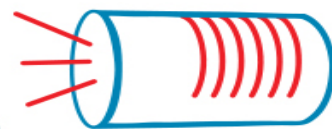


Listen,
Think
and
Plan

Metodologia
degli studi clinici
in diabetologia



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Le sperimentazioni cliniche controllate: aspetti statistici II

Scardapane Marco

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Correlazione fra due variabili continue

Che relazione intercorre fra peso e altezza?

La pressione arteriosa sistolica è correlata all'età?

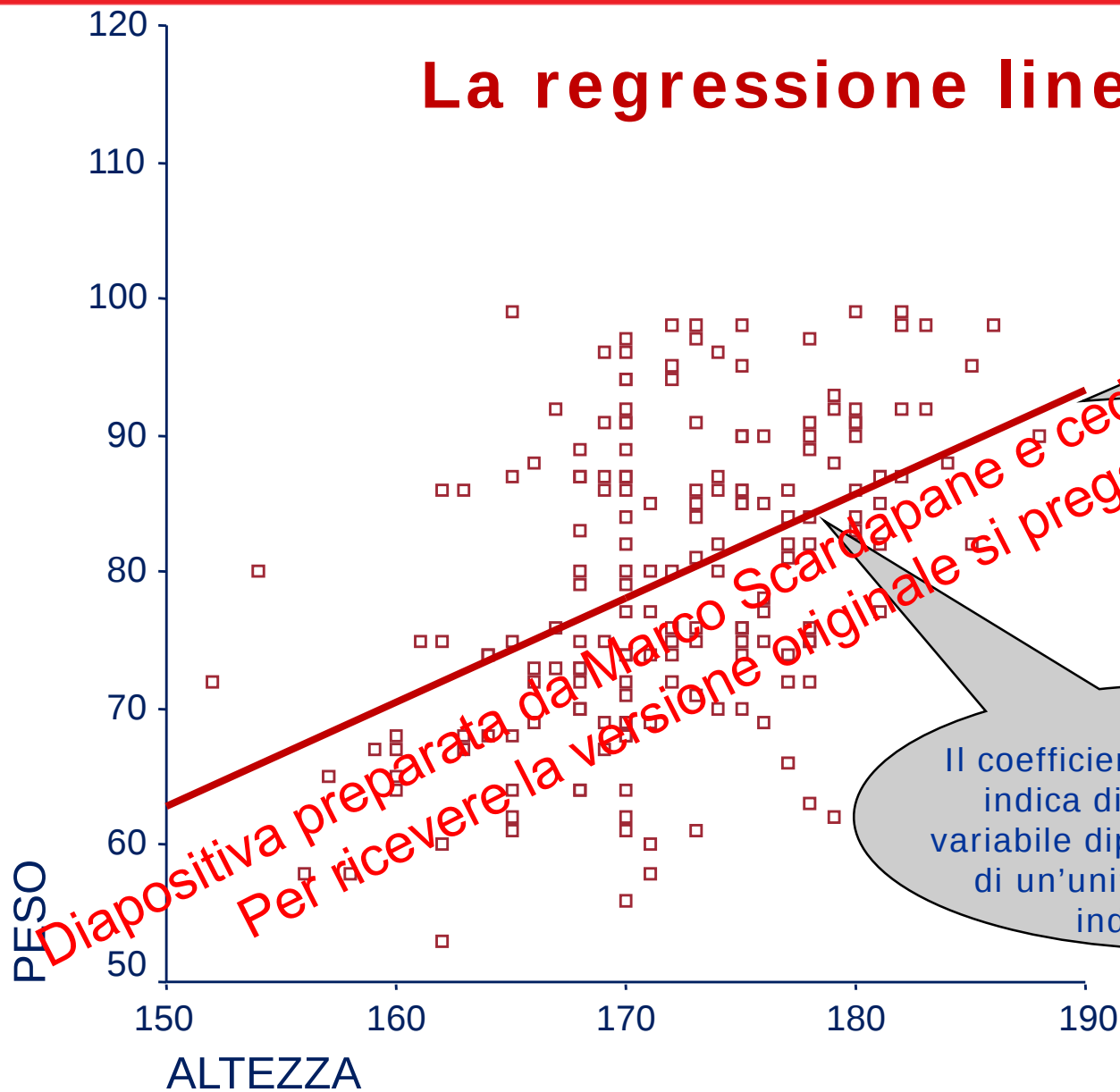
A questi quesiti (ricerca di una correlazione fra due variabili normalmente distribuite) è possibile dare una risposta con la regressione lineare e la R di Pearson.

Con la regressione è possibile valutare se e in che misura i valori di una variabile (variabile dipendente/endpoint/outcome) variano (sono cioè correlati) col variare di una seconda variabile (variabile indipendente/covariata/predittore).

Diapositiva preparata da Marco Scarpapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La regressione lineare semplice



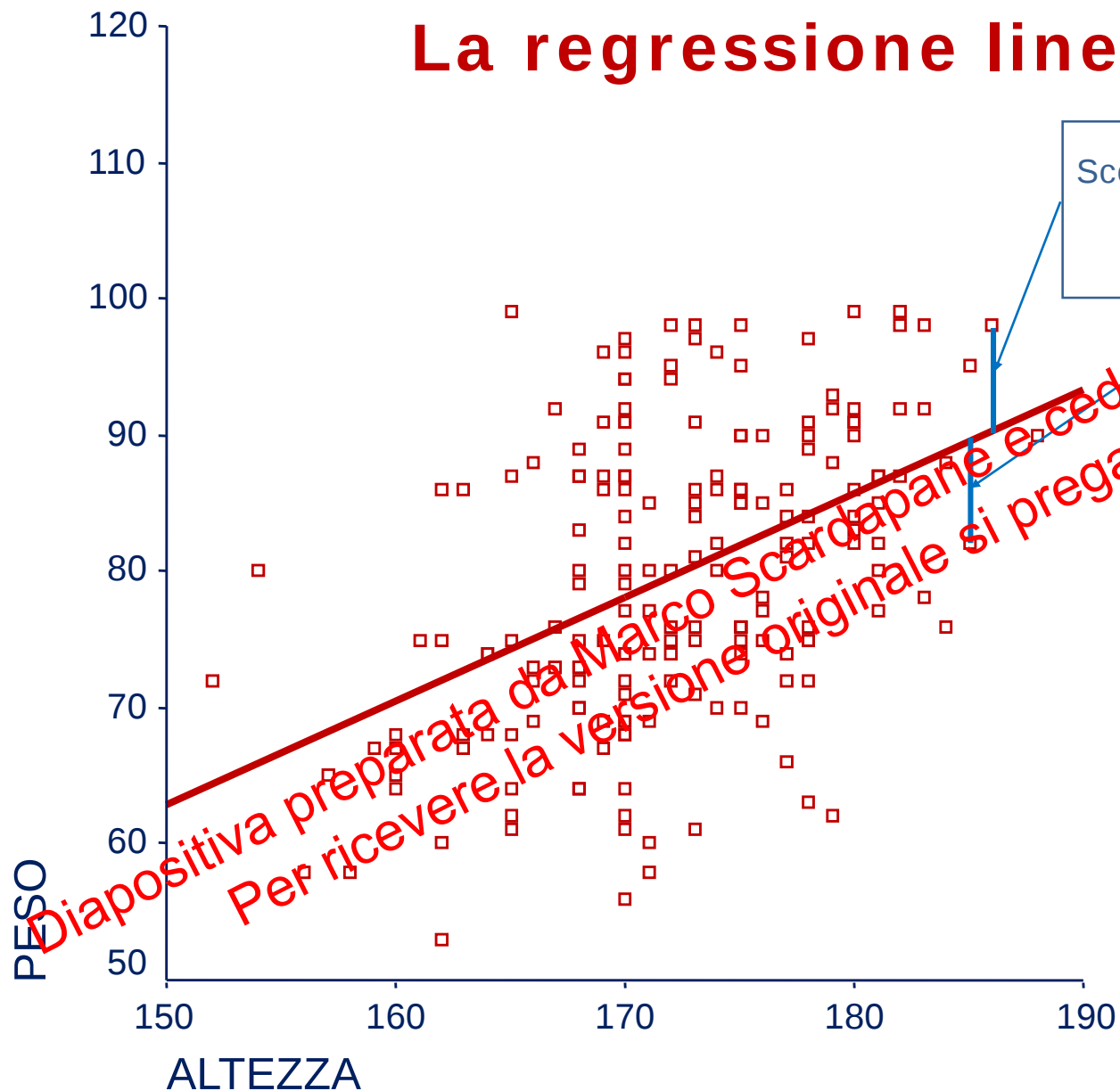
La correlazione fra peso e altezza è espressa da una retta con equazione $Y = \alpha + \beta x$

Il coefficiente β , o pendenza, indica di quanto varia la variabile dipendente al variare di un'unità della variabile indipendente

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La regressione lineare semplice



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

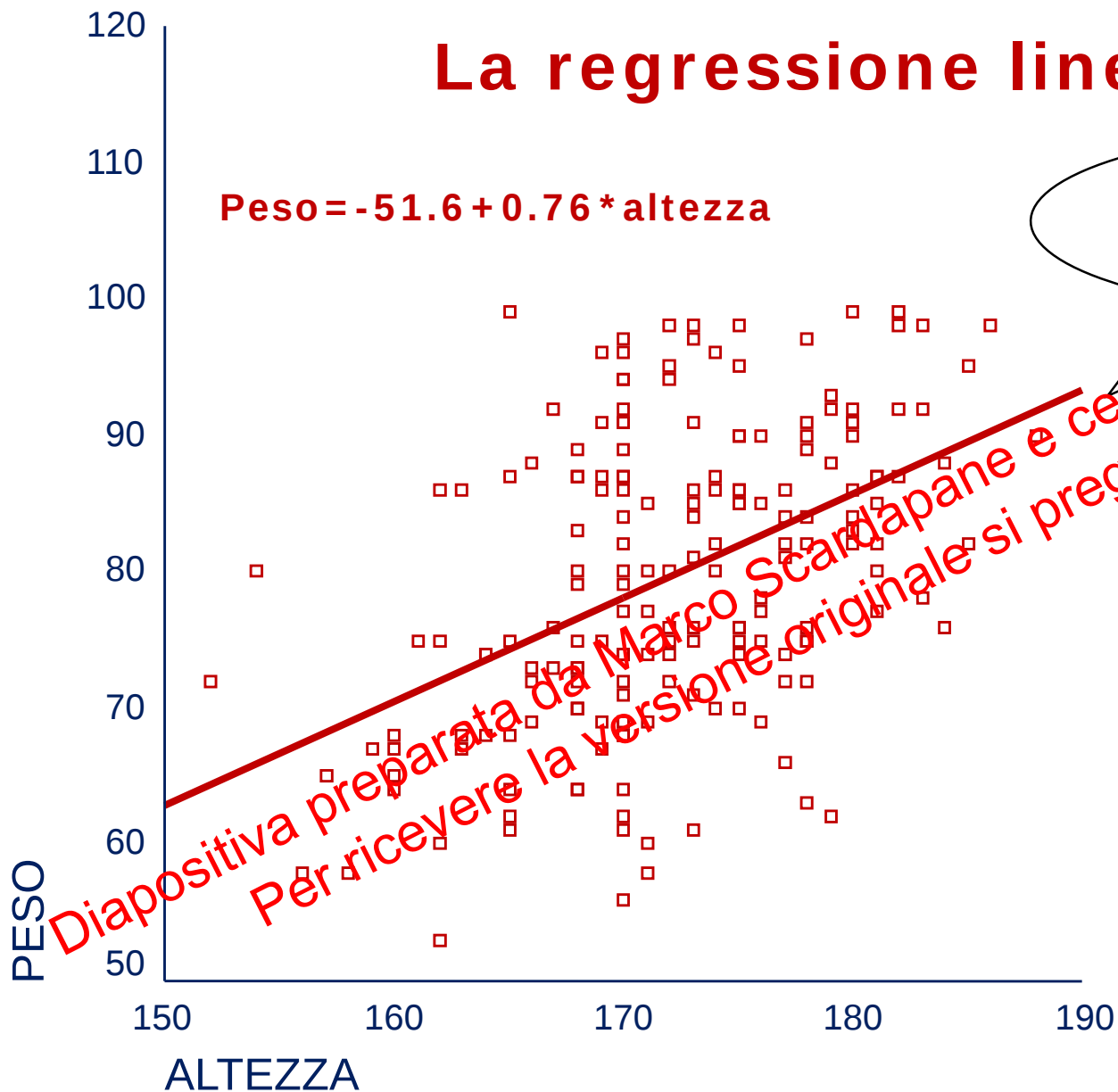


La regressione lineare semplice

$$\text{Peso} = -51.6 + 0.76 * \text{altezza}$$

Ad esempio, se altezza = 190 cm

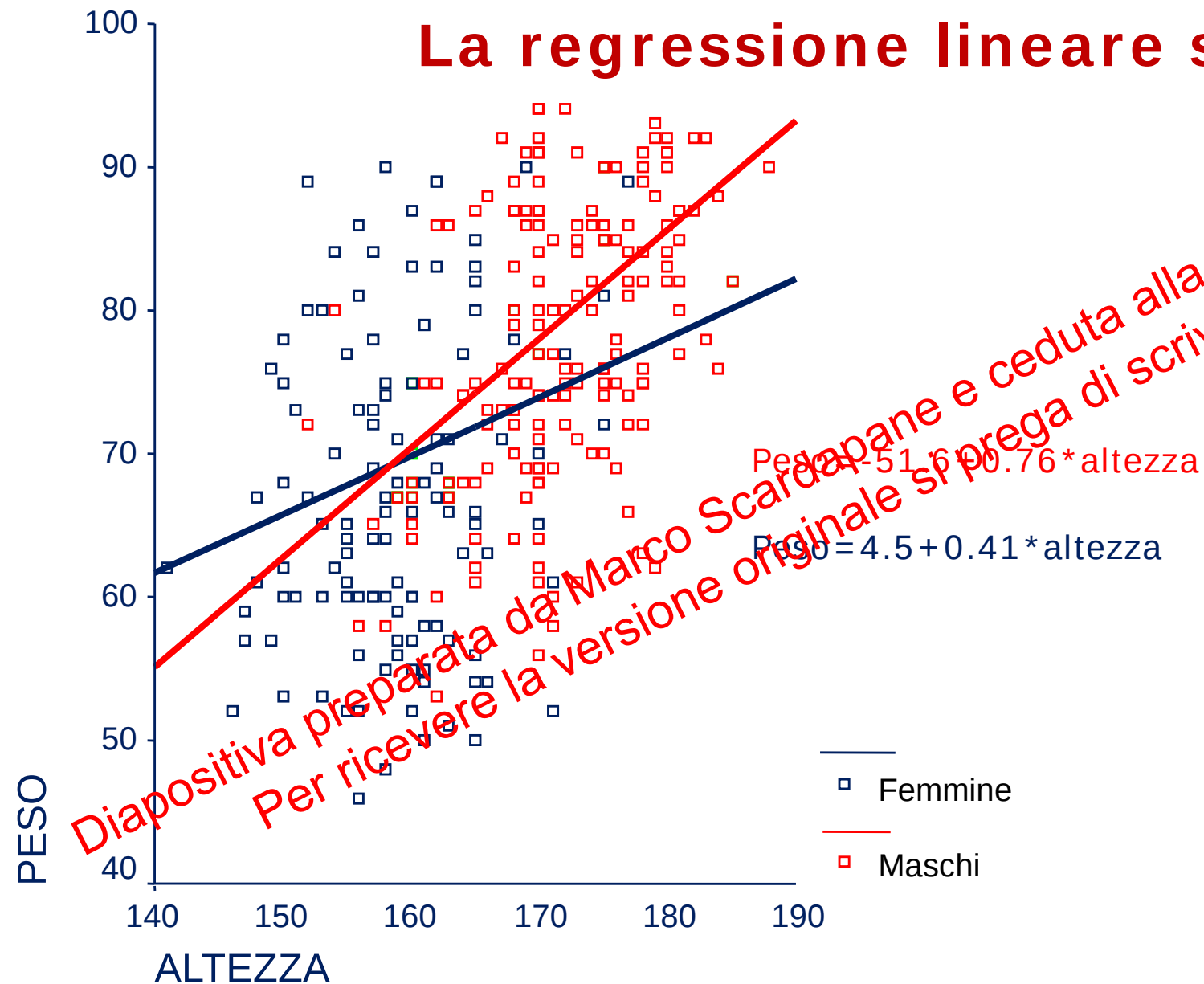
$$\text{Peso} = -51.6 + 0.76 * 190 = 92.6 \text{ kg}$$



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

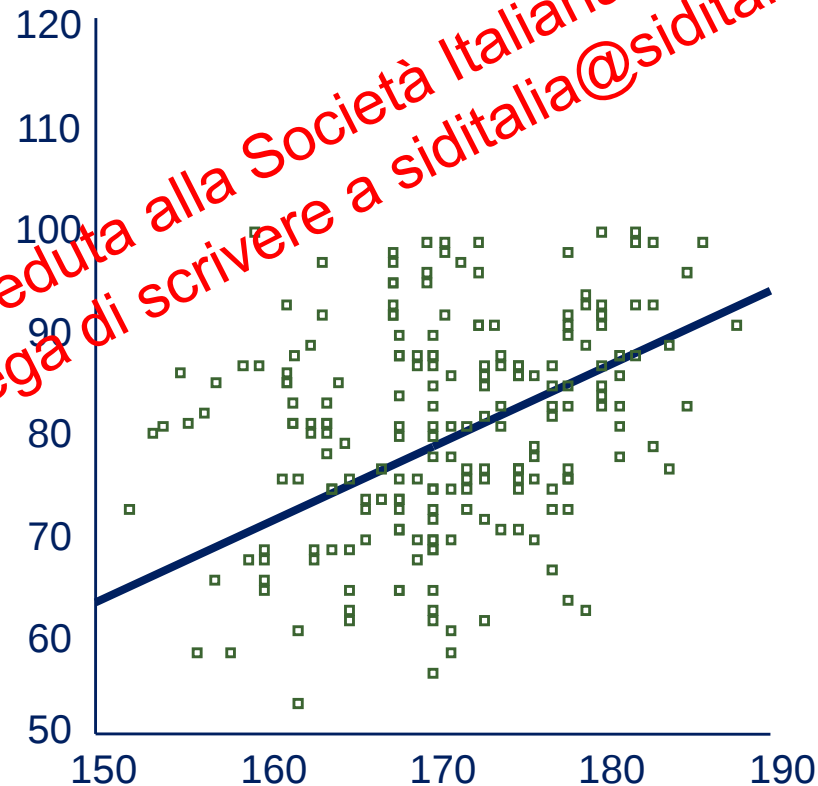
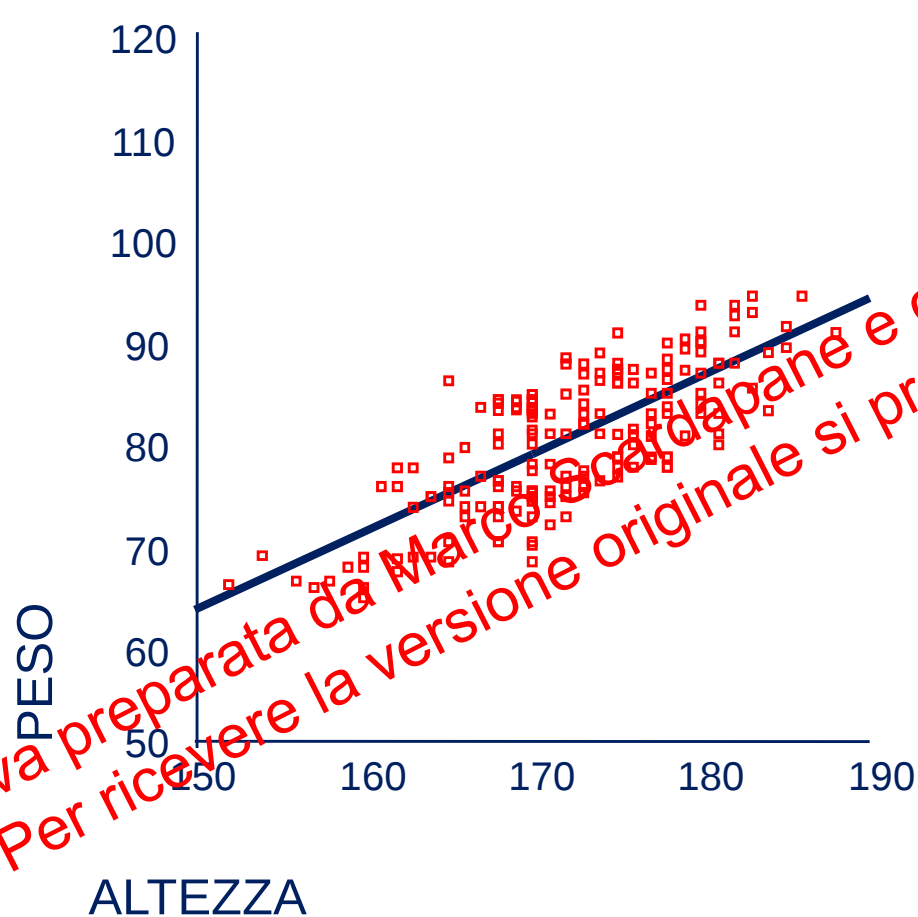


La regressione lineare semplice





La regressione lineare semplice



Diapositiva preparata da Marco Scordapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Regressione e correlazione

L'esistenza di una relazione lineare e soprattutto la quantificazione della sua forza può essere espressa dal coefficiente di correlazione di Pearson.

Il coefficiente R varia fra -1 e $+1$.

Il segno indica la direzione della correlazione:

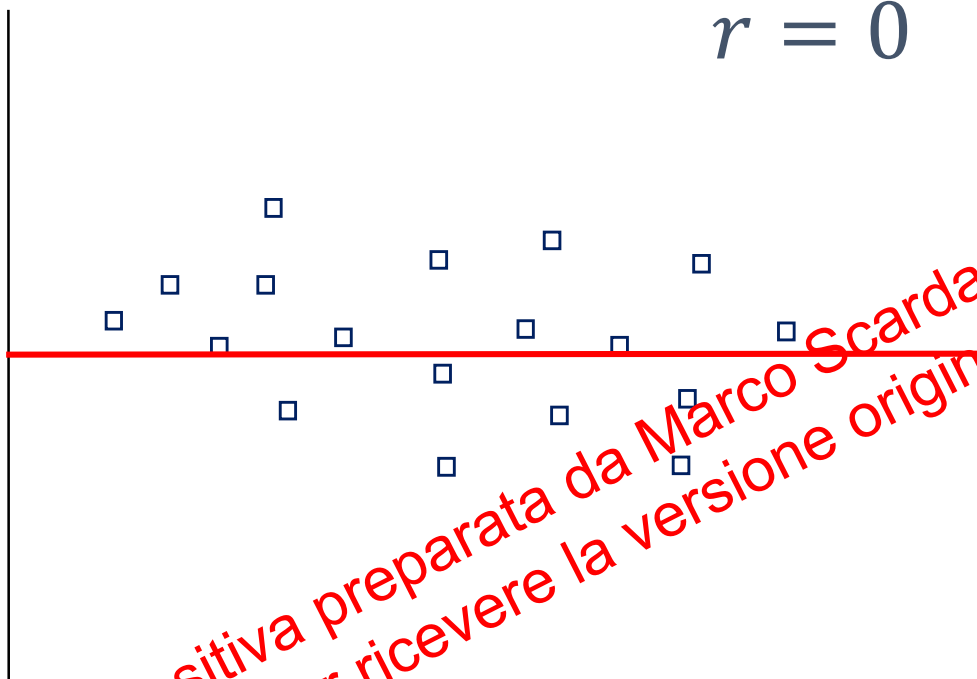
- se R è negativo, all'aumentare della variabile indipendente la variabile dipendente diminuisce;
- se R è positivo, all'aumentare della variabile indipendente la variabile dipendente aumenta;
- se $R=0$, non c'è correlazione **lineare** fra le due variabili.

R^2 indica la percentuale di variabilità della variabile dipendente spiegata dalla variabile indipendente.

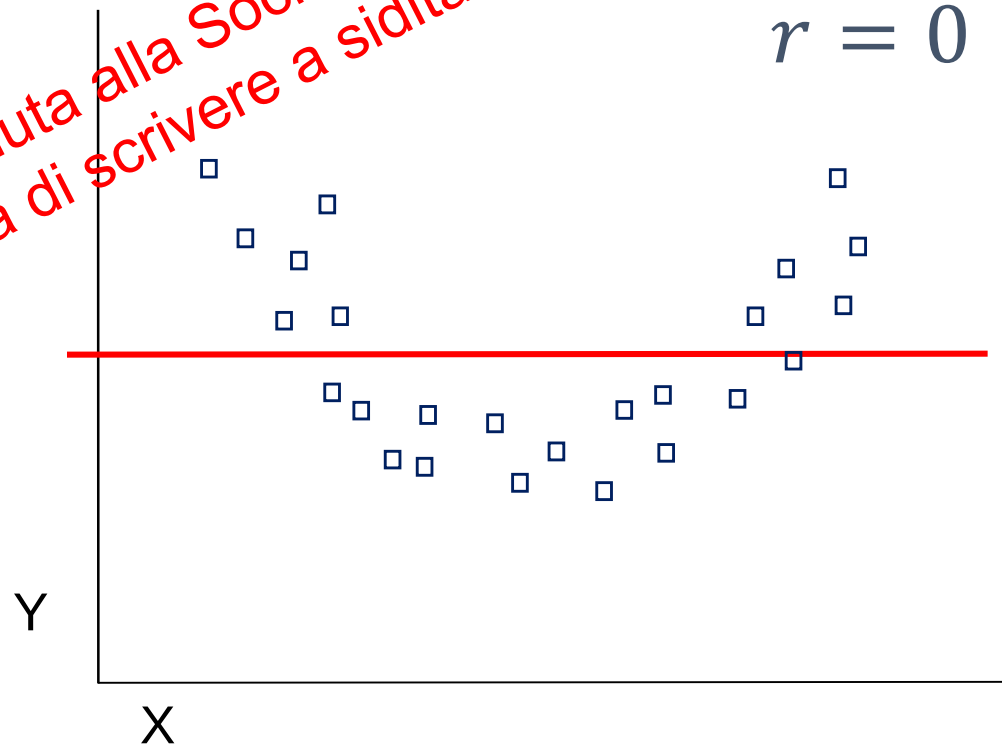


La correlazione lineare

$$r = 0$$



$$r = 0$$



Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Confronto fra valori medi di due gruppi

Che differenza esiste tra i livelli medi pressori tra gruppo di controllo e trattati?

Per rispondere a questo quesito, si ricorre al test t di Student.

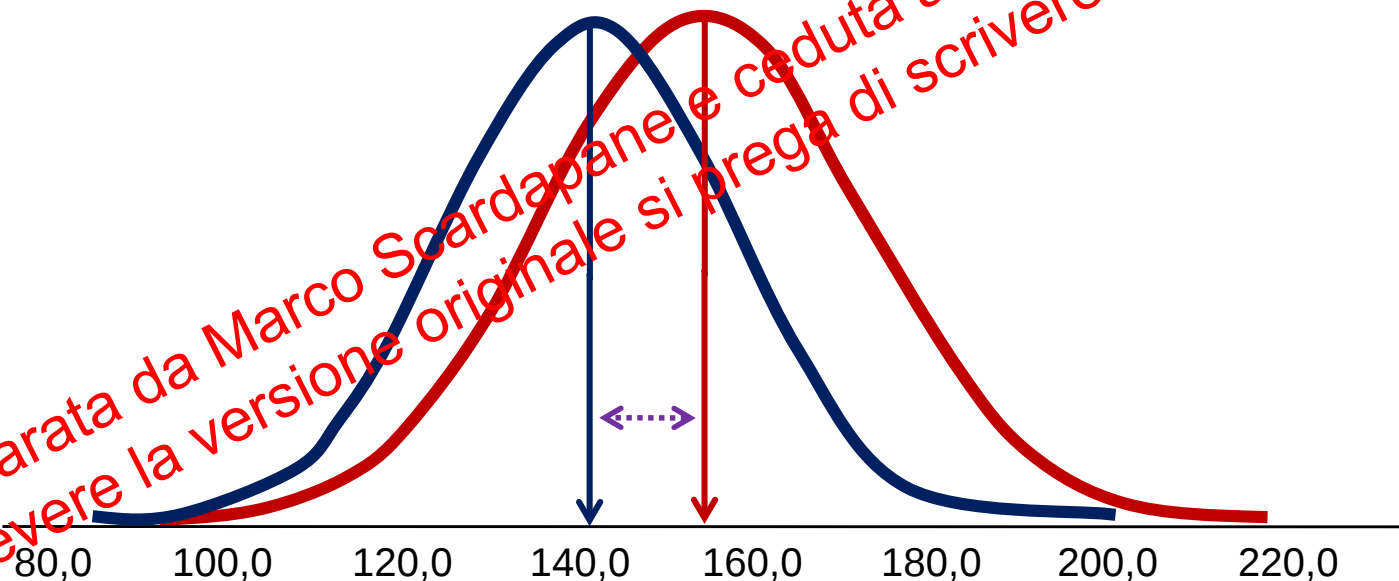
$$t = \frac{\text{Differenza tra le medie campionarie}}{\text{Errore standard della differenza tra le medie campionarie}}$$

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Lo Student's t-test

	N	Media	DS	ES
Controllo	1751	149,19	18,153	0,434
Trattati	1593	136,75	15,846	0,397



Differenza fra le medie = $(149,19 - 136,75) = 12,44$
Errore standard della differenza = 0,592
 $t = 12,44 / 0,592 = 21,014$
 $p < 0.0001$

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Confronto pre-post: il paired t-test

E se i due gruppi da confrontare non sono indipendenti?

Es. i due gruppi sono misurazioni di un parametro sugli stessi pazienti in due tempi diversi (pre-post), oppure in bracci diversi (disegno Xover).

Non posso usare il classico t-test, devo usare il paired t-test.

Segue la stessa logica, ma tiene conto del fatto che le misurazioni sono fra loro correlate.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Confronto fra valori medi di più gruppi

Nel caso in cui si vogliano confrontare i valori medi di più gruppi, si ricorre all'analisi della varianza (ANOVA).

Prendo la variabilità di tutto il campione (SS Total) e la «scompongo» in due parti:

- tra i gruppi (SS Between);
- dentro i gruppi (SS Within).

L'ANOVA però mi dà solo un test di eterogeneità globale fra i gruppi.

Se voglio confrontare due gruppi specifici → t-test (post-hoc comparison).

N.B Con l'aumentare del numero di test eseguiti aumenta la probabilità di trovare un $p < 0.05$ e sbagliare (falso positivo).



Confronto fra valori medi di più gruppi

Descriptives

HbA1c								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	12276	7,2853	1,39119	,01256	7,2607	7,3099	3,30	18,10
1	1957	7,8263	1,52050	,03437	7,7569	7,8937	4,20	17,70
2	1539	8,0077	1,64916	,04204	7,9252	8,0902	3,60	16,80
Total	15772	7,4229	1,45830	,01161	7,4002	7,4457	3,30	18,10

0= no retinopatia 1=retinopatia background 2=retinopatia pre-proliferativa/proliferativa

ANOVA

HbA1c					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1077,162	2	538,581	261,624	,000
Within Groups	32462,147	15769	2,059		
Total	33539,308	15771			

$$F = \frac{MS(a)}{MS(e)}$$



Correlazione fra due variabili categoriche

Che relazione intercorre fra trattamento ed evento?

Per rispondere a questo quesito (ricerca di una correlazione fra due variabili categoriche), bisogna anzitutto calcolare il numero di pazienti in ciascuna categoria di risposta (sia in numeri assoluti sia in percentuale).

Si costruisce così la tabella di contingenza 2x2, che confronta direttamente la distribuzione degli eventi in base ai trattamenti somministrati.

	Evento SI	Evento NO	Totale
Placebo	20	10	30
Farmaco Attivo	8	22	30



Tabella di contingenza 2x2

Tavola di contingenza FARMACO * EVENTO Osservato

		EVENTO SI	EVENTO NO	TOTALE
PLACEBO	n°	20	10	30
	%	66.7	33.3	100
FARMACO	n°	8	22	30
	%	28.6	73.3	100
TOTALE	n°	28	32	60
	%	46.7	53.3	100

Tavola di contingenza FARMACO * EVENTO Atteso

		EVENTO SI	EVENTO NO	TOTALE
PLACEBO	n°	14	16	30
	%	46.7	53.3	100
FARMACO	n°	14	16	30
	%	46.7	53.3	100
TOTALE	n°	28	32	60
	%	46.7	53.3	100

Frequenza di eventi attesi ipotizzando che farmaco e placebo abbiano la stessa efficacia

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Correlazione fra due variabili categoriche

		EVENTO SI	EVENTO NO	TOTALE
PLACEBO	Osservati	20	10	30
	Attesi	14	16	
FARMACO	Osservati	8	22	30
	Attesi	14	16	
TOTALE	n°	28	32	60

test del χ^2

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

$$\chi^2 = (20-14)^2/14 + (10-16)^2/16 + (8-14)^2/14 + (22-16)^2/16 = 9.643 \text{ (p=0.002)}$$



Gli errori dei test statistici

	Differenza presente	Differenza assente
Test significativo	Vero positivo	Falso positivo (α)
Test non significativo	Falso negativo (β)	Vero negativo

- α è l'errore di I° specie;
- β è l'errore di II° specie;
- $1 - \beta$ è la potenza statistica del test.

Diapositiva preparata da Marco Scardone e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La stima delle dimensioni del campione

La dimensione del campione di uno studio è scelta in modo da garantire una alta probabilità (**potenza statistica**) di evidenziare una differenza statisticamente significativa (evitando l'errore di tipo I), a patto che l'effettivamente esista.

Se la differenza reale è maggiore di d , allora la probabilità dello studio di evidenziare una differenza statisticamente significativa sarà maggiore di quella prevista.

Al contrario, se la differenza reale è inferiore a d , allora la probabilità dello studio di evidenziare tale differenza in maniera statisticamente significativa sarà considerevolmente inferiore a quella prevista.

La **potenza statistica** è determinante per interpretare il risultato di un RCT. Molti studi sono numericamente inadeguati per cogliere effetti realistici e quindi la loro incapacità a dimostrare l'esistenza di un beneficio NON indica in alcun modo che tale beneficio sia assente.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La stima delle dimensioni del campione

Probabilità (%) di dimostrare una differenza significativa fra i trattamenti (con $\alpha=0.05$) in un RCT pianificato per avere una probabilità del 80% ($\beta=0.10$) di evidenziare una differenza d_0 , quando la differenza vera è d .

Differenza vera (δ)	Differenza ipotizzata (δ_0)			
	10%	15%	20%	25%
5%	37	19	13	10
10%	90	58	37	25
15%		90	68	50
20%			90	73
25%				90

Stime basate sull'assunzione che l'end-point sia il tasso di sopravvivenza, pari al 50% nel gruppo di controllo

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La stima delle dimensioni del campione

Possiamo considerare una SCC come se si trattasse di un test diagnostico, e vogliamo pertanto che essa abbia una adeguata sensibilità e specificità.

TEST DIAGNOSTICO

Sensibilità

Capacità di evidenziare la malattia, se essa è presente

Specificità

Capacità di escludere la malattia, se essa non è presente

STUDIO CLINICO

Capacità di evidenziare una differenza fra i trattamenti, se essa esiste

Capacità di escludere una differenza fra i trattamenti, se essa non esiste

Diapositiva preparata da Marco Scarpapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La stima delle dimensioni del campione

Bassa sensibilità

Alta probabilità di risultato *falso negativo*

Bassa specificità

Alta probabilità di risultato *falso positivo*

Mentre per i test diagnostici sensibilità e specificità sono caratteristiche intrinseche e non modificabili, in una SCC possiamo decidere le soglie massime che accettiamo di tollerare.

In generale, α è fissato ad un livello ≤ 0.05 , mentre β non deve mai superare 0.20, ma valori più bassi sono preferibili (0.05 o 0.10).



La stima delle dimensioni del campione

Le domande da porsi:

- Qual è lo scopo principale dello studio?
- Qual è la misura principale di esito?
- Quale risultato si prevede di ottenere con il nuovo trattamento?
- Qual è la differenza minima che si ritiene clinicamente rilevante?
- Con quale grado di certezza?

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Parametri necessari per la stima delle dimensioni del campione: misura di esito continua

- Effetto atteso nel gruppo di controllo (μ_0)
- Variabilità della misura di efficacia (σ o CV)
- Differenza minima di efficacia ritenuta clinicamente rilevante ($\mu_1 - \mu_0$)
- Precisione della stima (errori α e β)

$$N = \frac{2\sigma^2}{(\mu_1 - \mu_0)^2} f(\alpha, \beta)$$

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Parametri necessari per la stima delle dimensioni del campione: misura di esito dicotomica

- Percentuale attesa di successi nel gruppo di controllo (p_0)
- Differenza minima di efficacia ritenuta clinicamente rilevante ($p_1 - p_0$)
- Precisione della stima (errori α e β)

$$N = \frac{p_1 (100 - p_1) + p_0 (100 - p_0)}{(p_1 - p_0)^2} f(\alpha, \beta)$$

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Valori di $f(\alpha, \beta)$

α	β		
	0.05	0.10	0.20
0.05	13.6	10.5	7.9
0.02	15.8	13.0	10.0
0.01	17.8	14.9	11.7

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La stima delle dimensioni del campione

Bassa variabilità



Campione piccolo

Beneficio atteso elevato



Campione piccolo

Alta variabilità



Campione grande

Beneficio atteso modesto



Campione grande

Diapositiva preparata da Marco Scandapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Misure di efficacia di un trattamento

Gruppo	Evento		Totale
	Si	No	
Controllo	a	b	a+b
Sperimentale	c	d	c+d

Rischio di eventi nel gruppo di controllo = CER = $a/(a+b)$

Rischio di eventi nel gruppo sperimentale = EER = $c/(c+d)$

Rischio relativo = RR = CER/EER

Riduzione assoluta del rischio = ARR = $CER - EER$

Riduzione relativa del rischio = RRR = $1 - (EER/CER)$

Number needed to treat = NNT = $1/ARR = 1/(CER - EER)$

Odds Ratio = OR = ad/bc



Misure di efficacia di un trattamento

Trattamento	N° eventi	Totale pz.	RR	RRR	ARR	NNT	OR
Placebo	42	202	1.9	48%	10%	10	2.1
Captopril	23	207					
Placebo	42	2020	1.9	48%	1%	100	1.9
Captopril	23	2070					

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Dall'analisi univariata all'analisi multivariata

Tutte le volte che, nell'ambito di una sperimentazione, si verifica uno sbilanciamento in uno o più fattori prognostici importanti

oppure

Quando vogliamo stimare il ruolo di un fattore in assenza di problemi di confondimento creati da altre variabili

È necessario l'impiego di analisi multivariate

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Dall'analisi univariata all'analisi multivariata

	Farmaco A	Farmaco B	p
HbA _{1c}	7.1±1.6	7.5±1.7	0.0001
Età	62±10	64±11	0.0001
BMI	27.5±4.9	28.4±5.1	0.0001
Durata	11.2±6.6	11.7±8.5	0.13

Il farmaco A è davvero più efficace di B, o la differenza nel controllo metabolico è legata alla più giovane età e al BMI più basso?

Quale sarebbe la differenza vera nei valori di HbA_{1c} se i due gruppi avessero stessa età e BMI?



Analisi multivariata

L'analisi multivariata ci permette di valutare il ruolo indipendente di ogni singola variabile, a parità di tutte le altre.

Analisi univariata

$$y = \alpha + \beta x$$

(Es. $HbA_{1c} = \alpha + \beta \text{farmaco}$)

Analisi multivariata

$$y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots$$

(Es. $HbA_{1c} = \alpha + \beta_1 \text{farmaco} + \beta_2 \text{BMI} + \beta_3 \text{età} + \beta_4 \text{durata}$)

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Analisi multivariata

	β	p
Farmaco	0.31	0.0001
Età	-0.0053	0.08
BMI	0.018	0.007
Durata	0.014	0.001

A parità di età, BMI e durata del diabete, il farmaco B è associato ad una HbA_{1c} significativamente più alta di 0.31 rispetto al farmaco A;

i valori di HbA_{1c} crescono inoltre in modo significativo all'aumentare del BMI e della durata del diabete, mentre tendono a ridursi all'aumentare dell'età, sebbene quest'ultimo risultato non raggiunga la significatività statistica.



La regressione lineare: ulteriori estensioni

Finora abbiamo visto come analizzare nell'ordine:

1. Misure di esito continue vs singole variabili (t-test, ANOVA, reg. lin. semplice);
2. Misure di esito dicotomico vs singole variabili categoriche (chi-quadro);
3. Misure di esito continue vs più predittori simultaneamente (reg. lin. multivar.).

Come fare per analizzare una misura di esito **dicotomica** vs **più predittori** simultaneamente, possibilmente sia continui che categorici ?

E' chiaro che non posso usare la regressione lineare multivariata perché essa è valida solo per variabili continue distribuite normalmente.



La regressione logistica

Sia p la nostra probabilità (rischio) di verificarsi dell'evento (e.g. mortalità, morbidità, parametro di laboratorio a target,...) e $p/1-p$ il corrispondente odds.

Se $y = \log(p/1-p)$ abbiamo una regressione logistica.

Analisi univariata

$$\log(p/1-p) = \alpha + \beta x$$

(Es. $\log \text{ odds (mortalità)} = \alpha + \beta_1 \text{ farmaco}$)

Analisi multivariata

$$\log(p/1-p) = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots$$

(Es. $\log \text{ odds (mortalità)} = \alpha + \beta_1 \text{ farmaco} + \beta_2 \text{ BMI} + \beta_3 \text{ età} + \beta_4 \text{ durata}$)

Diapositiva preparata da Marco Scarpapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



La regressione logistica

I risultati di una regressione logistica sono espressi come Odds Ratios (ORs).

$$\text{OR} = \frac{p}{1-p}$$

Per variabili x categoriche, un $\text{OR} > 1$ indica un eccesso di rischio rispetto alla sua categoria di riferimento, mentre un $\text{OR} < 1$ indica un rischio più basso.

Per variabili x continue, l'OR indica l'incremento (o decremento) di rischio all'aumentare di un'unità della x .

Fatte salve queste premesse, la lettura e l'interpretazione di una logistica multivariata rispetto a una univariata restano le stesse della regressione lineare.



La regressione logistica

	HbA _{1c} <8.0%	HbA _{1c} ≥8.0%	OR (IC 95%) Univariata	OR (IC 95%) Multivariata
Farmaco				
A	75.8%	24.2%	(RC)	(RC)
B	66.6%	33.4%	1.6 (1.3-1.8)	1.5 (1.3-1.8)
Età				
≤50	69.2%	30.8%	(RC)	(RC)
51-70	71.9%	28.1%	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.0)
>70	71.7%	28.3%	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.6-1.0)
BMI				
≤25	73.0%	27.0%	(RC)	(RC)
25.1-27	72.3%	27.7%	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (0.8-1.4)
27.1-30	72.1%	26.9%	1.0 (0.8-1.3)	1.1 (0.9-1.4)
>30	68.8%	31.2%	1.2 (0.9-1.5)	1.3 (1.1-1.6)
Durata				
<5	78.8%	21.2%	(RC)	(RC)
5-10	74.3%	25.7%	1.3 (1.0-1.6)	1.1 (0.9-1.5)
11-15	67.7%	32.4%	1.8 (1.4-2.2)	1.4 (1.1-1.8)
>15	64.6%	35.4%	2.1 (1.7-2.6)	1.4 (1.1-1.8)

A parità degli altri fattori, i pazienti trattati con il farmaco B hanno una probabilità del 50% più alta di presentare valori di HbA_{1c} ≥8.0%

Durata

<5

5-10

11-15

>15

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Tempo ed evento

In molte condizioni cliniche lo scopo principale della terapia è quello di ritardare il più possibile la progressione della malattia o la comparsa delle sue complicanze.

In queste circostanze il confronto di efficacia tra due trattamenti dovrà tener conto non solo del numero di pazienti che avrà sviluppato un particolare evento, ma anche del tempo intercorso prima della sua comparsa.

Ad esempio, confrontando due trattamenti per il diabete, il tasso di eventi cardiovascolari maggiori a 5 anni potrebbe essere del 20% in entrambi i casi, ma il tempo medio trascorso prima della comparsa dell'evento (intervallo libero da malattia) potrebbe essere di 36 mesi in un caso e di 24 nell'altro.

E' chiaro che non basta la regressione logistica, perché essa studia solo la probabilità di sviluppare l'evento o meno, indifferentemente dal tempo trascorso.

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



L'analisi della sopravvivenza

Inoltre, in queste circostanze, i pazienti a volte escono da uno studio prima del suo termine (follow-up), e non sappiamo se ha sviluppato o meno l'evento in seguito, ma solo che fino a quel momento NON lo ha fatto.

I pazienti si dicono allora **ensorizzati** (in inglese censored).

Come gestire tutti questi nuovi problemi?

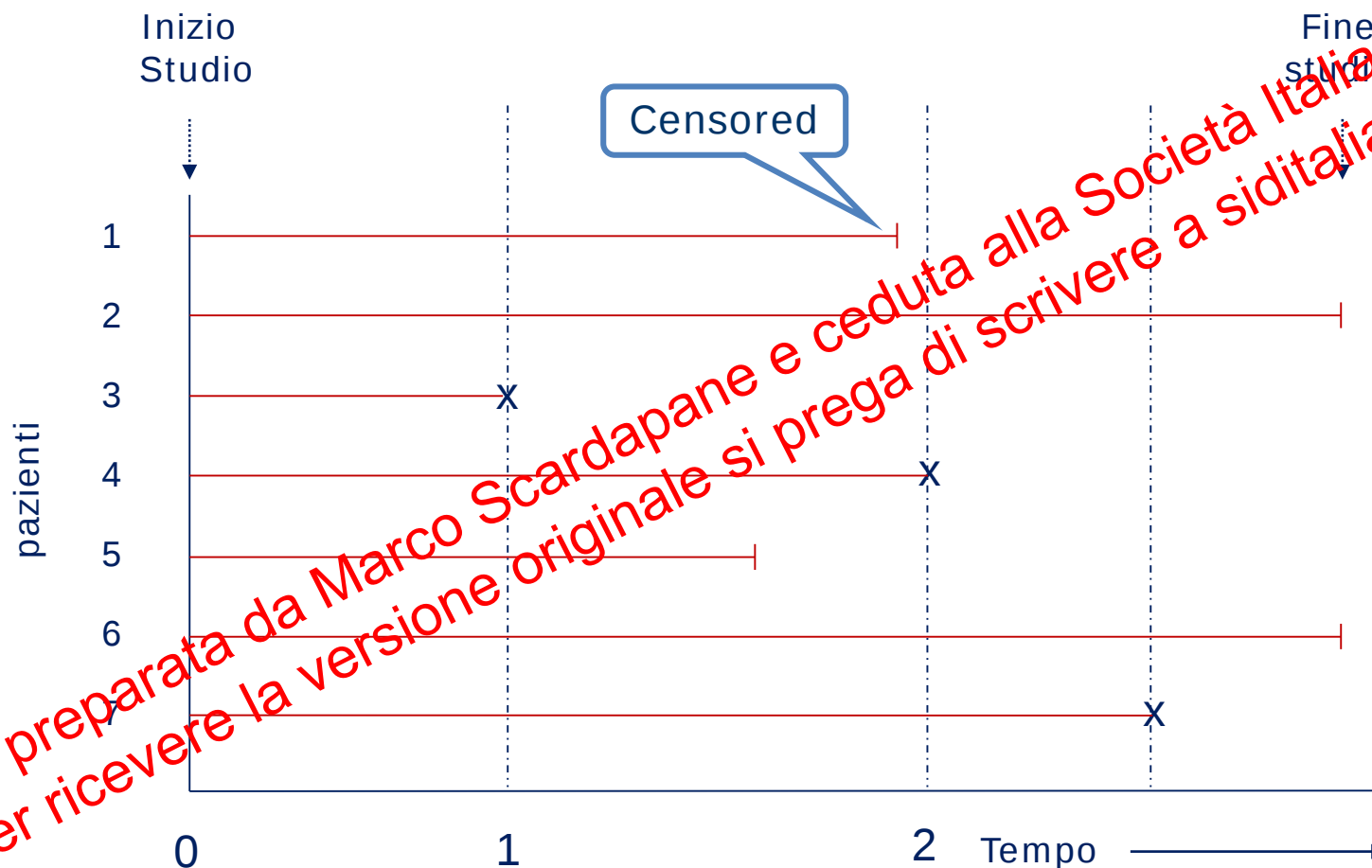
Usando i modelli **tempo all'evento**: i più celebri sono i metodi di **analisi della sopravvivenza**.

Uno di questi calcola la **sopravvivenza** (in inglese **survival**) ad ogni istante di tempo t , cioè la probabilità di essere libero dall'evento fino a t .

N.B: a dispetto dei nomi infausti, questi metodi possono essere usati per qualunque variabile dicotomica.



L'analisi della sopravvivenza



Probabilità di sopravvivere
oltre il tempo t_1

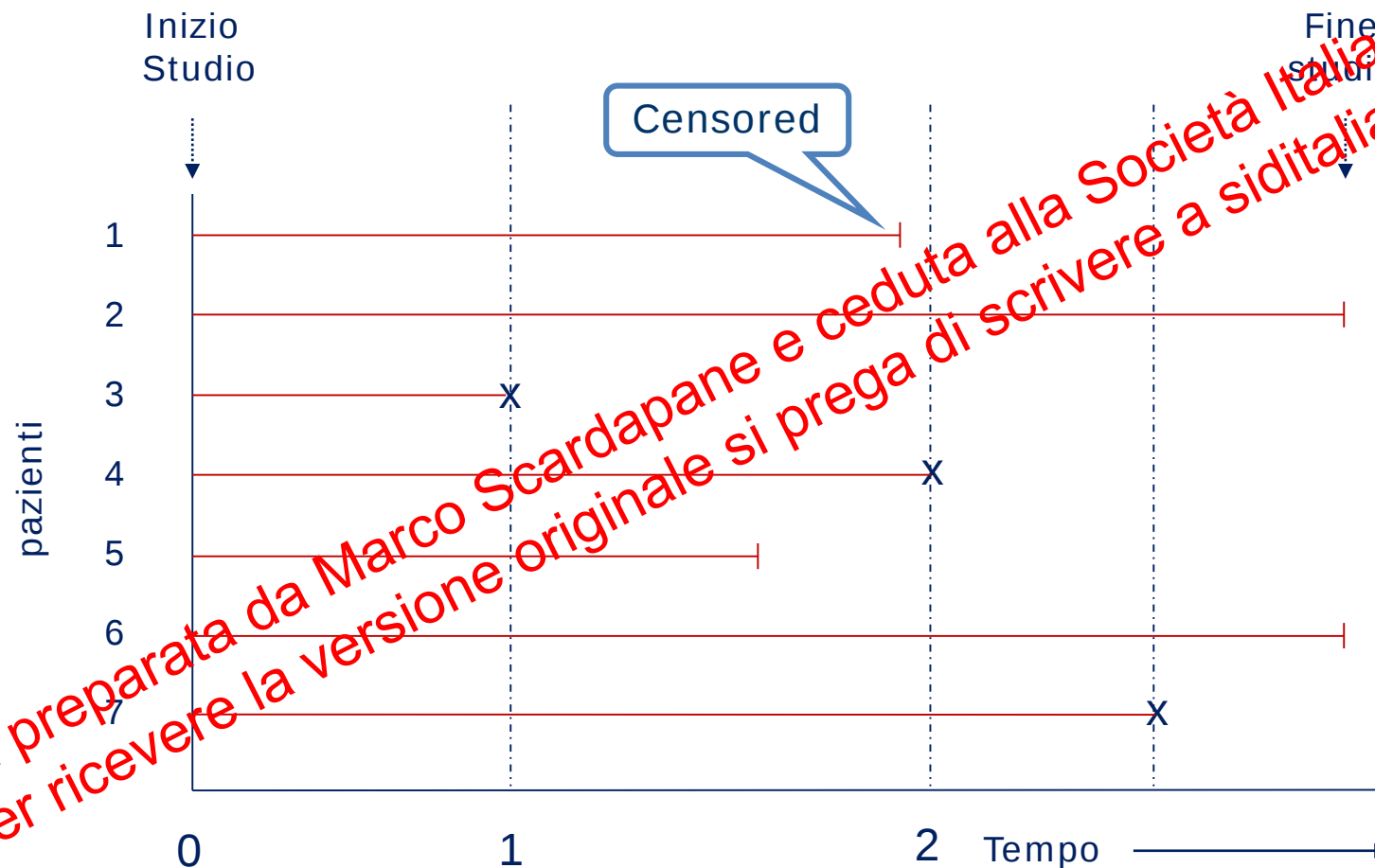
Probabilità di sopravvivere

oltre il tempo t_0 E non avere
evento a t_1

$$= 1 * 6/7 = 87.5\%$$



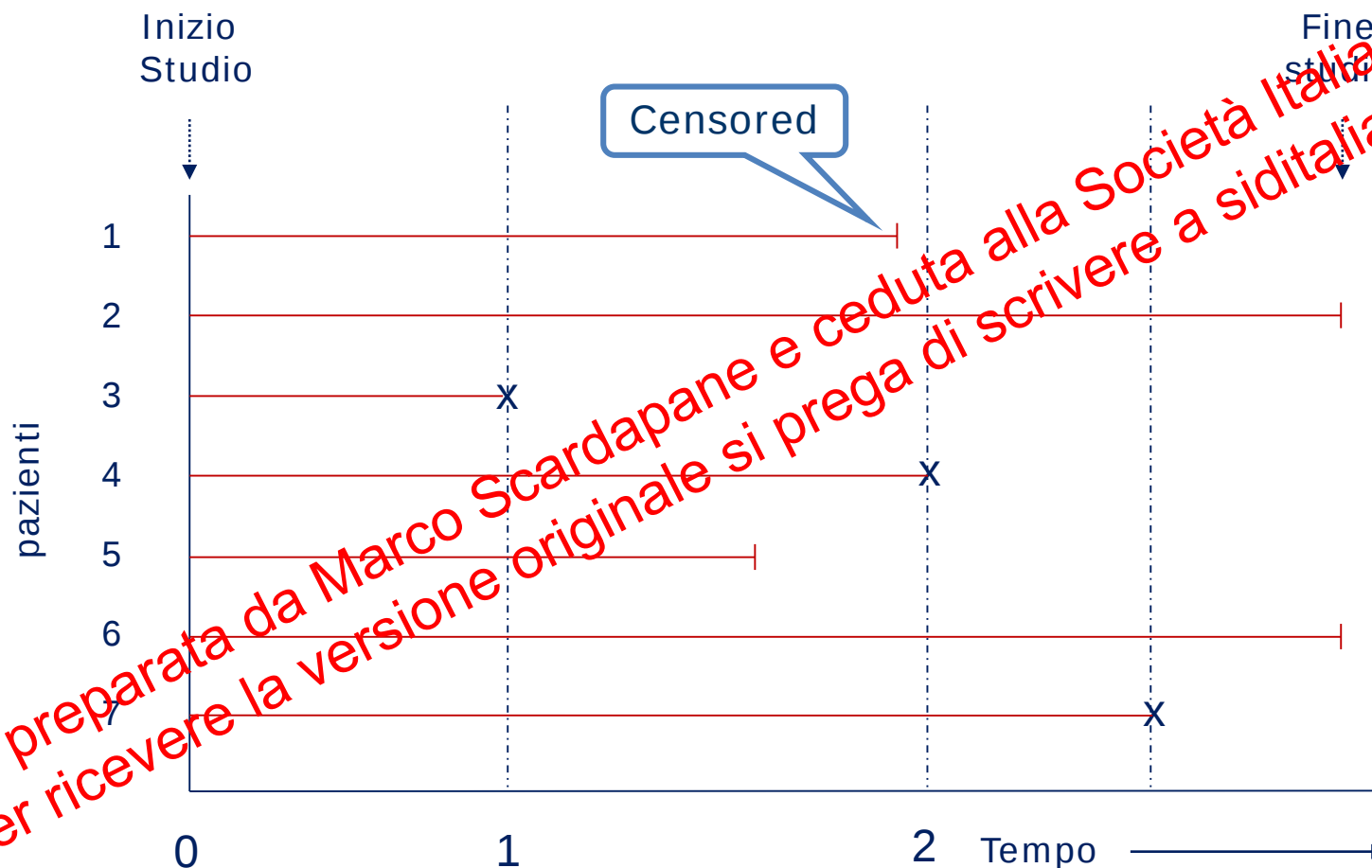
L'analisi della sopravvivenza



Probabilità di sopravvivere oltre il tempo t_2 = Probabilità di sopravvivere oltre il tempo t_1 E non avere evento a t_2 = $1 * 0.875 * 3/4 = 64.3\%$



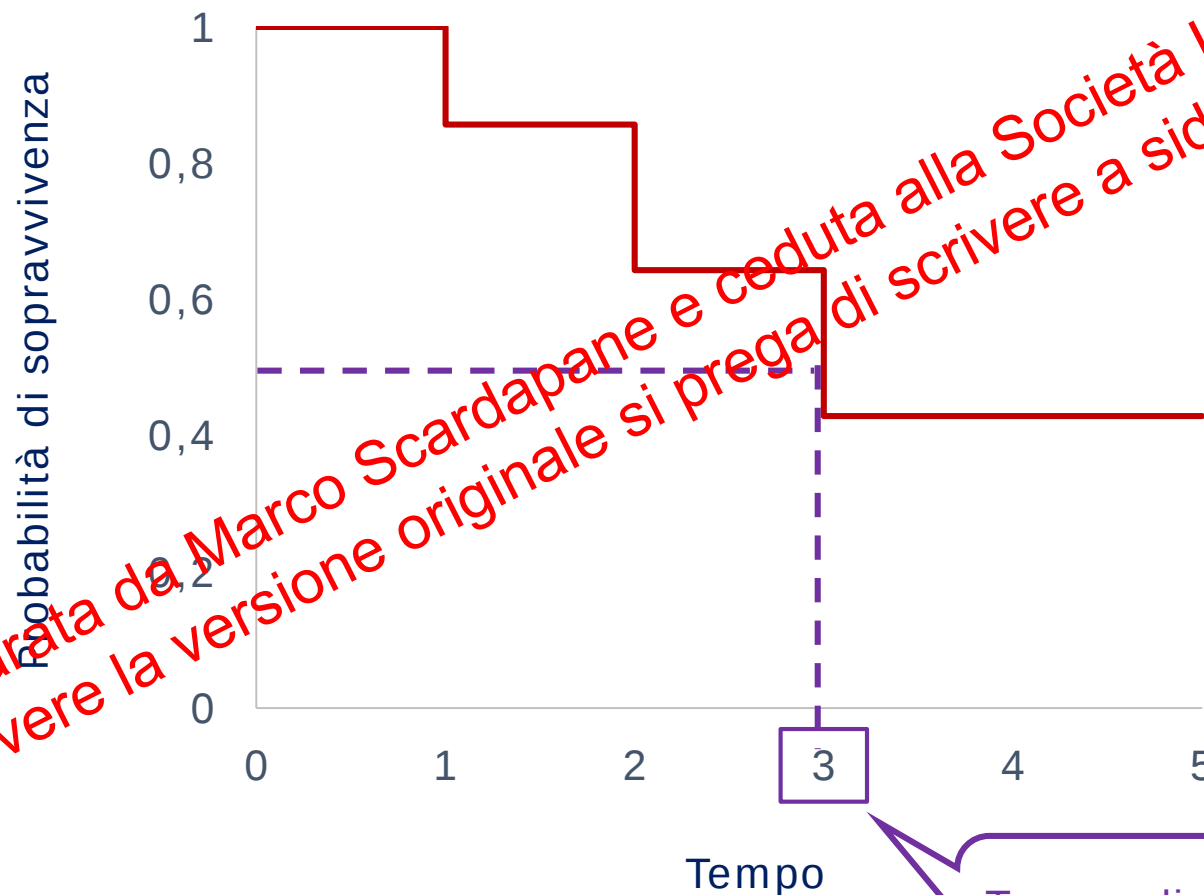
L'analisi della sopravvivenza



Probabilità di sopravvivere oltre il tempo t_3 = Probabilità di sopravvivere oltre il tempo t_2 E non avere evento a t_3 = $1 * 0.875 * 0.643 * 2/3 = 42.9\%$



Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier



Tempo di sopravvivenza
mediano

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Confronto di due o più curve

Supponiamo di voler confrontare due o più curve di sopravvivenza (es. un farmaco che riduce la mortalità vs. un controllo attivo).

Il test da usare in questi casi è il log-rank test.

Il log-rank test prende tutti i tempi in cui si verifica (almeno) un evento e li ordina in senso crescente. Ad ogni tempo confronta il numero di eventi osservato con ogni braccio col numero atteso sotto l'ipotesi di pari efficacia.

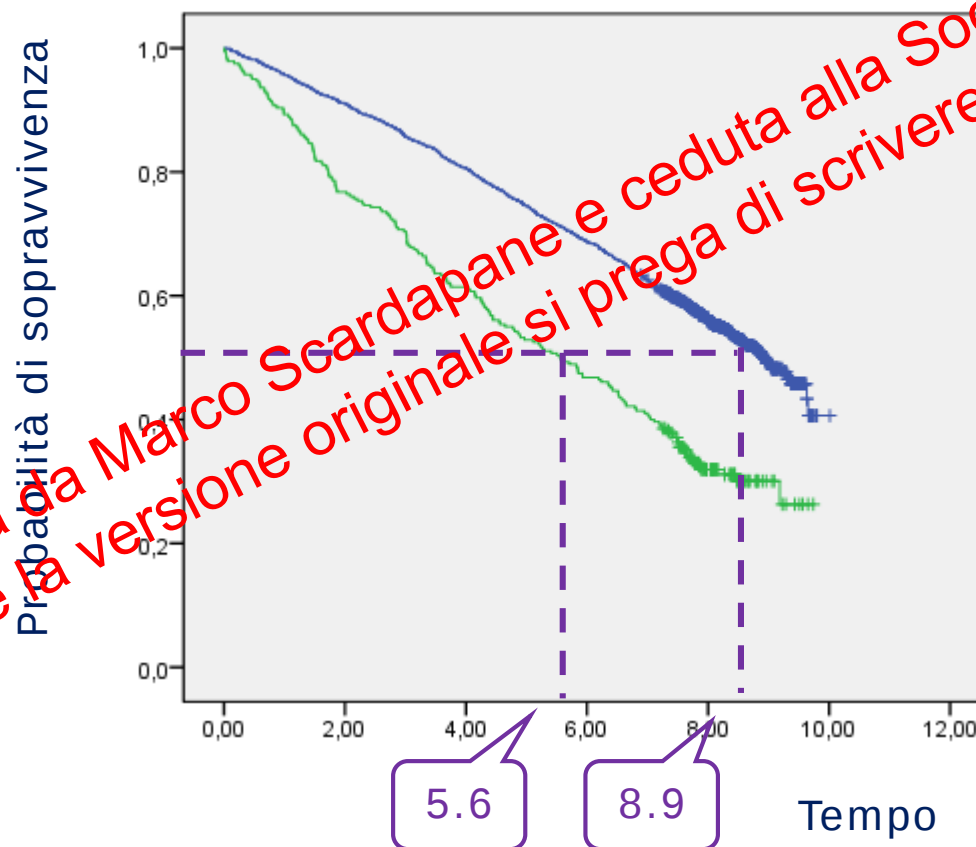
Es. se a un tempo t_i si verificano 2 eventi (osservati) nel braccio T e 0 in C, il numero di eventi attesi è 1 in T e 1 in C, se T e C sono di pari numerosità in t_i .

Infine, tutti i numeri osservati e attesi, rispettivamente, si aggregano e si calcola un chi-quadro:

$$\text{Log-rank} = \frac{(O_T - A_T)^2}{A_T} + \frac{(O_C - A_C)^2}{A_C}$$



Il log-rank test



Log rank test = 79.73
($p < 0.0001$)

Diapositiva preparata da Marco Scardapane e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it