

6° CONVEGNO

di Fondazione Arianna Anticoagulazione
e anticoagulazione.it

1-2 APRILE 2022
BOLOGNA Zanhotel Europa



Interim analysis: La valutazione e decisione del Data Manager and Safety Board

Alberto Tosetto, Lorenza Bertù, Paolo Prandoni

APIDULCIS Protocol – key features

- Open label, prospective cohort *management* study
- Study aim:
 - Evaluate the efficacy and safety of a management protocol
 - Overall number of recurrences below a clinically acceptable threshold
 - Patients withholding treatment should not have an excessive thrombotic risk
 - There should be a sizeable number of patients that withhold therapy

APIDULCIS Protocol – key features

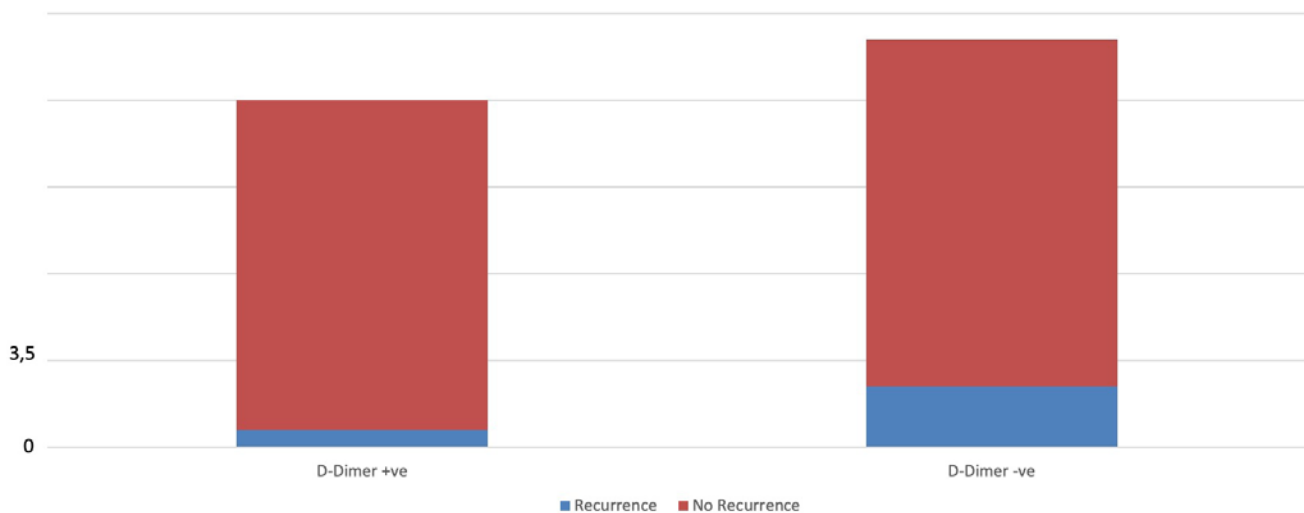
- Clinically acceptable threshold for recurrence:

3.5% annual recurrence rate

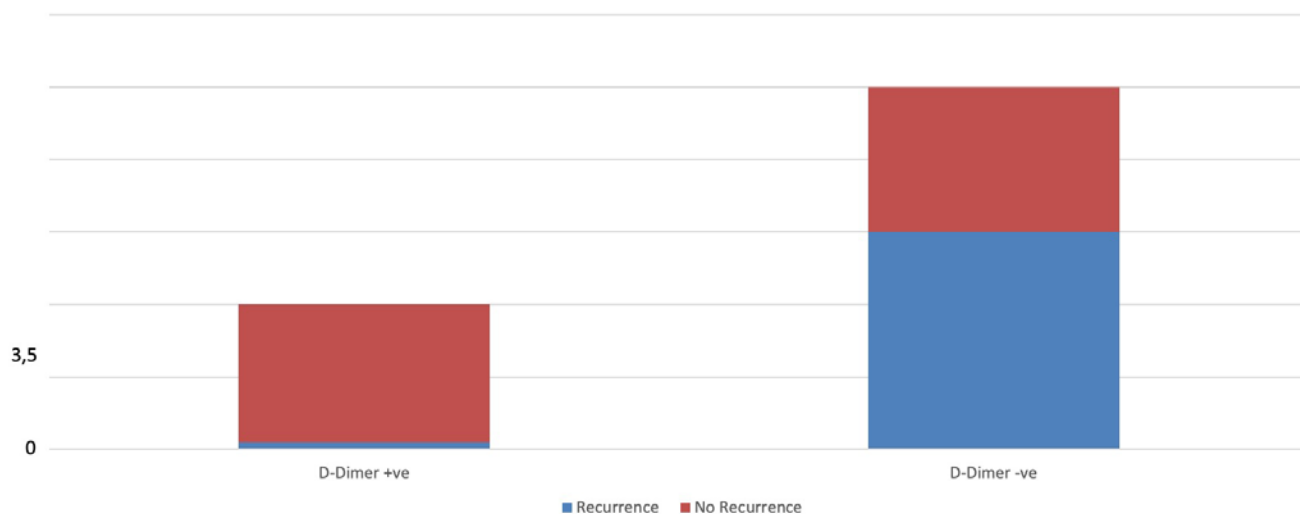
- Given an expected recurrence rate $\approx 2.2\%$, the study was sized to demonstrate that the upper 95% CI is below 3.5 %
- Target sample size was 1,150
- Expected D-Dimer –ve 45%, or $1150 \times 0.45 = 517$ patients

Best scenario:

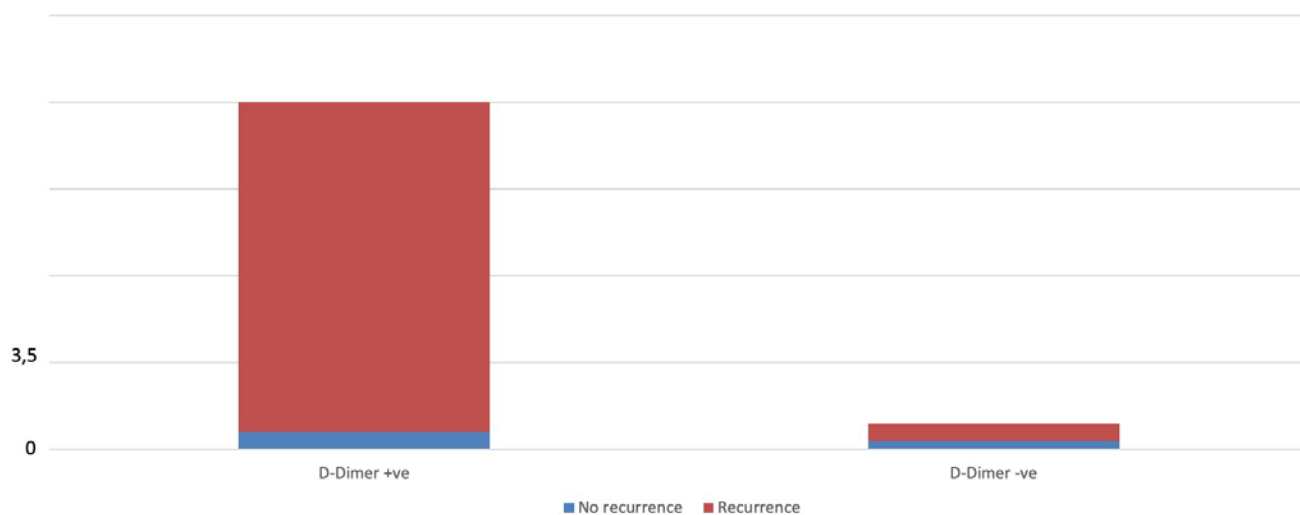
low overall recurrence rate, no therapy in many patients



Worst scenario (I): no therapy in many patients, but high overall recurrence rate



Worst scenario (II): low overall recurrence rate, but futile protocol (no therapy in few patients)



APIDULCIS Protocol – key features

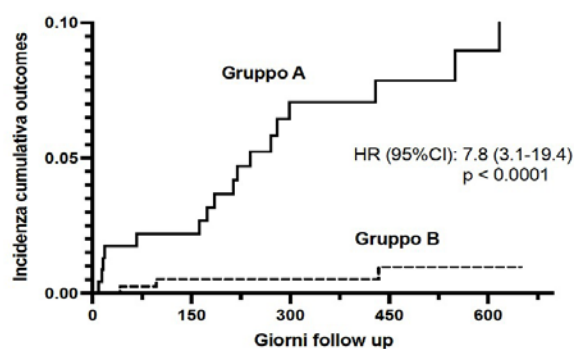
- An interim analysis was planned for safety after the reach of 50% of qualifying end points (recurrence or major bleeding)
- Per protocol, study interruption was planned if the relative risk of recurrence (HR) in one of the two study arms was >3 with a p value <0.0001
- The Data Safety and Management Board analyzed the data after 20 qualifying events in November 2021

DSMB report

	Gruppo A N = 283	Gruppo B N= 440
Pazienti che hanno completato il follow-up # N (%)	92 (32.5)	192 (43.6)
Pazienti censorizzati N (%)	53 (18.7)	22 (5.0)
Pazienti attivi N (%)	138 (48.8)	226 (51.4)
Follow-up mancante Mesi/paziente	11.3	10.7

18 mesi come previsto dallo studio

DSMB report



Numero paz. a rischio	Gruppo A	Gruppo B	283	204	148	107	56
			440	348	265	215	22

	N	Outcome N (%; 95%CI)	% pt/y (95%CI)
Gruppo A	283	17 (6.0%; 3.5-9.6)	6.6% (3.9-10.6)
Gruppo B	440	3 (0.7%; 0.1-2.0)	0.7% (0.1-2.0)

DSMB conclusioni e raccomandazioni (3 Nov 2021)

- L'HR stimato ha una stima puntuale di 7.8 maggiore del valore soglia 3 definito nella stopping rule, come anche il limite inferiore dell'intervallo di confidenza è superiore al valore soglia (3.1>3).
- Essendo la stopping rule verificata, sulla base dei risultati dell'analisi ad interim a noi sottoposti raccomandiamo l'interruzione dello studio per la presenza, in uno dei due bracci, di una proporzione di eventi superiore all'atteso.
- Contestualmente non si osserva uno sbilanciamento in termini di decessi e emorragie maggiori, verificatesi in soli 2 casi (1 decesso nel gruppo B ed un'emorragia maggiore nel gruppo A).
- In caso si proceda con l'interruzione dello studio raccomandiamo che venga effettuata un'ultima visita di follow-up a tutti i pazienti, sia che abbiano o no già superato i 18 mesi di follow-up (endpoint secondario approvato in emendamento).