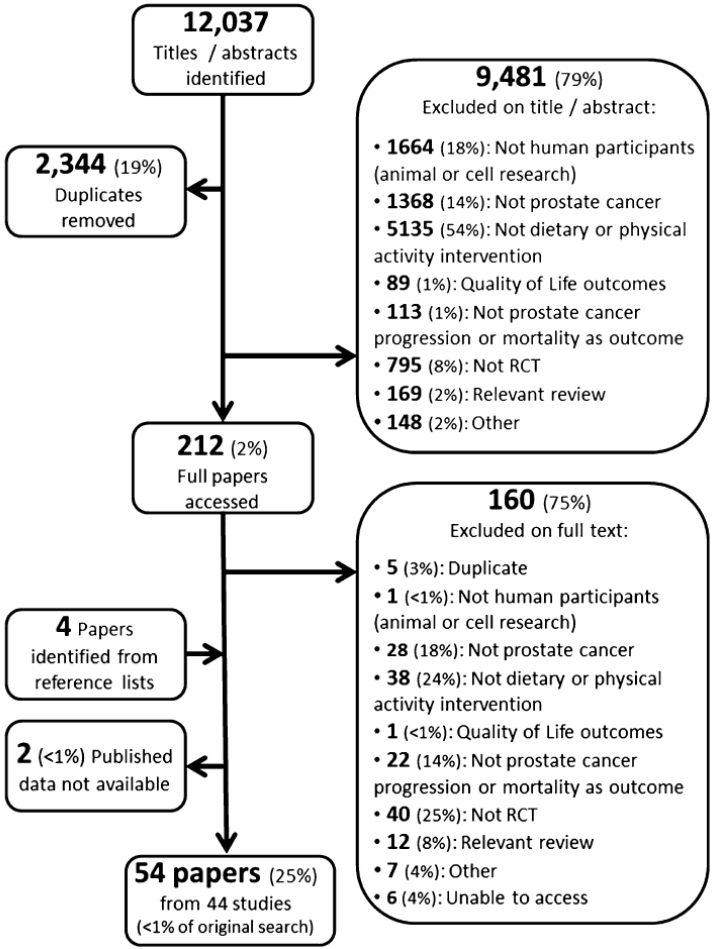
STUDI CLINICI CONTROLLATI IN NUTRACEUTICA.

COSA SI E' FATTO E COSA SI POTREBBE RAGIONEVOLMENTE FARE.

Giovanni L. Pappagallo

Cosa si è fatto…
… diamo un'occhiata alle revisioni sistematiche!

Metodo esplicito e trasparente per identificare, valutare e riassumere i risultati di singoli studi sugli effetti di un intervento sanitario.



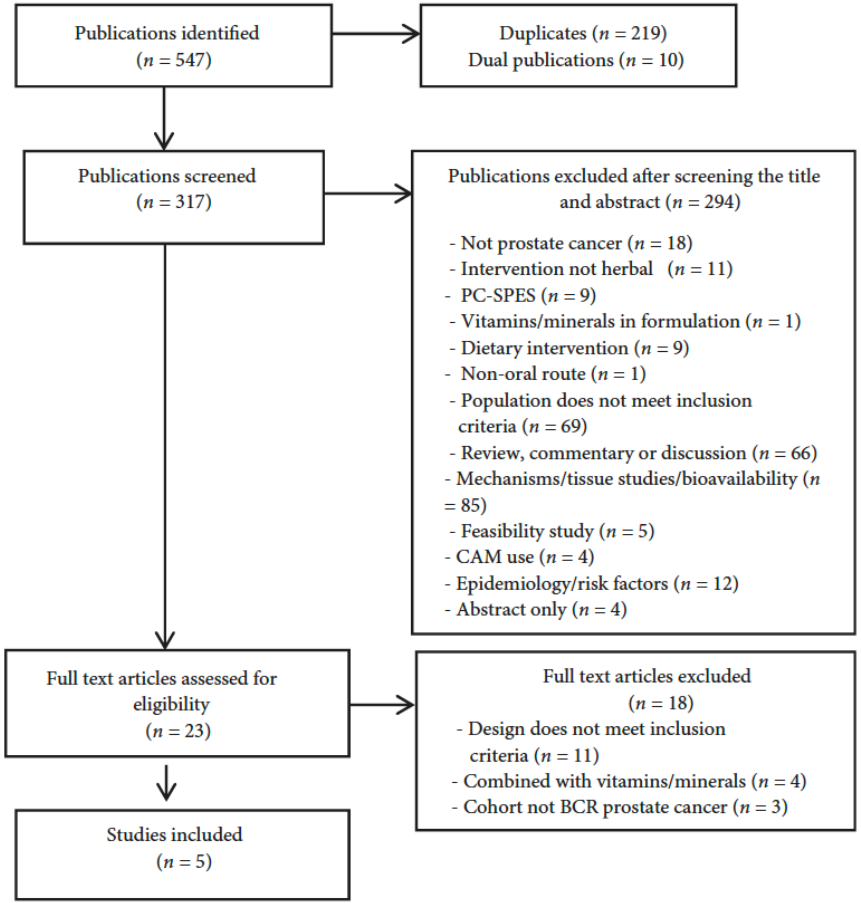
A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality

Lucy E. Hackshaw-McGeagh[1,2] · Rachel E. Perry[1] · Verity A. Leach[2,3] · Sara Qandil[2] · Mona Jeffreys[2] · Richard M. Martin[1,2] · J. Athene Lane[1,2]

Cancer Causes Control (2015) 26:1521–1550

Poor quality, variability in methodology, inconsistency of results, and a variety of proxies for prostate cancer progression make firm conclusions hard to draw.

The RCTs identified in our review were generally likely to be underpowered, appeared to be at high or unclear risk of bias and were often inadequately reported, intervened for only short durations and followed-up men for surrogate outcomes of questionable relationship to clinical outcomes.



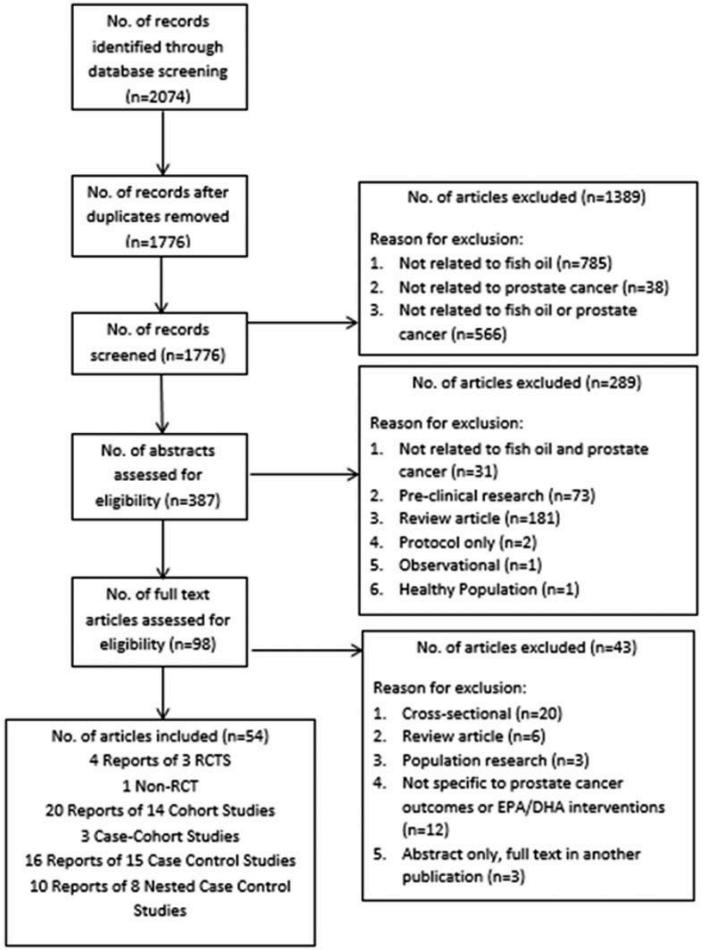
Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials

Margaret Diana van Die*, Kerry M. Bone[†,‡], Jon Emery*, Scott G. Williams*[,§], Marie V. Pirotta* and Channing J. Paller[¶]

BJU Int 2016; **117:** Supplement 4, 17–34

Limitations include the number of studies identitified, sample sizes, duration of follow-up, and lack of power in some studies to detect clinically meaningful changes in PSA or other biomarkers of disease progression.

In addition, comparison of results across studies is hindered by the variety of ways used to report PSA endpoints: mean change in PSA/percentage change from baseline; percentage lower than control arm; percentage of men with a decrease in PSA; number of/percentage of men with a partial (>50% reduction) or complete PSA response; time to PSA progression.



Fish-Derived Omega-3 Fatty Acids and Prostate Cancer: A Systematic Review

Monique Aucoin, ND[1], Kieran Cooley, ND[1], Christopher Knee, ND, MSc[1], Heidi Fritz, ND, MA[1], Lynda G. Balneaves, RN, PhD[2], Rodney Breau, MSc, MD, FRCSC[3], Dean Fergusson, MHA, PhD[4], Becky Skidmore, MLS[1], Raimond Wong, MD, FRCSC[5], and Dugald Seely, ND, MSc, FABNO[1,4,6]

Integrative Cancer Therapies 2017, Vol. 16(1) 32–62

The majority of the evidence included in this review assessed primary prevention of PrCa. While this information may be useful in understanding a potential anticancer or procancer effect of these constituents, it is a significant limitation in answering the original question of whether or not fish oil supplementation is indicated in patients with PrCa.

Taken together, there are inadequate data to determine if fish-derived omega-3 fatty acids are associated with PrCa incidence and progression and how to advise PrCa patients who are considering fish oil supplementation.

Campione	Disegno dello Studio	Endpoint
	Chi lava meglio?	
Non distinzione di tessuti / macchie **Tessuti / macchie ben specificate**	*Vs*	• **tempo a deteriora-mento del tessuto** • **% lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni)** • **gradazione del bianco**
	Come lava Dash?	
Tessuti / macchie ben specificate		

Campione

Disegno dello Studio

Endpoint

Chi lava meglio?

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Vs

Non inferiorità
Superiorità
Selezione

numerosità

Selection design	*Superiority testing*	*Non-inferiority testing*
"pick the Winner"	*better than a prespecified Δ*	*not worse than a prespecified M*

Tessuti / macchie ben specificate

Campione

Disegno dello Studio

Endpoint

Chi lava meglio?

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Vs

Come

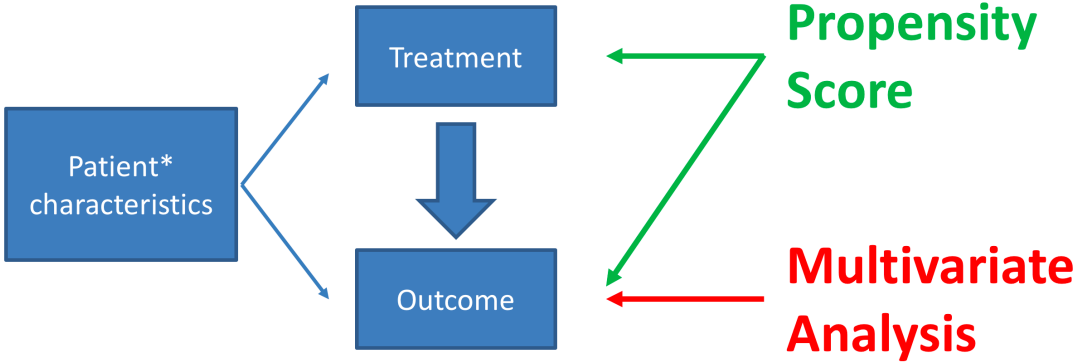
Disegno Randomizzato *Vs* *Propensity Score Matched*

Tessuti / macchie ben specificate

- tempo a deteriora-mento del tessuto
- % lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni)
- gradazione del bianco

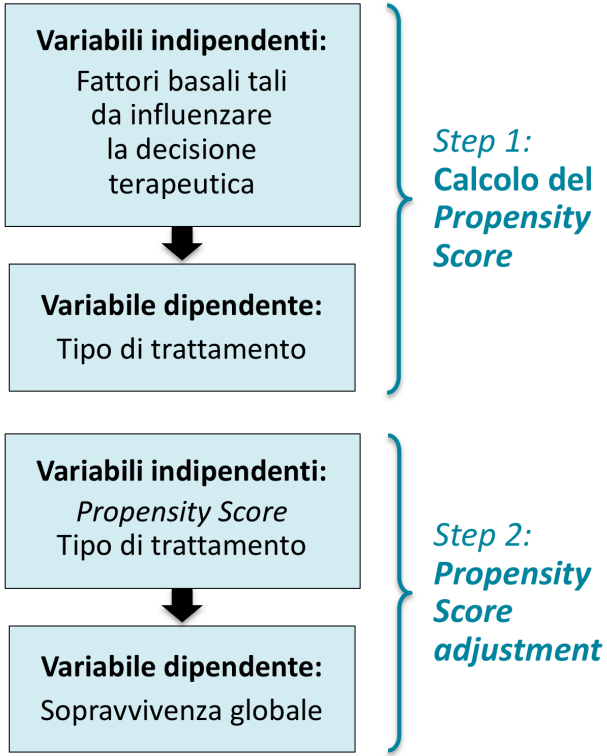
Confounding due to Selection Bias

Patient characteristics may be associated with both participation in treatment ***and*** outcome



** non-patient issues also to be considered*

Propensity Score adjustment



Dimensione campionaria!

Campione

Disegno dello Studio

Endpoint

Chi lava meglio?

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Vs

Optimal Two-Stage Phase II Designs

- Enter n_1 patients
- If response rate $\leq r_1/n_1$ reject drug
- Otherwise, enter n_2 additional patients
- If response rate $\leq r_2/(n_1+n_2)$ reject drug

Come lava Dash?

Tessuti / macchie ben specificate

numerosità

***2-stage* (Simon)**

***1-stage* (Fleming)**

serie di casi

Campione

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Disegno dello Studio

Chi

Propedeutico al *health claim*

***pragmatic* (applicativo)**

***explanatory* (esplicativo)**

numerosità

Fasi precoci della sperimentazione

Come lava Dash?

Tessuti / macchie ben specificate

Endpoint

- tempo a deteriora-mento del tessuto
- % lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni)
- gradazione del bianco

Campione

Disegno dello Studio

Endpoint

Chi lava meglio?

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Vs

Cruciale per la credibilità dell'esperimento

Tessuti / macchie ben specificate

Come lava Dash?

- tempo a deteriora-mento del tessuto
- % lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni)
- gradazione del bianco

Campione | Disegno dello Studio | **Endpoint**

Chi lava meglio?

Non distinzione di tessuti / macchie

Tessuti / macchie ben specificate

Vs

V. tempo a evento

V. qualitativa

V. quantitativa

numerosità

Tessuti / macchie ben specificate

- **tempo a deteriora-mento del tessuto**
- **% lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni)**
- **gradazione del bianco**

Campione	Disegno dello Studio	Endpoint
	Chi lava meglio?	
Non distinzione di tessuti / macchie Tessuti / macchie ben specificate	*Vs*	• tempo a deteriora-mento del tessuto • % lavaggi soddisfacenti (macchie residue, aloni) • gradazione del bianco
	Come lava Dash?	
Tessuti / macchie ben specificate		Predittore di lavaggio soddisfacente e/o resistenza del tessuto?

PROPOSTE RAGIONEVOLI

Campione	Disegno	Endpoint	Dimensione	Precisione Applicabilità
Malattia con caratteristiche ben definite*	Optimal, non RND, design	Endpoint intermedio di (conosciuta) attività, possibilmente misurabile su scala quantitativa	<50 soggetti	++ +
	RND, 2:1 design		<100 soggetti	+++ ++
Malattia con caratteristiche variabili (real world)*			100-150 soggetti	++ +++

** necessario controllare per trattamenti concomitanti*