

VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- di tipo quantitativo
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- del tipo “tempo a evento”
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMPO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis

**Aaron E Miller¹, Paul O'Connor², Jerry S Wolinsky³,
Christian Confavreux⁴, Ludwig Kappos⁵, Tomas P Olsson⁶,
Philippe Truffinet⁷, Lin Wang⁸, Laura D'Castro⁹,
Giancarlo Comi¹⁰ and Mark S Freedman¹¹ for the Teriflunomide
Multiple Sclerosis Trial Group**

Multiple Sclerosis Journal 18(11) 1625–1632 © The Author(s) 2012

A relapse was defined as the appearance of a new clinical sign or symptom, or clinical worsening of a previous sign or symptom that had been stable for at least 30 days and persisted for a minimum of 24 hours in the absence of fever

STUDIO DI UN FENOMENO QUALITATIVO

Per sintetizzare le informazioni raccolte è utile costruire una tabella che mostra i valori che possono essere presi da una variabile e il n° di soggetti (*frequenza assoluta*) aventi ciascuna modalità.

<i>tipo di neoplasia osservata</i>	<i>n° di casi*</i>
vescica	72
alte vie urinarie	16
prostata	86
rene	12
testicolo	14
<i>totale</i>	200

* frequenza assoluta



La **frequenza relativa** è il rapporto tra la frequenza assoluta di una modalità di una variabile ed il numero totale di osservazioni.

<i>tipo di neoplasia osservata</i>	<i>n° di casi*</i>	<i>frequenza relativa</i>
vescica	72	0.36
alte vie urinarie	16	0.08
prostata	86	0.43
rene	12	0.06
testicolo	14	0.07
<i>totale</i>	200	1.00

* frequenza assoluta

- Assume valori compresi tra 0 e 1.
- Spesso è espressa in percentuale.



Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D., Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D., Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D., Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D., for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*

N Engl J Med 2015;372:1489-99.

Table 3. Adverse Events of Interest: Safety Analysis.

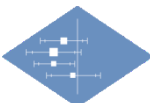
Event	Alirocumab (N = 1550)	Placebo (N = 788)
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)

STIMA = VALUTAZIONE APPROSSIMATIVA

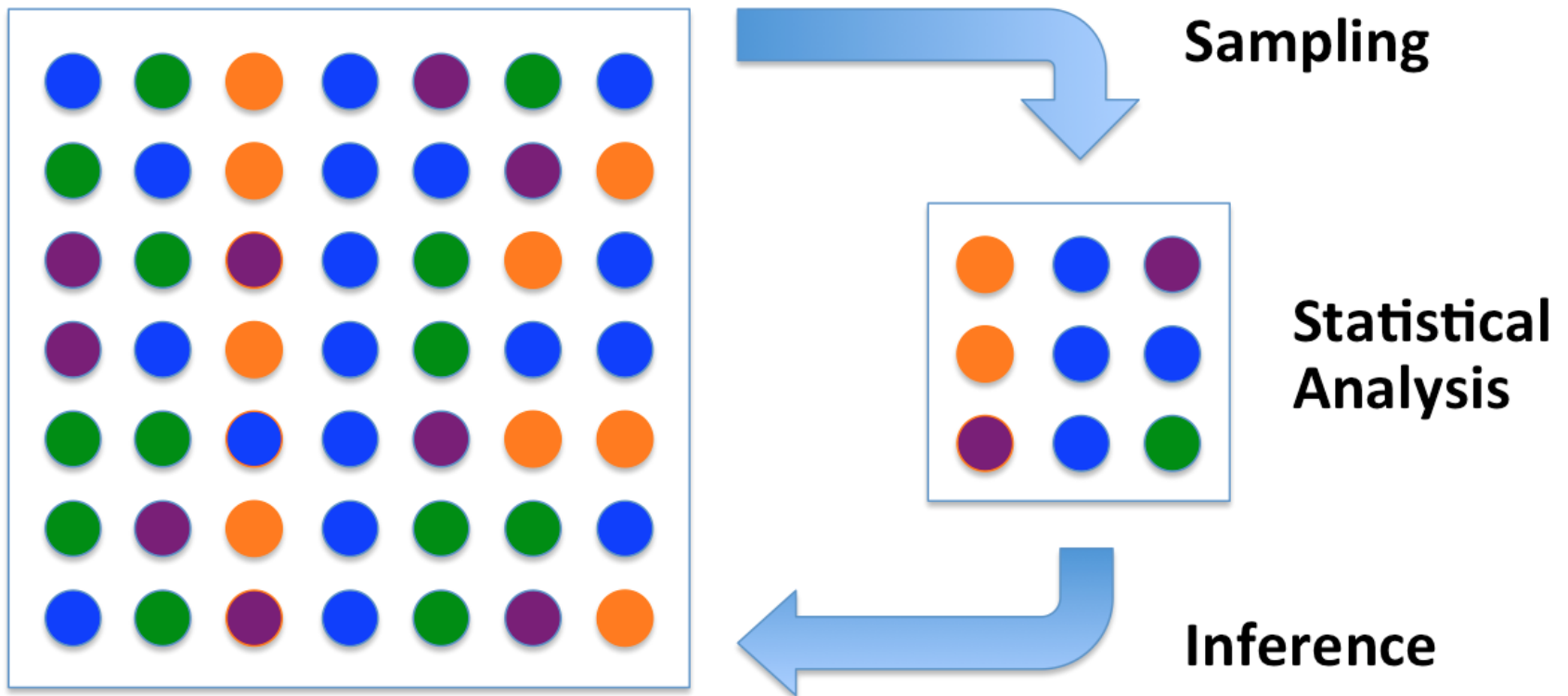
I risultati osservati sul campione interessano in quanto applicabili alla intera popolazione di pazienti (**inferenza statistica**).

<i>esito del trattamento</i>	<i>n° di casi*</i>	<i>frequenza relativa</i>
risposta	14	0.35
non risposta	26	0.65
<i>totale</i>	40	1.00

* frequenza assoluta



Sampling \neq Population



STIMA = VALUTAZIONE APPROSSIMATIVA

I risultati osservati sul campione interessano in quanto applicabili alla intera popolazione di pazienti (**inferenza statistica**).

<i>esito del trattamento</i>	<i>n° di casi*</i>	<i>frequenza relativa</i>
risposta	14	0.35
non risposta	26	0.65
<i>totale</i>	40	1.00

* frequenza assoluta

Al termine dell'esperimento, noi conosciamo esattamente lo stato degli individui che compongono il campione, ma possiamo soltanto **stimare** lo stato della popolazione da cui essi provengono.



ERRORE STANDARD DELLA STIMA

- La composizione del campione (in assenza di fonti di *bias*) è influenzata dal caso; per una misura del campione è influenzata dal *numero di campionamento*, di cui possiamo determinare i limiti.
- L'**errore standard** rappresenta un indice della variabilità (limiti probabili di oscillazione) della nostra misura.

$$\sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}$$

Stima della probabilità di risposta: $14/40 = 0.35$

Errore Standard (ES) della stima = 7.54



LIMITI DI CONFIDENZA

- Forniscono informazioni sulla precisione della stima con un livello di 'confidenza' prestabilito (tipicamente **95% ~ 2xES**).
- Sono interpretabili come la probabilità che l'intervallo comprenda l'effetto vero del trattamento.
- L'ampiezza dell'intervallo e quindi la precisione della stima, varia con la numerosità dello studio e con il livello di confidenza desiderato.



VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo qualitativo
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- del tipo “tempo a evento”
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI TENDENZA CENTRALE

definizione

vantaggi

svantaggi

MEDIA

somma dei
dati / numero
dei dati

adatta a
manipolazioni
matematiche

influenzata
dai valori
estremi

MEDIANA

livello al di
sotto del quale
→ metà dei dati

poco influen-
zata dai valori
estremi

non adatta a
manipolazioni
matematiche

MODA

valore che ricor-
re con maggior
frequenza

significato
facilmente
intuibile

possibilità di
bi-modalità o
tri-modalità



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI TENDENZA CENTRALE

definizione

vantaggi

svantaggi

MEDIA

somma dei
dati / numero
dei dati

adatta a
manipolazioni
matematiche

influenzata
dai valori
estremi

MEDIANA

livello al di
sotto del quale
→ metà dei dati

poco influen-
zata dai valori
estremi

non adatta a
manipolazioni
matematiche

MODA

valore che ricor-
re con maggior
frequenza

significato
facilmente
intuibile

possibilità di
bi-modalità o
tri-modalità



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI TENDENZA CENTRALE

definizione

vantaggi

svantaggi

MEDIA

somma dei
dati / numero
dei dati

adatta a
manipolazioni
matematiche

influenzata
dai valori
estremi

MEDIANA

livello al di
sotto del quale
→ metà dei dati

poco influen-
zata dai valori
estremi

non adatta a
manipolazioni
matematiche

MODA

**valore che ricor-
re con maggior
frequenza**

**significato
facilmente
intuibile**

**possibilità di
bi-modalità o
tri-modalità**



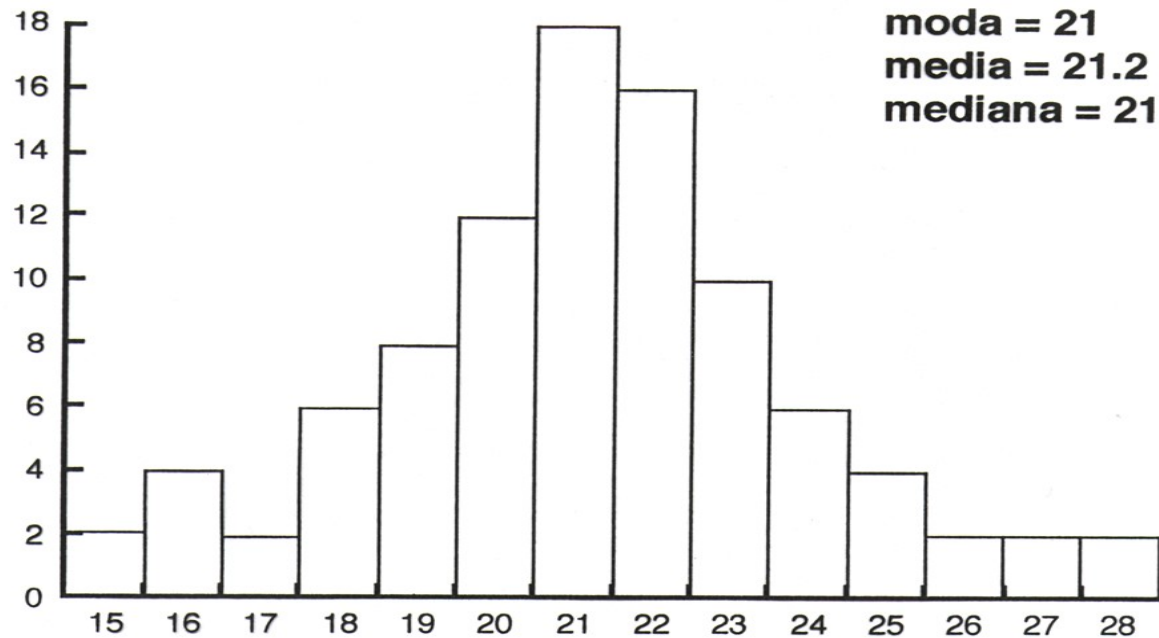
DISTRIBUZIONE DELLE FREQUENZE

<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>		<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>
15	2		22	16
16	4		23	10
17	2		24	6
18	6		25	4
19	8		26	2
20	12		27	2
21	18		28	2



DISTRIBUZIONE DELLE FREQUENZE

<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>	<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>
15	2	22	16
16	4	23	10
17	2	24	6
18	6	25	4
19	8	26	2
20	12	27	2
21	18	28	2



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI VARIAZIONE

definizione

vantaggi

svantaggi

DEVIAZIONE
STANDARD

misura della
distanza media
dalla media

adatta a
manipolazioni
statistiche

non per
distribuzioni
asimmetriche

RANGE

**valori più
basso e
più alto**

**comprende
tutti
i valori**

**influenzato
dai valori
estremi**

PERCENTILI

% di osserva-
zioni → sopra
un certo valore

OK per
distribuzioni
asimmetriche

non adatti a
manipolazioni
statistiche



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI VARIAZIONE

definizione

vantaggi

svantaggi

**DEVIAZIONE
STANDARD**

**misura della
distanza media
dalla media**

**adatta a
manipolazioni
statistiche**

**non per
distribuzioni
asimmetriche**

RANGE

**valori più
basso e
più alto**

**comprende
tutti
i valori**

**influenzato
dai valori
estremi**

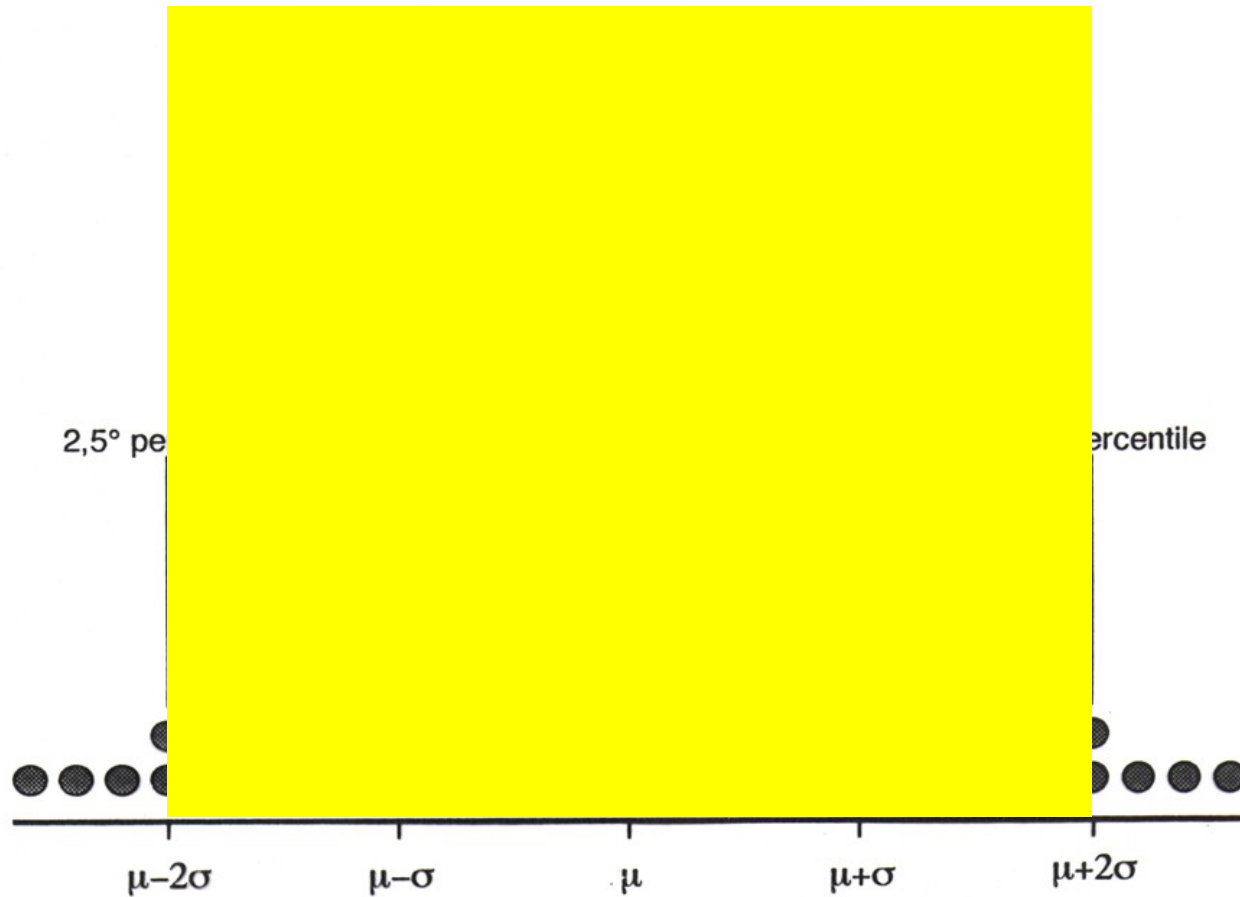
PERCENTILI

**% di osserva-
zioni → sopra
un certo valore**

**OK per
distribuzioni
asimmetriche**

**non adatti a
manipolazioni
statistiche**





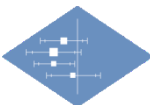
Quando le misurazioni appartengono a distribuzioni ragionevolmente simmetriche, il 95% di tali osservazioni cade entro 2 DS dalla media.



INDICI DI VARIAZIONE: DS vs. ESM

- La DS descrive la **variabilità di una misura.**
- L'ESM descrive **l'incertezza nella stima della media.**
 - ✓ esso è funzione sia della DS della popolazione sia della numerosità del campione.

$$\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}$$



Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis

Paul O'Connor, M.D., Jerry S. Wolinsky, M.D., Christian Confavreux, M.D.,
Giancarlo Comi, M.D., Ludwig Kappos, M.D., Tomas P. Olsson, M.D., Ph.D.,
Hadj Benzerdjeb, M.D., Philippe Truffinet, M.D., Lin Wang, Ph.D.,
Aaron Miller, M.D., and Mark S. Freedman, M.D., for the TEMSO Trial Group*

N Engl J Med 2011;365:1293-303.

Variable	Placebo (N=363)	Teriflunomide, 7 mg (N=366)	Teriflunomide, 14 mg (N=359)
MRI assessments			
Total lesion volume — ml	19.34±18.94	20.37±20.59	18.08±17.49
Gadolinium-enhancing lesions¶			
No. of patients (%)	137 (38.2)	127 (35.3)	125 (35.2)
No. of lesions on T ₁ -weighted images	1.66±3.55	1.50±3.96	1.81±5.17
Volume of hypointense lesions on T ₁ -weighted images — ml	3.26±3.64	3.35±3.96	2.91±3.25
Brain parenchymal fraction	0.76±0.02	0.76±0.02	0.76±0.02

* Data are presented for the randomized population. All baseline characteristics were well matched among the three groups (P>0.05). MS denotes multiple sclerosis.

VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI VARIAZIONE

definizione

vantaggi

svantaggi

DEVIAZIONE
STANDARD

misura della
distanza media
dalla media

adatta a
manipolazioni
statistiche

non per
distribuzioni
asimmetriche

RANGE

valori più
basso e
più alto

comprende
tutti
i valori

influenzato
dai valori
estremi

PERCENTILI

% di osserva-
zioni → sopra
un certo valore

OK per
distribuzioni
asimmetriche

non adatti a
manipolazioni
statistiche



Punteggio	Frequenza	Freq. relativa %	Freq. cumulata
0	1	4,2%	4,2%
2	2	8,3%	12,5%
4	1	4,2%	16,7%
5	1	4,2%	20,8%
7	1	4,2%	25,0%
9	1	4,2%	29,2%
10	1	4,2%	33,3%
11	1	4,2%	37,5%
12	2	8,3%	45,8%
13	1	4,2%	50,0%
14	1	4,2%	54,2%
16	1	4,2%	58,3%
19	1	4,2%	62,5%
21	4	16,7%	79,2%
22	1	4,2%	83,3%
24	1	4,2%	87,5%
25	1	4,2%	91,7%
26	1	4,2%	95,8%
29	1	4,2%	100,0%

= Q1

=Q2

=Q3

=Q4

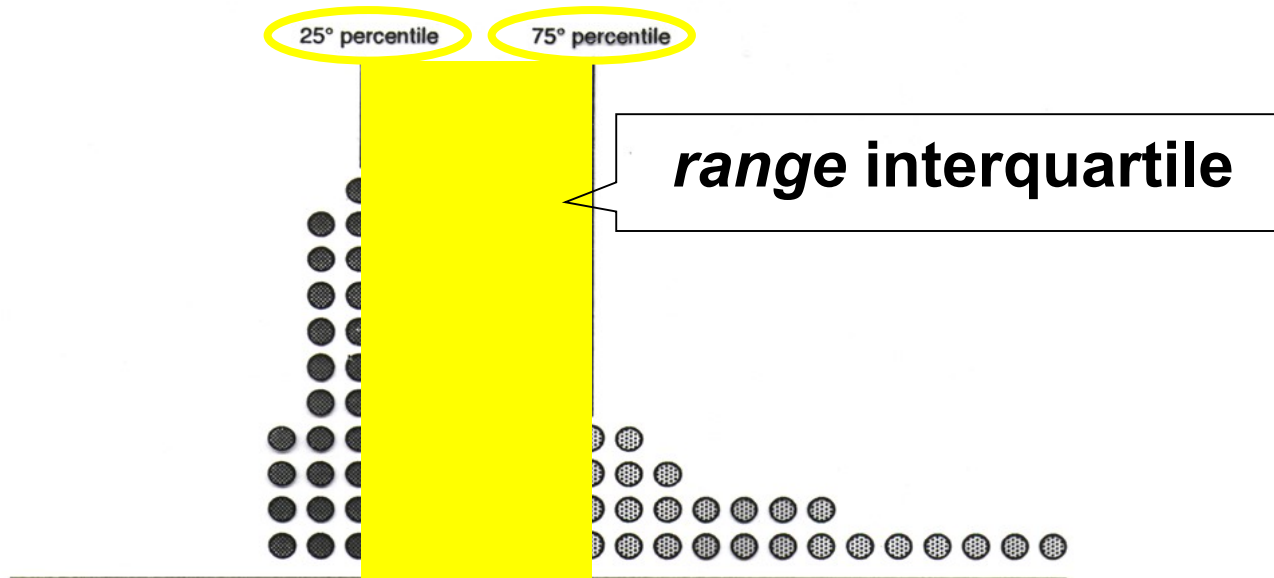
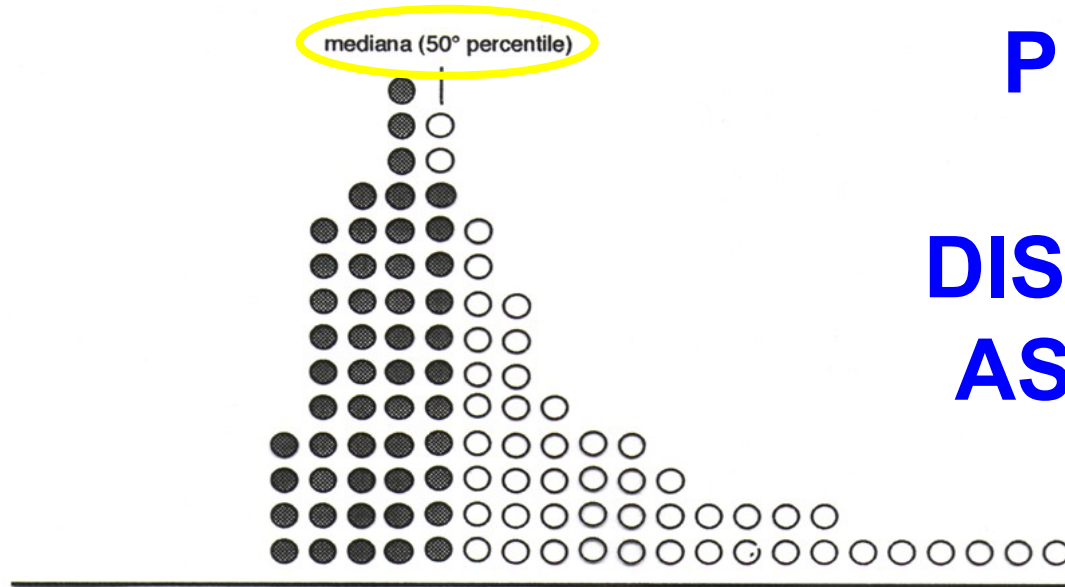
Primo quartile: si trova esattamente sul valore 7, dato che la percentuale cumulata corrispondente a tale punto è 25,0%

Secondo quartile: si trova esattamente sul valore 13, dato che la percentuale cumulata corrispondente a tale punto è 50,0%. Coincide sempre con la mediana

Terzo quartile: si trova all'incirca sul valore 21, dato che la percentuale cumulata corrispondente a tale punto è 79,2% (75,0%)

Quarto quartile: si trova sempre sull'ultimo valore, in questo caso è 29, dato che la percentuale cumulata corrispondente a tale punto è 100%

PERCENTILI DI UNA DISTRIBUZIONE ASIMMETRICA



VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo qualitativo
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- di tipo quantitativo
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- del tipo “**tempo a evento**”
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

VARIABILE “TEMPO A EVENTO”

- Apparentemente assimilabile a una variabile di tipo quantitativo (intervallare).
- Ma il verificarsi o meno di un evento la rende assimilabile a una variabile di tipo qualitativo (nominale)
- In alcuni soggetti inoltre l'evento di interesse potrebbe non essersi ancora verificato al momento della analisi
- Tali risultati vengono quindi meglio rappresentati come stima della funzione di sopravvivenza:
 - **probabilità di sopravvivere oltre un determinato tempo, misurato dalla data di inizio dell'osservazione.**

Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial

Gregory G. Schwartz, MD, PhD,^{a,q} Laurence Bessac, MD,^{b,c} Lisa G. Berdan, PA, MHS,^d Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^e Vera Bittner, MD,^f Rafael Diaz, MD,^g Shaun G. Goodman, MD, MSc,^h Corinne Hanotin, MD,^{b,c} Robert A. Harrington, MD,ⁱ J. Wouter Jukema, MD, PhD,^j Kenneth W. Mahaffey, MD,ⁱ Angèle Moryusef, MD,^{b,c} Robert Pordy, MD,^k Matthew T. Roe, MD, MPH,^d Tyrus Rorick, RN,^d William J. Sasiela, PhD,^k Cheerag Shirodaria, MBBS,^l Michael Szarek, PhD,^m Jean-François Tamby, MD,^{b,c} Pierluigi Tricoci, MD,^d Harvey White, MBBS, DSc,ⁿ Andreas Zeiher, MD,^o and Philippe Gabriel Steg, MD^{p,q}

(Am Heart J 2014;168:682-689.e1.)

Study outcomes

The primary efficacy measure is the time to first occurrence of coronary heart disease death, major nonfatal coronary event (myocardial infarction or hospitalization for unstable angina), or ischemic stroke.

Association Between Use of Interferon Beta and Progression of Disability in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Afsaneh Shirani, MD

Yinshan Zhao, PhD

Mohammad Ehsanul Karim, MSc

Charity Evans, PhD

Elaine Kingwell, PhD

Mia L. van der Kop, MSc

Joel Oger, MD, FRCPC

Paul Gustafson, PhD

John Petkau, PhD

Helen Tremlett, PhD

JAMA. 2012;308(3):247-256

Outcome

The main outcome measure was time from baseline to a confirmed and sustained EDSS score of 6, considered irreversible disability when all subsequent EDSS scores were 6 or higher, with at least 1 measurement more than 150 days later.

STIMA DELLA FUNZIONE DI SOPRAVVIVENZA (Kaplan-Meier)

- **Stima della probabilità di sopravvivere in corrispondenza di ciascuno dei tempi in cui si verifica almeno un evento.**
- **Si assume che l'esperienza dei pazienti "usciti vivi" o "persi di vista" sia simile a quella dei pazienti rimasti sotto osservazione sino al momento in cui si è verificato l'evento.**
- **La sopravvivenza cumulativa si ottiene moltiplicando tra loro le probabilità così ottenute.**

Analisi della sopravvivenza in sperimentazioni cliniche controllate e nelle osservazioni pianificate

E. Marubini - M.G. Valsecchi

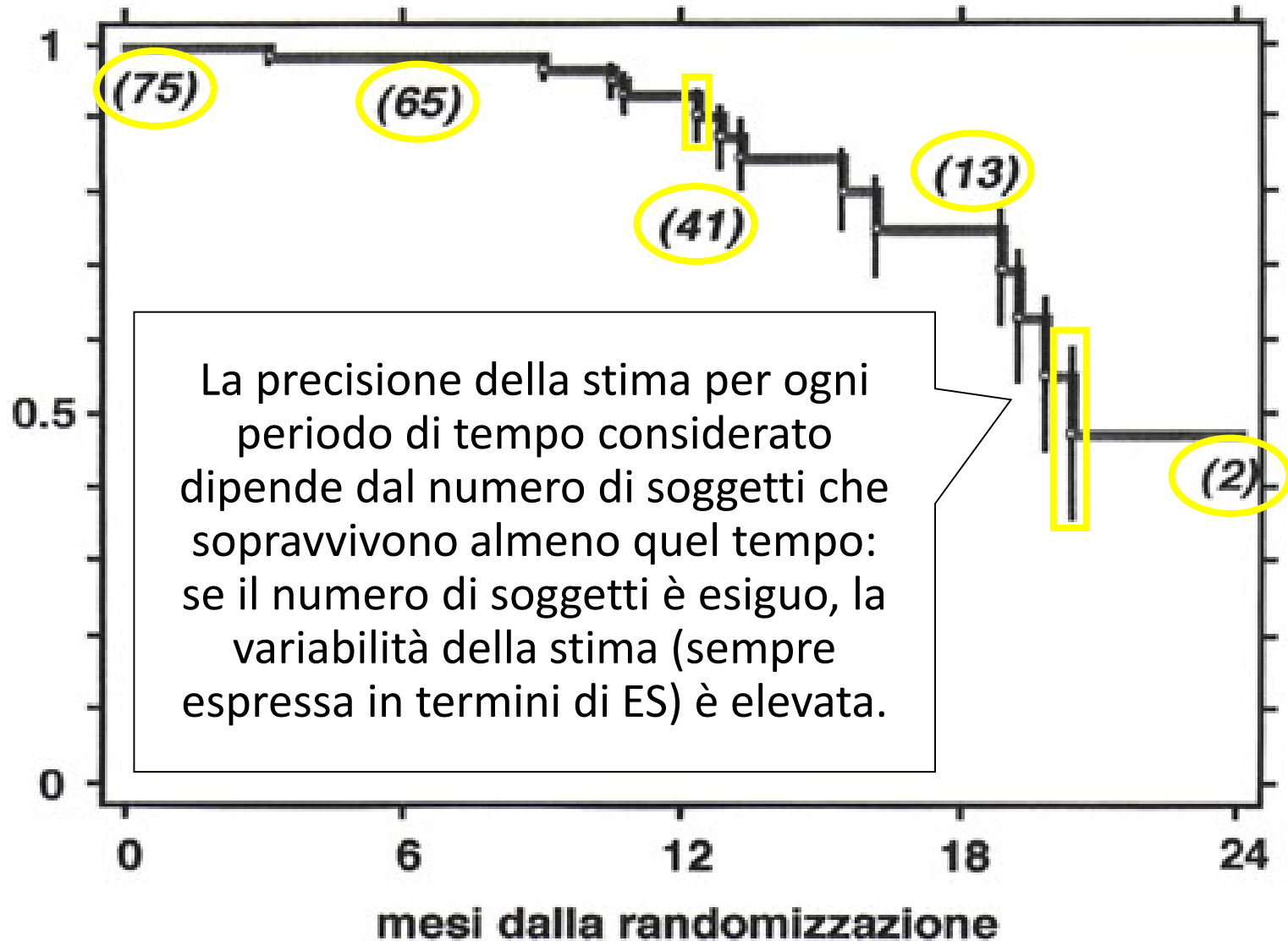
A cura del «Centro Zambon»
dell'Università di MilanoDALL'ISTITUTO DI STATISTICA MEDICA E BIOMETRIA
DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Tempi di risposta $t_{(j)}$	Tempi troncati* t^*	N° soggetti esposti a rischio n_j	N° eventi terminali d_j	Rischio istantaneo di "morte" $\hat{\lambda}(t_{(j)})$	Probabilità cumulativa di sopravvivere $t_{(j)}$ \hat{P}_j
9		20	1	$1/20 = .050$	$(1 - 1/20) \times 1 = .9500$
13		19	1	$1/19 = .053$	$(1 - 1/19) \times .9500 = .8996$
20		18	1	$1/18 = .055$	$(1 - 1/18) \times .8996 = .8501$
26		17	1	$1/17 = .059$	$(1 - 1/17) \times .8501 = .7999$
27		16	1	$1/16 = .062$	$(1 - 1/16) \times .7999 = .7503$
28		15	1	$1/15 = .067$	$(1 - 1/15) \times .7503 = .7000$
30		14	1	$1/14 = .071$	$(1 - 1/14) \times .7000 = .6503$
32		13	2	$2/13 = .154$	$(1 - 2/13) \times .6503 = .5502$
75		11	1	$1/11 = .091$	$(1 - 1/11) \times .5502 = .5001$
79		10	1	$1/10 = .100$	$(1 - 1/10) \times .5001 = .4501$
91		9	1	$1/9 = .111$	$(1 - 1/9) \times .4501 = .4001$
	177*	8	0	$0/8 = .0$	$(1 - 0/8) \times .4001 = .4001$
193		7	1	$1/7 = .143$	$(1 - 1/7) \times .4001 = .3429$
541		6	1	$1/6 = .167$	$(1 - 1/6) \times .3429 = .2856$
1129		5	1	$1/5 = .200$	$(1 - 1/5) \times .2856 = .2285$
	1499*	4	0	$0/4 = .0$	$(1 - 0/4) \times .2285 = .2285$
1585		3	1	$1/3 = .333$	$(1 - 1/3) \times .2285 = .1524$

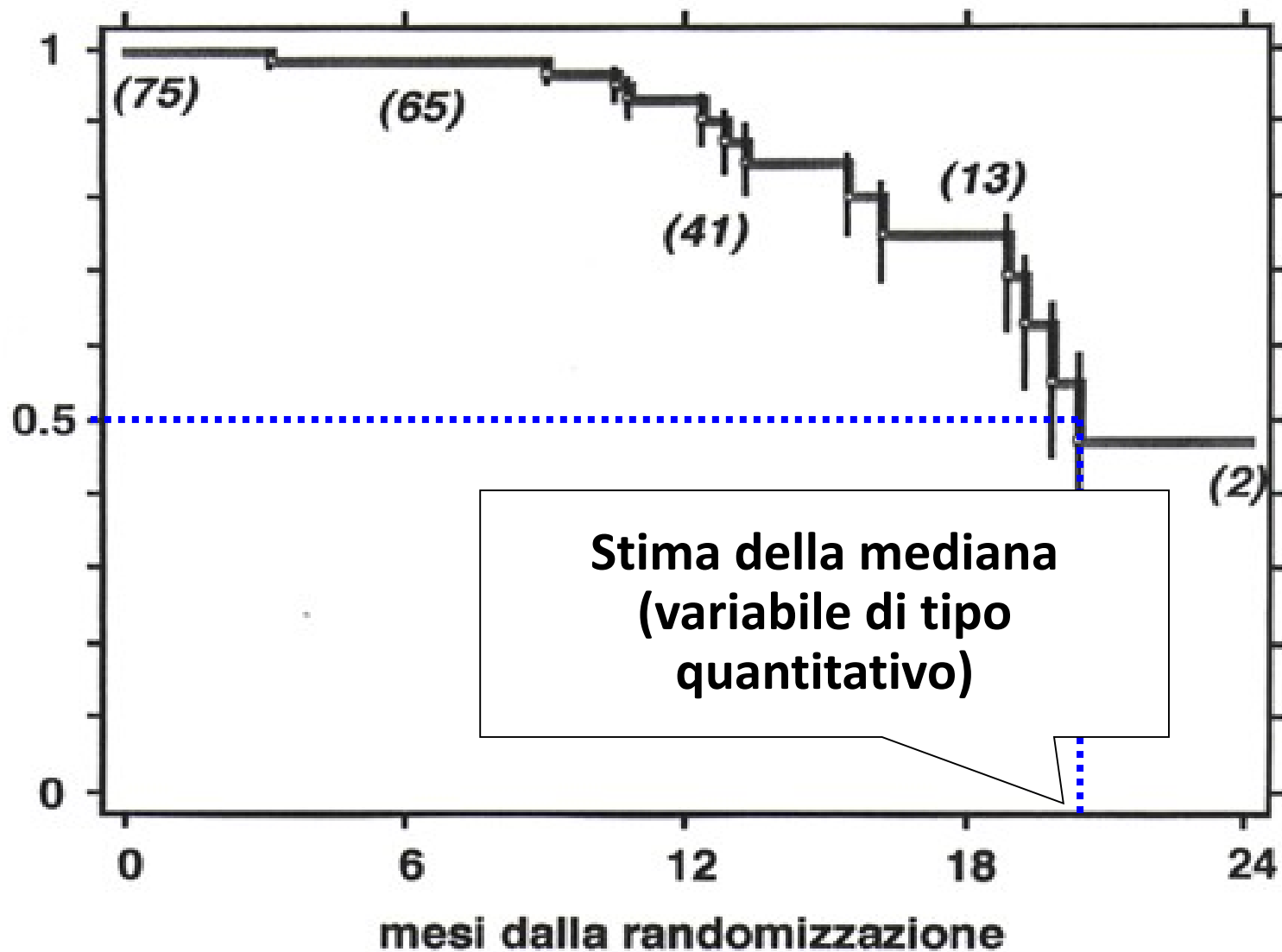
TABELLA 10.

Calcolo secondo Kaplan e Meier della curva di sopravvivenza del rene trapiantato nei pazienti di tabella 6.

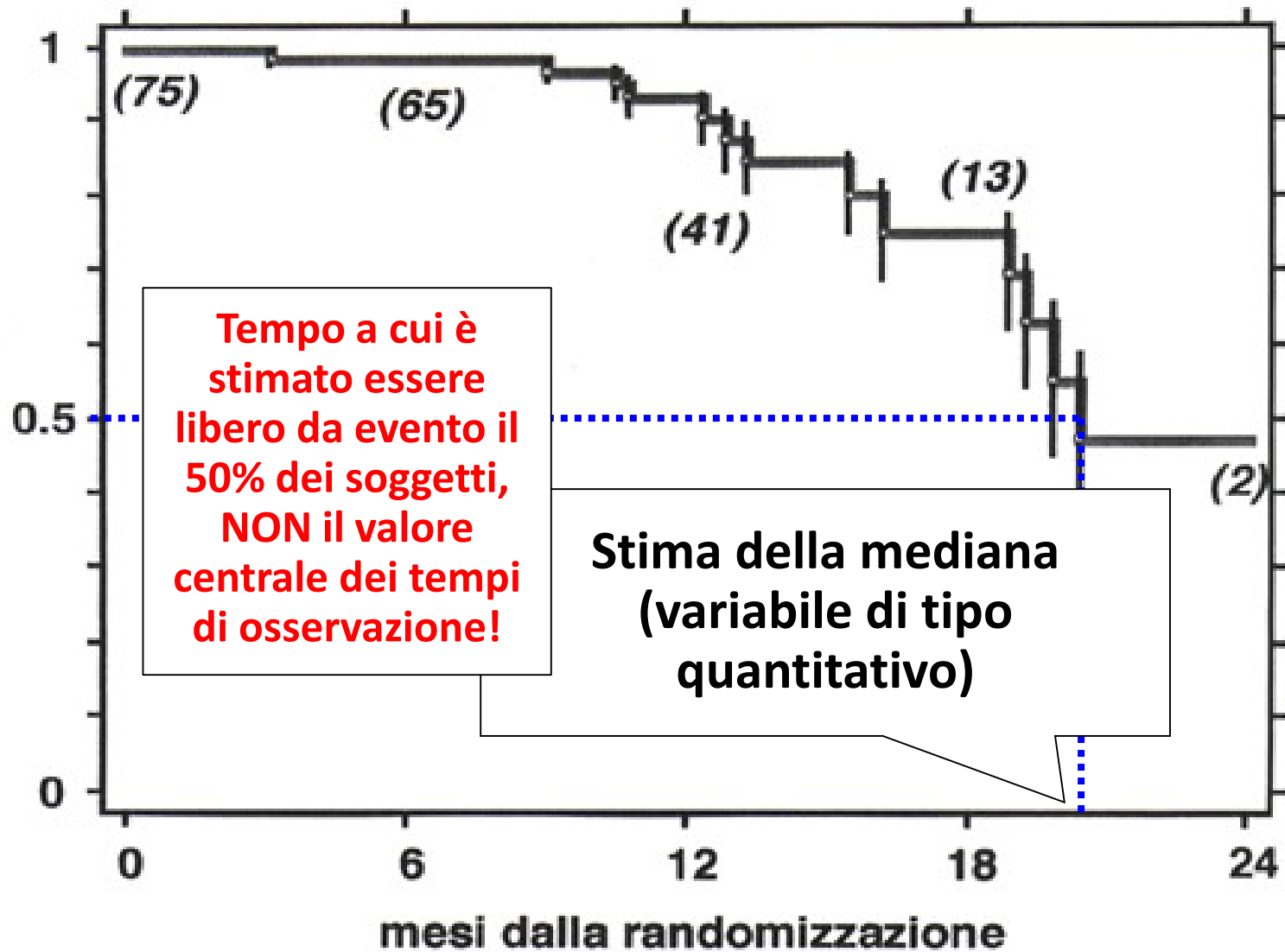
CURVA DI SOPRAVVIVENZA



CURVA DI SOPRAVVIVENZA



CURVA DI SOPRAVVIVENZA



**Analisi
della sopravvivenza
in sperimentazioni
cliniche controllate
e nelle osservazioni
pianificate**

E. Marubini - M.G. Valsecchi

**A cura del «Centro Zambon»
dell'Università di Milano**

DALL'ISTITUTO DI STATISTICA MEDICA E BIOMETRIA
DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Tempi di risposta $t_{(j)}$	Tempi troncati* t^*	N° soggetti esposti a rischio n_j	N° eventi terminali d_j	Rischio istantaneo di "morte" $\hat{\lambda}(t_{(j)})$	Probabilità cumulativa di sopravvivere $t_{(j)}$ \hat{P}_j
9		20	1	1/20 = .050	$(1 - 1/20) \times 1 = .9500$
13		19	1	1/19 = .053	$(1 - 1/19) \times .9500 = .8996$
20		18	1	1/18 = .055	$(1 - 1/18) \times .8996 = .8501$
26		17	1	1/17 = .059	$(1 - 1/17) \times .8501 = .7999$
27		16	1	1/16 = .062	$(1 - 1/16) \times .7999 = .7503$
28		15	1	1/15 = .067	$(1 - 1/15) \times .7503 = .7000$
30		14	1	1/14 = .071	$(1 - 1/14) \times .7000 = .6503$
32		13	2	2/13 = .154	$(1 - 2/13) \times .6503 = .5502$
79		10	1	1/10 = .100	$(1 - 1/10) \times .5001 = .4501$
91		9	1	1/9 = .111	$(1 - 1/9) \times .4501 = .4001$
	177*	8	0	0/8 = .0	$(1 - 0/8) \times .4001 = .4001$
193		7	1	1/7 = .143	$(1 - 1/7) \times .4001 = .3429$
541		6	1	1/6 = .167	$(1 - 1/6) \times .3429 = .2856$
1129		5	1	1/5 = .200	$(1 - 1/5) \times .2856 = .2285$
	1499*	4	0	0/4 = .0	$(1 - 0/4) \times .2285 = .2285$
1585		3	1	1/3 = .333	$(1 - 1/3) \times .2285 = .1524$

TABELLA 10.

Calcolo secondo Kaplan e Meier della curva di sopravvivenza del rene trapiantato nei pazienti di tabella 6.

VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial

Eli M. Roth ^{a,*}, Marja-Riitta Taskinen ^b, Henry N. Ginsberg ^c, John J.P. Kastelein ^d, Helen M. Colhoun ^e, Jennifer G. Robinson ^f, Laurence Merlet ^g, Robert Pordy ^h, Marie T. Baccara-Dinet ⁱ

[International Journal of Cardiology 176 \(2014\) 55–61](#)

2.3. Endpoints and assessments

The primary endpoint was the percent change from baseline in [REDACTED] at 24 weeks with alirocumab compared with ezetimibe.

2.4. Statistical analyses

A sample size of 45 patients per treatment arm was calculated to have 95% power to detect a [REDACTED] between alirocumab and ezetimibe of 20% in LDL-C percent change from baseline to week 24 using a 2-sided *t*-test with 5% significance, assuming a common standard deviation (SD) of 25% based on a previous alirocumab trial [1] and with an expected rate of exclusion of 5%.

Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: Results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial

Eli M. Roth ^{a,*}, Marja-Riitta Taskinen ^b, Henry N. Ginsberg ^c, John J.P. Kastelein ^d, Helen M. Colhoun ^e, Jennifer G. Robinson ^f, Laurence Merlet ^g, Robert Pordy ^h, Marie T. Baccara-Dinet ⁱ

International Journal of Cardiology 176 (2014) 55–61

Table 2

Percent change in LDL-C from baseline to week 24 (ITT and on-treatment analysis).

LDL-C	Alirocumab 75 mg Q2W	Ezetimibe 10 mg	Alirocumab versus ezetimibe		
			LS mean difference (SE) %	95% CI	p-Value
ITT	N = 52	N = 51			
LS mean (SE) change from baseline (%)	−47.2 (3.0)	−15.6 (3.1)	−31.6 (4.3)	−40.2 to −23.0	<0.0001 ^a
On-treatment ^b	N = 51	N = 50			
Baseline LDL-C, mean (SD), mg/dL	141.1 (27.4)	137.5 (24.1)			
Min:max	77:207	73:186			
LS mean (SE) change from baseline (%)	−54.1 (2.0)	−17.2 (2.0)	−36.9 (2.9)	−42.7 to −31.2	<0.0001 ^c

CI = confidence intervals; ITT = intent-to-treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; and SE = standard error.

VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo “**tempo a evento**”
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Risks, Rates and Odds

- **Risk** (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - Risk Ratio = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- **Rate** (based on events per person-time = *incidence rate*)
 - Rate Ratio = ratio of 2 incidence rates = *Relative Rate*
- **Odds** (the number of events divided by the number of non events)
 - Odds Ratio = ratio of 2 odds

INCIDENZA CUMULATIVA (IC)



Probabilità (rischio) di sviluppare la malattia in uno specifico periodo di tempo t

- assume follow-up completo
- è una proporzione perciò può assumere valori da 0 ad 1
- deve riferirsi ad uno specifico periodo di tempo

$$IC = \frac{\text{N}^\circ \text{ di persone che ammalano} \\ \text{tra il } t_0 \text{ e } t_1}{\text{N}^\circ \text{ di persone non malate} \\ \text{all'inizio del periodo } t_0}$$

Es. 5 si ammalano / 10 inizialmente non malati = 0.5

Risks, Rates and Odds

- ***Risk*** (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - **Risk Ratio** = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- *Rate* (based on events per person-time = *incidence rate*)
 - Rate Ratio = ratio of 2 incidence rates = *Relative Rate*
- *Odds* (the number of events divided by the number of non events)
 - Odds Ratio = ratio of 2 odds

Rischio Relativo

$\text{incidenza}^{\text{sperim}}$

$\text{incidenza}^{\text{contr}}$

RRR (RRI) e RR sono misure complementari:

RR 0.40 → RRR 60%

RR 1.20 → RRI 20%

MISURE ASSOLUTE DI RISCHIO e BENEFICIO (1)

- **Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)**
- **Incremento Assoluto del Rischio (ARI)**
 - Differenza aritmetica tra $\text{incid}^{\text{sperim}}$ e $\text{incid}^{\text{control}}$ (“Risk Difference”)
 - Riduzione / Incremento assoluto di evento nel gruppo dei pazienti
 - nei quali è presente il fattore di rischio
 - trattati con il trattamento sperimentale

MISURE ASSOLUTE DI RISCHIO e BENEFICIO (1)

- **Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)**
- **Incremento Assoluto del Rischio (ARI)**
 - Differenza aritmetica tra $\text{incid}^{\text{sperim}}$ e $\text{incid}^{\text{control}}$ (“Risk Difference”)
 - Riduzione / Incremento assoluto di evento nel gruppo dei pazienti
 - nei quali è presente il fattore di rischio
 - trattati con il trattamento sperimentale
 - **Tendono a sottostimare l’entità del rischio o del beneficio (in caso di bassa $\text{incid}^{\text{control}}$)**

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
 Gérald Luc, M.D., Maurizio Aversa, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
 Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
 Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
 for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*
 N Engl J Med 2015;372:1489-99.

Table 3. Adverse Events of Interest: Safety Analysis.

Event	Alirocumab (N = 1550)	Placebo (N = 788)	P Value†
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
			0.006
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	7 (0.5)	4 (0.5)	0.17
Ophthalmologic events			0.65

Relative effect:
 RR 1.86 (95%CI, 1.18 to 2.92)

Absolute effect:
 2 higher / 100 treated (95%CI, 1 to 6 higher)

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
 Gérald Luc, M.D., Maurizio Aversa, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
 Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
 Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
 for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*
 N Engl J Med 2015;372:1489-99.

Table 3. Adverse Events of Interest: Safety Analysis.

Event	Alirocumab (N = 1550)	Placebo (N = 788)	P Value†
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
¶			0.17
Ophthalmologic event — no. of patients (%)		15 (1.9)	0.65

Relative effect:
 RR 2.29 (95%CI, 0.78 to 6.74)

Absolute effect:
 1 higher / 100 treated (95%CI, 0 lower to 3 higher)

Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events

Jennifer G. Robinson, M.D., M.P.H., Michel Farnier, M.D., Ph.D., Michel Krempf, M.D., Jean Bergeron, M.D.,
 Gérald Luc, M.D., Maurizio Averna, M.D., Erik S. Stroes, M.D., Ph.D., Gisle Langslet, M.D.,
 Frederick J. Raal, M.D., Ph.D., Mahfouz El Shahawy, M.D., Michael J. Koren, M.D., Norman E. Lepor, M.D.,
 Christelle Lorenzato, M.Sc., Robert Pordy, M.D., Umesh Chaudhari, M.D., and John J.P. Kastelein, M.D., Ph.D.,
 for the ODYSSEY LONG TERM Investigators*
 N Engl J Med 2015;372:1489-99.

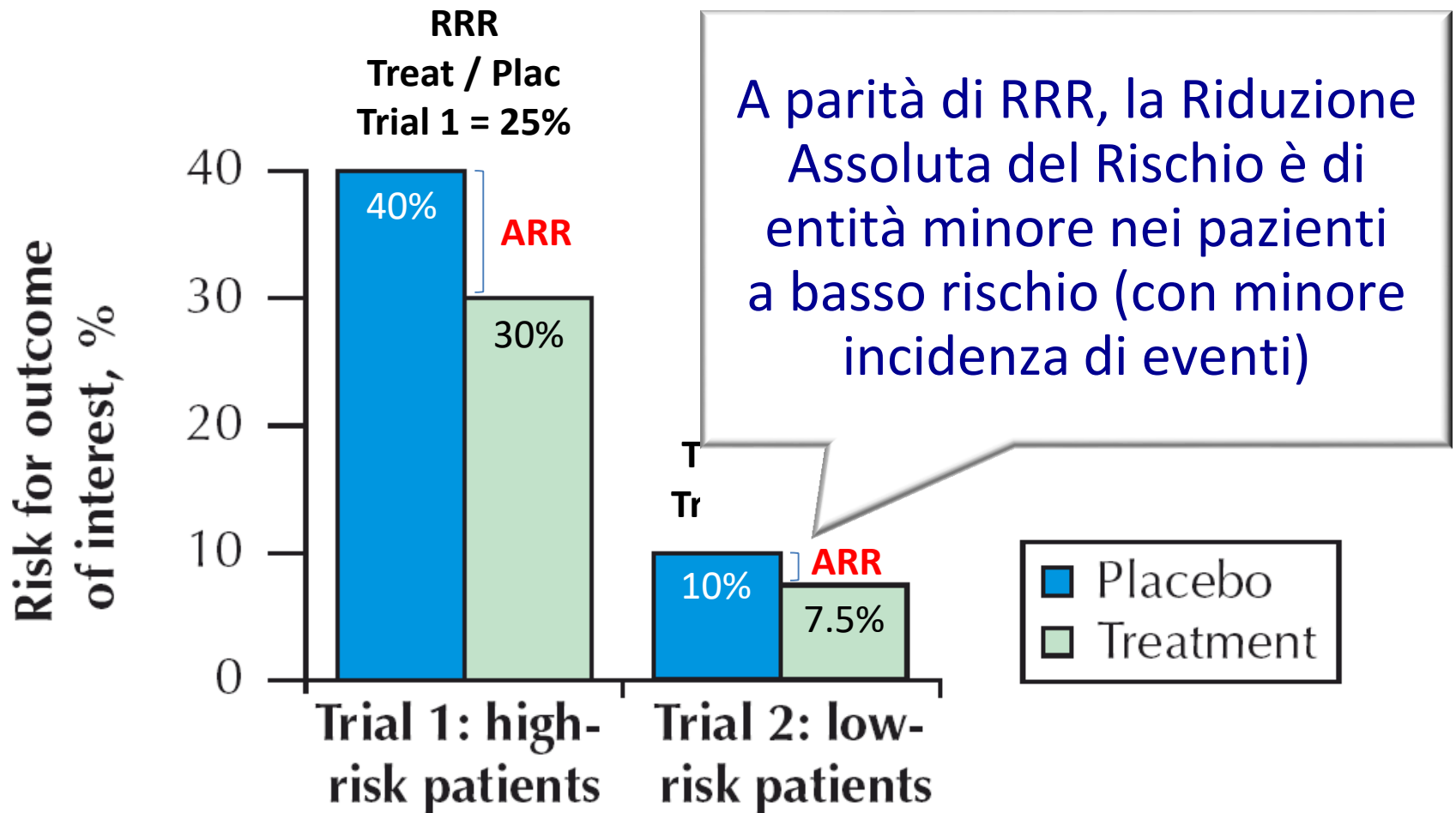
Table 3. Adverse Events of Interest: Safety Analysis.

Event	Alirocumab (N = 1550)	Placebo (N = 788)	P Value†
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis‡	27 (1.7)	26 (3.3)	0.02
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)	0.17
			0.65

Relative effect:
 RR 1.52 (95%CI, 0.85 to 2.72)

Absolute effect:
 1 higher / 100 treated (95%CI, 0 lower to 3 higher)

Riduzione Relativa del Rischio (RRR) Vs Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)

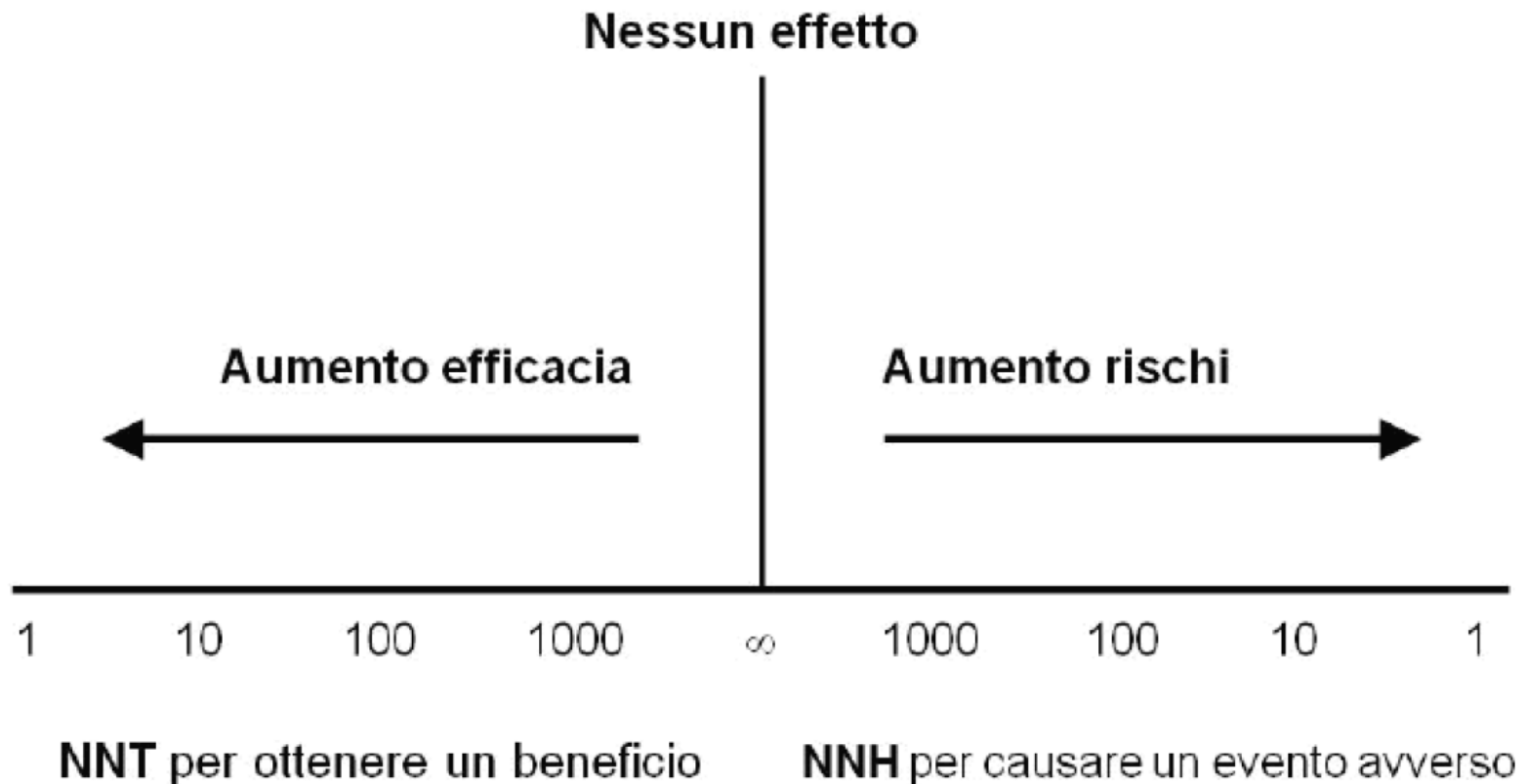


MISURE ASSOLUTE DI RISCHIO e BENEFICIO (2)

- **Number Needed to Treat (NNT) = $1/ARR$**
 - Numero di pazienti da trattare per ottenere 1 beneficio terapeutico*
 - Al diminuire del NNT aumenta l'efficacia del trattamento
- **Number Needed to Harm (NNH) = $1/ARI$**
 - Numero di pazienti da trattare per osservare 1 effetto avverso del trattamento*
 - All'aumentare del NNH e aumenta la sicurezza del trattamento

** rispetto al braccio di controllo*

- L'**NNT ideale è 1**, ovvero il riscontro di un successo per ogni paziente trattato
- Il **NNH ideale tende all'infinito** (assenza di eventi avversi)



Risks, Rates and Odds

- *Risk* (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - Risk Ratio = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- ***Rate*** (based on events per person-time = *incidence rate*)
 - Rate Ratio = ratio of 2 incidence rates = *Relative Rate*
- *Odds* (the number of events divided by the number of non events)
 - Odds Ratio = ratio of 2 odds

Incidence Rate

Incidence rate or person-time rate:

- is a measure of incidence that incorporates time directly into the denominator;
- describes how quickly disease occurs in a population

*Number of new cases of disease or injury
during specified period*

*Time each person was observed, totaled
for all persons*

Risks, Rates and Odds

- *Risk* (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - Risk Ratio = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- ***Rate*** (based on events per person-time = *incidence rate*)
 - **Rate Ratio** = ratio of 2 incidence rates = ***Relative Rate***
- *Odds* (the number of events divided by the number of non events)
 - Odds Ratio = ratio of 2 odds

Incidence Rate

Incidence rate or person-time rate:

- is a measure of incidence that incorporates time directly into the denominator;
- describes how quickly disease occurs in a population

Annualized relapse rate is often included as an outcome measure for clinical trials because it is easy to quantify, and prevention of relapses benefits patients immediately

Multiple Sclerosis International
Volume 2014, Article ID 262350,

Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis

**Aaron E Miller¹, Paul O'Connor², Jerry S Wolinsky³,
Christian Confavreux⁴, Ludwig Kappos⁵, Tomas P Olsson⁶,
Philippe Truffinet⁷, Lin Wang⁸, Laura D'Castro⁹,
Giancarlo Comi¹⁰ and Mark S Freedman¹¹ for the Teriflunomide
Multiple Sclerosis Trial Group**

Multiple Sclerosis Journal 18(11) 1625–1632 © The Author(s) 2012

Study evaluations

The primary objective of TEMSSO was to determine the effect of teriflunomide on ARR, defined as the number of confirmed relapses per patient-year

Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes

R. Ritzel¹, R. Roussel^{2,3,4}, G. B. Bolli⁵, L. Vinet⁶, C. Brulle-Wohlhueter⁷, S. Glezer⁷ & H. Yki-Järvinen⁸

Diabetes, Obesity and Metabolism 2015.

Aims: To conduct a patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies, which compared the efficacy and safety of new insulin glargine 300 U/ml (Gla-300) with insulin glargine 100 U/ml (Gla-100) in people with type 2 diabetes (T2DM) on basal and mealtime insulin, basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs, or no prior insulin, respectively.

Methods: The EDITION studies were multicentre, randomized, open-label, parallel-group, phase IIIa studies, with similar designs and endpoints. A patient-level meta-analysis of the studies enabled these endpoints to be examined over 6 months in a large population with T2DM (Gla-300, n = 1247; Gla-100, n = 1249).

Results: No significant study-by-treatment interactions across studies were found, enabling them to be pooled. The mean change in glycated haemoglobin was comparable for Gla-300 and Gla-100 [each -1.02 (standard error 0.03)%; least squares (LS) mean difference 0.00 (95% confidence interval (CI) -0.08 to 0.07)%]. Annualized rates of confirmed (≤ 3.9 mmol/l) or severe hypoglycaemia were lower with Gla-300 than with Gla-100 during the night. Consistent reductions were observed in percentage of participants with ≥ 1 hypoglycaemic event. Severe hypoglycaemia at any time (24 h) was rare (Gla-300: 2.3%; Gla-100: 2.6%). Weight gain was low (< 1 kg) in both groups, with less gain with Gla-300 [LS mean difference -0.28 kg (95% CI -0.55 to -0.01); $p = 0.039$]. Both treatments were well tolerated, with similar rates of adverse events.

Conclusion: Gla-300 provides comparable glycaemic control to Gla-100 in a large population with a broad clinical spectrum of T2DM, with consistently less hypoglycaemia at any time of day and less nocturnal hypoglycaemia.

Keywords: basal insulin, insulin glargine, insulin therapy

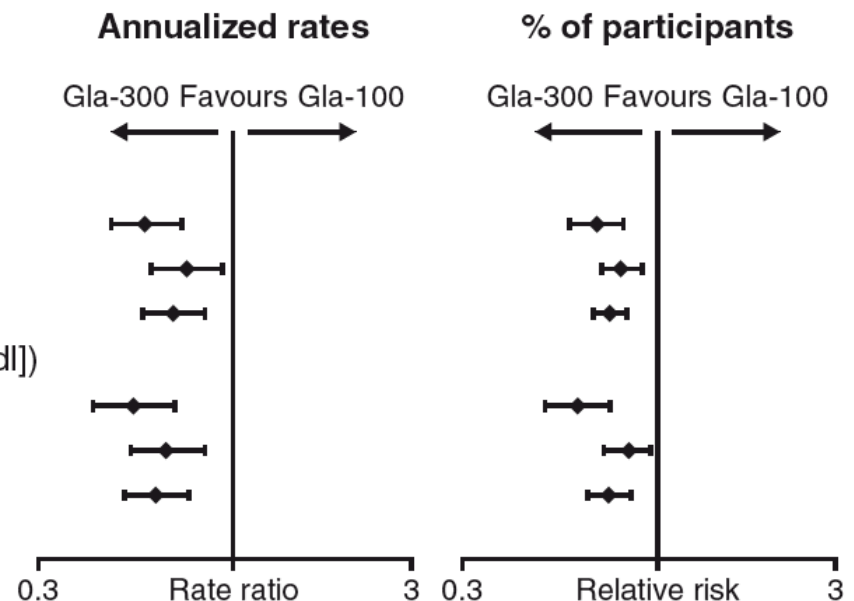
Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes

R. Ritzel¹, R. Roussel^{2,3,4}, G. B. Bolli⁵, L. Vinet⁶, C. Brulle-Wohlhueter⁷, S. Glezer⁷ & H. Yki-Järvinen⁸
Diabetes, Obesity and Metabolism 2015.

Annualized rates and percentage of participants with ≥ 1 hypoglycaemic event during the night

B

	Annualized rates		% of participants	
	Rate ratio	95% CI	Relative risk	95% CI
Confirmed (≤ 3.9 mmol/l [≤ 70 mg/dl]) or severe hypoglycaemia				
BL to W8	0.58	0.47 to 0.73	0.69	0.58 to 0.81
W9 to M6	0.75	0.60 to 0.94	0.80	0.71 to 0.91
BL to M6	0.69	0.57 to 0.84	0.75	0.68 to 0.83
Documented symptomatic hypoglycaemia (≤ 3.9 mmol/l [≤ 70 mg/dl])				
BL to W8	0.54	0.42 to 0.70	0.61	0.50 to 0.75
W9 to M6	0.66	0.53 to 0.84	0.84	0.72 to 0.97
BL to M6	0.62	0.51 to 0.76	0.75	0.66 to 0.85



Risks, Rates and Odds

- **Risk** (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - **Risk Ratio** = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- **Rate** (incidence per person-time = *incidence rate*)
 - **Rate Ratio** = ratio of 2 incidence rates = *Relative Rate*
- **Odds** (odds of event occurrence = *odds*)
 - **Odds Ratio** = ratio of 2 odds

How different the long term probability of the event is...

The more reliable measure of event occurrence (by time)...

Risks, Rates and Odds

- *Risk* (proportion of persons with disease =

Odds Ratios are used to compare the occurrence of the outcome of interest (e.g. disease or unfavourable event), given exposure to the variable of interest (e.g. health characteristic, or intervention).

Most commonly used in **case-control studies**

- **Odds** (the number of events divided by the number of non events)
 - Odds Ratio = ratio of 2 odds

Risks, Rates and Odds

- *Risk* (proportion of persons with disease = *cumulative incidence*)
 - Risk Ratio = ratio of 2 cumulative incidence estimates = *Relative Risk*
- *Rate* (based on events per person-time = *incidence rate*)
 - Rate Ratio = ratio of 2 incidence rates = *Relative Rate*
- **Odds** (the number of events divided by the number of non events)
 - **Odds Ratio** = ratio of 2 odds

Rischio Relativo

$$\frac{\text{incidenza}^{\text{sperim}}}{\text{incidenza}^{\text{contr}}}$$

Odds Ratio

$$\frac{\text{odds}^{\text{sperim}}}{\text{odds}^{\text{contr}}}$$

	Malati		
	Sì	No	
Test positivo	VP	FP	Positivi
Test negativo	FN	VN	Negativi
	Malati	Sani	Totale

Sensibilità = Capacità del test di individuare i pazienti con malattia; % persone malate positive al test

$$\text{Sensibilità} = \text{VP} / \text{Malati}$$

Specificità = Capacità del test di individuare i pazienti senza malattia; % delle persone sane negative al test

$$\text{Specificità} = \text{VN} / \text{Sani}$$

	Malati		
	Sì	No	
Test positivo	VP	FP	Positivi
Test negativo	FN	VN	Negativi
	Malati	Sani	Totale

Valore predittivo positivo=% di malati tra i pazienti positivi

$$VP+ = VP / \text{Positivi}$$

Valore predittivo negativo=% di sani tra i pazienti negativi

$$VP- = VN / \text{Negativi}$$

Quale valore predittivo è da preferire ?

Se il fine è individuare il maggior numero di malati, il test migliore è quello a **sensibilità maggiore**

Ciò comporta:

un miglior valore predittivo dell'esito negativo (un esito negativo indica quasi certamente un soggetto sano),

un minor valore predittivo dell'esito positivo (in molti casi, ad un esito positivo può corrispondere un soggetto sano)

Se il fine è individuare i soggetti sicuramente malati, il test migliore ha **specificità maggiore**

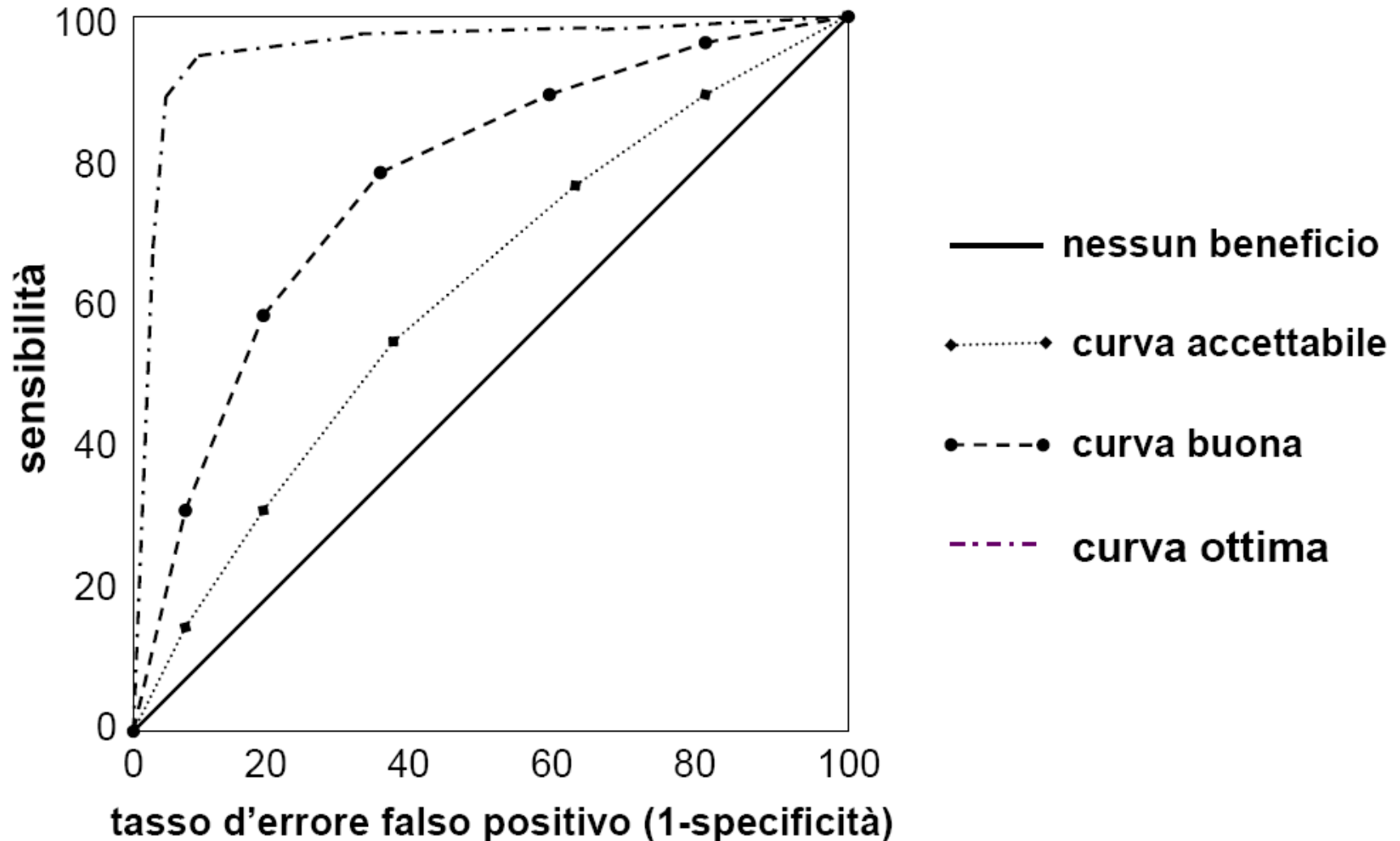
Essa comporta:

un miglior valore predittivo dell'esito positivo (un esito positivo indica quasi certamente un soggetto malato),

un minor valore predittivo dell'esito negativo (in molti casi, ad un esito negativo può corrispondere un soggetto malato)

Curve ROC

(receiver operating characteristics)



VARIABILE DI RISPOSTA

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

- Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM)
- Differenza media di sopravvivenza (*restricted means*) al tempo t
- Differenza tra stime di sopravvivenza (KM) al tempo t
- Hazard Ratio (KM+Cox)

Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

- Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM)
- *Restricted*
- Rapporto tra gli ***hazard rate*** dei trattamenti a confronto
- *Survival (KM) al*
- *Stone Survival)*
- **Hazard Ratio (KM+Cox)**

Hazard Rate = probabilità di evento nell'unità di tempo considerata

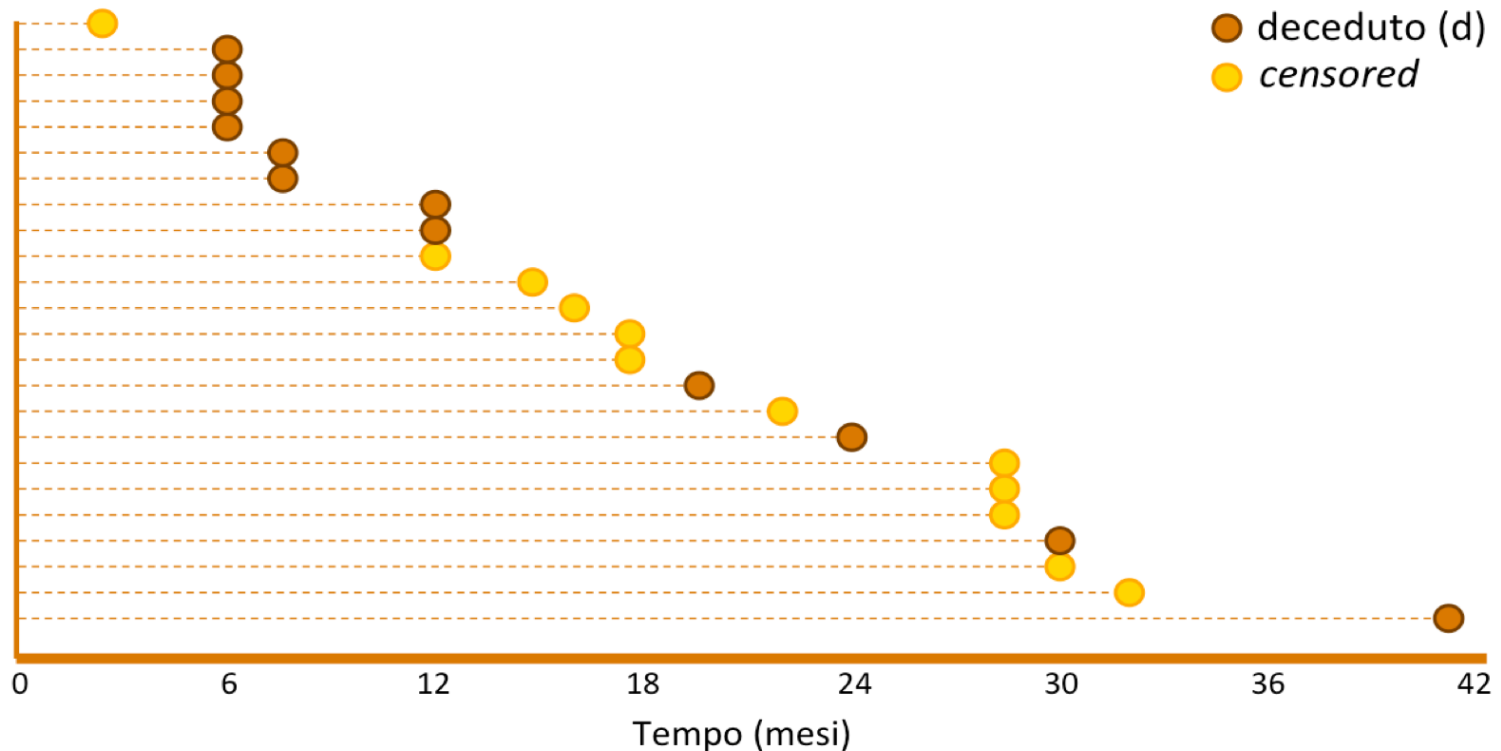
$$\lambda = \frac{d}{f + F}$$

dove:

d = numero di eventi

f = somma della lunghezza dei follow-up nei pazienti con l'evento

F = somma della lunghezza dei follow-up nei pazienti censored



$$d = 12$$

$$f = 6+6+6+6+8+8+12+12+20+24+30+42 = 180$$

$$F = 3+12+15+16+18+18+22+28+28+28+30+33 = 251$$

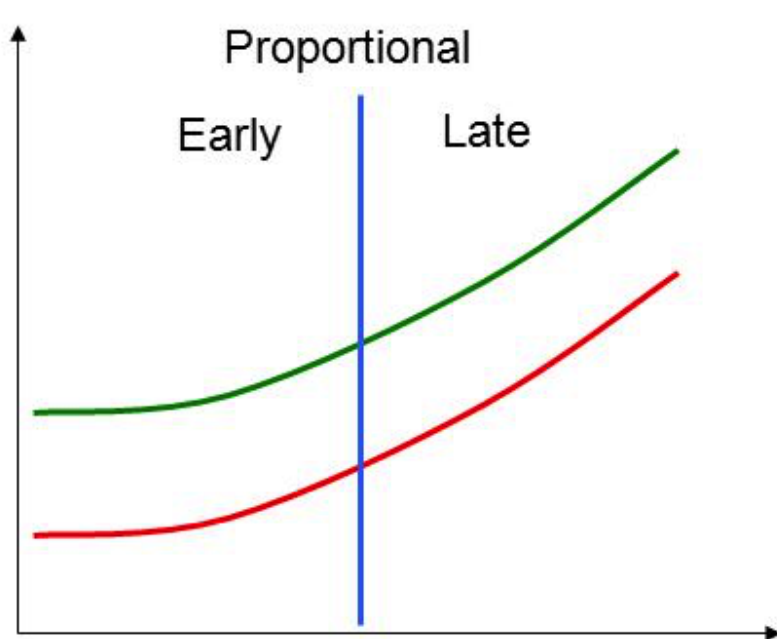
$$\lambda = \frac{12}{431} = 0.0278$$

Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

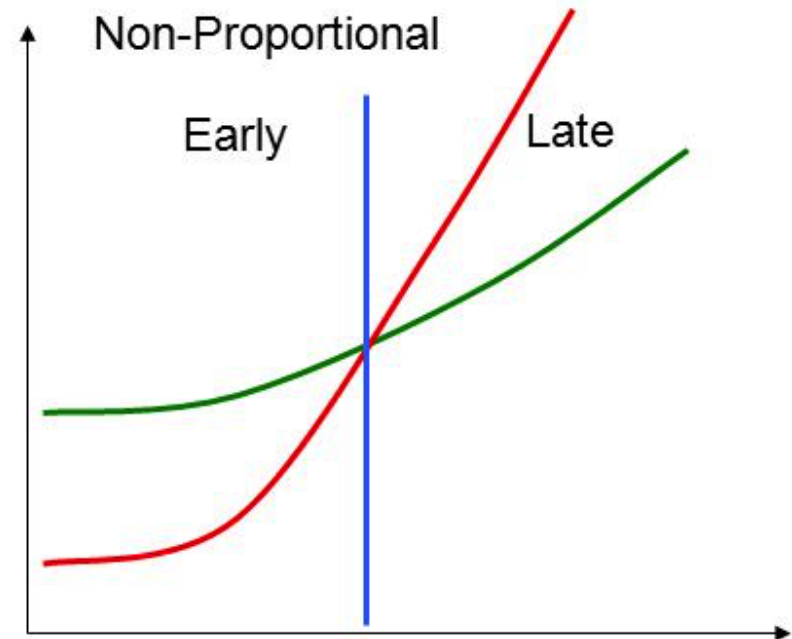
- Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza
 - Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM) al tempo t (Milestone Survival)
 - Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM) al tempo t (Milestone Survival)
 - **Hazard Ratio (KM+Cox)**
- Appropriato quando il rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi si mantiene (relativamente) costante

Proportional Hazard Assumption

If we are comparing a new treatment with the standard treatment, it is assumed that the ratio of the hazard for an individual on a new treatment to that for an individual on the standard treatment remains constant over time

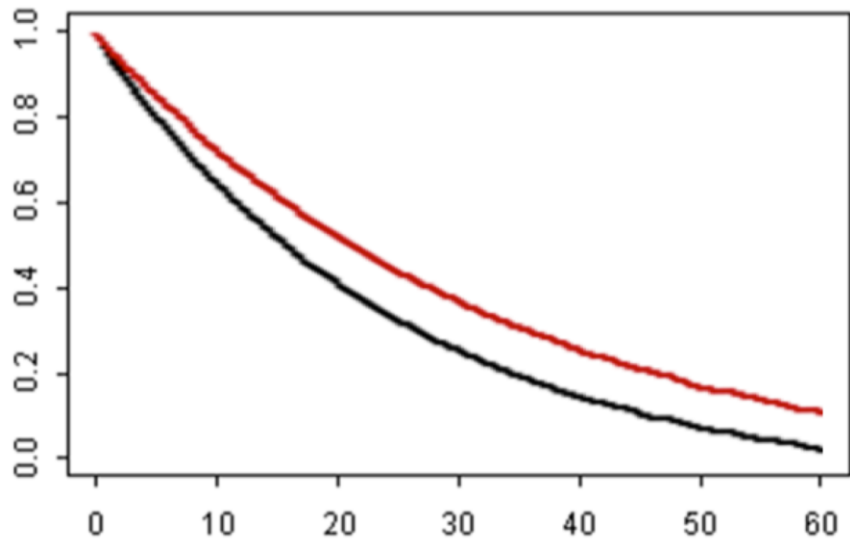


Here, the effect is the same in both time periods

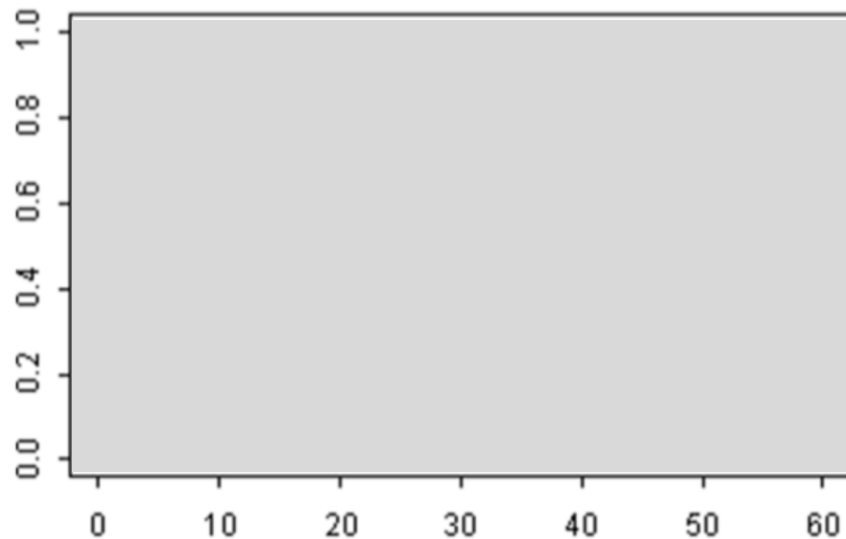


Here, the effect is negative in the early period and positive in the late period

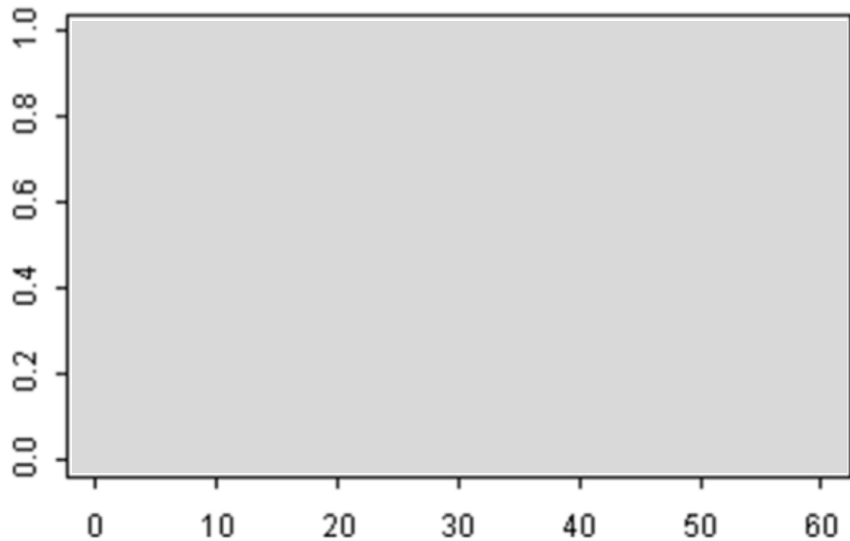
Proportional hazards



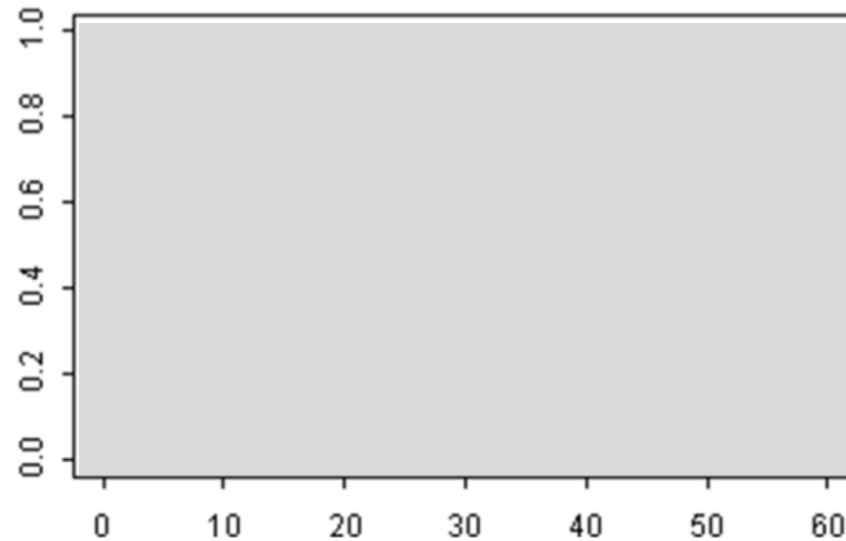
Non-proportional hazards, poor survival



Delayed clinical effect



Delayed clinical effect, long term survival

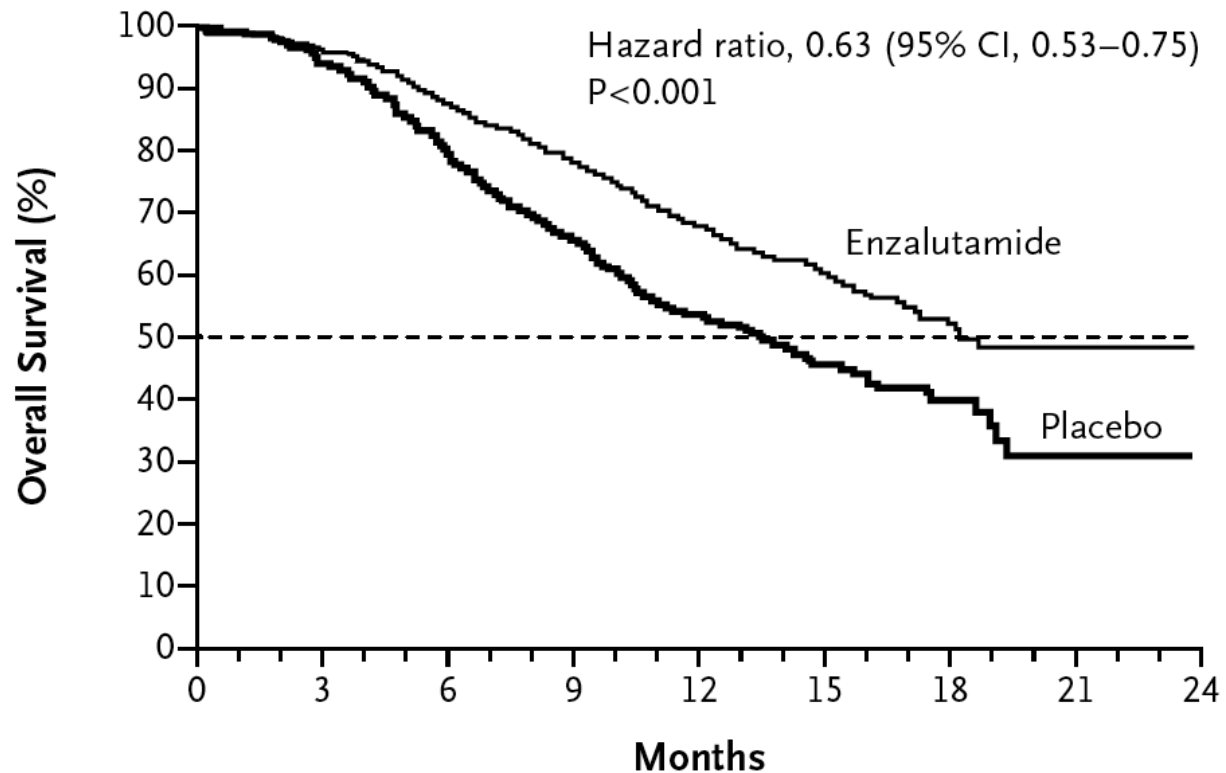


Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Kurt Miller, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim N. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., for the AFFIRM Investigators*

N Engl J Med 2012;367:1187-97.

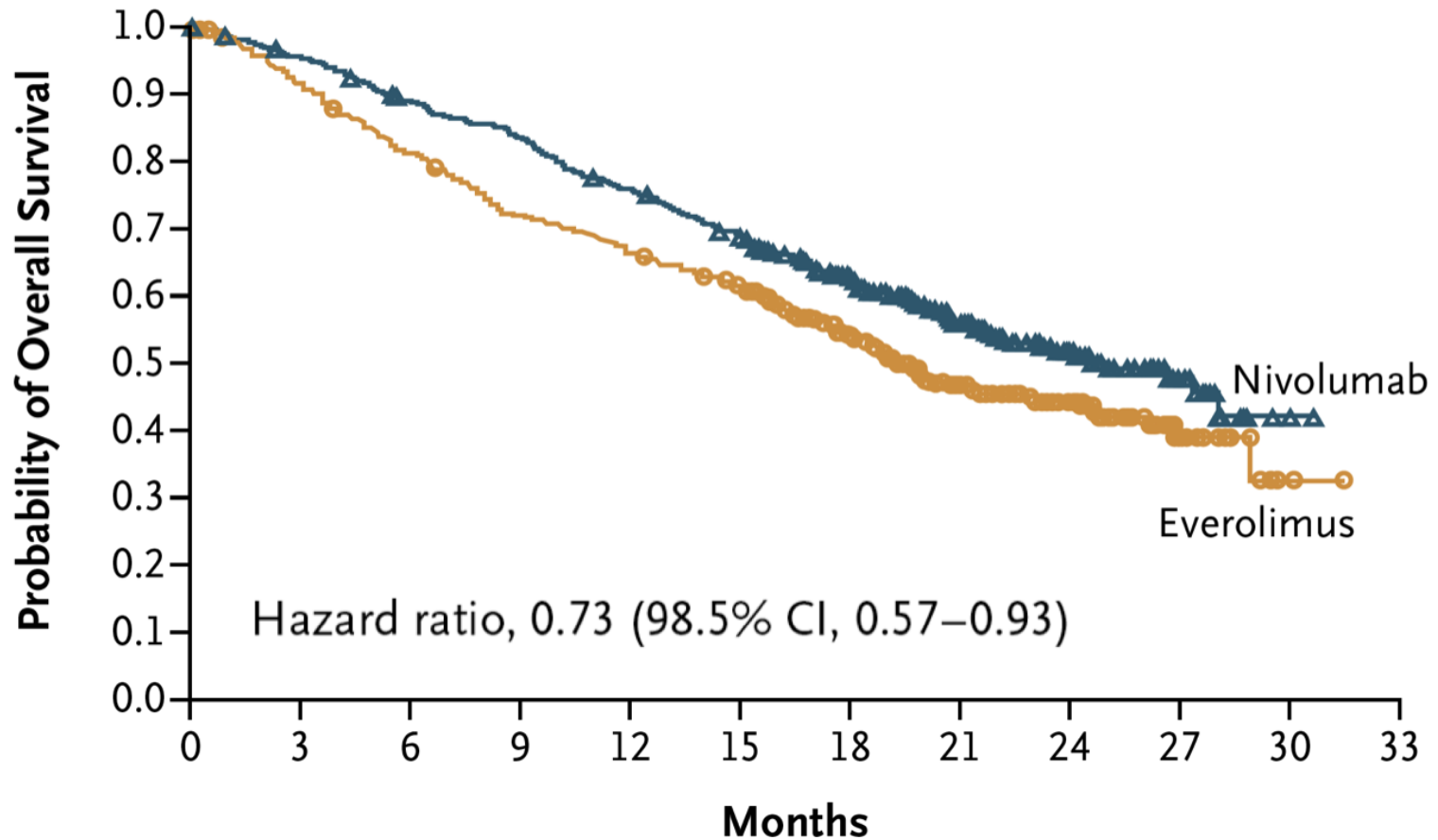
A Overall Survival



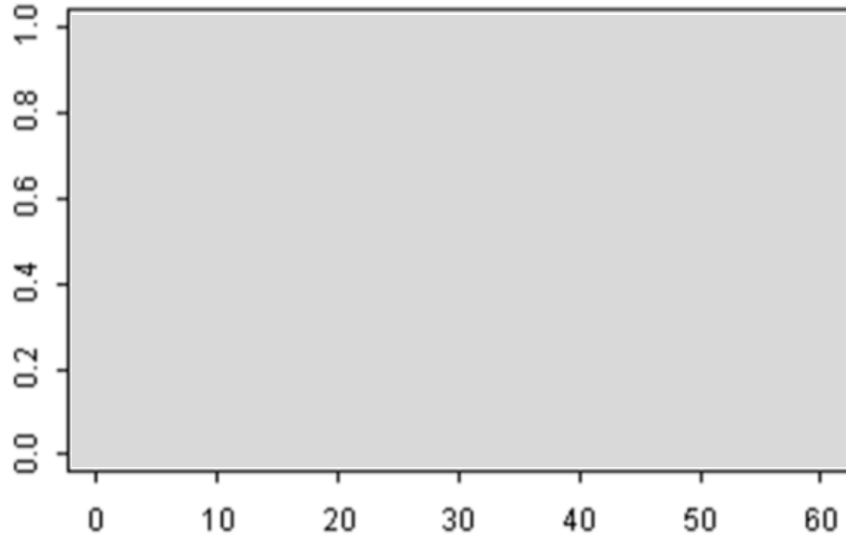
Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*

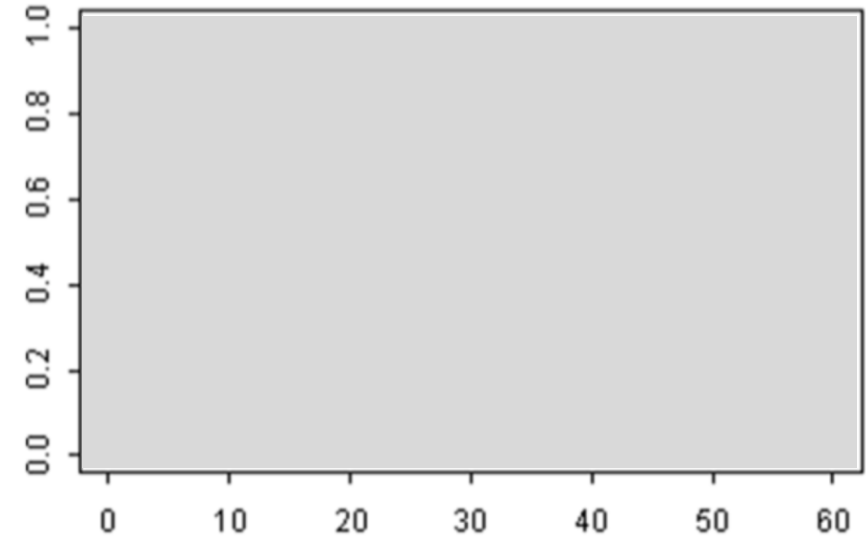
N Engl J Med 2015;373:1803-13



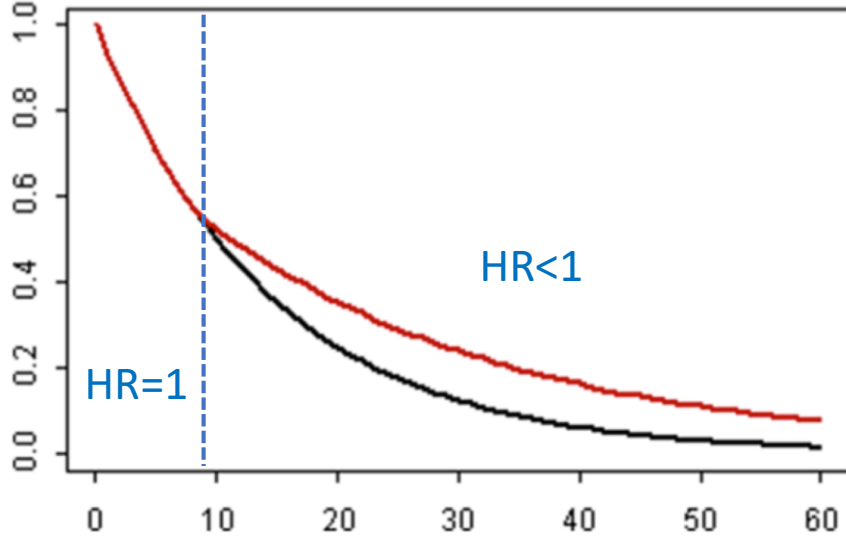
Proportional hazards



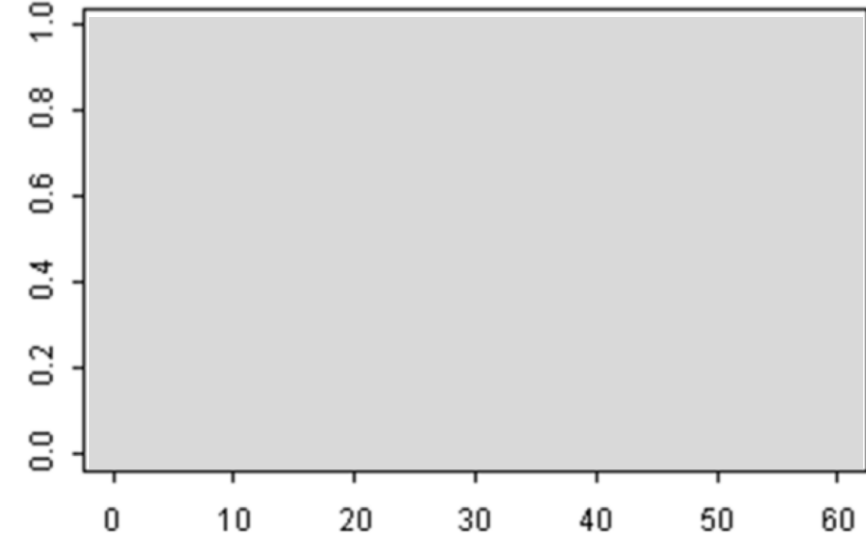
Non-proportional hazards, poor survival



Delayed clinical effect



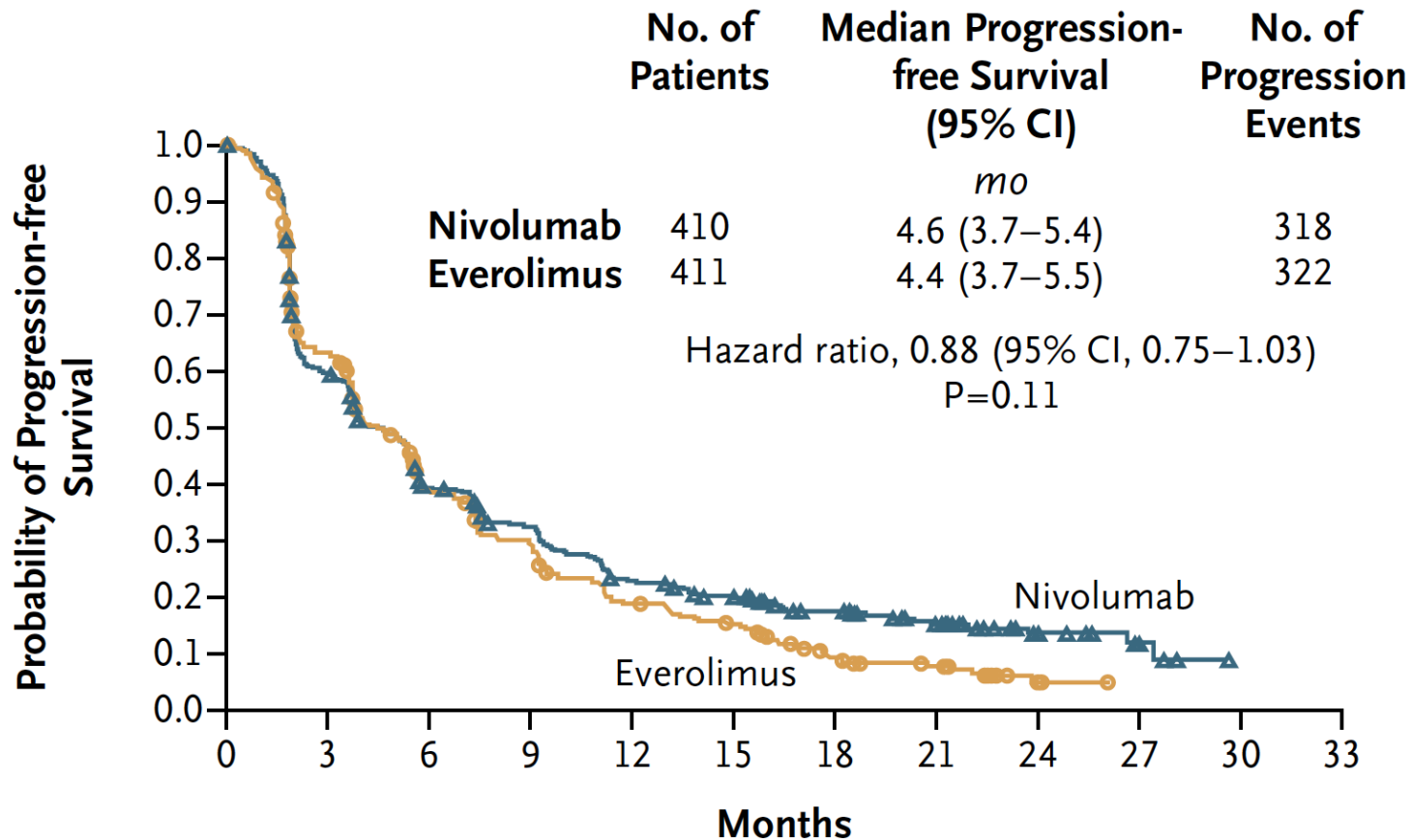
Delayed clinical effect, long term survival



Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma

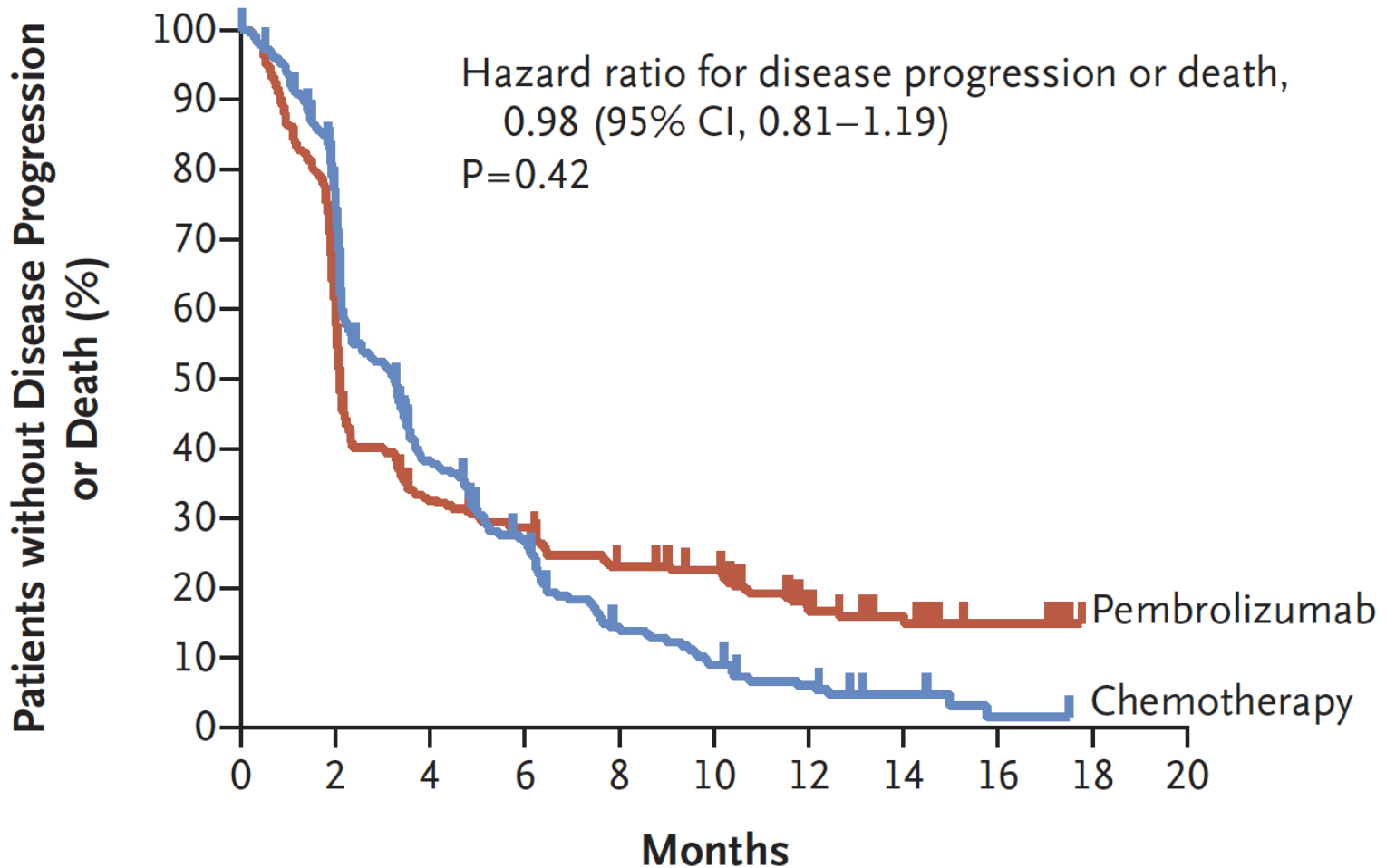
R.J. Motzer, B. Escudier, D.F. McDermott, S. George, H.J. Hammers, S. Srinivas, S.S. Tykodi, J.A. Sosman, G. Procopio, E.R. Plimack, D. Castellano, T.K. Choueiri, H. Gurney, F. Donskov, P. Bono, J. Wagstaff, T.C. Gauler, T. Ueda, Y. Tomita, F.A. Schutz, C. Kollmannsberger, J. Larkin, A. Ravaud, J.S. Simon, L.-A. Xu, I.M. Waxman, and P. Sharma, for the CheckMate 025 Investigators*

N Engl J Med 2015;373:1803-13



Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma

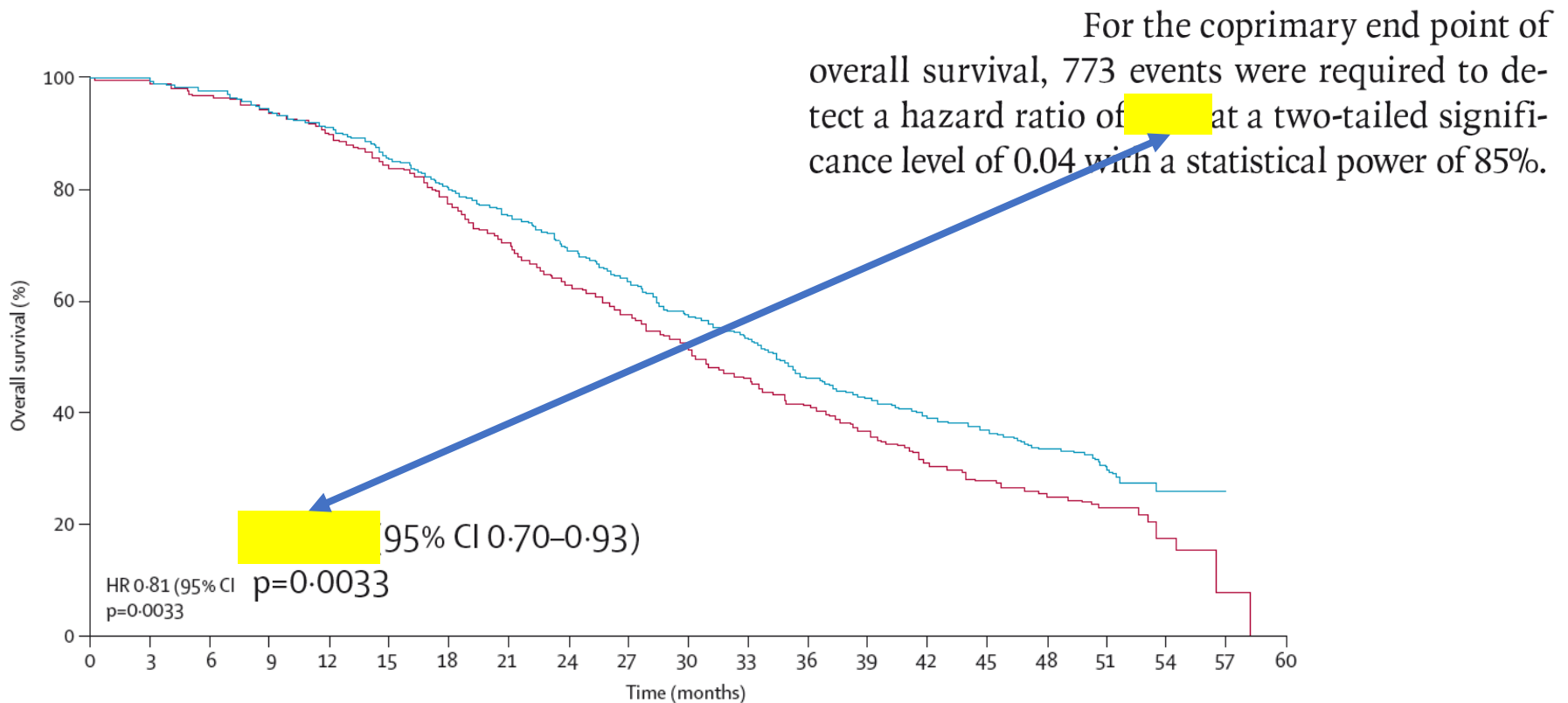
J. Bellmunt, R. de Wit, D.J. Vaughn, Y. Fradet, J.-L. Lee, L. Fong, N.J. Vogelzang, M.A. Climent, D.P. Petrylak, T.K. Choueiri, A. Necchi, W. Gerritsen, H. Gurney, D.I. Quinn, S. Culine, C.N. Sternberg, Y. Mai, C.H. Poehlein, R.F. Perini, and D.F. Bajorin, for the KEYNOTE-045 Investigators*



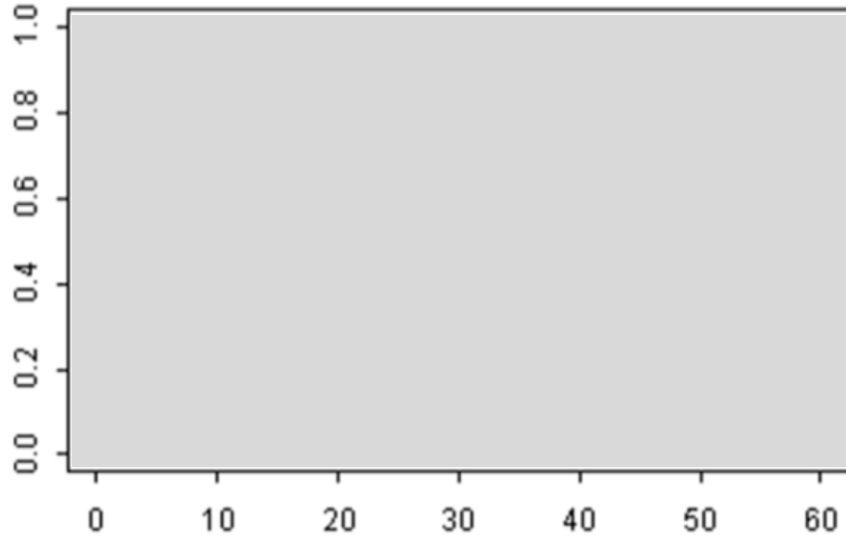
Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

Charles J Ryan, Matthew R Smith, Karim Fizazi, Fred Saad, Peter F A Mulders, Cora N Sternberg, Kurt Miller, Christopher J Logothetis, Neal D Shore, Eric J Small, Joan Carles, Thomas W Flaig, Mary-Ellen Taplin, Celestia S Higano, Paul de Souza, Johann S de Bono, Thomas W Griffin, Peter De Porre, Margaret K Yu, Youn C Park, Jinhui Li, Thian Kheoh, Vahid Naini, Arturo Molina, Dana E Rathkopf, for the COU-AA-302 Investigators*

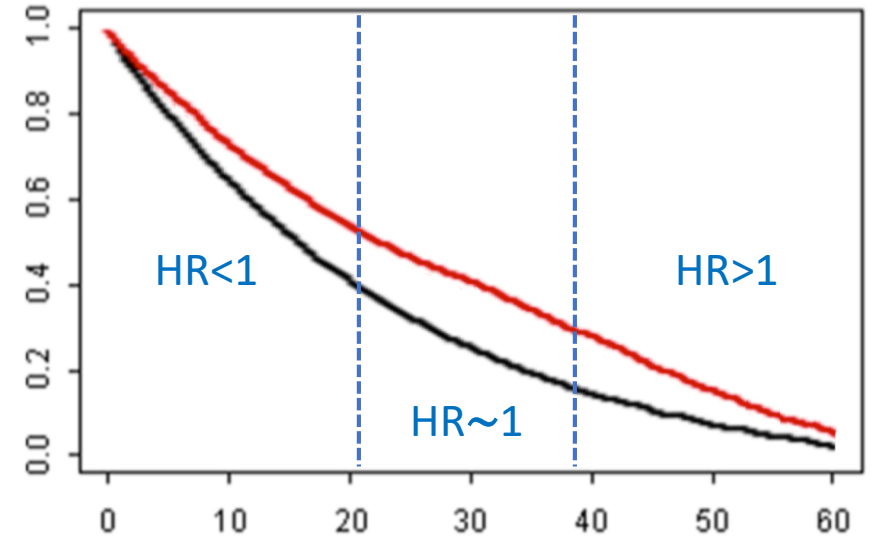
Lancet Oncol 2015; 16: 152-60



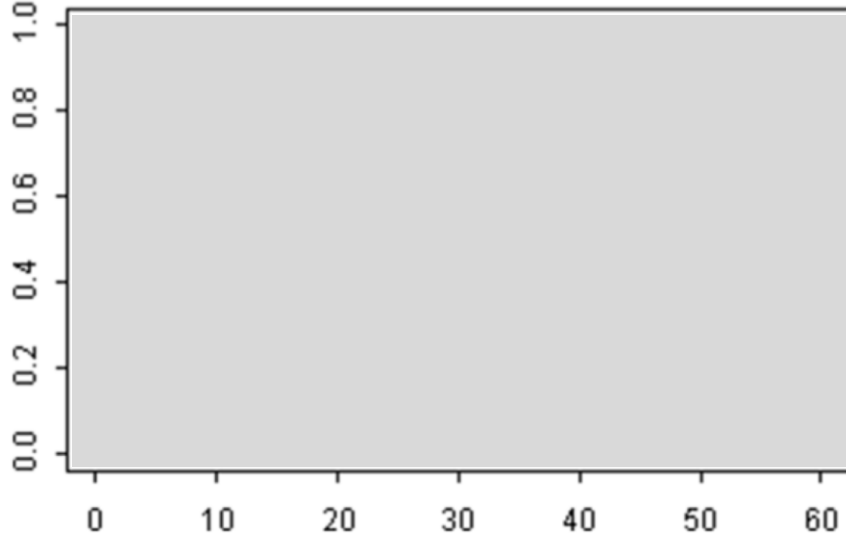
Proportional hazards



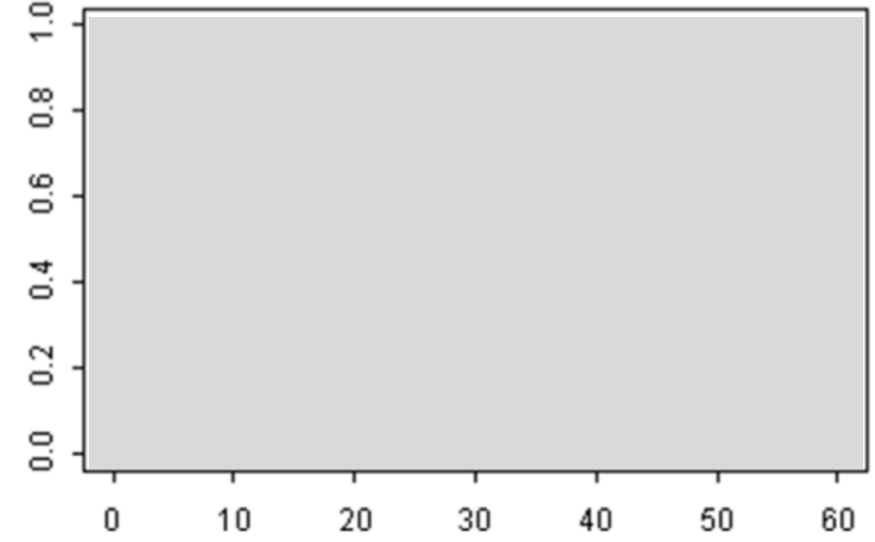
Non-proportional hazards, poor survival



Delayed clinical effect



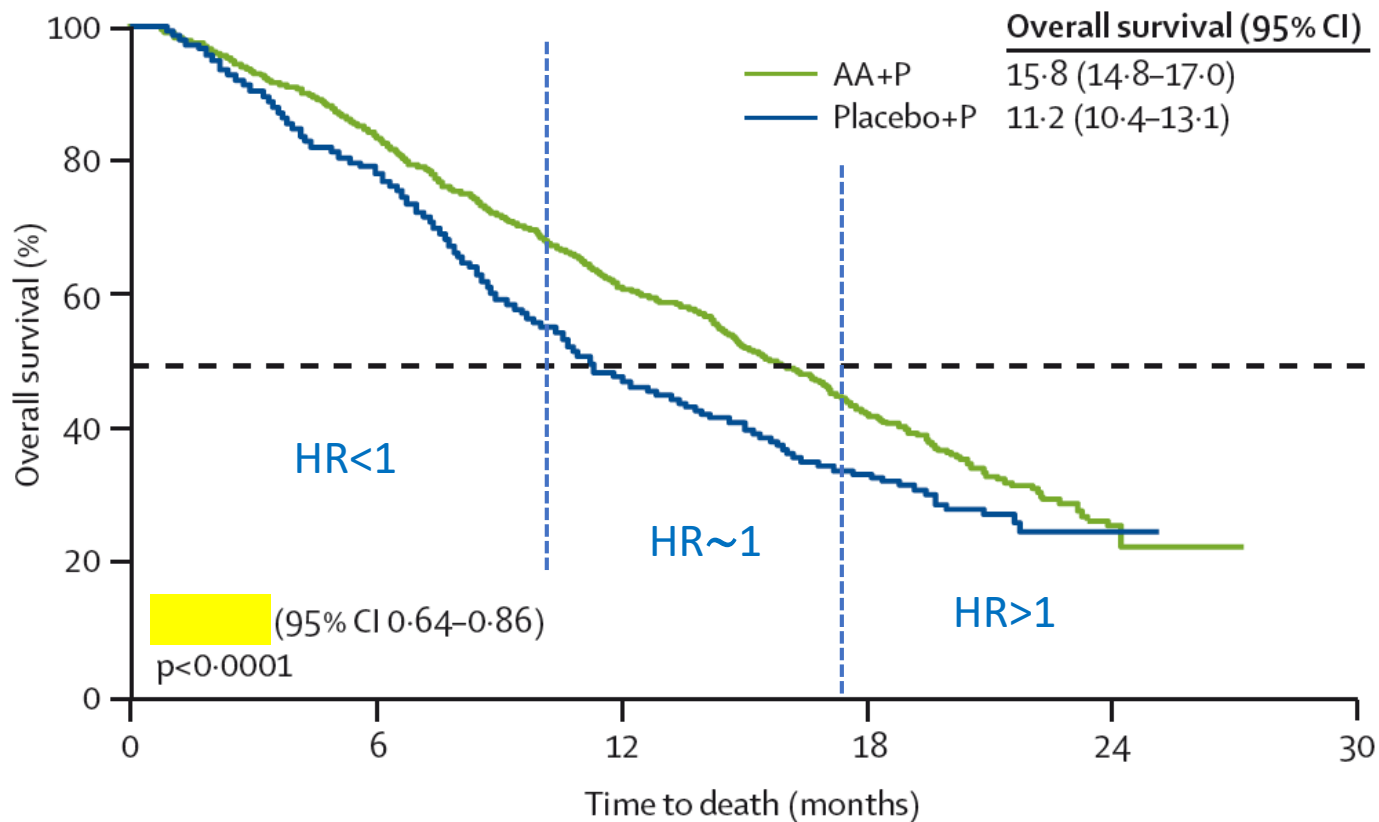
Delayed clinical effect, long term survival



Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

Karim Fizazi, Howard I Scher, Arturo Molina, Christopher J Logothetis, Kim N Chi, Robert J Jones, John N Staffurth, Scott North, Nicholas J Vogelzang, Fred Saad, Paul Mainwaring, Stephen Harland, Oscar B Goodman Jr, Cora N Sternberg, Jin Hui Li, Thian Kheoh, Christopher M Haqq, Johann S de Bono, for the COU-AA-301 Investigators*

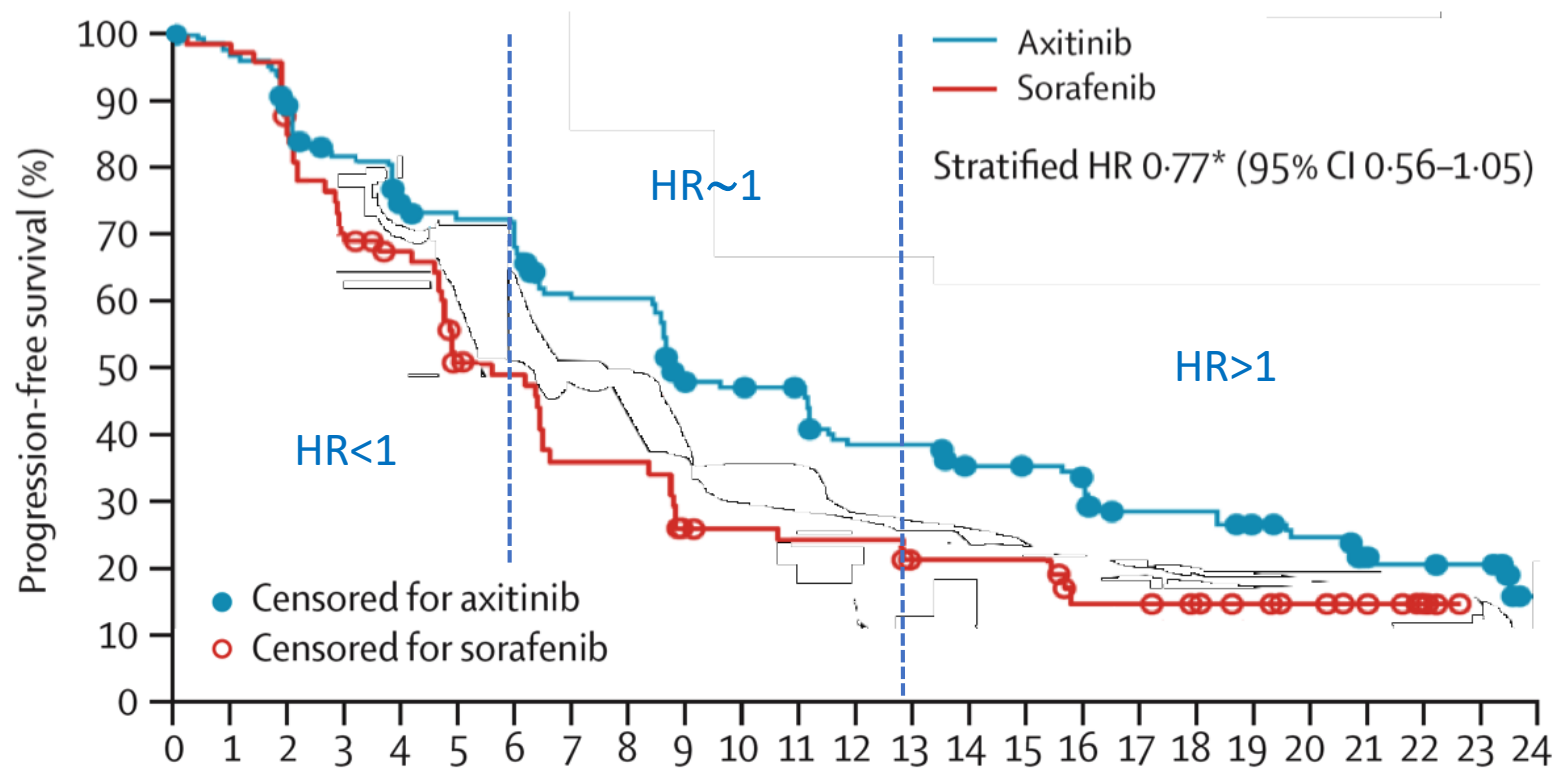
Lancet Oncol 2012; 13: 983-92



Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial

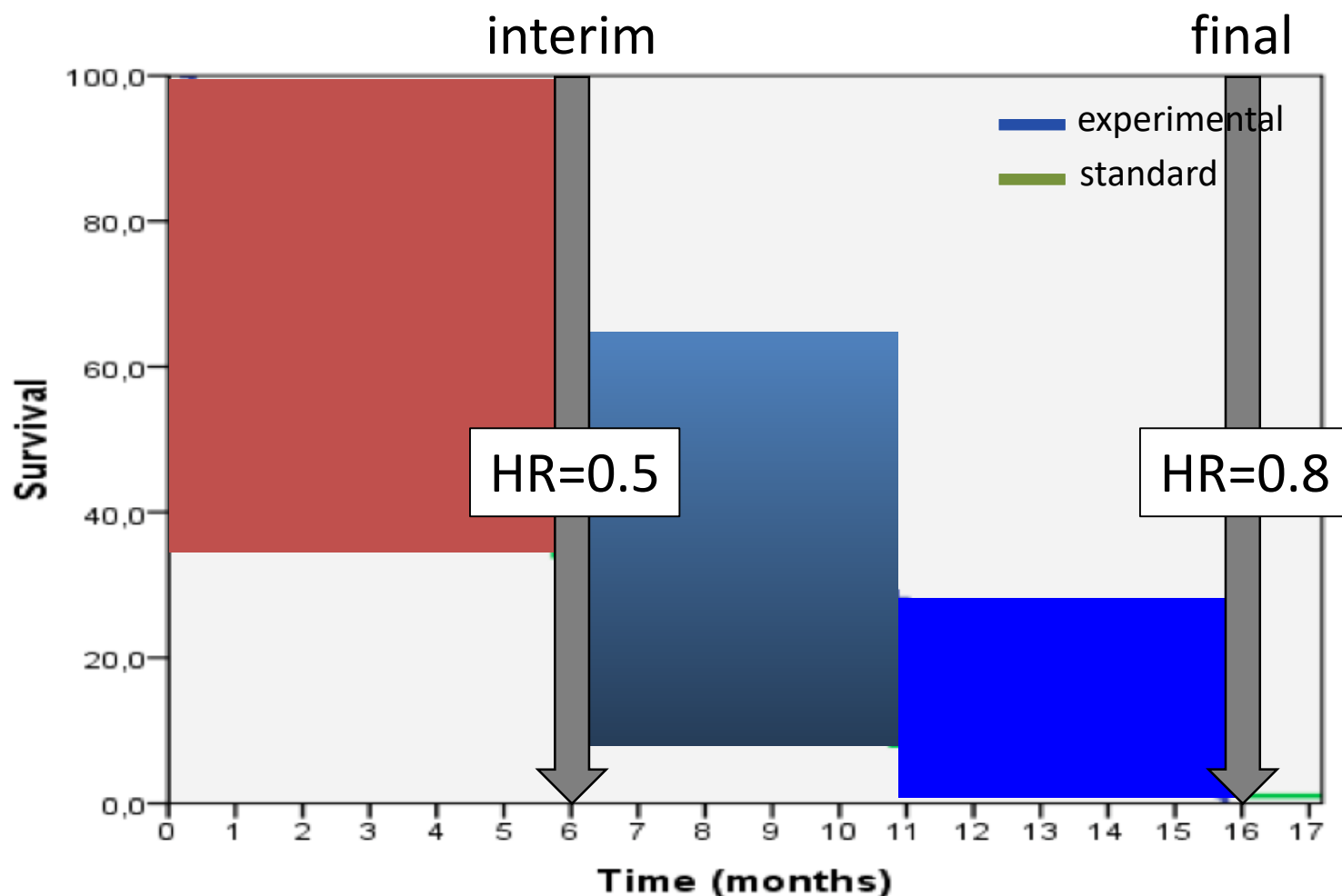
Thomas E Hutson, Vladimir Lesovoy, Salman Al-Shukri, Viktor P Stus, Oleg N Lipatov, Angel H Bair, Brad Rosbrook, Connie Chen, Sinil Kim, Nicholas J Vogelzang

Lancet Oncol 2013; 14: 1287-94



Kaplan-Meier estimates of progression-free survival as assessed by independent review committee

Rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi non costante nel tempo – non (pochi) lungo-sopravvivenenti

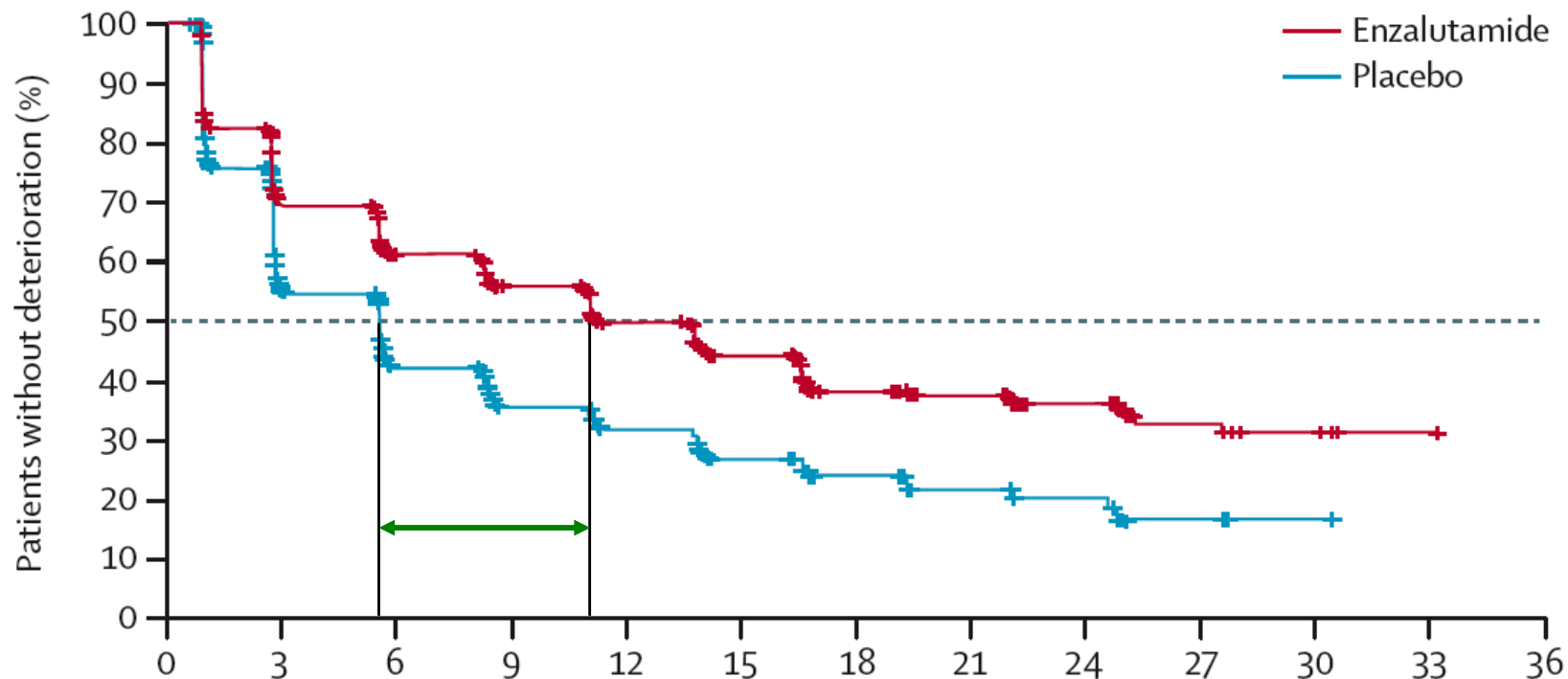


Se analisi precoce, i pazienti sono troncati (*censored*) nel periodo di inversione del HR, che così va a pesare di meno: HR sovrastimato

Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

- **Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM)**
- Differenza media di sopravvivenza (*restricted means*) al tempo t
- Differenza tra stime di sopravvivenza (KM) al tempo t (*Milestone Survival*)
- Hazard Ratio (KM+Cox)

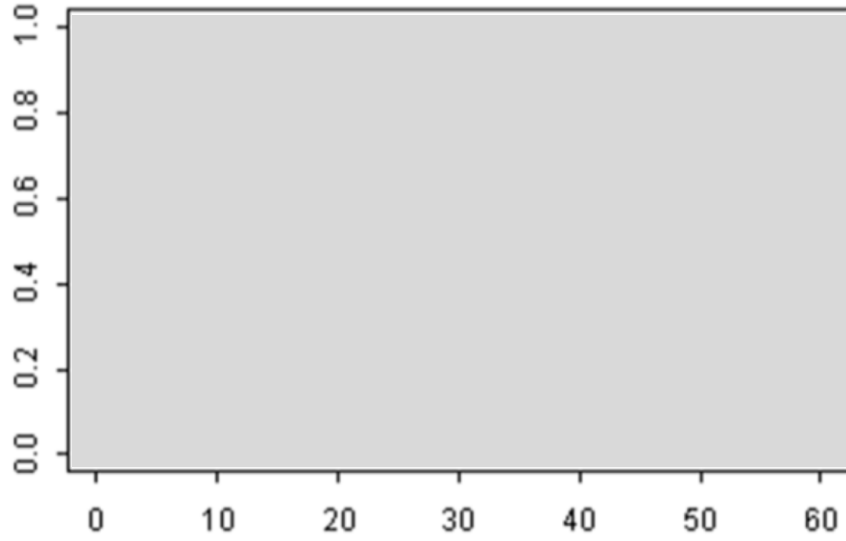
Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza



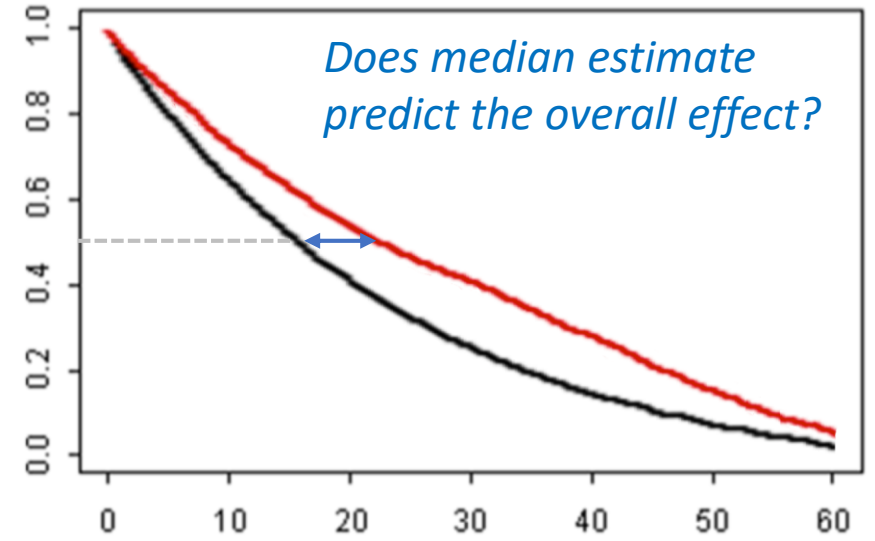
Number at risk

Enzalutamide	826	534	439	372	295	224	126	85	52	23	5	1	0
Placebo	790	257	159	94	70	44	25	16	12	3	1	0	0

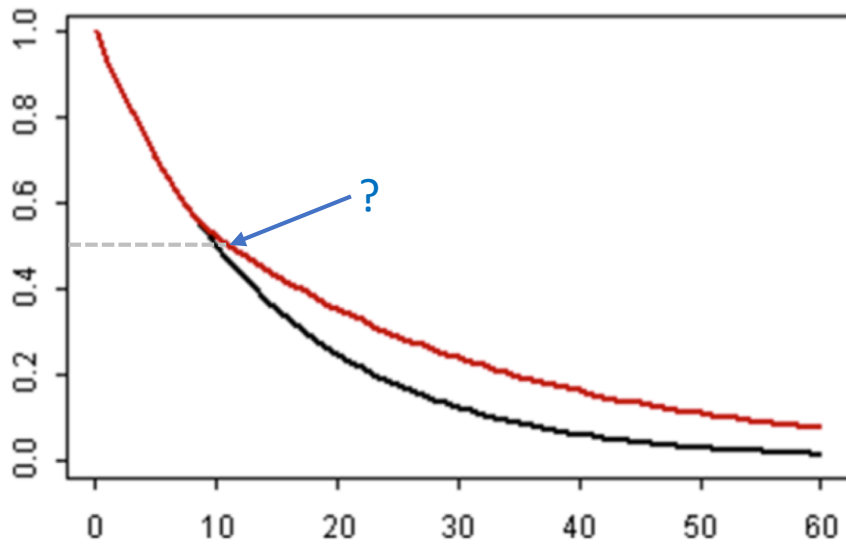
Proportional hazards



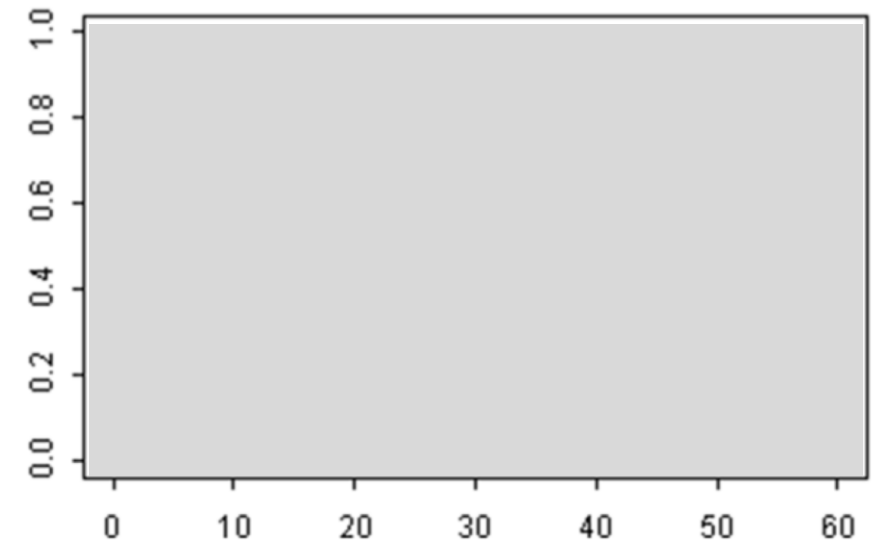
Non-proportional hazards, poor survival



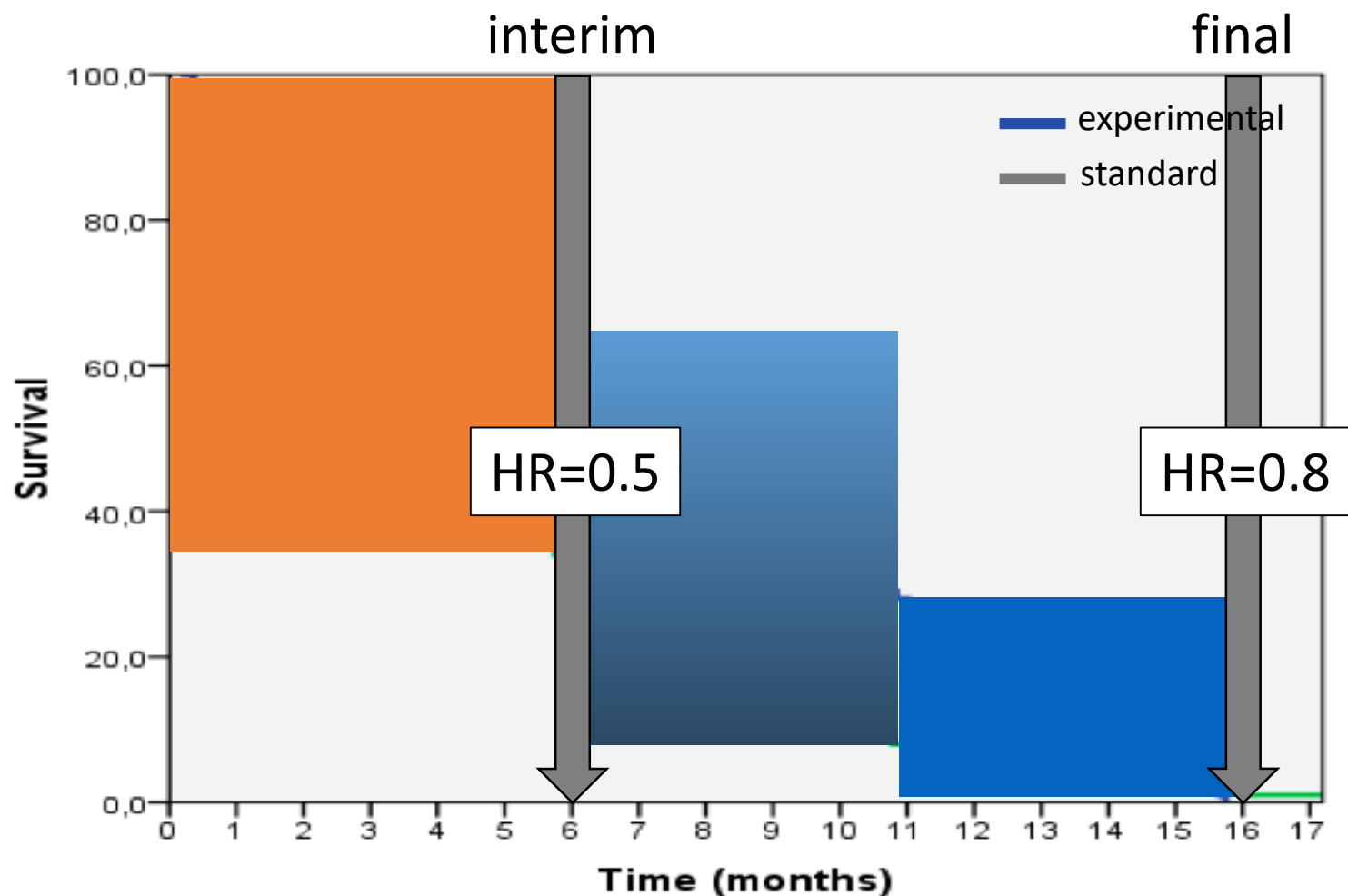
Delayed clinical effect



Delayed clinical effect, long term survival



Rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi non costante nel tempo – non (pochi) lungo-sopravvivenenti



Se analisi precoce, i pazienti sono troncati (*censored*) nel periodo di inversione del HR, che così va a pesare di meno: HR sovrastimato

Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

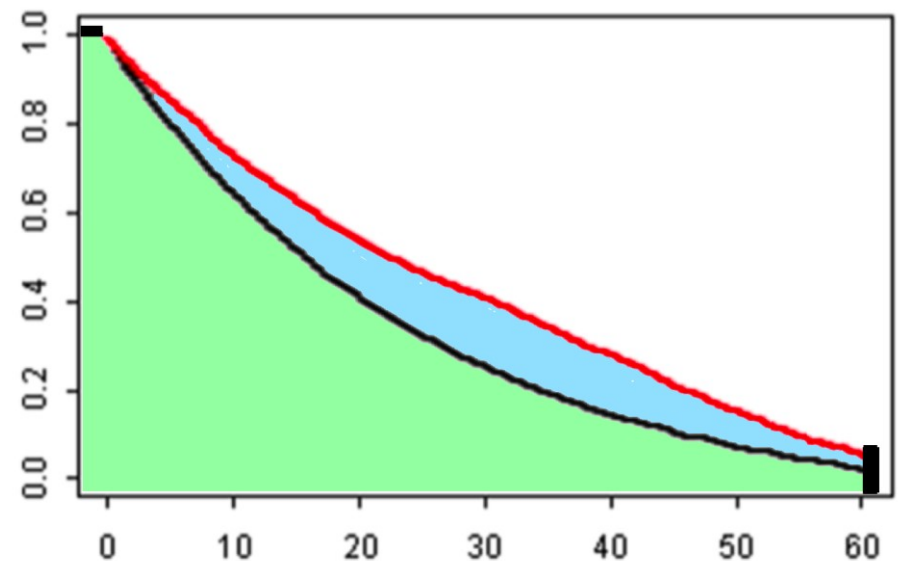
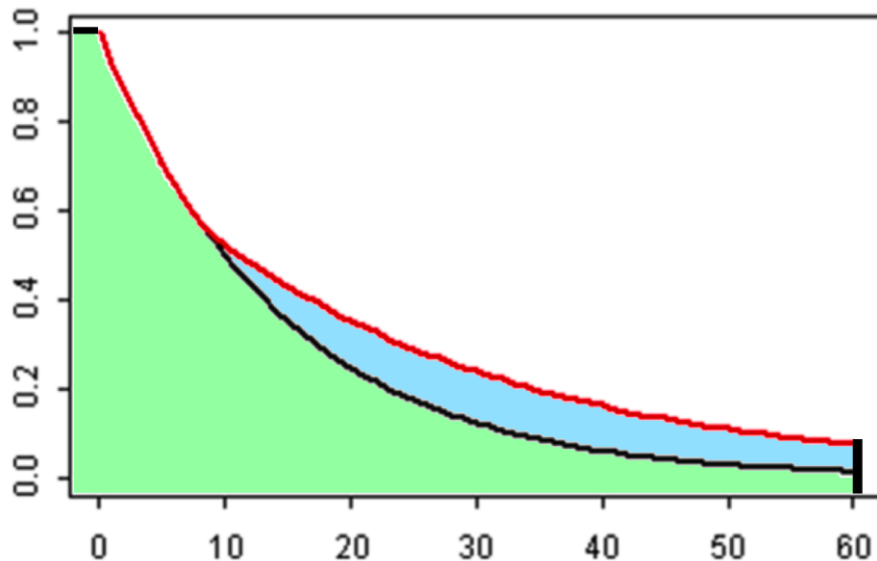
- Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM)
- **Differenza media di sopravvivenza (*restricted means*) al tempo t**
- Differenza tra stime di sopravvivenza (KM) al tempo t (*Milestone Survival*)
- Hazard Ratio (KM+Cox)

- RMST = area under the survival curve up to t^*

Choice of t^*

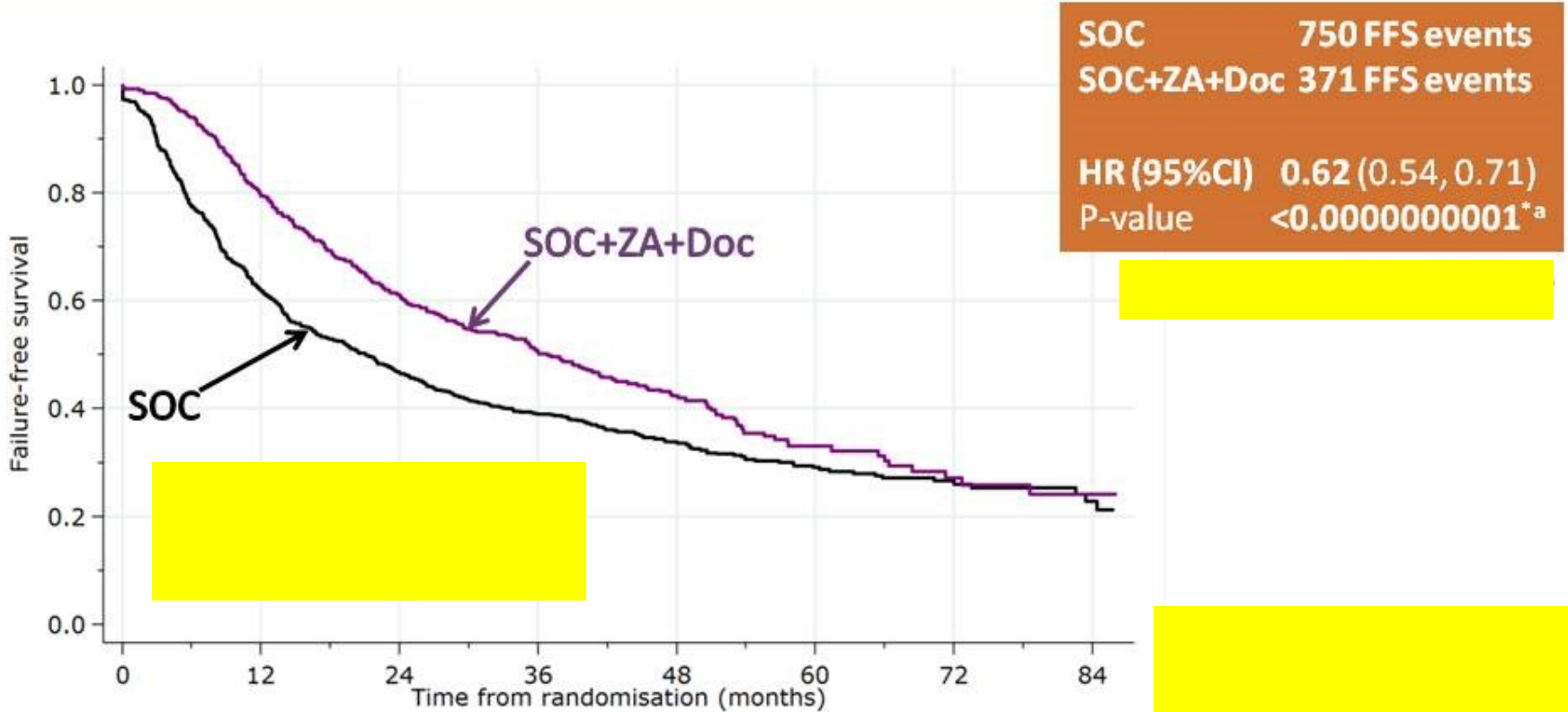
- t^* should be chosen to cover the follow-up period of clinical interest
- Usually take t^* close to the last observed event time
- In a randomized trial, t^* needs to be pre-specified in the statistical analysis plan

Flexible parametric survival models workshop, Stockholm, November 2011



— Time to Event (control) — Time to Event (treatment) ■ RMST (control) ■ Additional RMST (treatment)

Zoledronic acid + docetaxel: Failure-free survival



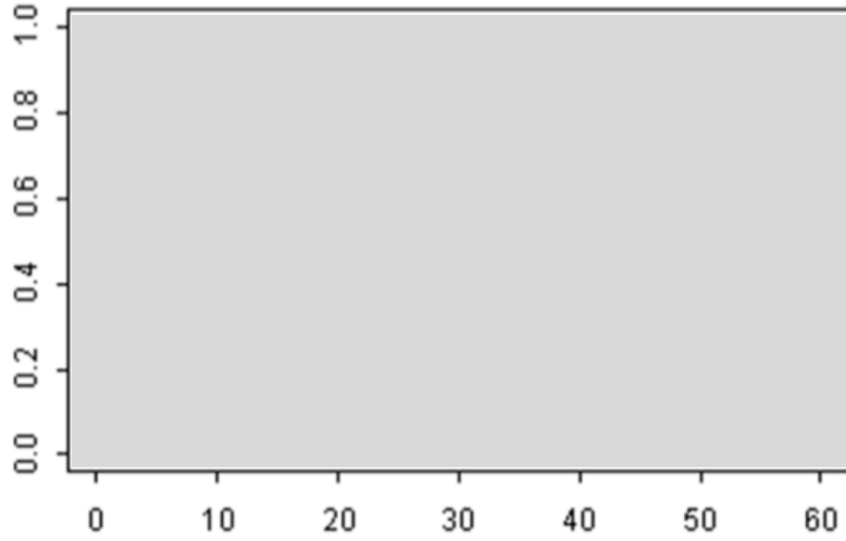
Group
At risk (events)

Group	0	12	24	36	48	60	72	84							
SOC	1184	(446)	713	(173)	488	(70)	287	(31)	161	(19)	84	(6)	45	(4)	17
SOC+ZA+Doc	593	(116)	448	(102)	303	(45)	180	(24)	103	(19)	42	(6)	20	(2)	13

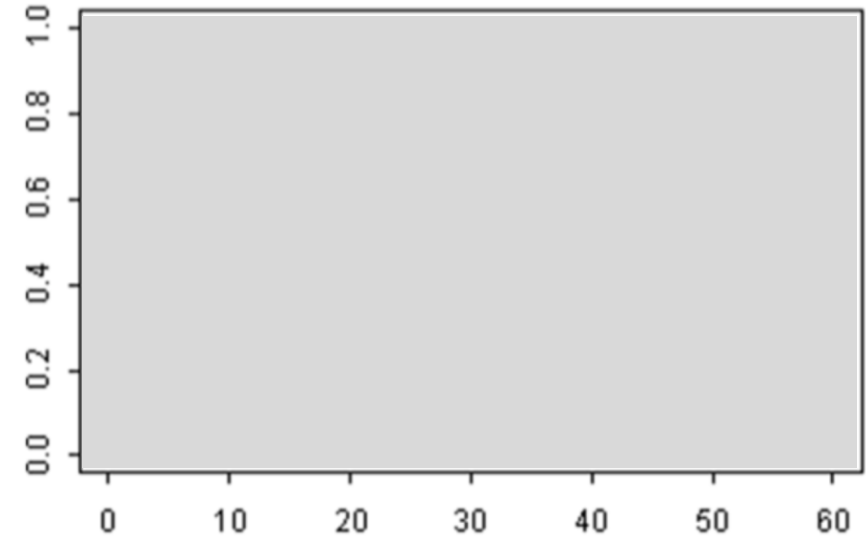
^aexact HR p-value 0.0000000000005038

^bexact non-PH p-value 0.000000010376

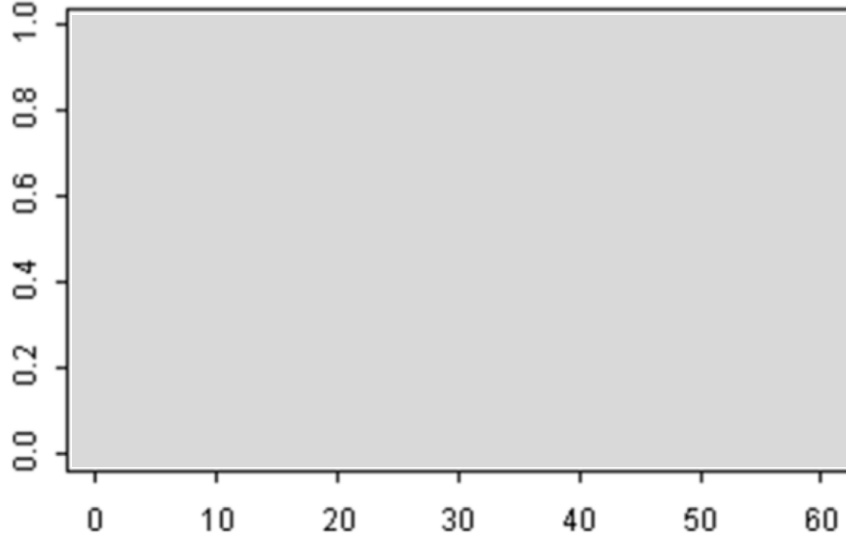
Proportional hazards



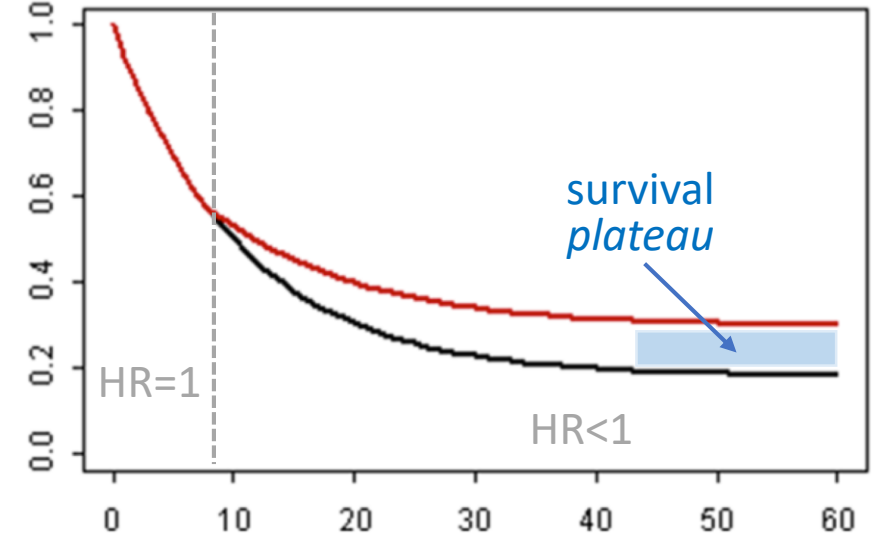
Non-proportional hazards, poor survival



Delayed clinical effect



Delayed clinical effect, long term survival



Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

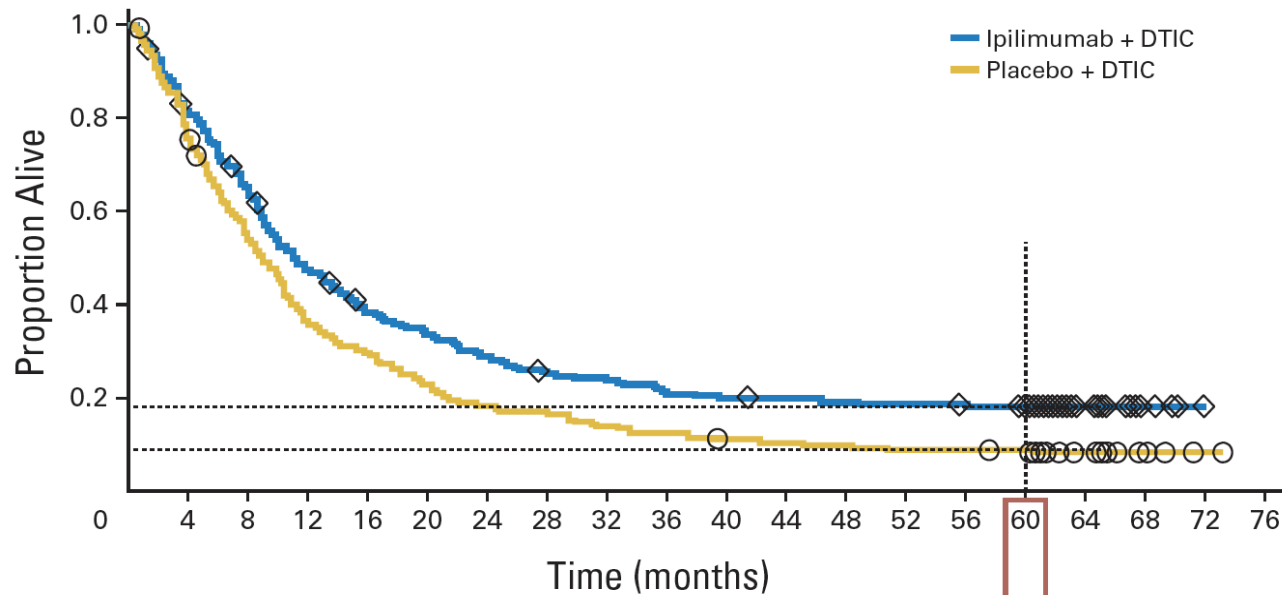
- Differenza tra stime della mediana di sopravvivenza (KM)
- Differenza media di sopravvivenza (*restricted means*)
- **Differenza tra stime di sopravvivenza (KM) al tempo x (*Milestone Survival*)**
- Hazard Ratio (KM+Cox)

Milestone Survival: A Potential Intermediate Endpoint for Immune Checkpoint Inhibitors

Tai-Tsang Chen

JNCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(9): djv156

Milestone overall survival was proposed for the evaluation of cancer immunotherapies to take into account the possibility of delayed treatment effect and to better characterize the clinical activity profile of such agents.



No. at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76
Ipilimumab + DTIC	250	200	159	116	92	80	69	60	57	50	47	46	44	43	42	40	17	6	0	0
Placebo + DTIC	252	192	136	90	73	56	44	42	34	30	26	24	23	21	21	20	9	4	1	0