



Con il Patrocinio di



STUDI CLINICI: METODOLOGIA

Coordinatore:
Dr.ssa Stefania Gori

Evento ECM MODULO 1
(formazione di base)

"A good foundation"

NEGRAR
7-8 Settembre 2016

Centro Formazione
Ospedale Sacro Cuore
Don Calabria



7 Settembre

- ore 09,40-09,55 Introduzione al Corso **FABRIZIO NICOLIS**
- ore 09,55-10,00 Presentazione del Corso **STEFANIA GORI**
- ore 10,00-10,15 Il quesito clinico come *primum movens* di ogni sperimentazione
- ore 10,15-10,45 Plausibilità e rilevanza dello studio
- ore 10,45-11,30 What?, so what?, now what?
- ore 11,30-12,30 Il disegno dello studio: studi osservazionali e studi sperimentali; scelta del braccio di controllo e procedure di randomizzazione
- ore 12,30-13,15 What?, so what?, now what?
- ore 13,15-14,15 *Colazione di lavoro*
- ore 14,15-15,45 Variabili statistiche: misure di effetto relative e assolute
- ore 15,45-16,30 What?, so what?, now what?
- ore 16,30-16,45 *Pausa caffè*
- ore 16,45-17,45 Scelta dell'endpoint in base al quesito e al disegno dello studio; endpoints surrogati
- ore 17,45-18,30 What?, so what?, now what?



8 Settembre

- ore 08,30-09,00 Principi di dimensionamento campionario (1): gli errori statistici
- ore 09,00-10,15 What?, so what?, now what?
- ore 10,15-10,45 Principi di dimensionamento campionario (2): il *target* di rilevanza clinica
- ore 10,45-11,30 What?, so what?, now what?
- ore 11,30-11,45 *Pausa caffè*
- ore 11,45-12,15 Principi di dimensionamento campionario (3): calcolo del campione per i diversi tipi di variabili statistiche
- ore 12,15-13,00 What?, so what?, now what?
- ore 13,00-13,15 *Prova scritta ECM e chiusura del Corso*

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 (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

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

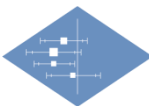


La **frequenza relativa** è il rapporto tra la frequenza assoluta di una modalità di una variabile ed il numero totale di osservazioni.

<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.

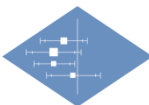
Event	Alirocumab (N=1550)	Placebo (N=788)
Adjudicated major adverse cardiovascular events in post hoc analysis†	27 (1.7)	26 (3.3)
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)

STIMA = VALUTAZIONE APPROSSIMATIVA

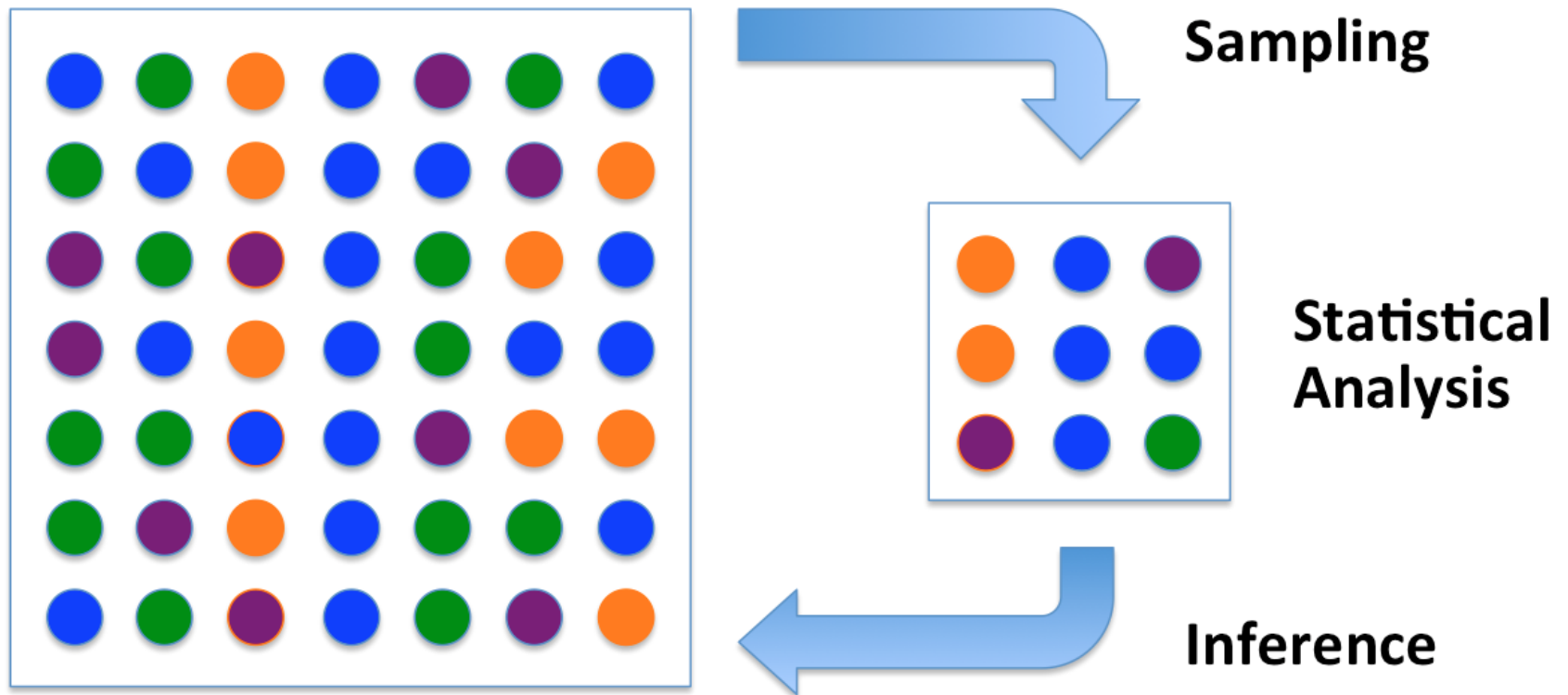
I risultati osservati sul campione interessano in quanto applicabili alla intera popolazione di pazienti (**inferenza statistica**).

<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



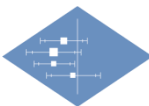
STIMA = VALUTAZIONE APPROSSIMATIVA

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.



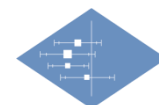
ERRORE STANDARD DELLA STIMA

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

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

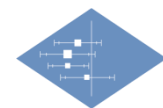
Stima della probabilità di risposta: $14/40 = 0.35$

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.



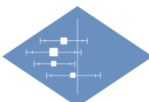
VARIABILE DI RISPOSTA

- 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

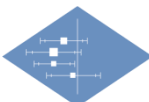
	<i>definizione</i>	<i>vantaggi</i>	<i>svantaggi</i>
MEDIA	somma dei dati / numero dei dati	adatta a manipolazioni matematiche	influenzata dai valori estremi
MEDIANA	livello al di sotto del quale → metà dei dati	poco influenzata dai valori estremi	non adatta a manipolazioni matematiche
MODA	valore che ricorre con maggior frequenza	significato facilmente intuibile	possibilità di bi-modalità o tri-modalità



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

INDICI DI TENDENZA CENTRALE

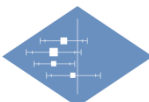
	<i>definizione</i>	<i>vantaggi</i>	<i>svantaggi</i>
MEDIA	somma dei dati / numero dei dati	adatta a manipolazioni matematiche	influenzata dai valori estremi
MEDIANA	livello al di sotto del quale → metà dei dati	poco influenzata dai valori estremi	non adatta a manipolazioni matematiche
MODA	valore che ricorre con maggior frequenza	significato facilmente intuibile	possibilità di bi-modalità o tri-modalità



VARIABILE DI TIPO QUANTITATIVO

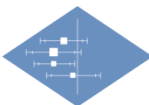
INDICI DI TENDENZA CENTRALE

	<i>definizione</i>	<i>vantaggi</i>	<i>svantaggi</i>
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 influenzata dai valori estremi	non adatta a manipolazioni matematiche
MODA	valore che ricorre 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



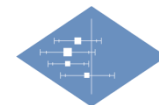
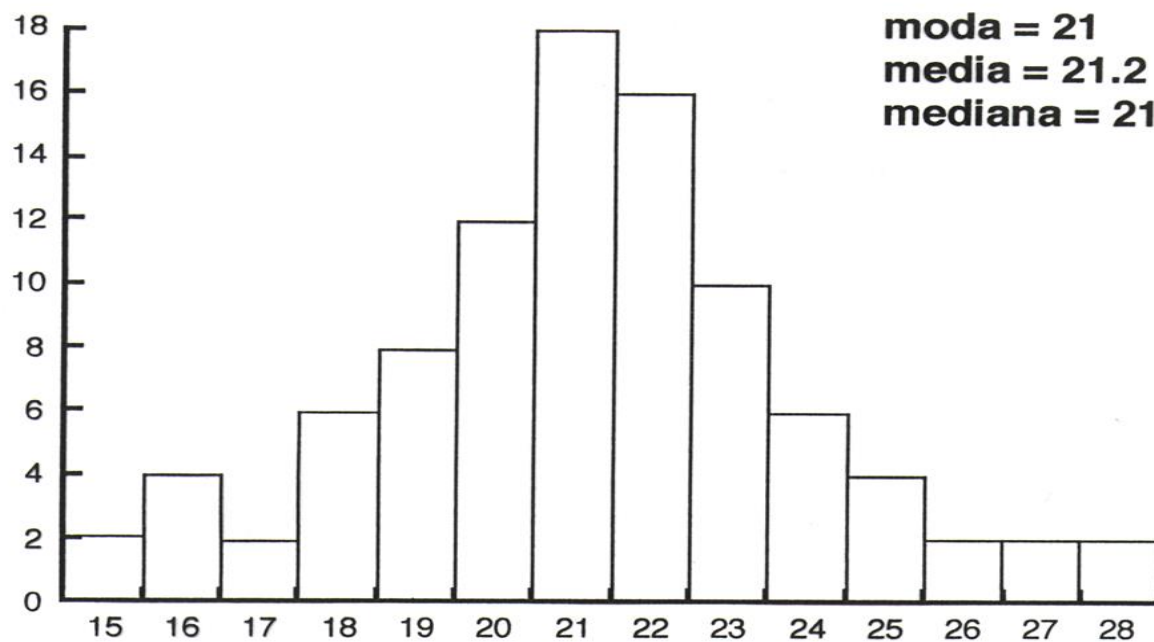
DISTRIBUZIONE DELLE FREQUENZE

<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>
------------	-----------------------

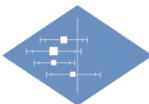
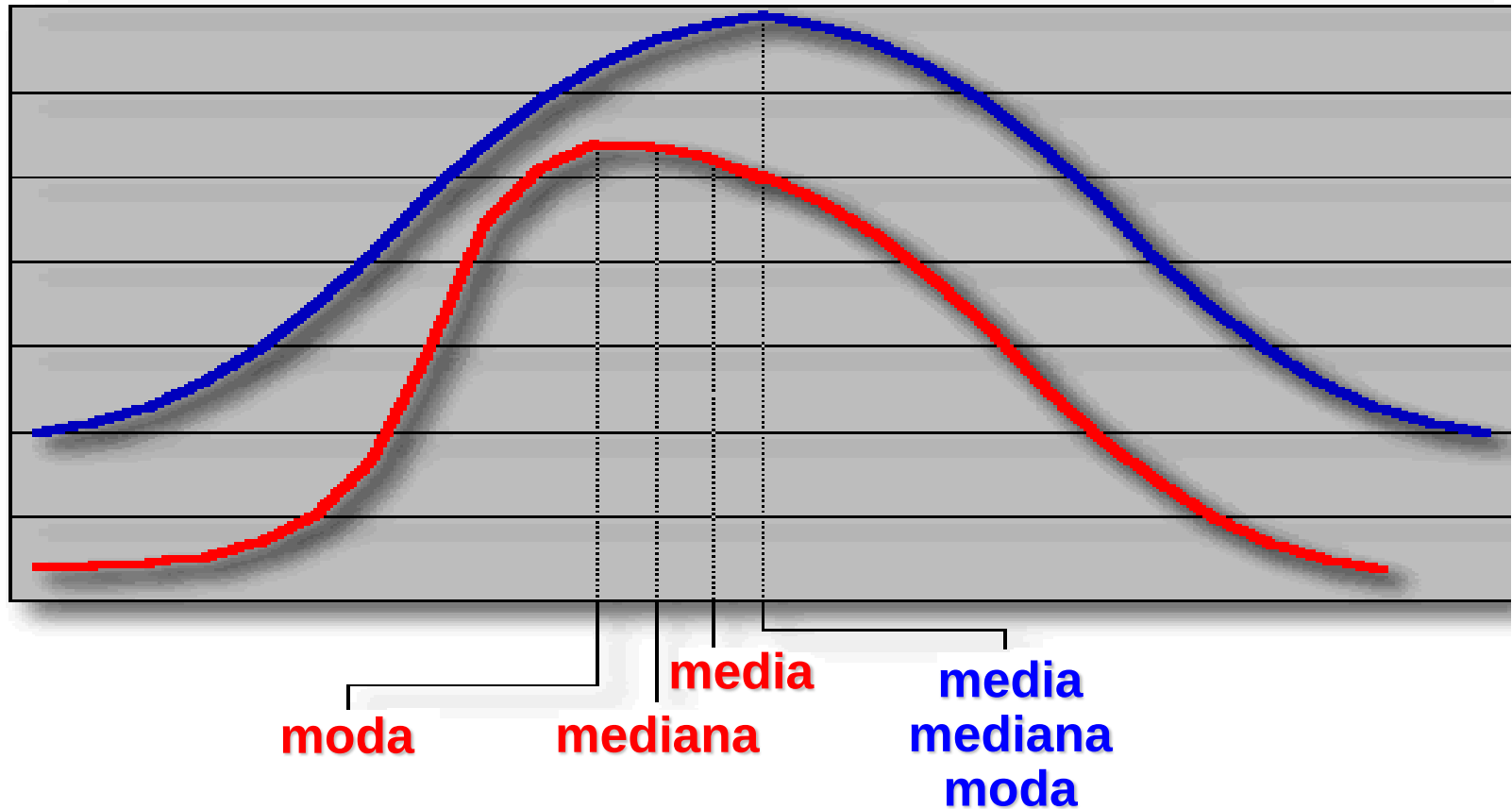
15	2
16	4
17	2
18	6
19	8
20	12
21	18

<i>età</i>	<i>n° rilevazioni</i>
------------	-----------------------

22	16
23	10
24	6
25	4
26	2
27	2
28	2



SIMMETRIA vs ASIMMETRIA



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

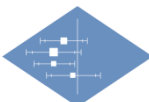
influenzato
dai valori
estremi

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**

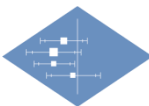
**influenzato
dai valori
estremi**

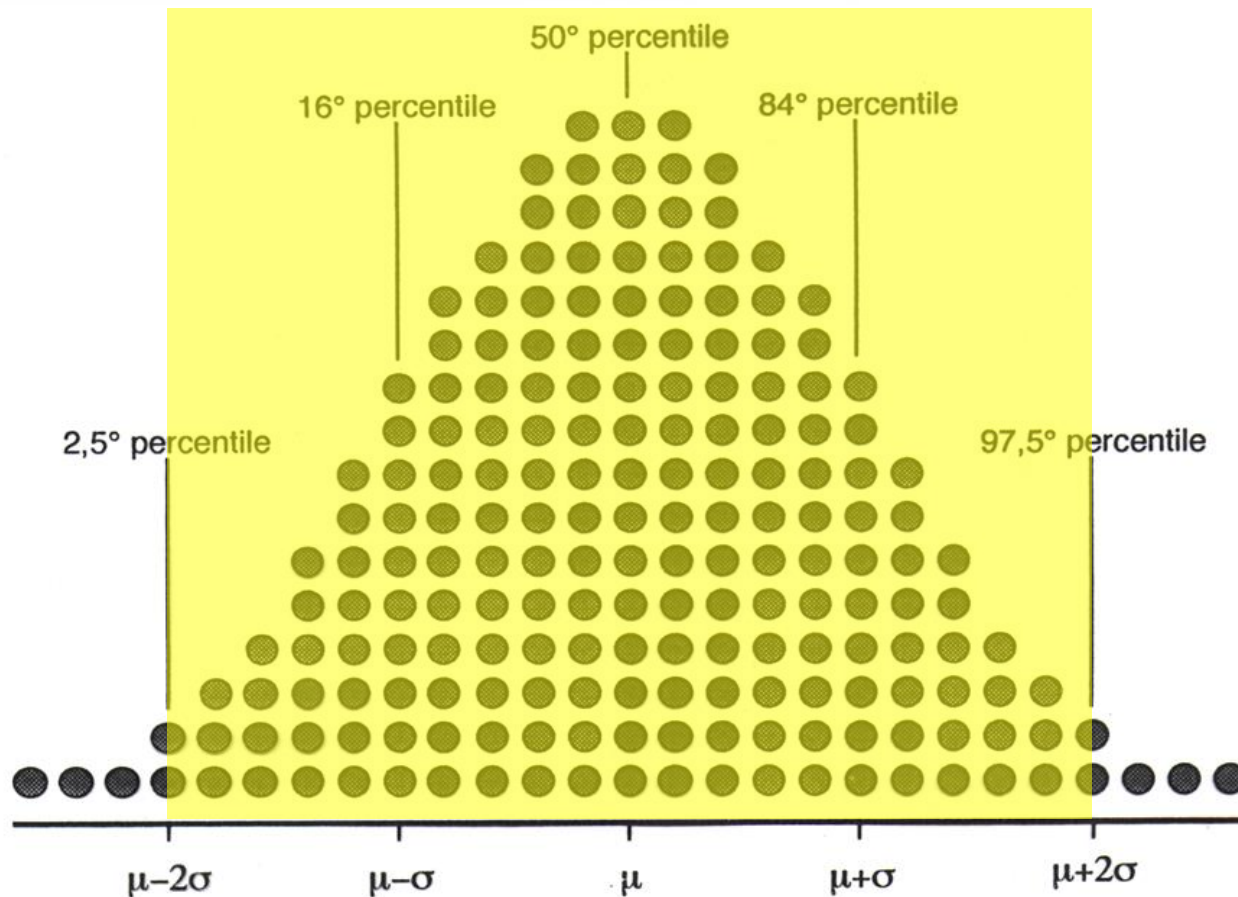
PERCENTILI

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

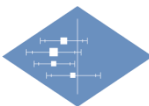
**OK per
distribuzioni
asimmetriche**

**non adatti a
manipolazioni
statistiche**





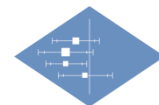
Quando le misurazioni appartengono a distribuzioni ragionevolmente simmetriche, il 95% di tali osservazioni cade entro 2 DS dalla media.



INDICI DI VARIAZIONE: DS vs. ESM

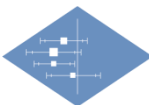
- La **deviazione standard** (DS) è la migliore misura di dispersione nel caso in cui (distribuzioni simmetriche) la media sia la migliore misura di centralità.
- La DS dell'insieme di tutte le possibili misure di dispersione di campioni di una data numerosità è l'**errore standard della media** (ESM):
 - ✓ esso è funzione sia della DS della popolazione sia della numerosità del campione.

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



INDICI DI VARIAZIONE: DS vs. ESM

- La DS descrive la **variabilità di una misura.**
- L'ES descrive **l'incertezza nella stima della media.**
- *La maggior parte dei Ricercatori tende a riassumere i propri dati con l'ESM, poiché esso è sempre inferiore alla DS: ciò fa sì che i dati sembrino “migliori” di quanto lo siano nella realtà!*



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. Plus-minus values are means ±SD. 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

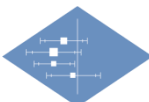
influenzato
dai valori
estremi

PERCENTILI

% di osserva-
zioni → sopra
un certo valore

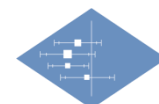
OK per
distribuzioni
asimmetriche

non adatti a
manipolazioni
statistiche



INDICI DI VARIAZIONE E DISTRIBUZIONE ASIMMETRICA

- In caso di distribuzione asimmetrica è d'uso riportare:
 - ✓ il valore che separa il 25% inferiore della popolazione dal resto di essa (**25° percentile**);
 - ✓ il valore che separa il 25% superiore dal rimanente 75% (**75° percentile**);
 - ✓ l'intervallo di variazione dal valore più basso al valore più alto (**range**).



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

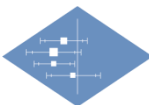
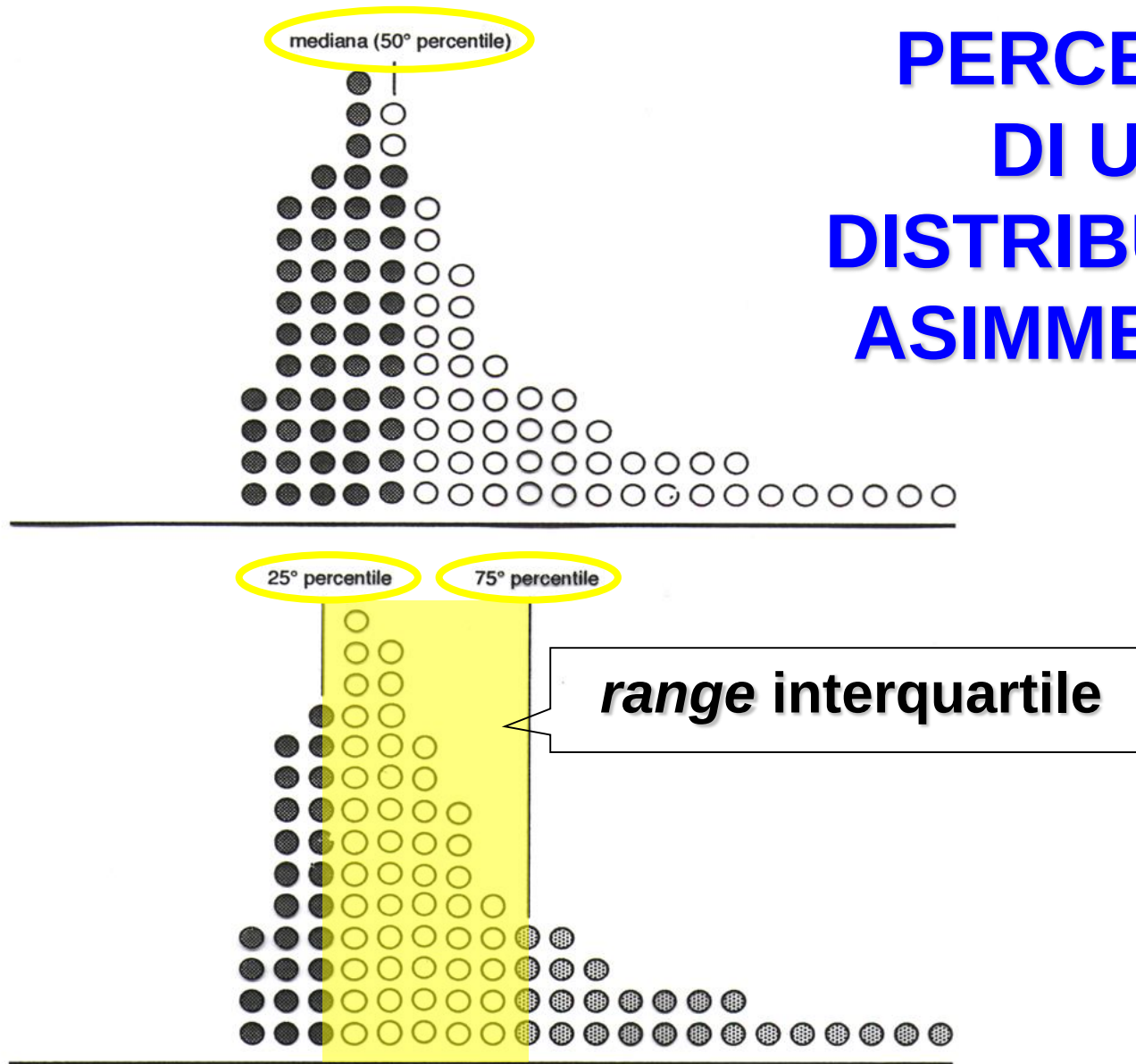
Primo quartile: si trova esattamente sul valore 7, dato che la percentuale cumulata corrispondente a tale punto è 25,0%

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-Relmitting 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 Milano

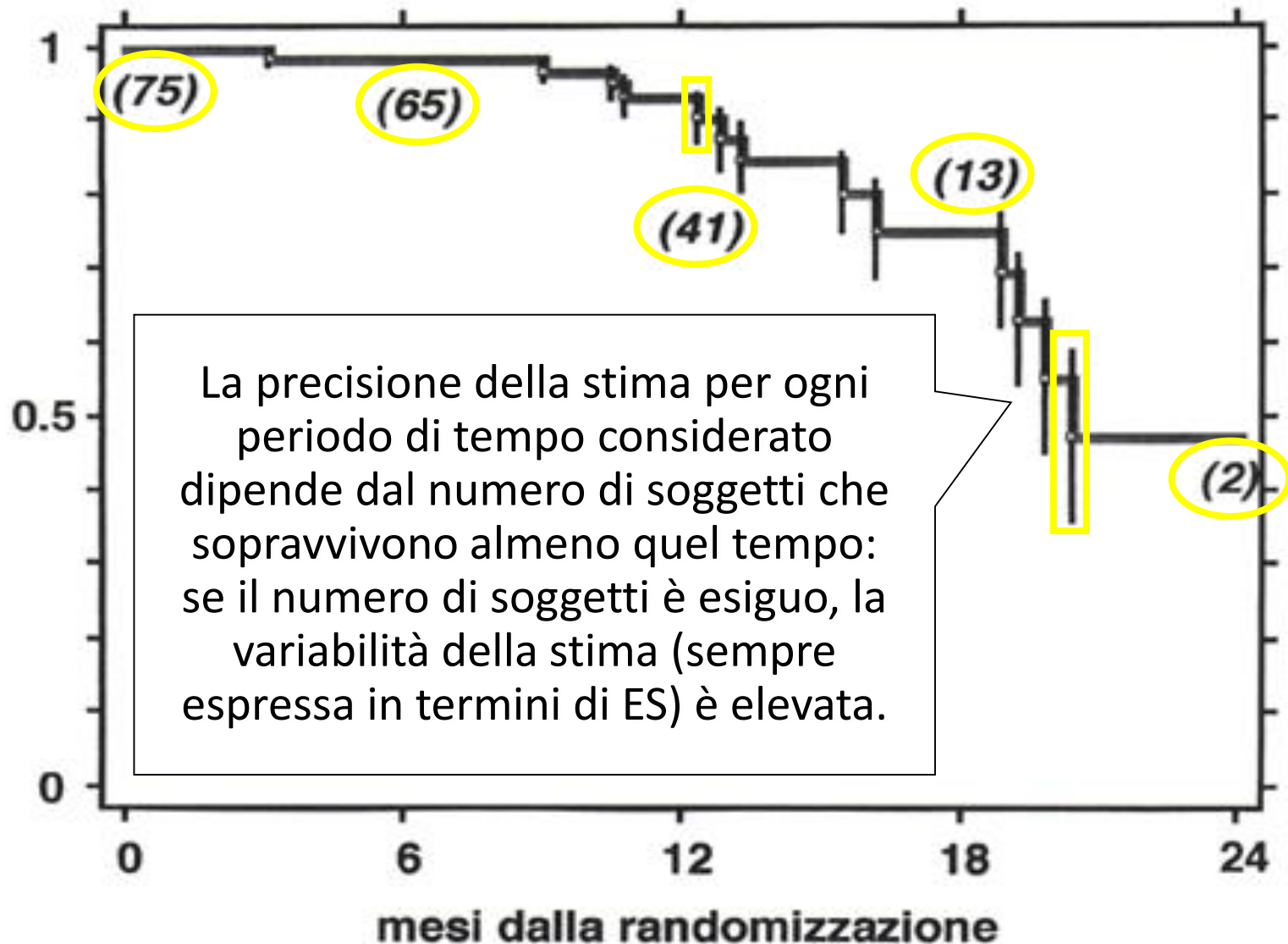
DALL'ISTITUTO DI STATISTICA MEDICA E BIOMETRIA
DELLA FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

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	177*	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	1499*	9	1	$1/9 = .111$	$(1 - 1/9) \times .4501 = .4001$
		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	$1/5 = .200$	$(1 - 1/5) \times .2856 = .2285$
	1585	4	0	$0/4 = .0$	$(1 - 0/4) \times .2285 = .2285$
		3	1	$1/3 = .333$	$(1 - 1/3) \times .2285 = .1524$

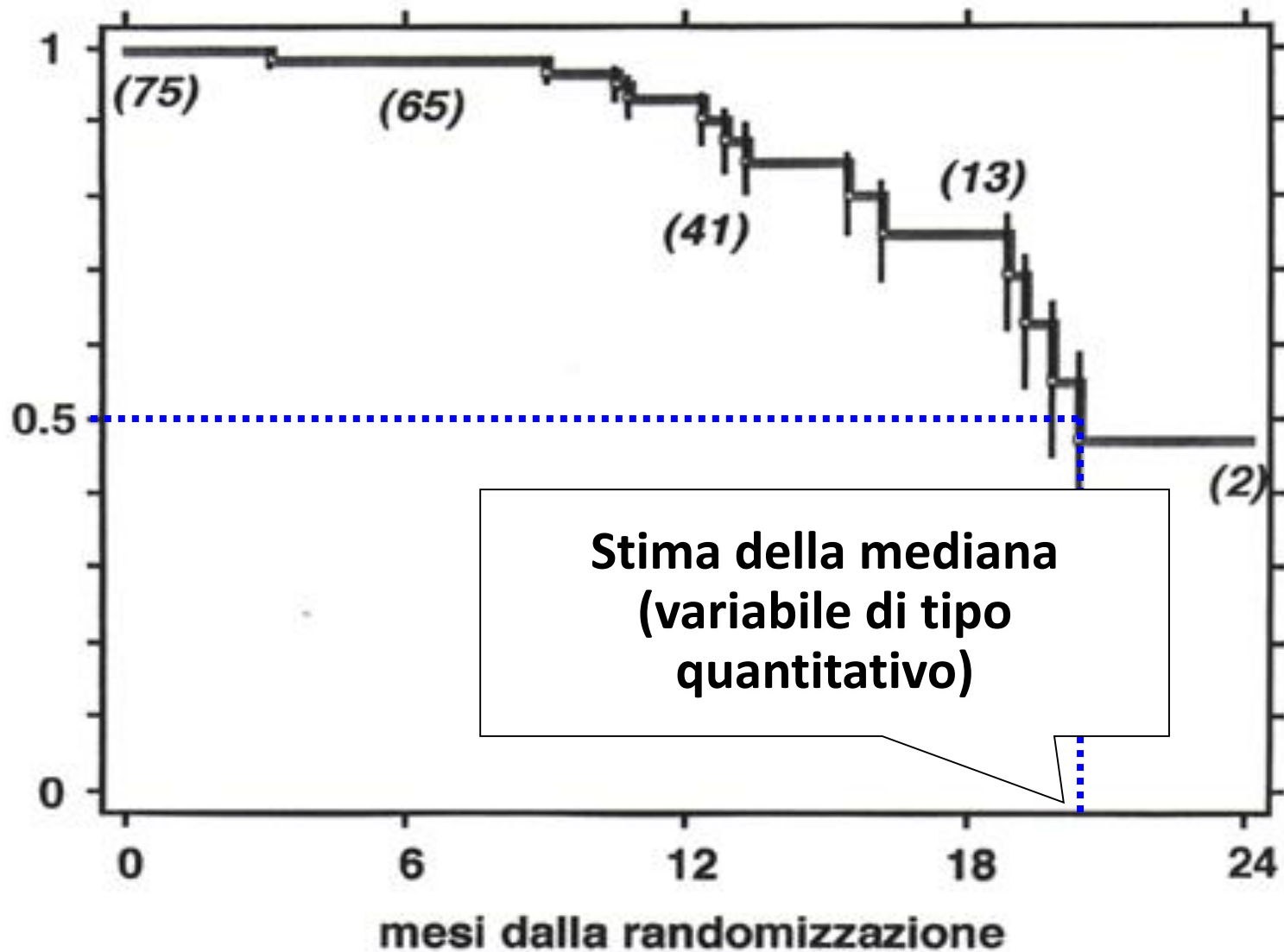
TABELLA 10.

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

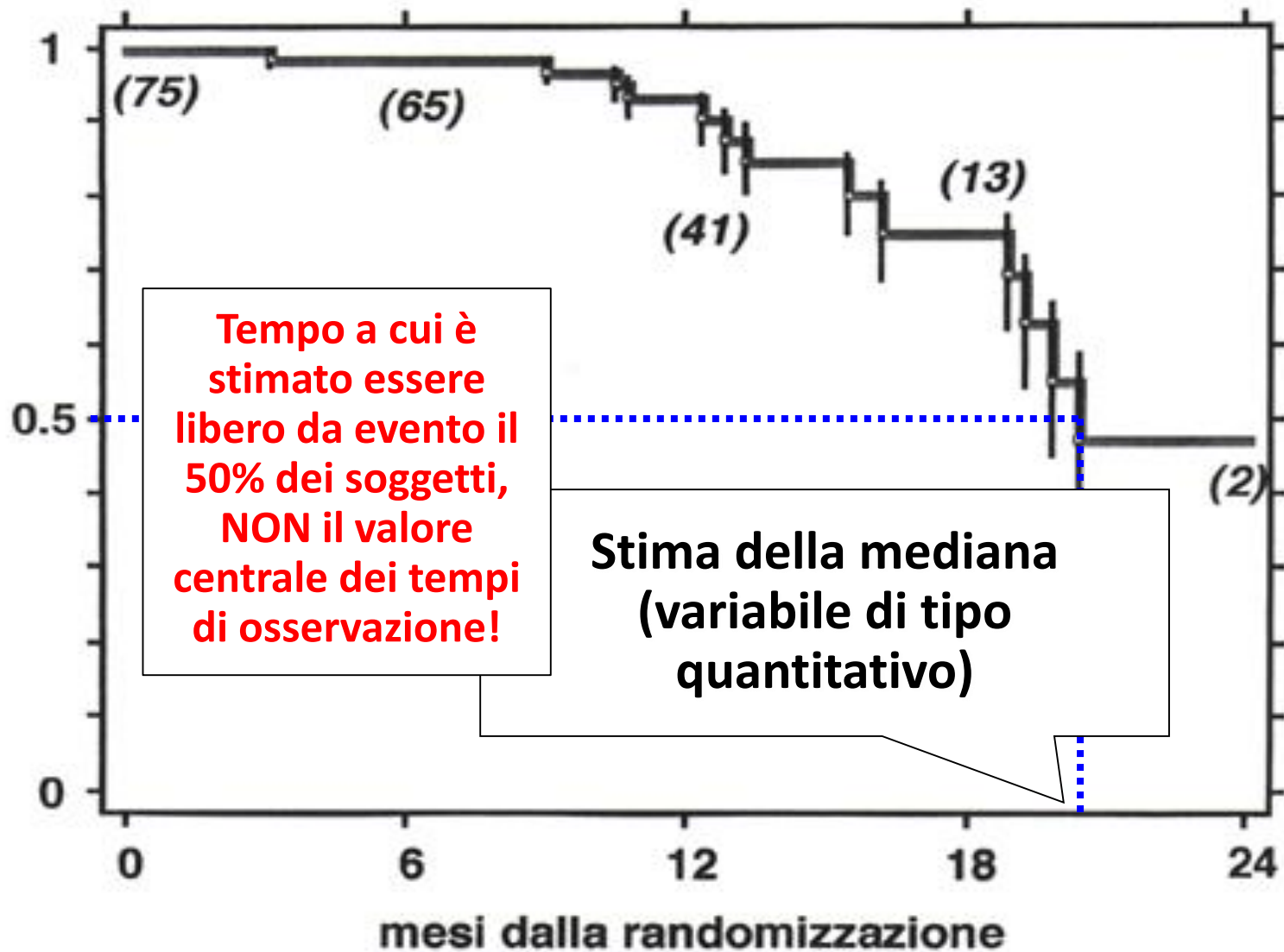
CURVA DI SOPRAVVIVENZA



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	177*	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	$1/9 = .111$	$(1 - 1/9) \times .4501 = .4001$
		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	1499*	5	1	$1/5 = .200$	$(1 - 1/5) \times .2856 = .2285$
		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 **calculated LDL-C** 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 **mean difference** 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

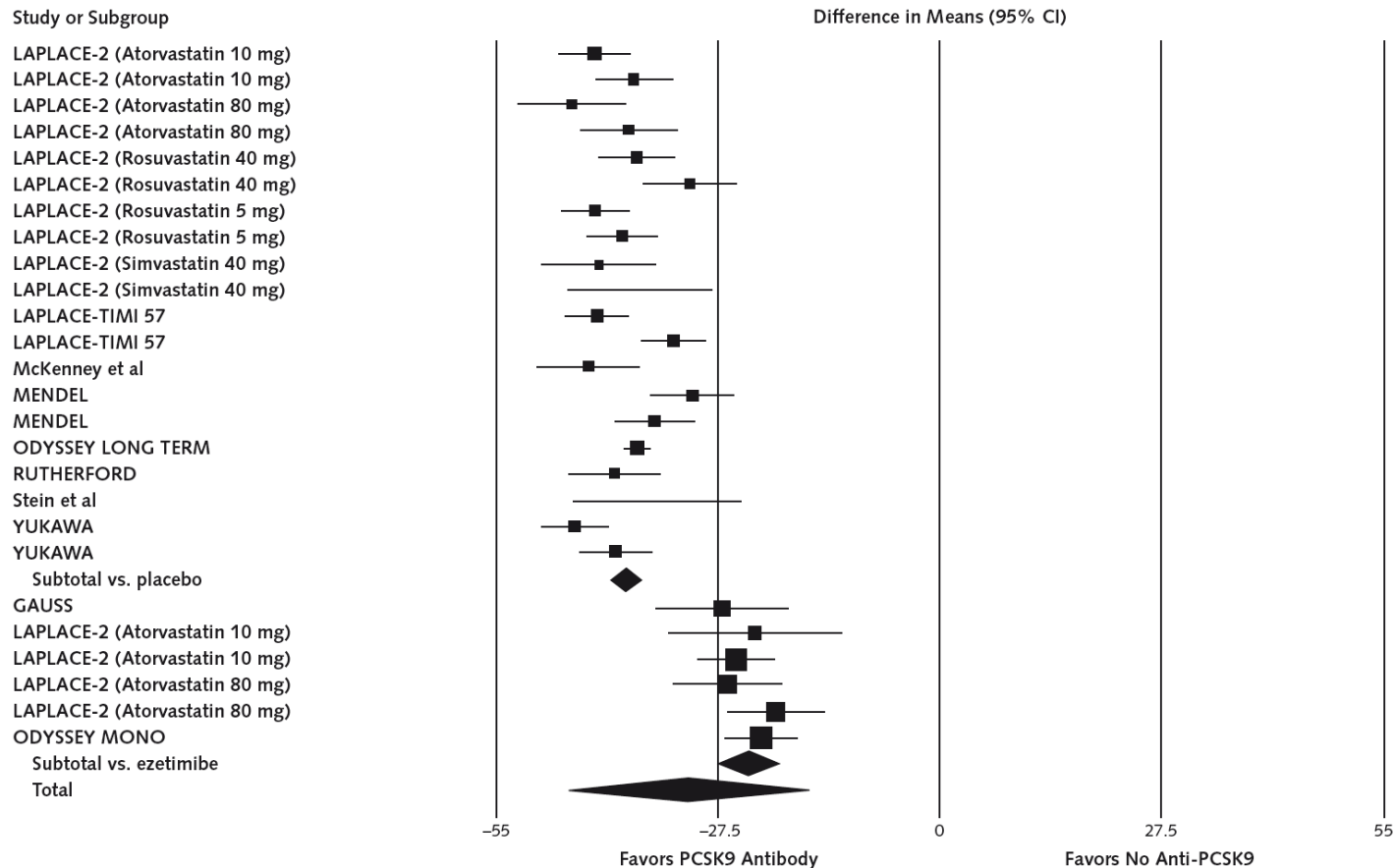
CI = confidence intervals; ITT = intent-to-treat; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares; Q2W = every 2 weeks; SD = standard deviation; and SE = standard error.

Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia

A Systematic Review and Meta-analysis

Eliano Pio Navarese, MD, PhD; Michalina Kołodziejczak, MD; Volker Schulze, MD; Paul A. Gurbel, MD; Udaya Tantry, PhD; Yingfeng Lin, MD; Maximilian Brockmeyer, MD; David E. Kandzari, MD; Julia M. Kubica, MD; Ralph B. D'Agostino Sr., PhD; Jacek Kubica, MD, PhD; Massimo Volpe, MD; Stefan Agewall, MD; Dean J. Kereiakes, MD; and Malte Kelm, MD

Ann Intern Med. 2015;163:40-51.



Group	Effect Size (95% CI)						Test of Null (2-Tail)		Heterogeneity		
	Number of Studies	Point Estimate	SE	Variance	Lower Limit	Upper Limit	Z Value	P Value	Q Value	P Value	I ²
Random-effects analysis											
Overall	26	-31.492	7.580	57.455	-46.348	-16.635	-4.155	0.000	187.788	0.000	86.687

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.

Calcolo delle Incidenze (Rischi)

(a partire da una tabella 2x2)

	Evento	NON Evento
Trattamento sperimentale	a	b
Gruppo di controllo	c	d

- $(a/a+b)$ = **incidenza** dell'evento nel gruppo sperimentale
- $(c/c+d)$ = **incidenza** dell'evento nel gruppo di controllo

* rischi

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

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

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
Myalgia — no. of patients (%)	84 (5.4)	23 (2.9)	0.006
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	7 (0.5)	4 (0.5)	0.17
Ophthalmologic events — no. of patients (%)	1 (0.06)	0	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 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
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 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.

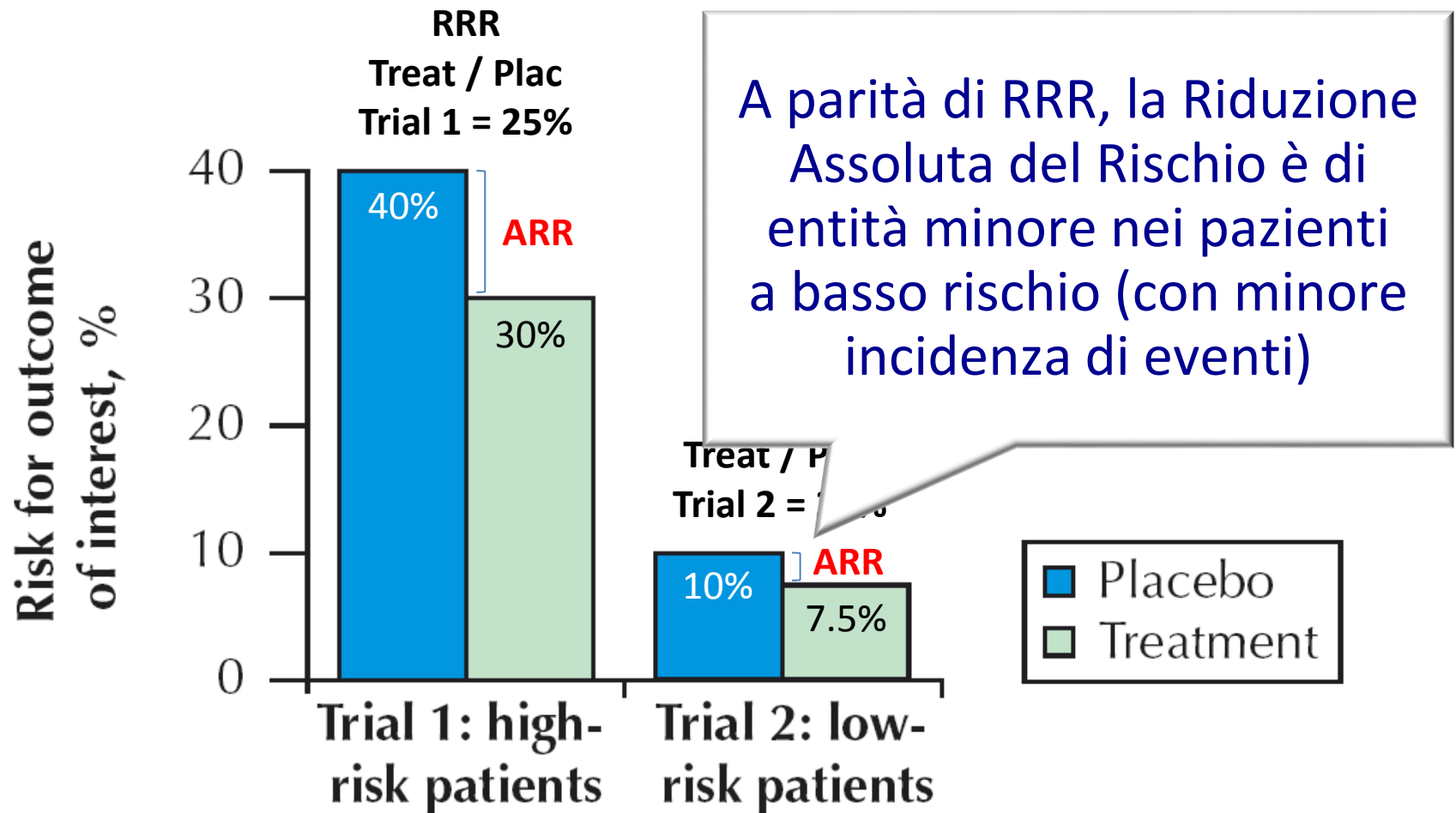
Table 3. Adverse Events of Interest: Safety Analysis.

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
Neurocognitive disorder — no. of patients (%)¶	18 (1.2)	4 (0.5)	0.17
Ophthalmologic event — no. of patients (%)	45 (2.9)	15 (1.9)	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)

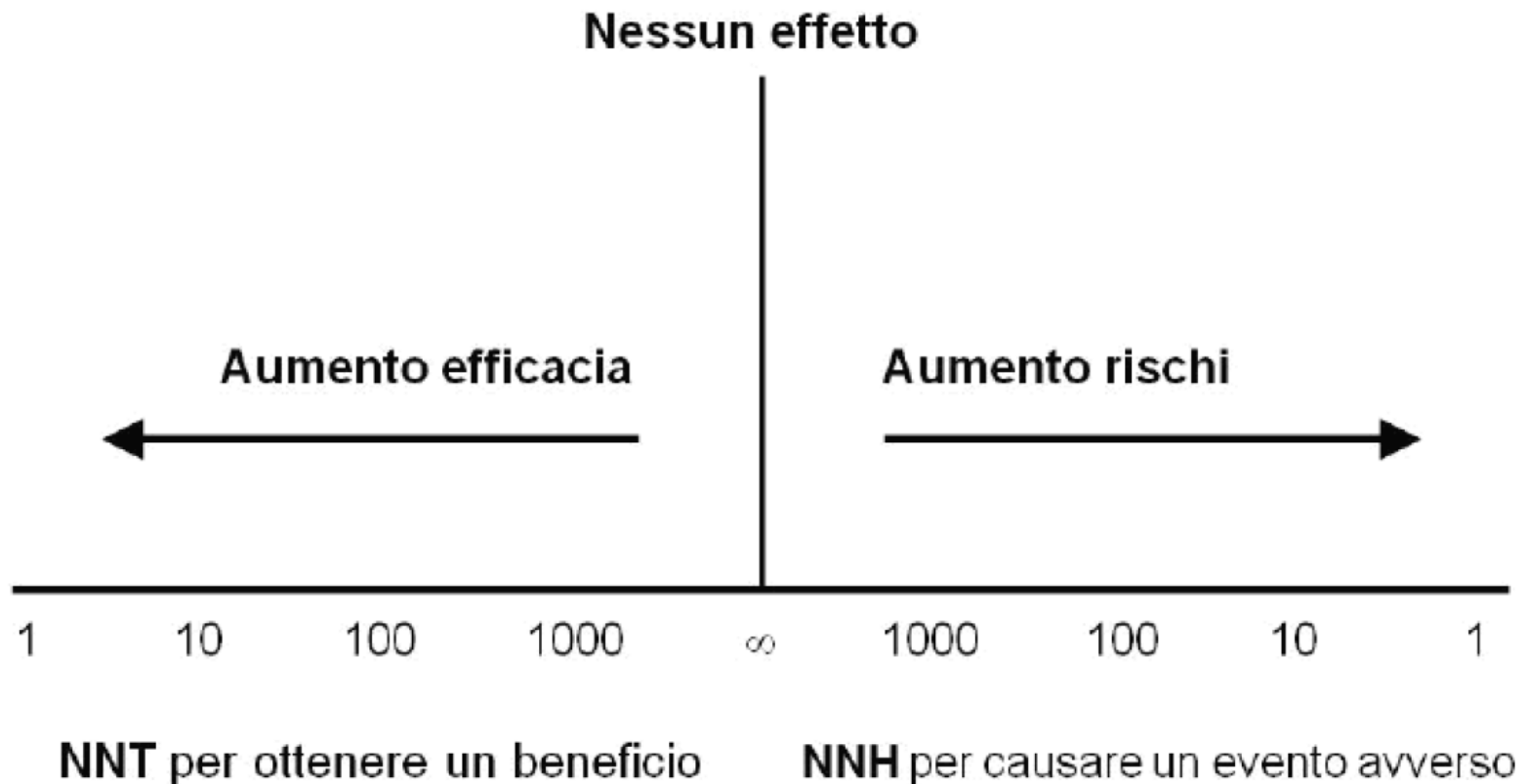


MISURE ASSOLUTE DI RISCHIO e BENEFICIO (2)

- **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 (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

Study evaluations

The primary objective of TEMPO 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 (31% difference in rate ratio over 6 months) and at any time (24 h, 14% difference). 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

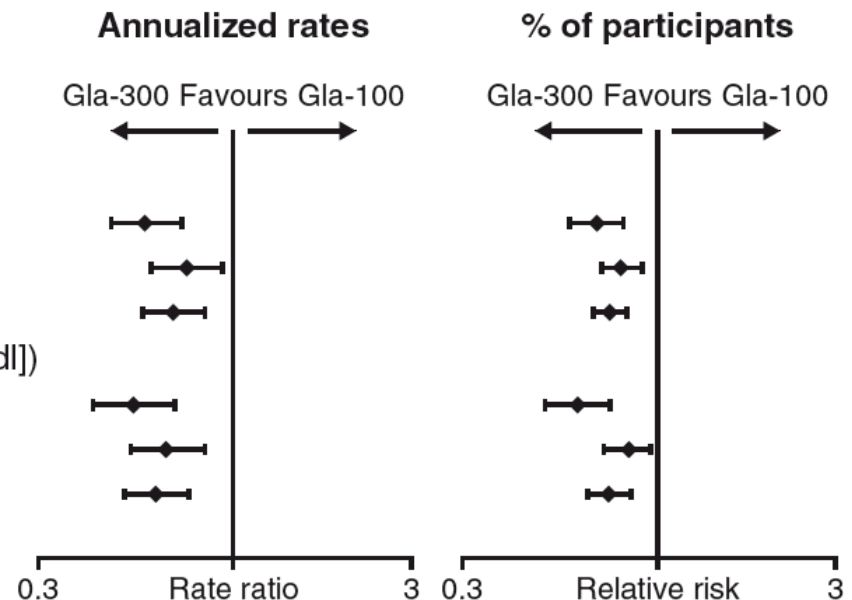
R. Ritzel¹, R. Roussel^{2,3,4}, G. B. Bolli⁵, L. Vinet⁶, C. Brulle-Wohlhueter⁷, S. Glezer⁷ & H. Yki-Järvinen⁸

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)...

Calcolo degli Odds

(a partire da una tabella 2x2)

	Evento	NON Evento
Trattamento sperimentale	a	b
Gruppo di controllo	c	d

- (a/b) = **odds** dell'evento nel gruppo sperimentale
- (c/d) = **odds** dell'evento nel gruppo di controllo

* rischi

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**

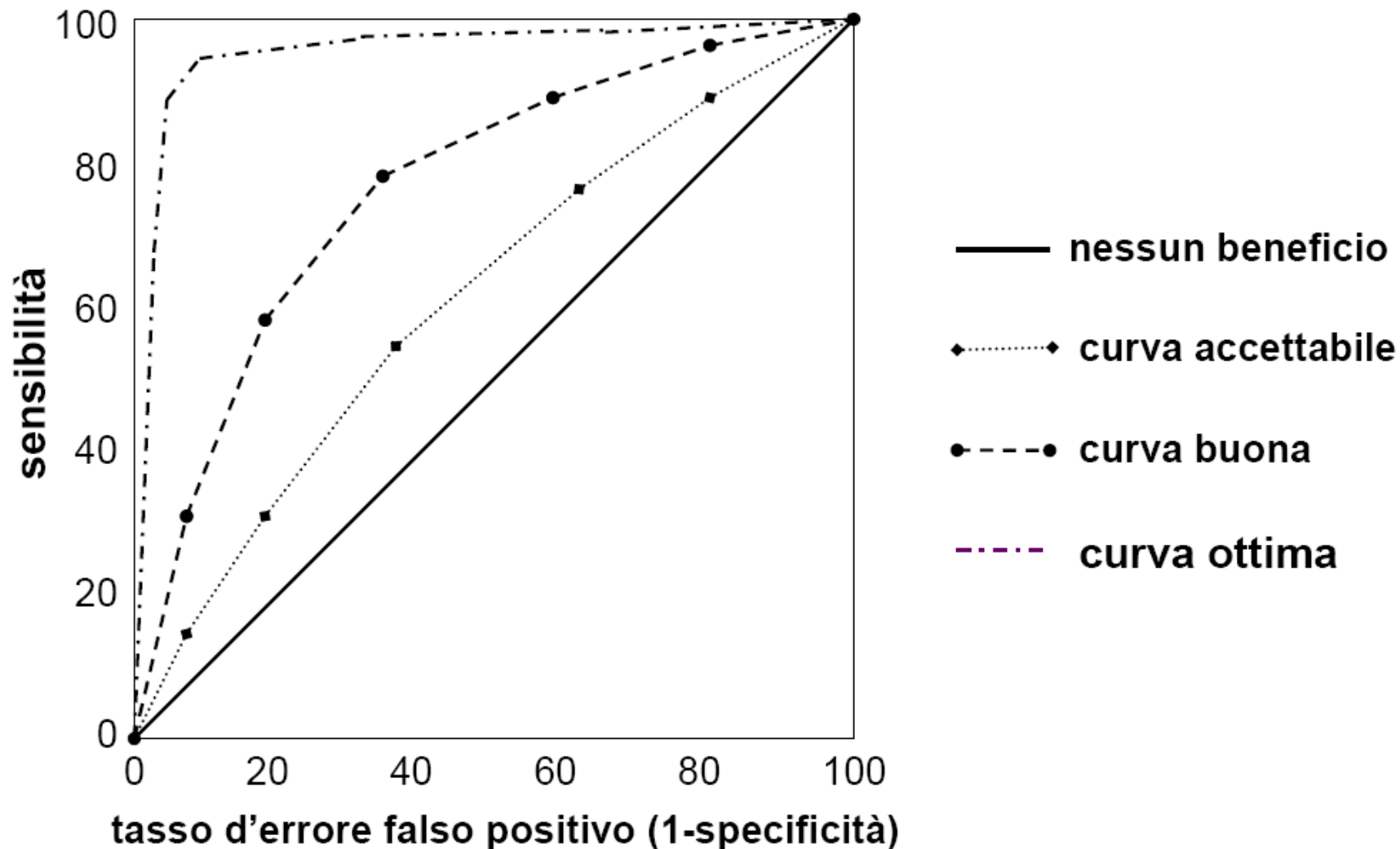
Essa comporta:

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.

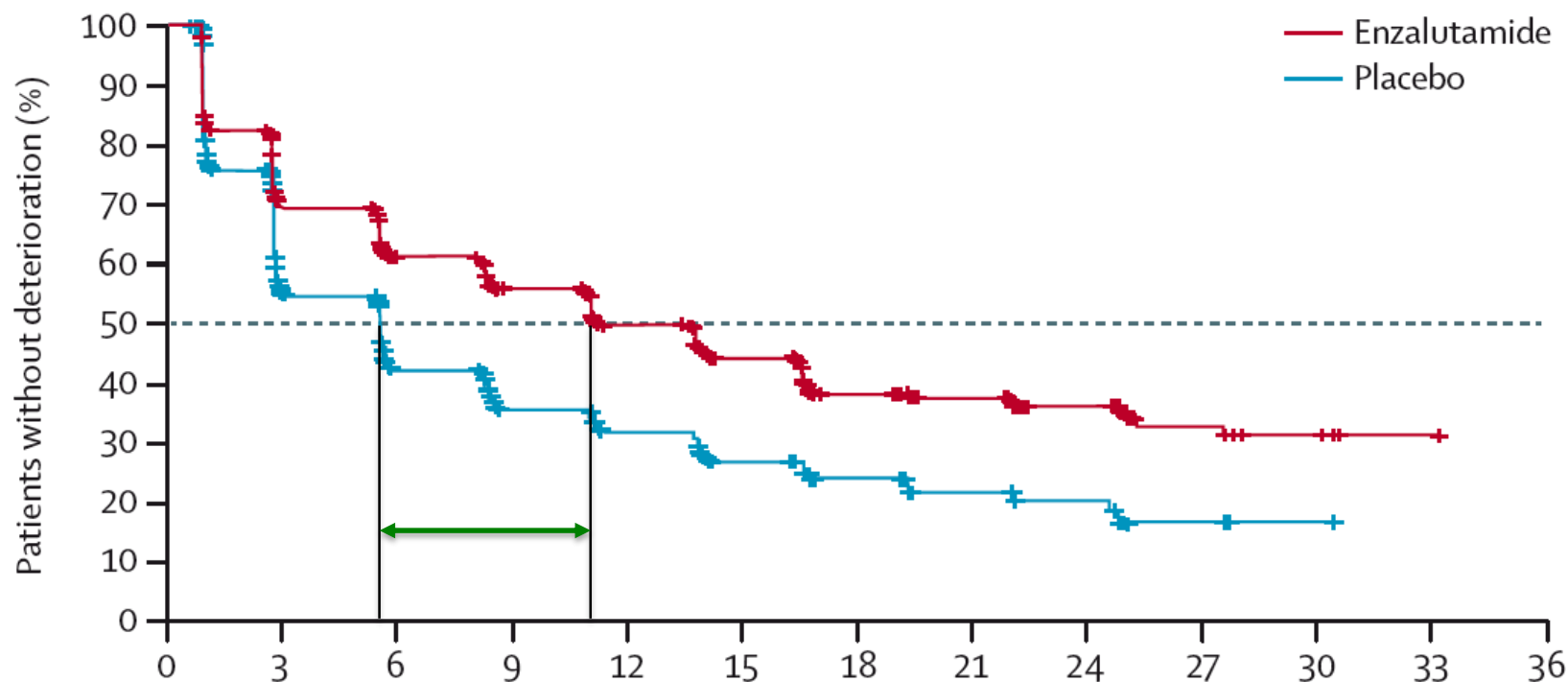
Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

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

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
- 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

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
- Hazard Ratio (KM+Cox)

Restricted mean survival time

Patrick Royston

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

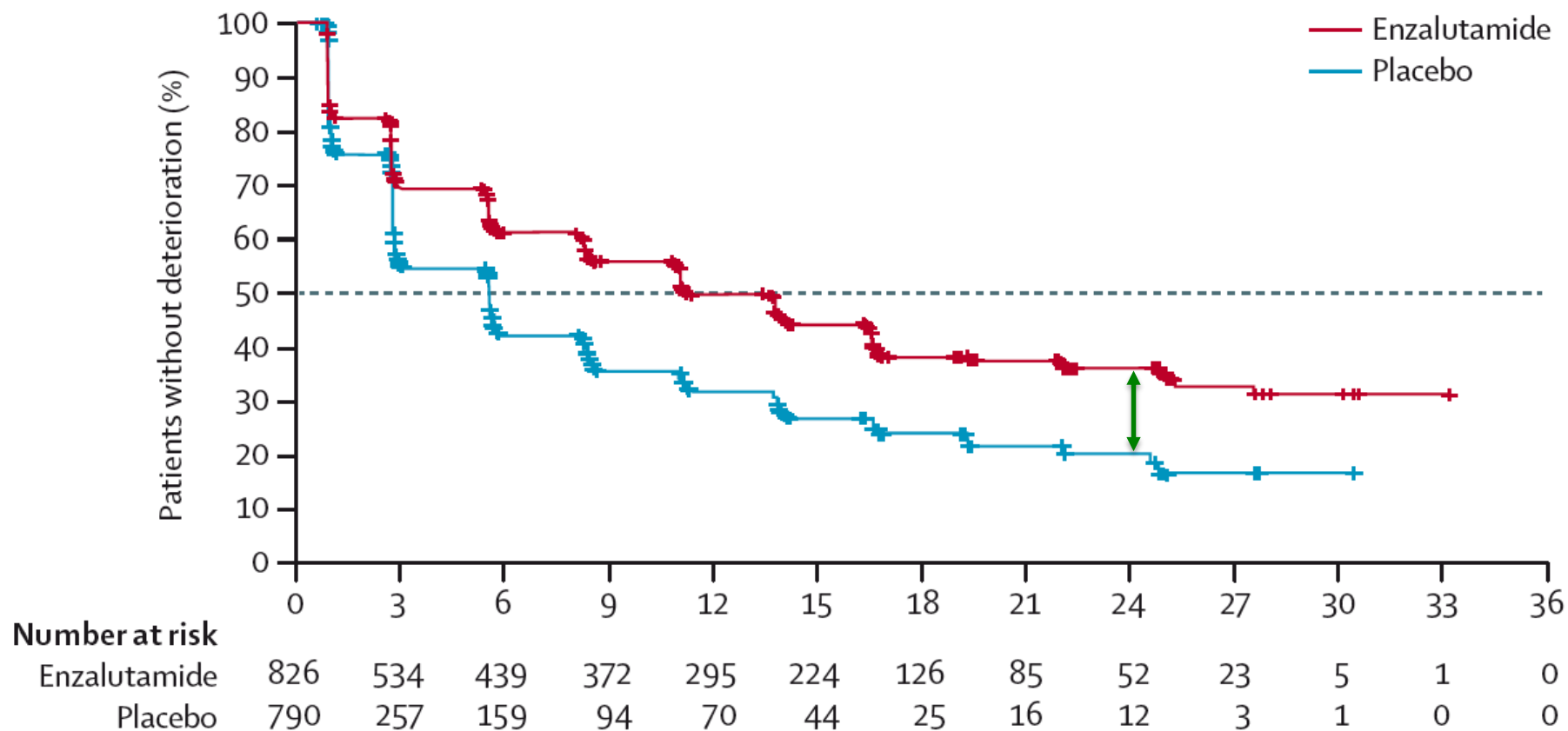
Choice of t^*

-
- 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

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**
- Hazard Ratio (KM+Cox)

Differenza tra stime di sopravvivenza (KM) al tempo x



Indicatori riassuntivi di effetto di variabili tempo-a-evento

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

HAZARD

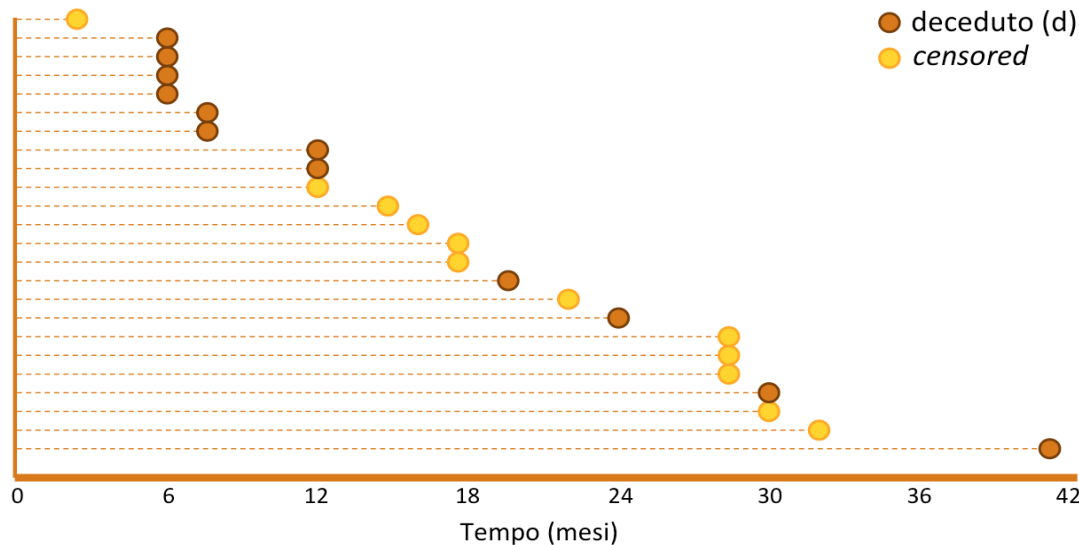
- **Hazard rate** (number of failures per time units in the respective interval, divided by the average number of surviving cases at the mid-point of the interval)



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

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

Riferimenti bibliografici:

- Presentazione di R. D'Amico, UniMoRe, 2009, modificata da GL Pappagallo, 2013

- ✓ La stima dell'hazard rate λ è data dal rapporto tra il numero di eventi e la lunghezza del follow-up nell'intervallo di tempo considerato
- ✓ L'hazard rate non viene di norma utilizzato per riassumere una curva di sopravvivenza, ma rappresenta il parametro che ne descrive la pendenza...
- ✓ ...e rappresenta la base per il calcolo dell'hazard ratio.

Indicatori riassuntivi di variabili tempo-a-evento

- Differenza tra stime della mediana di

• Appropriate quando il rapporto tra gli
hazard dei due gruppi si mantiene
(relativamente) costante

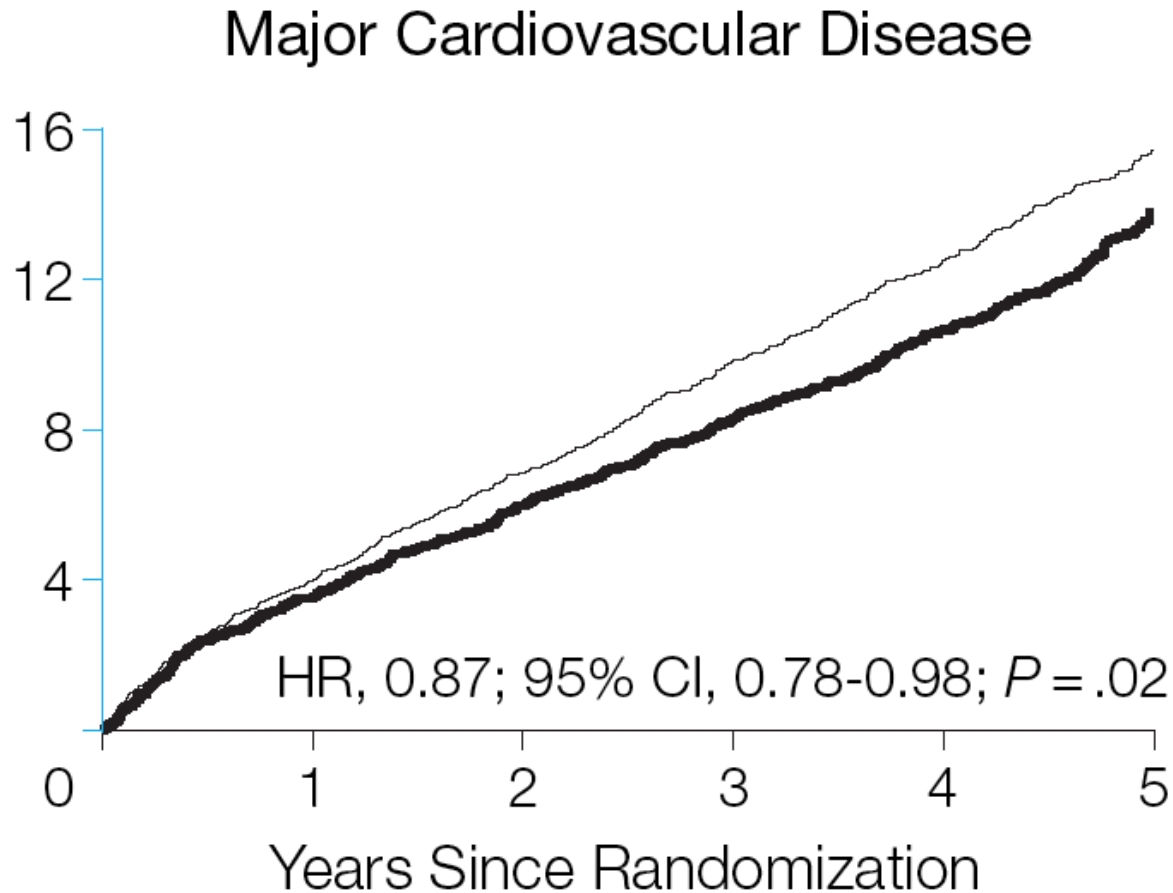
restricted

(M) al

tempo

- **Hazard Ratio (KM+Cox)**

Rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi costante nel tempo

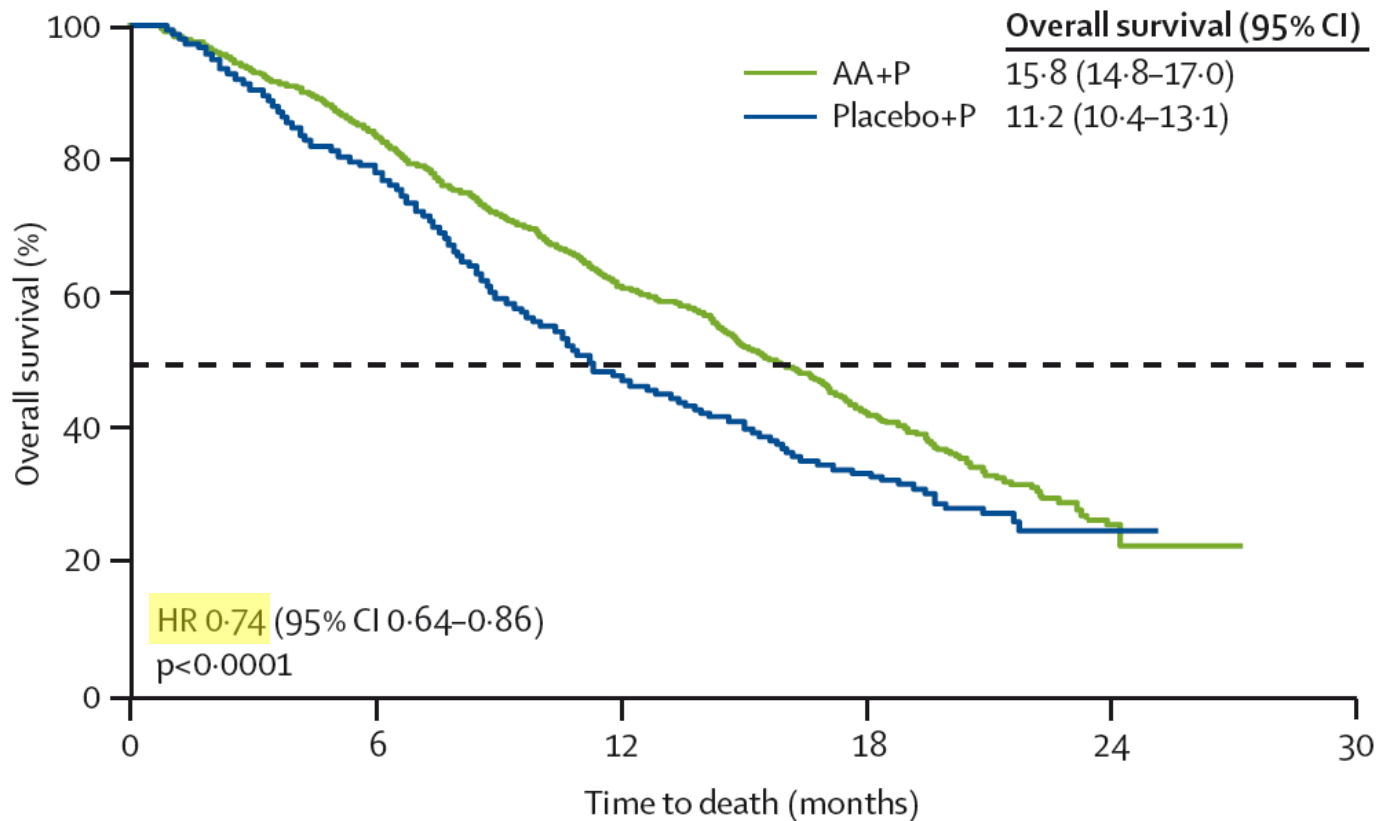


Hazard Ratio è la misura di effetto più appropriata

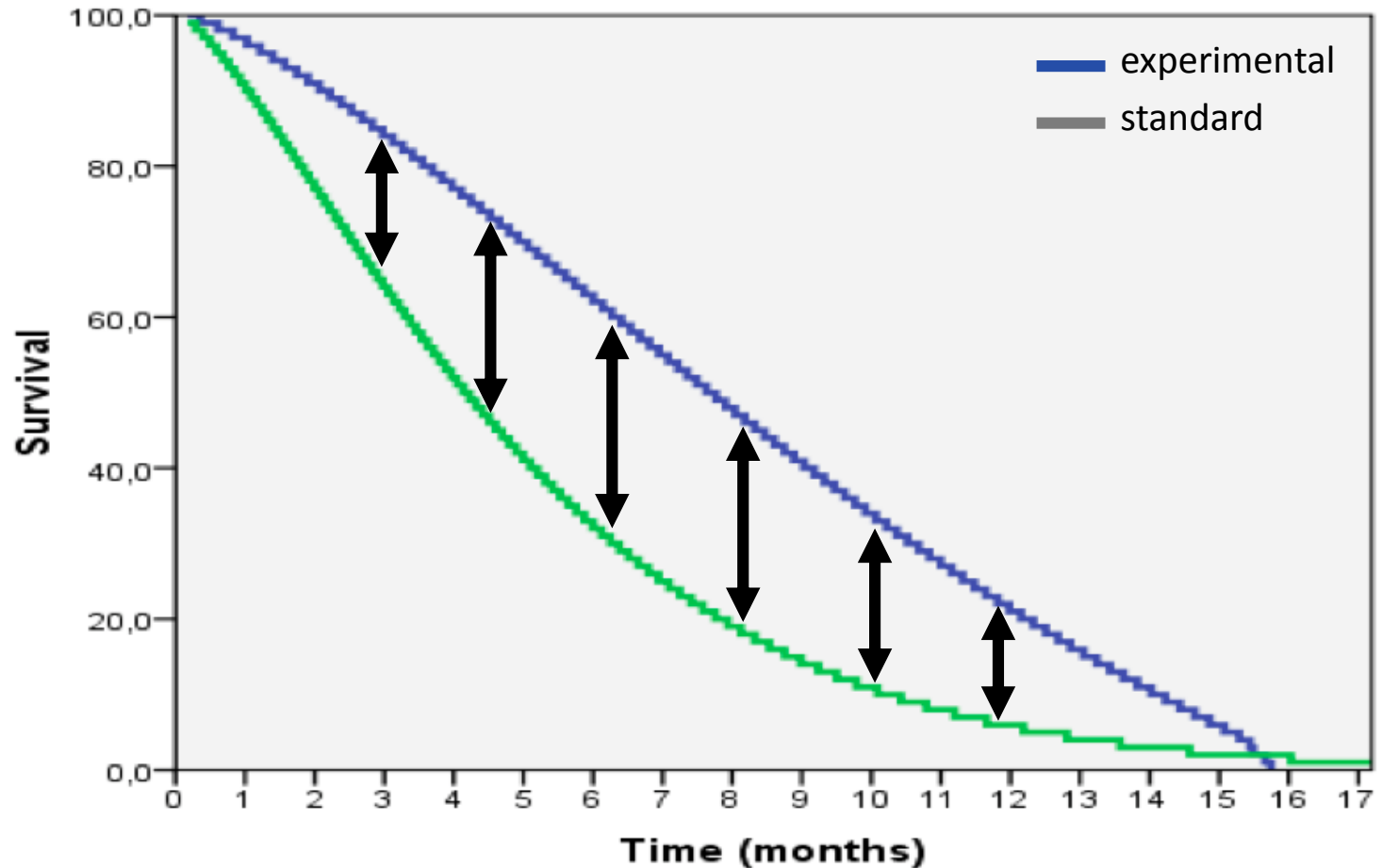
Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study

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

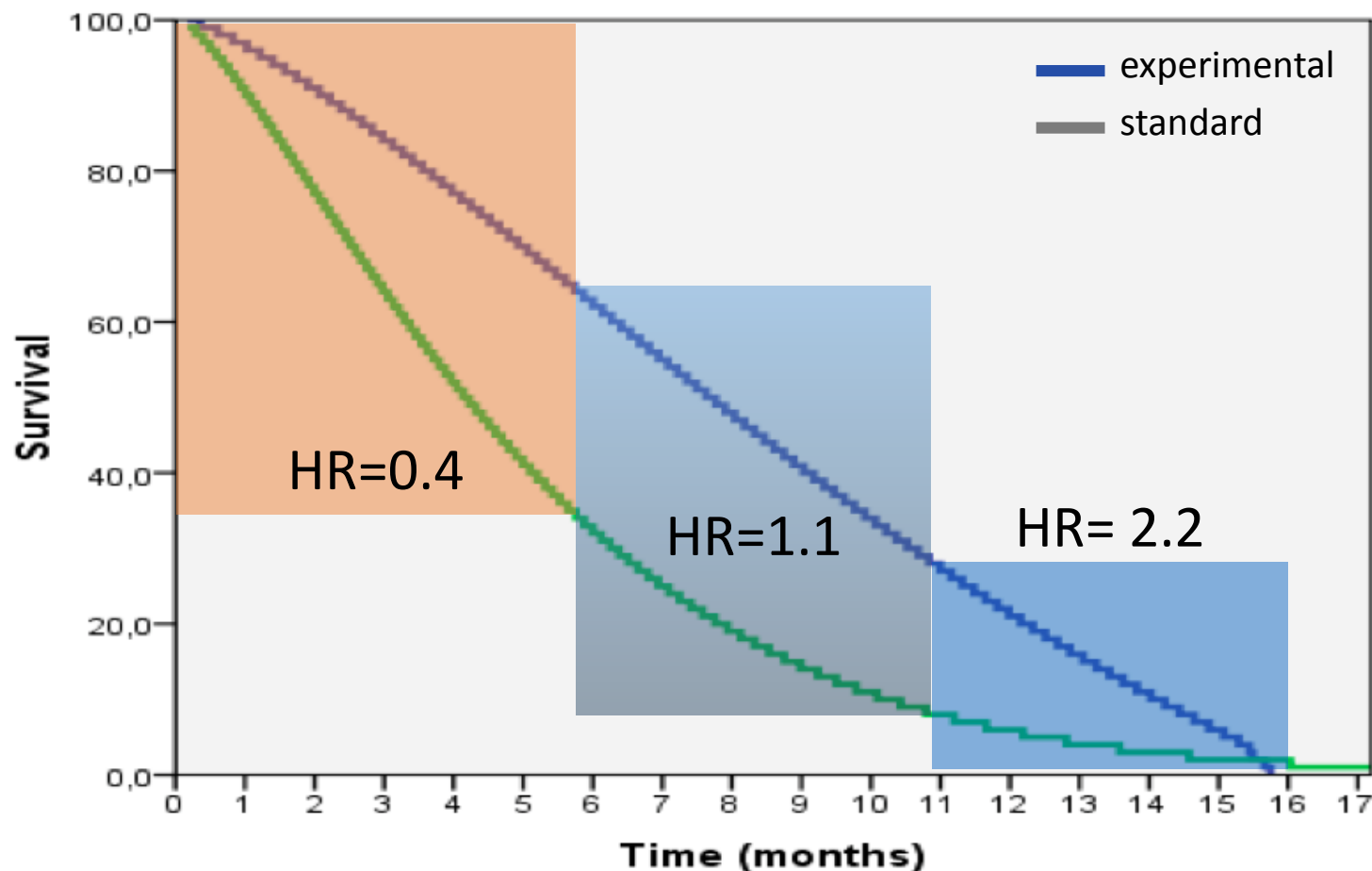


Rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi non costante nel tempo – non (pochi) lungo-sopravviventi



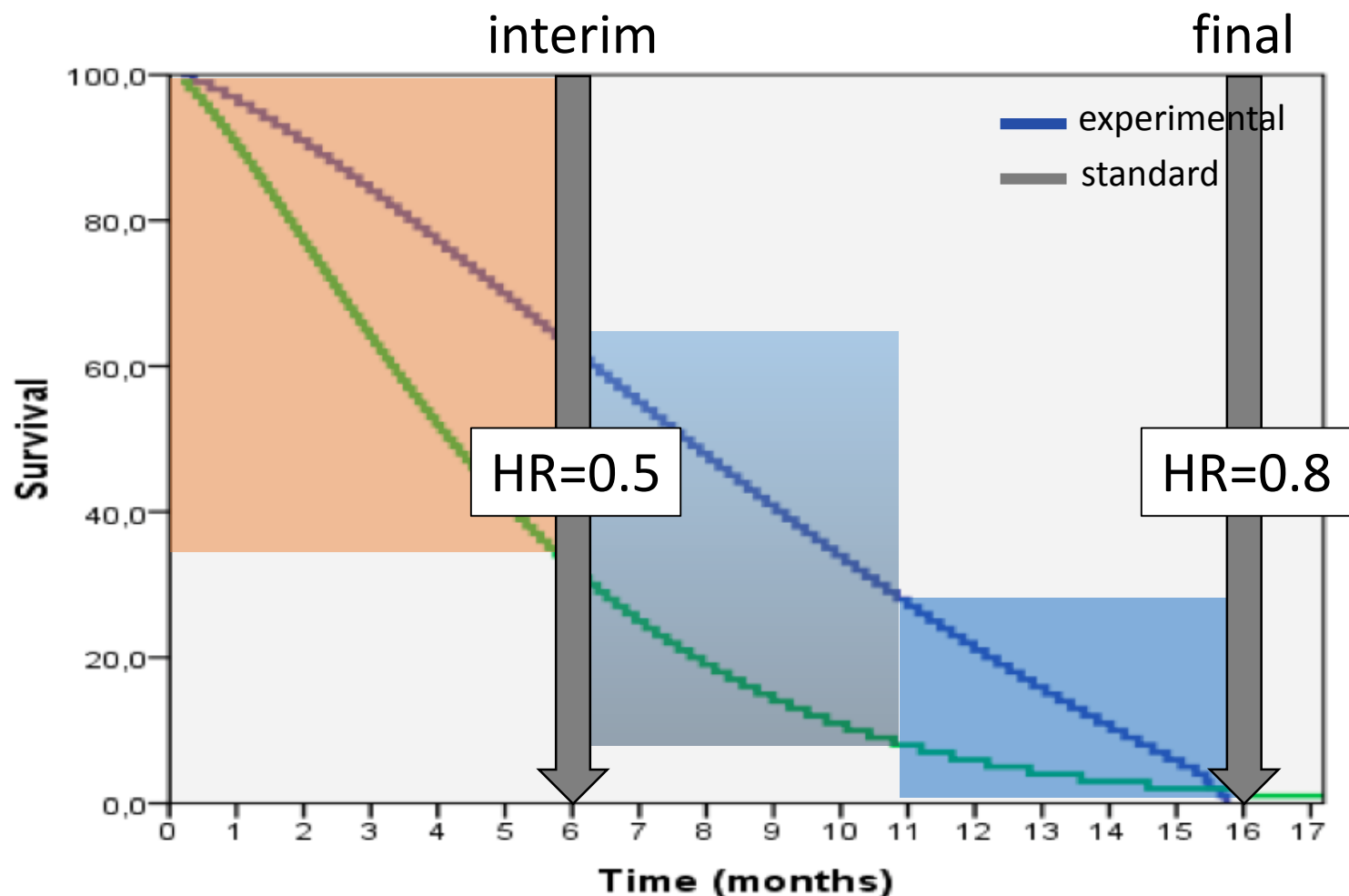
Appropriatezza Hazard Ratio?

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



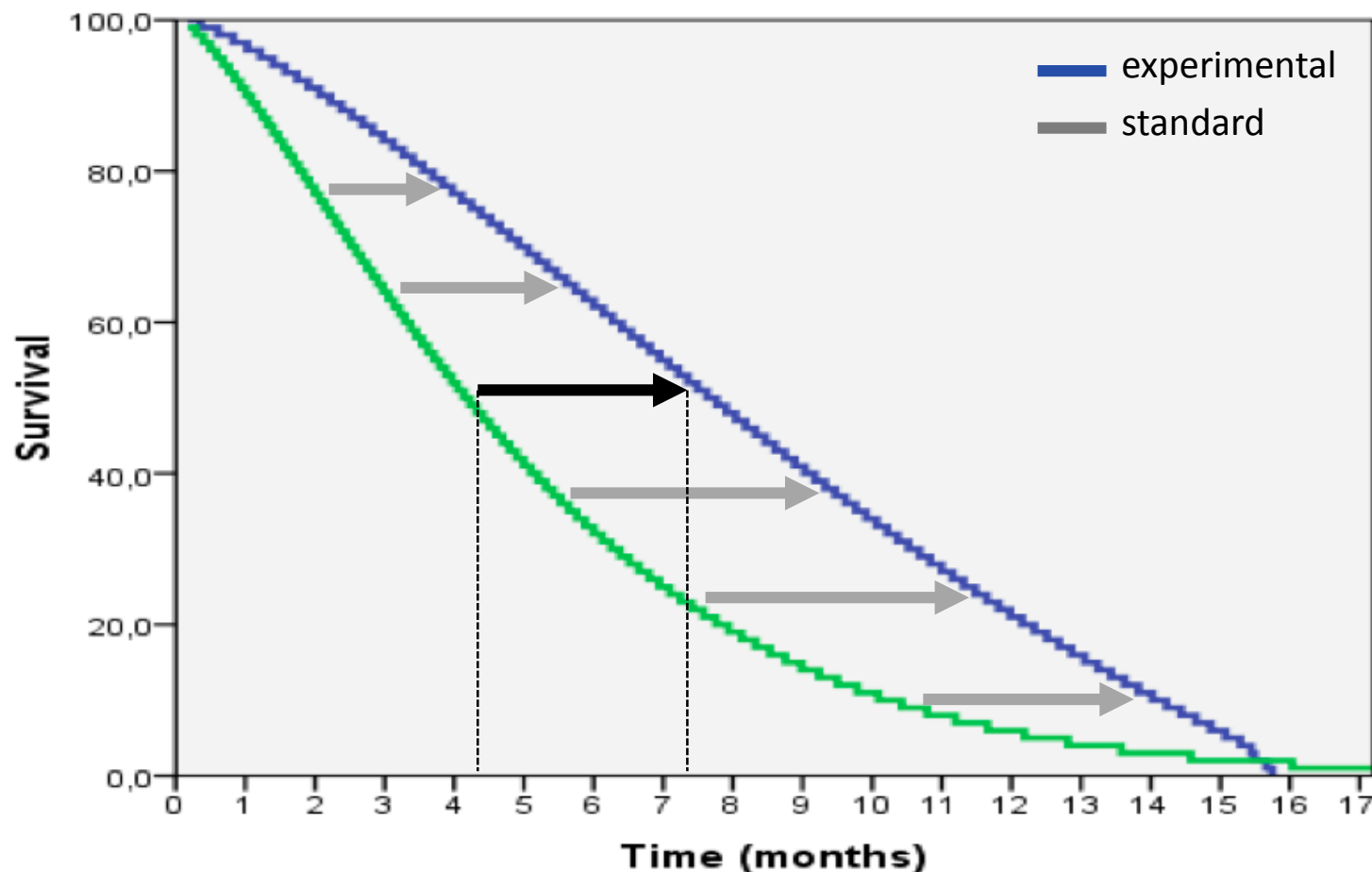
Hazard Ratio “globale” =
media *pesata* degli HR ‘tempo-specifici’ (*pesi* = eventi)

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



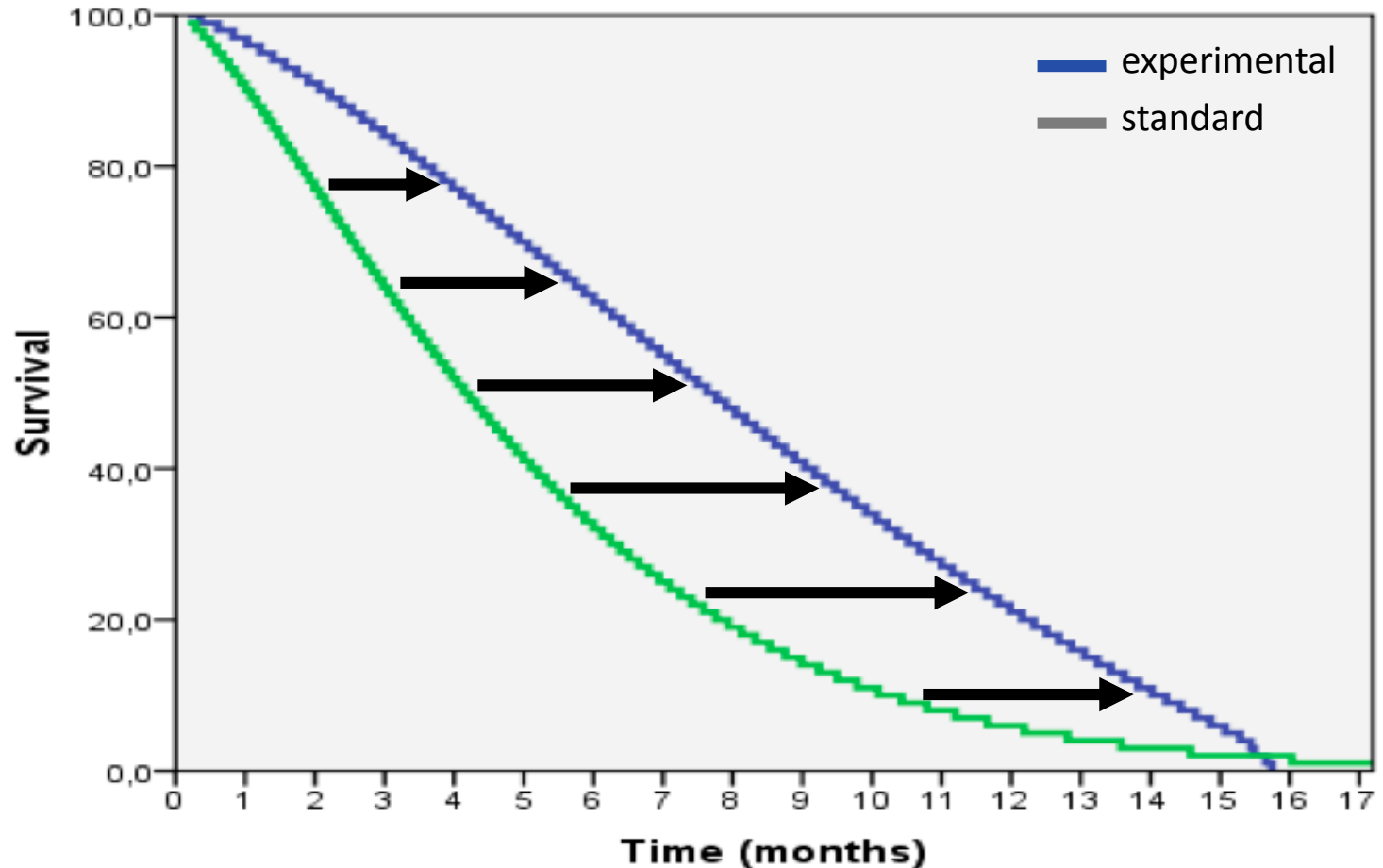
Se analisi precoce, i pazienti sono troncati (*censored*) nel periodo di inversione del HR, che così va a pesare di meno: HR sovrastimato

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



Differenza tra mediane: spesso interpretata come beneficio medio per ogni paziente (di solito questo è minore del 20-30%)

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



Incremento medio di OS (*restricted means*)

Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome

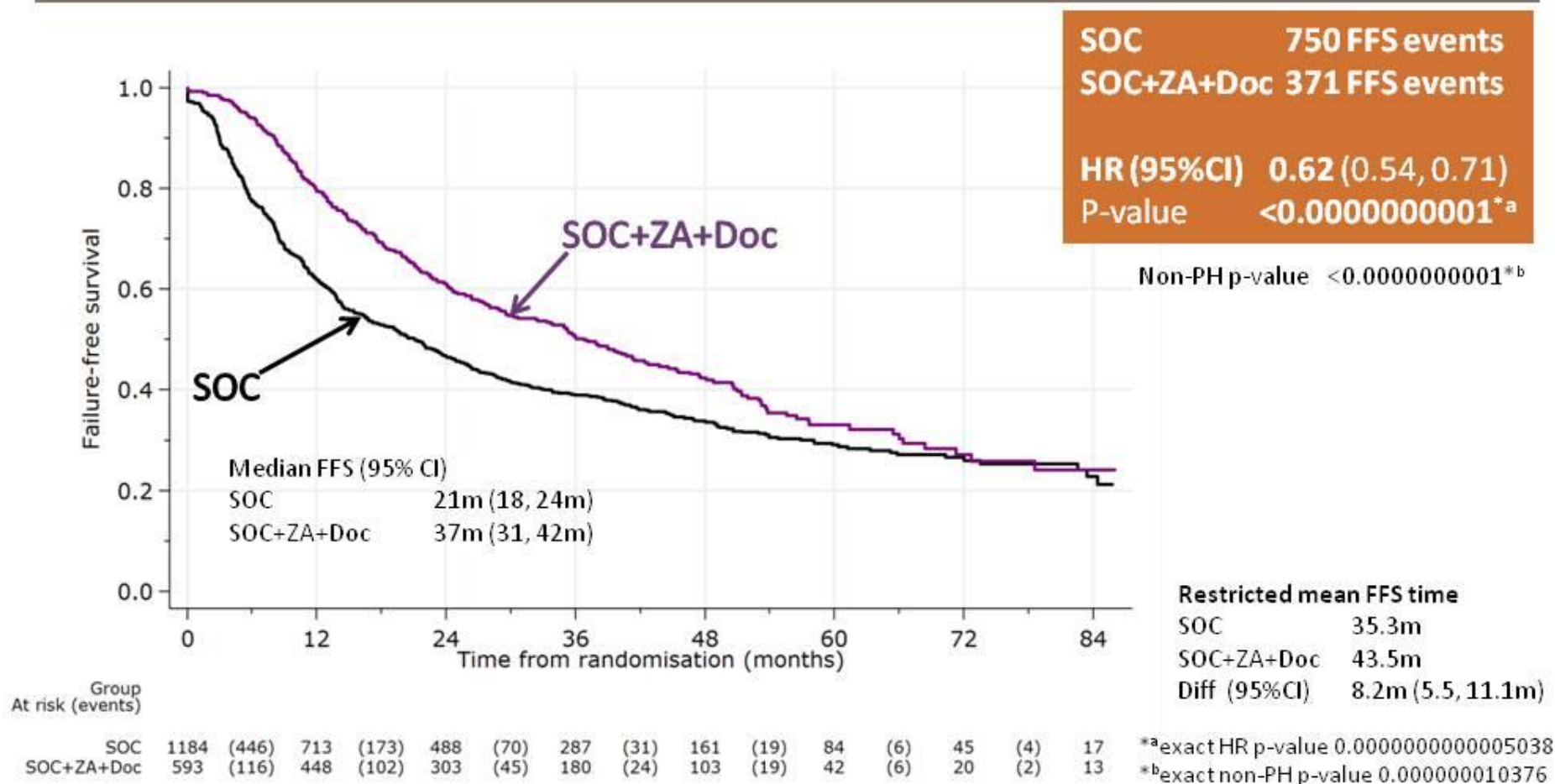
Patrick Royston* and Mahesh KB Parmar
BMC Medical Research Methodology 2013, **13**:152

The restricted mean is a measure of average survival from time 0 to a specified time point, and may be estimated as the area under the survival curve up to that point.

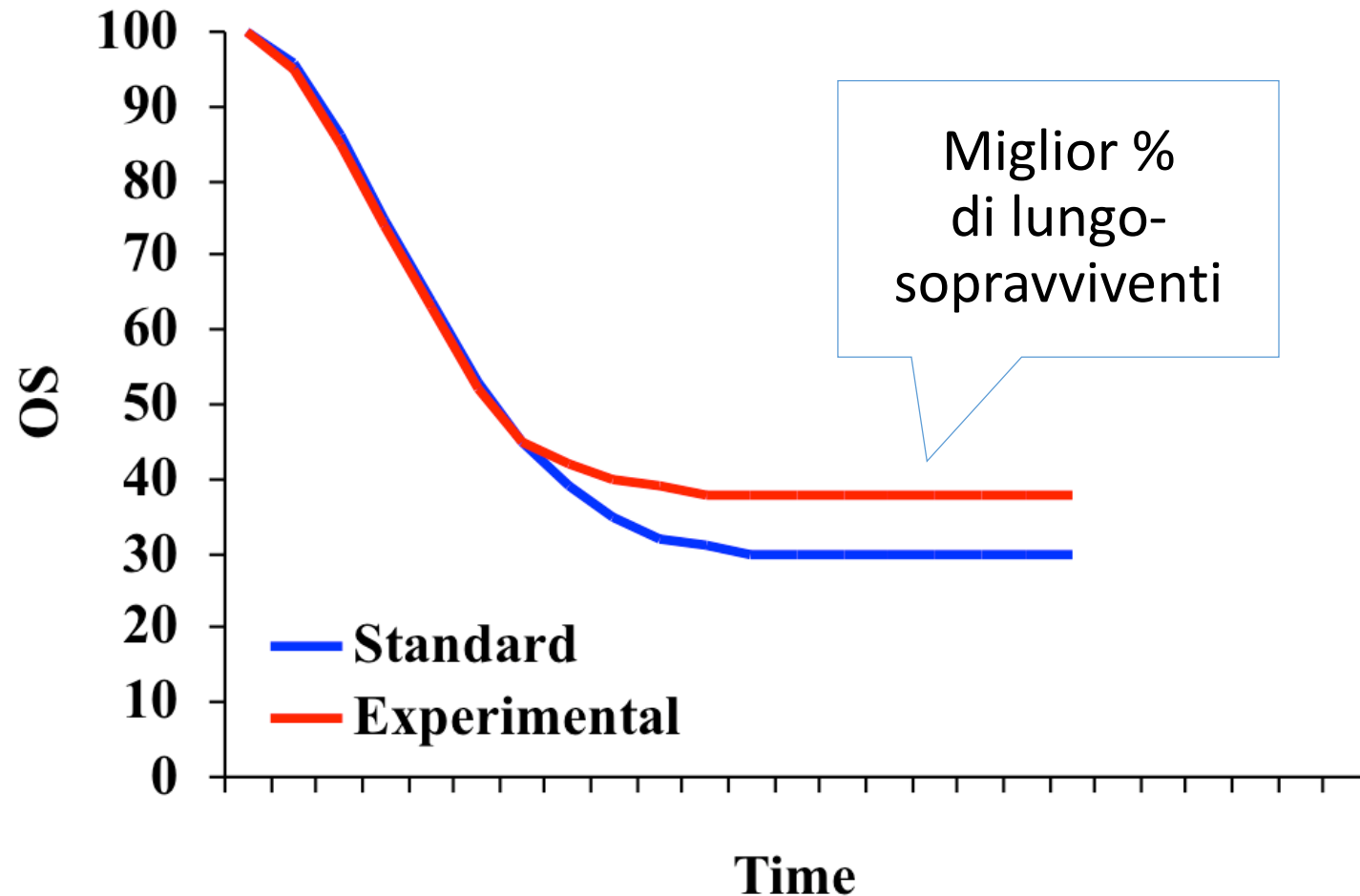
Criterion	Measure		
	log HR	Median ^a	RMST ^a
1. Is easily interpreted	no	yes	yes
2. Does not assume proportional hazards	no	yes	yes
3. Reflects entire survival history	yes	no	yes
4. Is a measure of survival time	no	yes	yes
5. Can be used with all models	no	yes	yes
6. Can be calculated in any dataset	yes	no	yes
7. Does not require a time point to be specified	yes	yes	no
8. Does not change with extended follow-up	no	yes	yes
9. Is routinely associated with a clinically meaningful time point	no	no	yes

^aThe measure is the difference in the given statistic between trial arms.

Zoledronic acid + docetaxel: Failure-free survival



Rapporto tra gli *hazard* dei due gruppi non costante nel tempo – presenza di lungo-sopravviventi



Hazard Ratio “globale” = 0.9 (NS)



1. Riflettete da soli per 10 min. e compilate il form 
2. Confrontatevi con i Colleghi del Vostro tavolo per 15 min., declinate un W³ condiviso e delegate un portavoce
3. Riportate sulla lavagna il Vostro W³ condiviso su almeno due aspetti ritenuti rilevanti e impattanti sulla professione (in 5 min.)
4. Presentate ai Colleghi degli altri tavoli il Vostro W³ condiviso



WHAT?

Partendo da quanto ascoltato, seleziono quanto ritengo più importante (almeno due argomenti):



SO WHAT?

Il fatto che io abbia ritenuto alcuni argomenti più importanti è perché per me hanno un particolare significato. Quindi:



NOW WHAT?

Quali azioni potrei pensare di intraprendere in conseguenza di quanto sopra: