type II error) | | | |
|-------------------------|------|-------------------------|------|------|-----|
| | | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.5 |
| α (type I error) | 0.1 | 10.8 | 8.6 | 6.2 | 2.7 |
| | 0.05 | 13.0 | 10.5 | 7.9 | 3.8 |
| | 0.02 | 15.8 | 13.0 | 10.0 | 5.4 |
| | 0.01 | 17.8 | 14.9 | 11.7 | 6.6 |