

# La statistica per la valutazione dell'efficacia

GALLO\_IMS



## Quali domande per la pratica clinica?

1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**
2. Quanto sono applicabili alla pratica le prove di efficacia? → **GENERALIZZABILITA'**
3. Il trattamento è fattibile nella vostra pratica clinica? → **CLINICA**

GALLO\_IMS



## Quali domande per la pratica clinica?

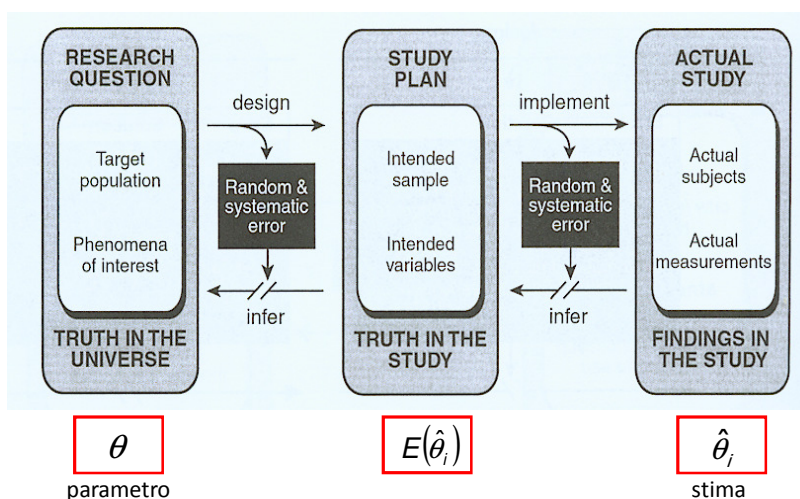
1. Che prove esistono che un determinato intervento (**esposizione**) modifichi positivamente l'evoluzione della malattia (**esito**)? → **VALIDITA'**

➤ L'effetto del trattamento è stimato dal confronto dell'esito tra i soggetti che ricevono il trattamento e quelli che non lo ricevono

GALLO\_IMS



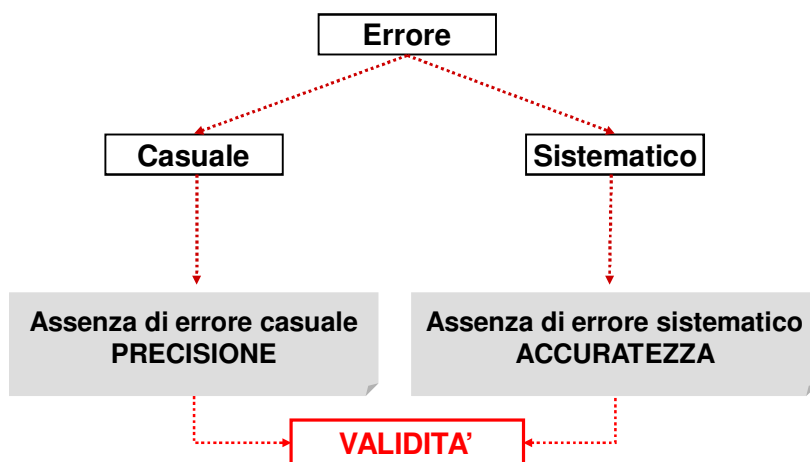
## La struttura della ricerca clinica



GALLO\_IMS



## Gli errori nella ricerca clinica

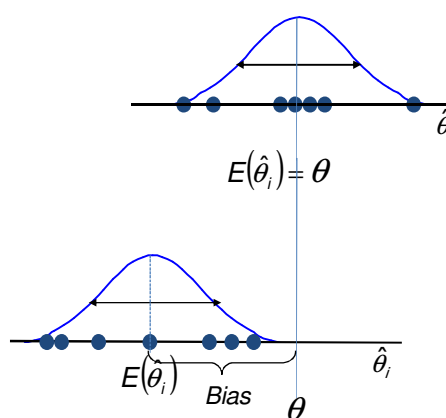


GALLO\_IMS



## L'osservazione

**Effetto studiato** +  
**Errore sistematico** +  
**Errore casuale** =  
**Effetto osservato**

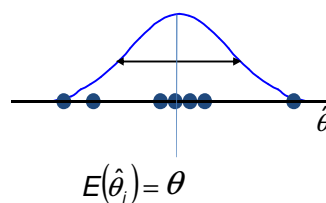


GALLO\_IMS



## Il modello statistico

Effetto studiato +  
 Errore casuale =  
 Effetto osservato



N.B. In assenza di errore sistematico!

GALLO\_IMS



## La misura dell'efficacia

GALLO\_IMS



## Esempio (de Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

| Esito         | Trattamento   |            | Totale     |
|---------------|---------------|------------|------------|
|               | Desametazione | Placebo    |            |
| Sfavorevole   | 23            | 36         | 59         |
| Favorevole    | 134           | 108        | 242        |
| <b>Totale</b> | <b>157</b>    | <b>144</b> | <b>301</b> |

Come misurare l'effetto dell'aggiunta del desametazione nella meningite batterica?

GALLO\_IMS



## Esempio (de Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

| Esito         | Trattamento   |            | Totale     |
|---------------|---------------|------------|------------|
|               | Desametazione | Placebo    |            |
| Sfavorevole   | 23            | 36         | 59         |
| Favorevole    | 134           | 108        | 242        |
| <b>Totale</b> | <b>157</b>    | <b>144</b> | <b>301</b> |

### Rischio (R)

$$P_t = 23/157 = 0,15$$

$$P_c = 36/144 = 0,25$$

GALLO\_IMS



## La misura dell'efficacia

### Relative

- Rischio relativo
- Riduzione relativa del rischio

### Absolute

- Riduzione assoluta del rischio
- 'Number needed to treat'

GALLO\_IMS



## Misure relative di efficacia

### Rischio relativo (RR)

Rispetto ai controlli, qual è la probabilità nei pazienti trattati di andare incontro a un evento sfavorevole?

$$RR = P_t/P_c$$

RR = 1  $\Rightarrow$  assenza di efficacia

$$RR = 0,15/0,25 = 0,60$$

GALLO\_IMS



## Misure relative di efficacia

### Riduzione relativa del rischio (RRR)

Rispetto ai controlli, di quanto è ridotta nei pazienti trattati la probabilità di un evento sfavorevole?

$$RRR = (P_c - P_t) / P_c = 1 - RR$$

RRR = 0  $\Rightarrow$  assenza di efficacia

$$RRR = (0,25 - 0,15) / 0,25 = 1 - 0,60 = 0,40$$

GALLO\_IMS



## Misure assolute di efficacia

### Riduzione assoluta del rischio (ARR)

Qual è la differenza nel tasso di eventi fra trattati e controlli?

$$ARR = P_c - P_t$$

ARR = 0  $\Rightarrow$  assenza di efficacia

$$ARR = 0,25 - 0,15 = 0,10$$

GALLO\_IMS



## Misure assolute di efficacia

'Number needed to be treated' (NNT)

Quanti pazienti è necessario trattare perché si possa impedire un evento?

$$\text{NNT} = 1/\text{ARR}$$

$$\text{NNT} = 1/0,10 = 10$$

GALLO\_IMS



## Misure di efficacia

| <u>P<sub>c</sub></u> | <u>P<sub>t</sub></u> | <u>RR</u> | <u>RRR</u> | <u>ARR</u> | <u>NNT</u> |
|----------------------|----------------------|-----------|------------|------------|------------|
| 70%                  | 60%                  | 0,86      | 0,14       | 0,10       | 10         |
|                      | 50%                  | 0,71      | 0,29       | 0,20       | 5          |
|                      | 35%                  | 0,50      | 0,50       | 0,35       | 2,9        |
| 40%                  | 30%                  | 0,75      | 0,25       | 0,10       | 10         |
|                      | 20%                  | 0,50      | 0,50       | 0,20       | 5          |
| 10%                  | 5%                   | 0,50      | 0,50       | 0,05       | 20         |

GALLO\_IMS



## Misure di efficacia

| $P_c$ | $P_t$ | RR   | RRR  | ARR  | NNT |
|-------|-------|------|------|------|-----|
| 70%   | 60%   | 0,86 | 0,14 | 0,10 | 10  |
|       | 50%   | 0,71 | 0,29 | 0,20 | 5   |
|       | 35%   | 0,50 | 0,50 | 0,35 | 2,9 |
| 40%   | 30%   | 0,75 | 0,25 | 0,10 | 10  |
|       | 20%   | 0,50 | 0,50 | 0,20 | 5   |
| 10%   | 5%    | 0,50 | 0,50 | 0,05 | 20  |

GALLO\_IMS



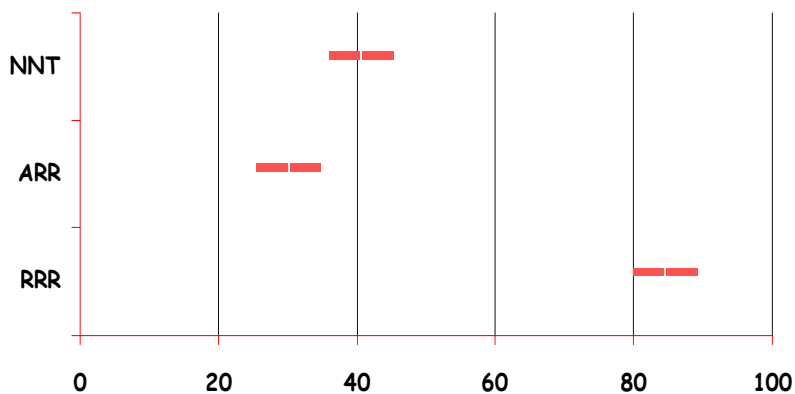
## Lo stesso risultato può essere riportato così ...

- La percentuale di esiti sfavorevoli era del 15% nel gruppo dei trattati e del 25% nel gruppo di controllo
- La percentuale di esiti favorevoli era del 85% nel gruppo dei trattati e del 75% nel gruppo di controllo
- La riduzione assoluta del rischio di un evento sfavorevole attribuibile al farmaco è del 10%
- Il rischio relativo del desametazone rispetto al placebo è 0.60
- Il desametazone riduce del 40% la probabilità di un esito sfavorevole
- Per prevenire un esito sfavorevole si devono trattare con il desametazone 10 pazienti.

GALLO\_IMS



## La propensione a prescrivere dipende da come il risultato viene riportato



*Bobbio M. Lancet 1994*

## Esempio (de Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

| Esito         | Trattamento  |            | Totale     |
|---------------|--------------|------------|------------|
|               | Desametazone | Placebo    |            |
| Sfavorevole   | 23           | 36         | 59         |
| Favorevole    | 134          | 108        | 242        |
| <b>Totale</b> | <b>157</b>   | <b>144</b> | <b>301</b> |

RR = 0,60; RRR = 0,40; OR = 0,55; ARR = 0,10 NNT = 10

Possiamo interpretare questi risultati come dovuti ad una diversa efficacia dei trattamenti?

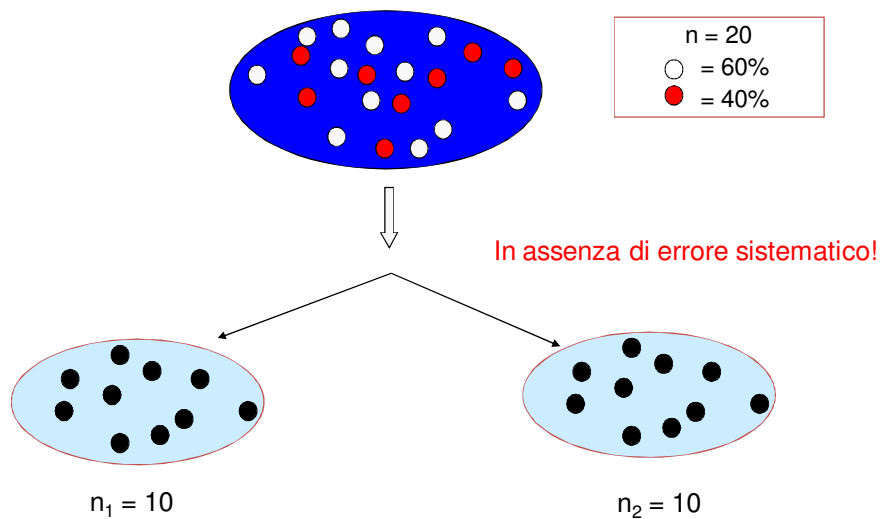


# Il test statistico: La variabilità campionaria

GALLO\_IMS

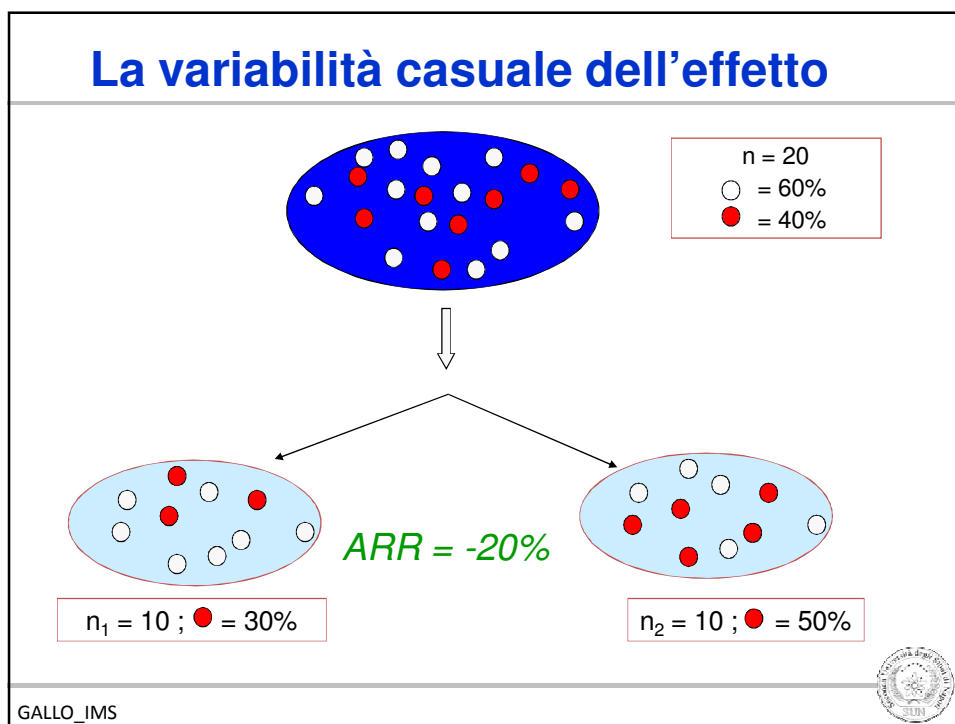
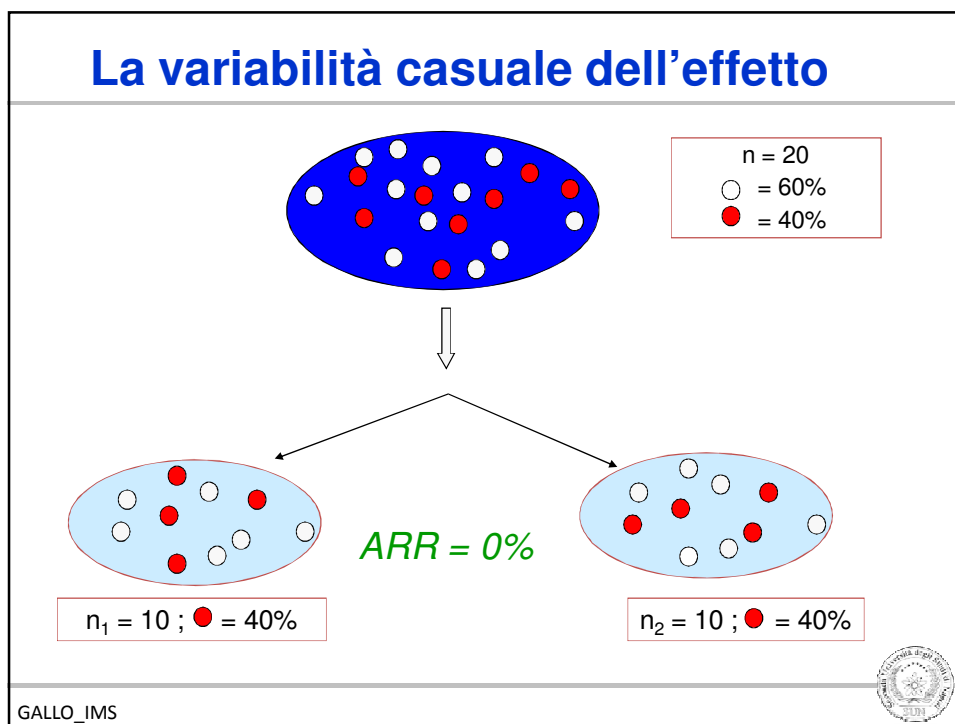


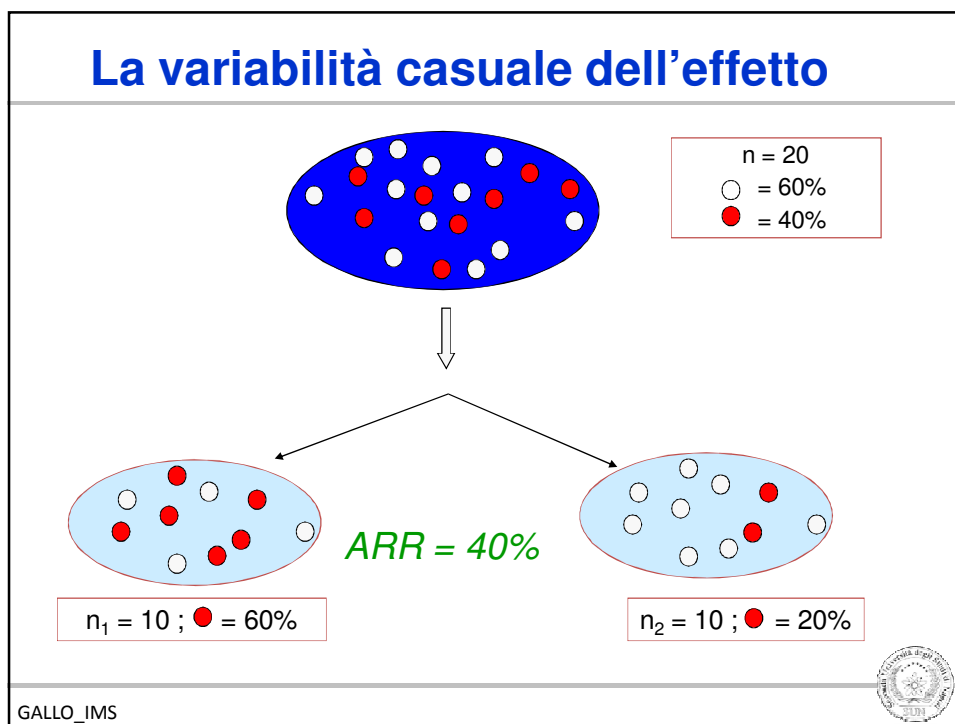
## La variabilità casuale dell'effetto



GALLO\_IMS



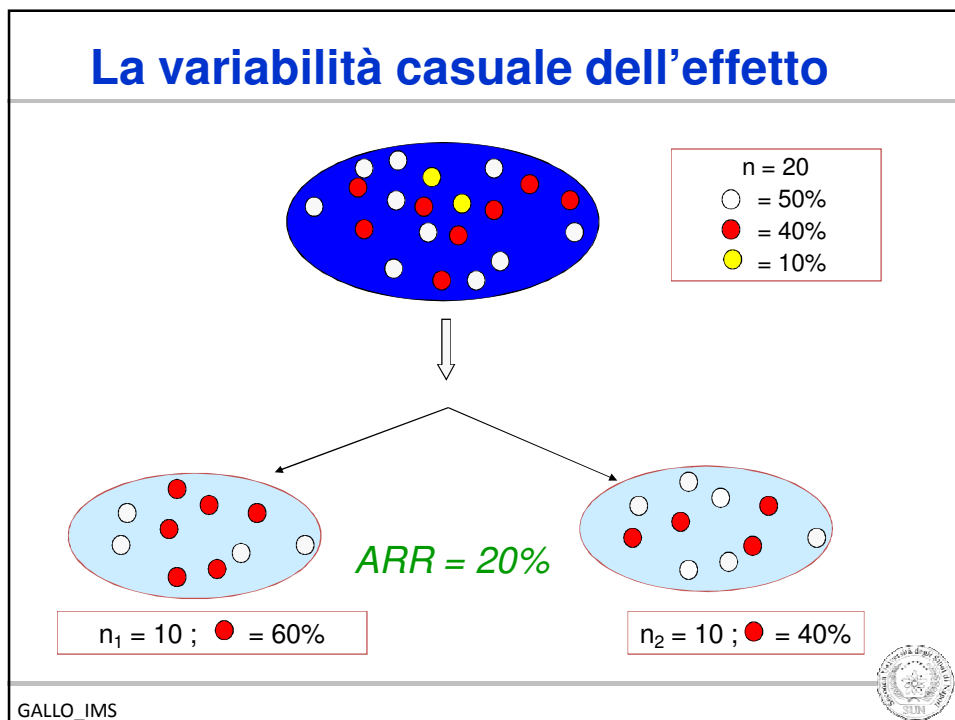
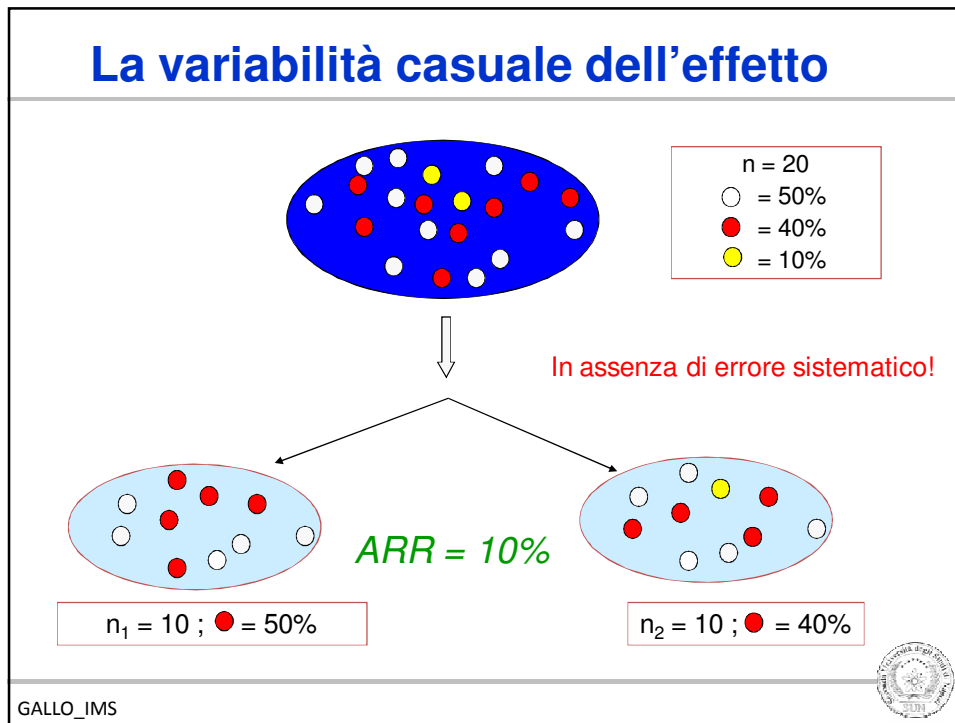




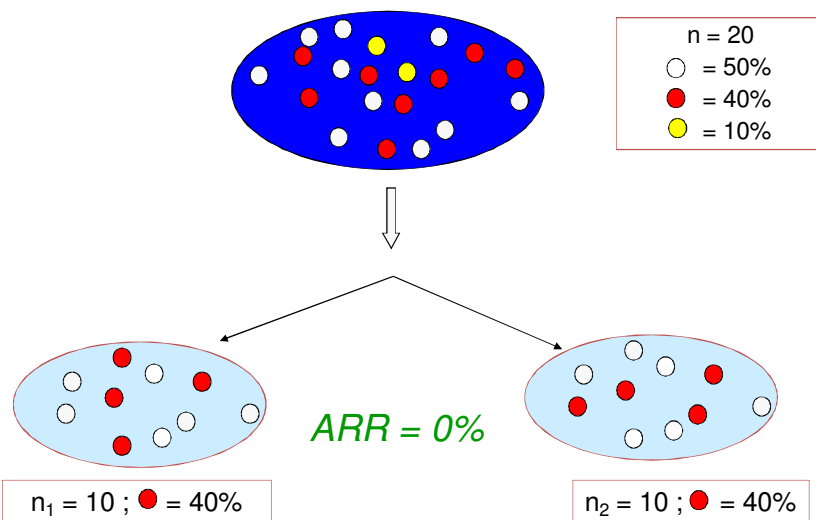
## Il problema statistico

↪ Se non c'è un reale effetto del trattamento, è comunque possibile che per caso si osservino differenze tra i gruppi

GALLO\_IMS



## La variabilità casuale dell'effetto



GALLO\_IMS



## Il problema statistico

- ↪ Se non c'è un reale effetto del trattamento, è comunque possibile che per caso si osservino differenze tra i gruppi
- ↪ Se c'è un reale effetto del trattamento, è comunque possibile che per caso non si osservi quella differenza fra i trattamenti (o, al contrario, che venga esagerata)

GALLO\_IMS



## Il metodo statistico

Variabilità casuale degli effetti osservati



Quanto è probabile che la differenza effettivamente osservata sia imputabile al caso?

GALLO\_IMS



## Esempio (de Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

La percentuale di pazienti con esito sfavorevole fu significativamente minore nel gruppo con desametazone rispetto al gruppo con placebo (15% vs 25%; rischio relativo 0,59; **p=0,03**)

(De Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

GALLO\_IMS



## In tribunale ...

L'imputato è presunto innocente ...

La colpevolezza va dimostrata oltre ogni ...

Ragionevole dubbio in un ...

Dibattimento, alla fine del quale si può ...

**Condannare ...**

... un colpevole → Giustizia è fatta!

... un innocente → Errore giudiziario!

**Assolvere .....**

... un innocente → Giustizia è fatta!

... un colpevole → Errore giudiziario!

GALLO\_IMS



## Nello studio di efficacia...

### In tribunale

- Presunzione di innocenza
- Dimostrazione di colpevolezza
- Ragionevole dubbio
- Dibattimento
- Condannare un innocente
- Assolvere un colpevole

### Nello studio

- Assenza di efficacia
- Presenza di efficacia
- Scetticismo
- Studio clinico
- Dare per diversi trattamenti che in realtà non lo sono
- Non riconoscere una reale differenza fra i trattamenti

GALLO\_IMS



## Nel disegno statistico ...

### In tribunale

- Presunzione di innocenza
- Dimostrazione di colpevolezza
- Ragionevole dubbio
- Dibattimento
- Condannare un innocente
- Assolvere un colpevole

### Nello studio

- Assenza di efficacia
- Presenza di efficacia
- Scetticismo
- Studio clinico
- Concludere per un effetto che non c'è
- Non riconoscere una differenza che c'è

### Nel disegno

• **Ipotesi nulla  $H_0$**

• **Ipotesi alternativa**

• **Significatività**

• **Dati**

• **Errore di I tipo**

• **Errore di II tipo**

GALLO\_IMS



## Errori di I e II tipo

|             |                                | Differenza reale |          |
|-------------|--------------------------------|------------------|----------|
|             |                                | NO               | SI       |
| Conclusione | I trattamenti sono diversi     | FP<br>I          | VP       |
|             | I trattamenti non sono diversi | VN               | FN<br>II |

GALLO\_IMS



## Il test d'ipotesi

### Fasi logiche

Ipotesi iniziale

Risultati attesi sotto  
 $H_0$

Confronto osservati-  
attesi

Conclusioni

### Fasi operative

Ipotesi nulla ( $H_0$ )

Distribuzione di  
campionamento

Test statistico

Rifiuto/non rifiuto di  $H_0$

GALLO\_IMS



$n=5$ ;  $pT = 0,45$ ;  $pC = 0,45$   $H_0: pT = pC$


| successi | A    | B    |
|----------|------|------|
| 0        | 0,05 | 0,05 |
| 1        | 0,21 | 0,21 |
| 2        | 0,34 | 0,34 |
| 3        | 0,28 | 0,28 |
| 4        | 0,11 | 0,11 |
| 5        | 0,02 | 0,02 |

GALLO\_IMS



**n = 5; pT = 0,45; pC = 0,45 H0: pT = pC**

| successi |      |      |   |        |        |        |        |        |        |
|----------|------|------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|          | A    | B    | A | B      |        |        |        |        |        |
|          |      |      |   | 0      | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      |
| 0        | 0,05 | 0,05 | 0 | 0,0025 | 0,0105 | 0,0170 | 0,0140 | 0,0055 | 0,0010 |
| 1        | 0,21 | 0,21 | 1 | 0,0105 | 0,0441 | 0,0714 | 0,0588 | 0,0231 | 0,0042 |
| 2        | 0,34 | 0,34 | 2 | 0,0170 | 0,0714 | 0,1156 | 0,0952 | 0,0374 | 0,0068 |
| 3        | 0,28 | 0,28 | 3 | 0,0140 | 0,0588 | 0,0952 | 0,0784 | 0,0308 | 0,0056 |
| 4        | 0,11 | 0,11 | 4 | 0,0055 | 0,0231 | 0,0374 | 0,0308 | 0,0121 | 0,0022 |
| 5        | 0,02 | 0,02 | 5 | 0,0010 | 0,0042 | 0,0068 | 0,0056 | 0,0022 | 0,0004 |


GALLO\_IMS 

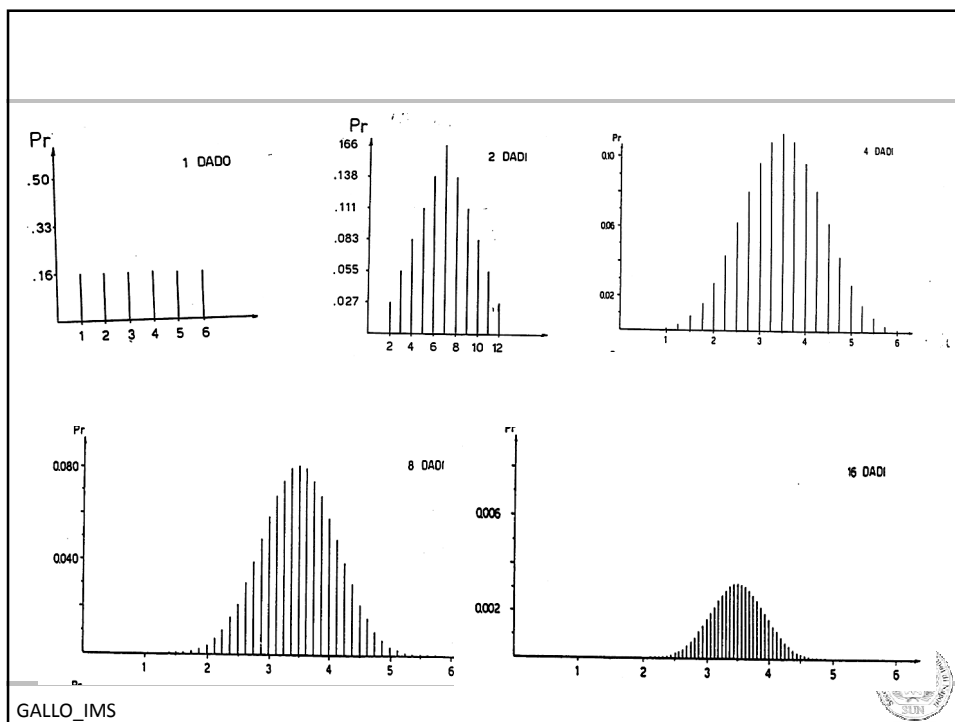
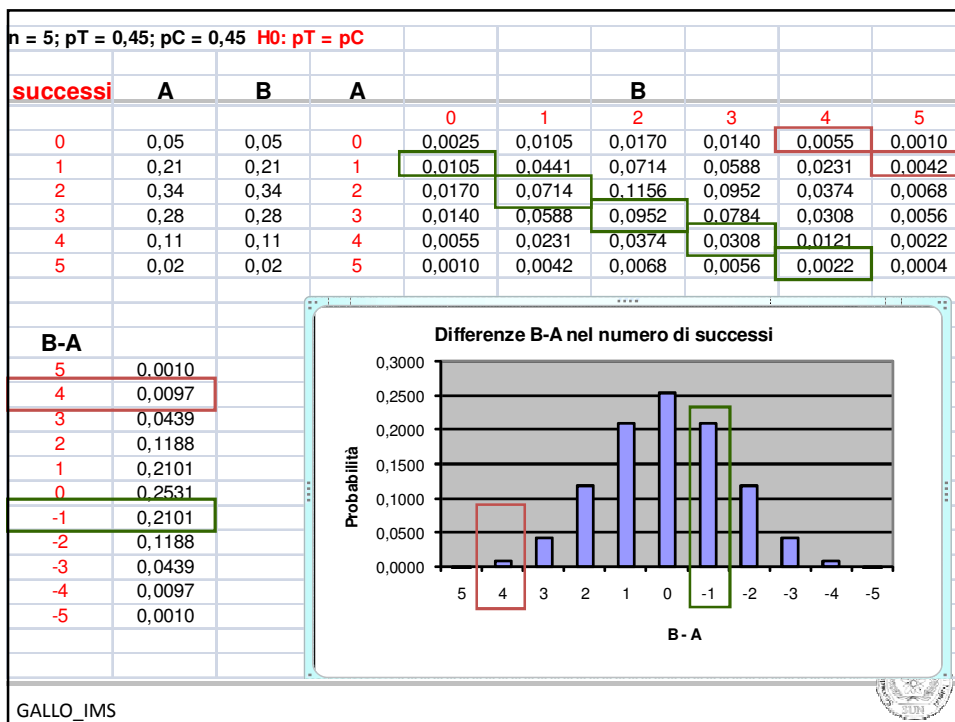
**n = 5; pT = 0,45; pC = 0,45 H0: pT = pC**

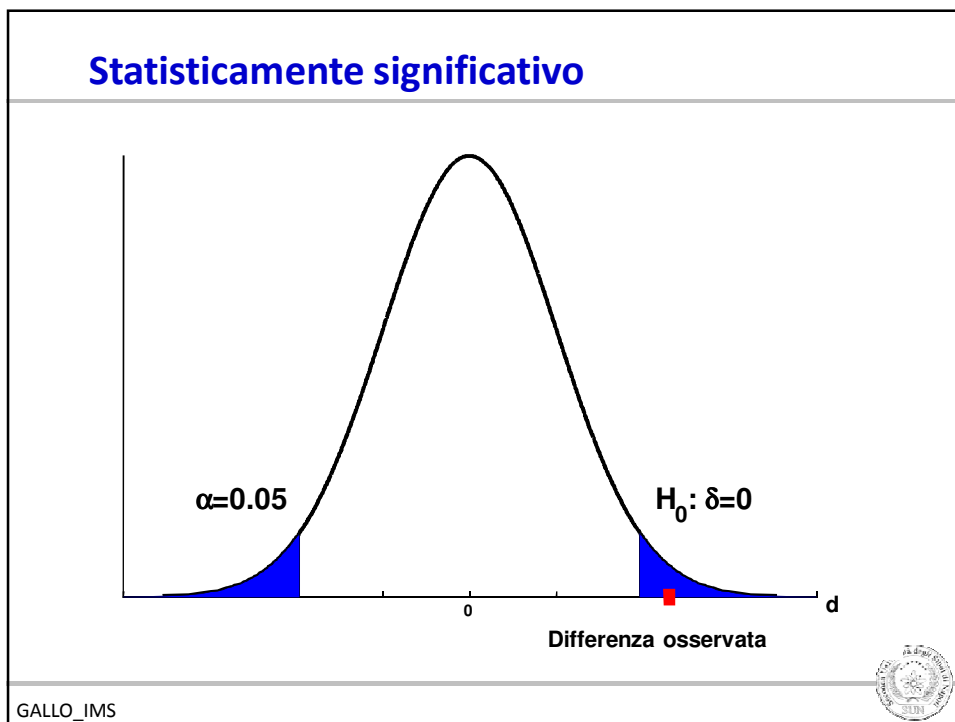
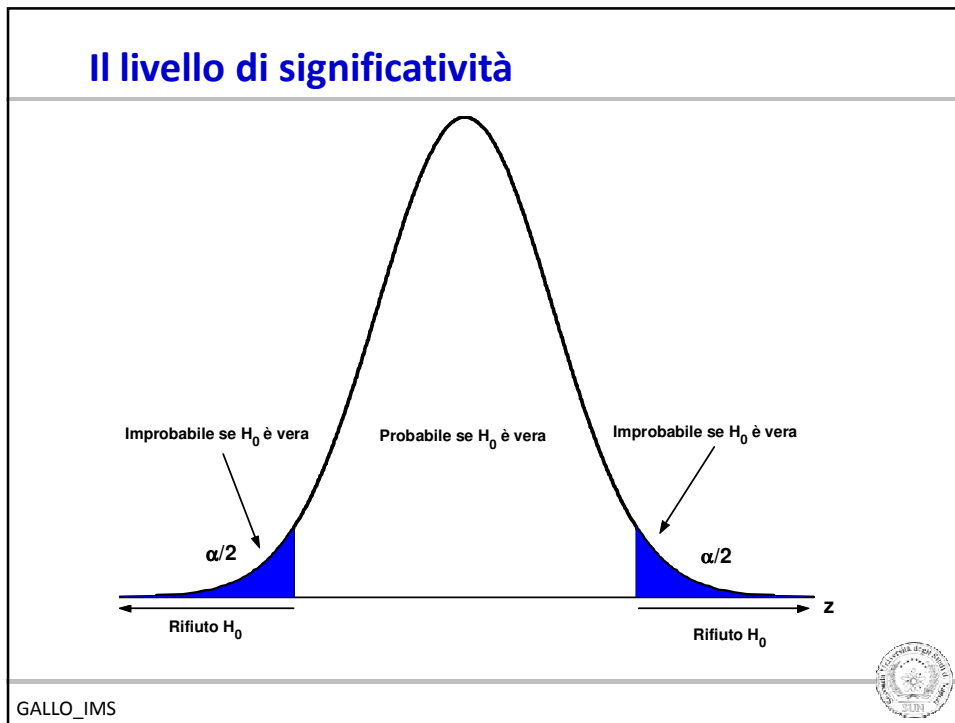
| successi |      |      |   |        |        |        |        |        |        |
|----------|------|------|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|          | A    | B    | A | B      |        |        |        |        |        |
|          |      |      |   | 0      | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      |
| 0        | 0,05 | 0,05 | 0 | 0,0025 | 0,0105 | 0,0170 | 0,0140 | 0,0055 | 0,0010 |
| 1        | 0,21 | 0,21 | 1 | 0,0105 | 0,0441 | 0,0714 | 0,0588 | 0,0231 | 0,0042 |
| 2        | 0,34 | 0,34 | 2 | 0,0170 | 0,0714 | 0,1156 | 0,0952 | 0,0374 | 0,0068 |
| 3        | 0,28 | 0,28 | 3 | 0,0140 | 0,0588 | 0,0952 | 0,0784 | 0,0308 | 0,0056 |
| 4        | 0,11 | 0,11 | 4 | 0,0055 | 0,0231 | 0,0374 | 0,0308 | 0,0121 | 0,0022 |
| 5        | 0,02 | 0,02 | 5 | 0,0010 | 0,0042 | 0,0068 | 0,0056 | 0,0022 | 0,0004 |

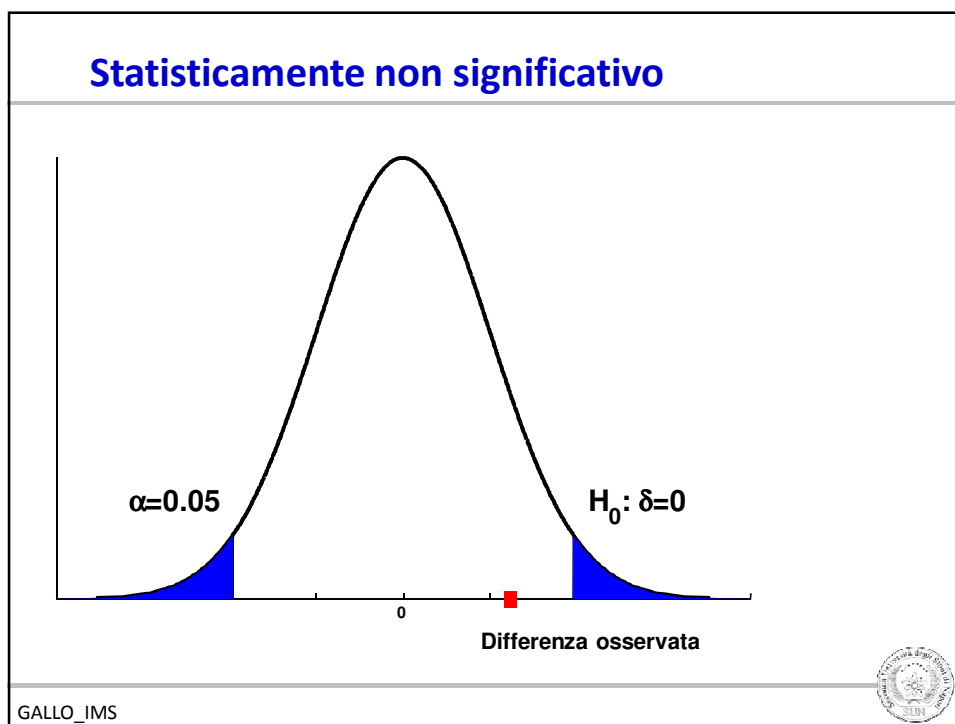
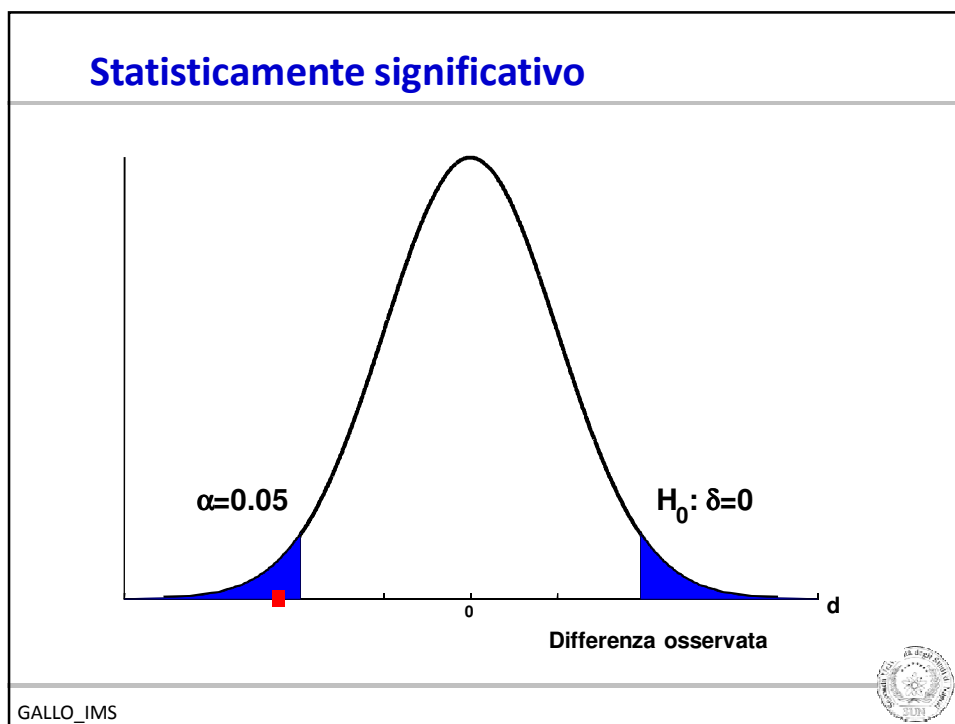
  

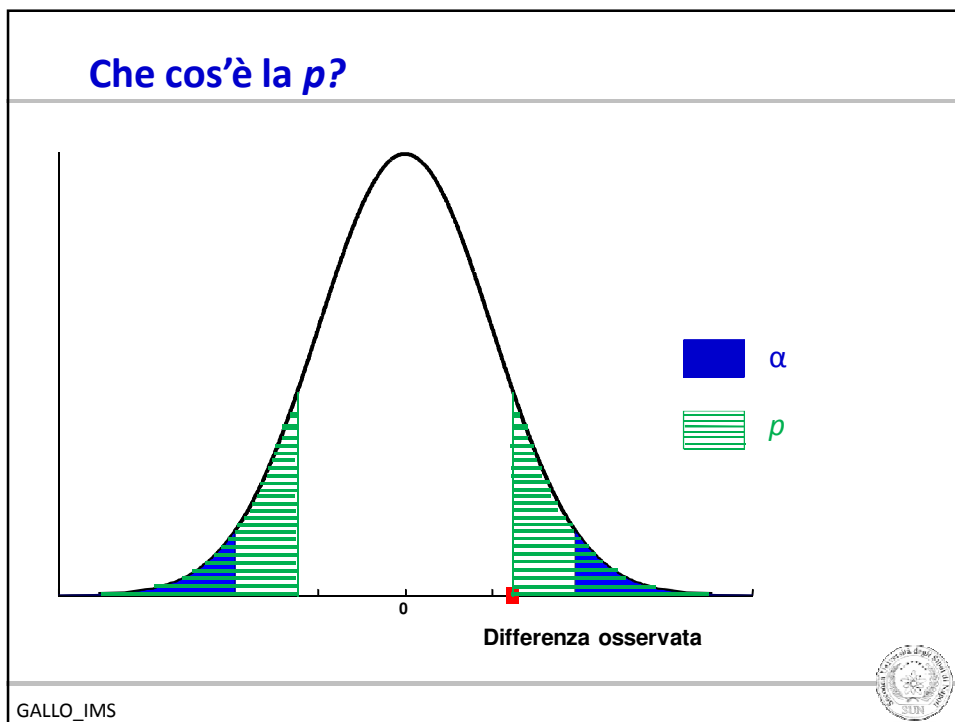
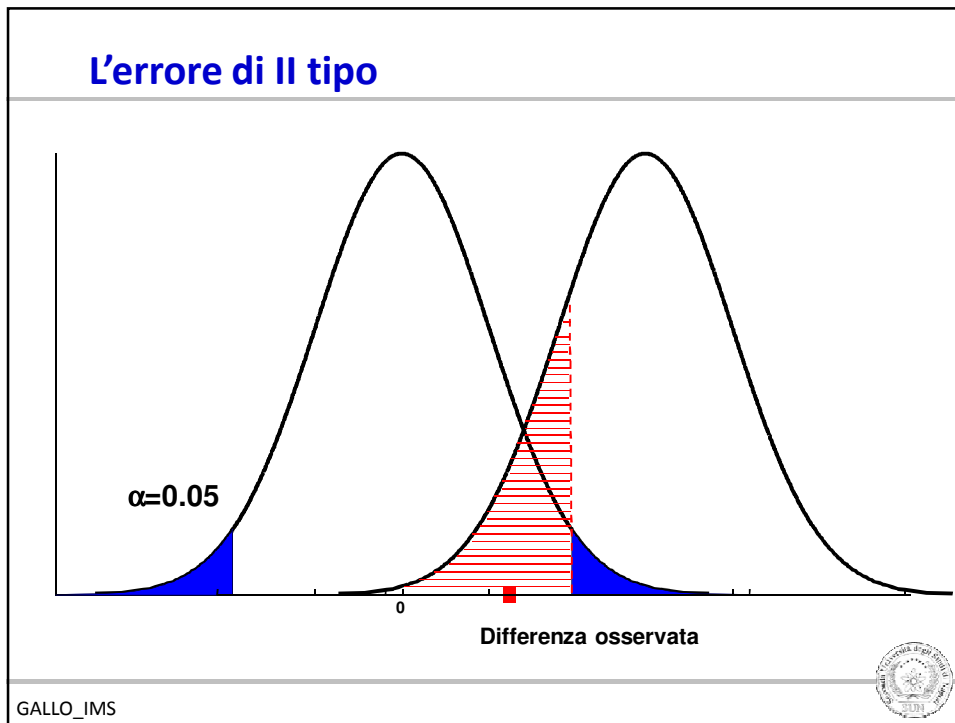
| B-A |        |
|-----|--------|
| 5   | 0,0010 |
| 4   | 0,0097 |
| 3   | 0,0439 |
| 2   | 0,1188 |
| 1   | 0,2101 |
| 0   | 0,2531 |
| -1  | 0,2101 |
| -2  | 0,1188 |
| -3  | 0,0439 |
| -4  | 0,0097 |
| -5  | 0,0010 |

GALLO\_IMS 









# Gli intervalli di confidenza

GALLO\_IMS



## Esempio

La percentuale di pazienti con esito sfavorevole fu significativamente minore nel gruppo con desametazone rispetto al gruppo con placebo (15% vs 25%; rischio relativo 0,59; **intervallo di confidenza al 95% da 0,37 a 0,94**;  $p=0,03$ )

(De Gans et al. NEJM 2002, 347: 1549-56)

GALLO\_IMS



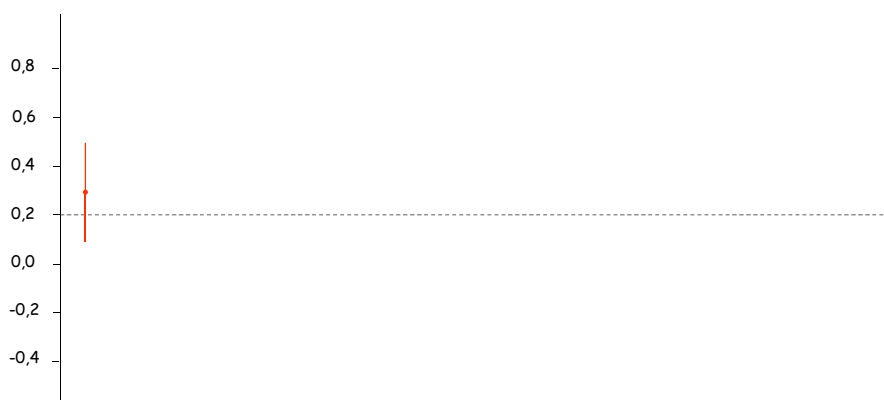
## Gli intervalli di confidenza

- Indicano un intervallo di valori all'interno del quale il ricercatore conclude, con una specificata probabilità, che sia compreso l'effetto vero del trattamento
- Forniscono informazioni sull'entità dell'effetto e sulla precisione della stima con un livello di 'confidenza' prestabilito (tipicamente 95%)

GALLO\_IMS



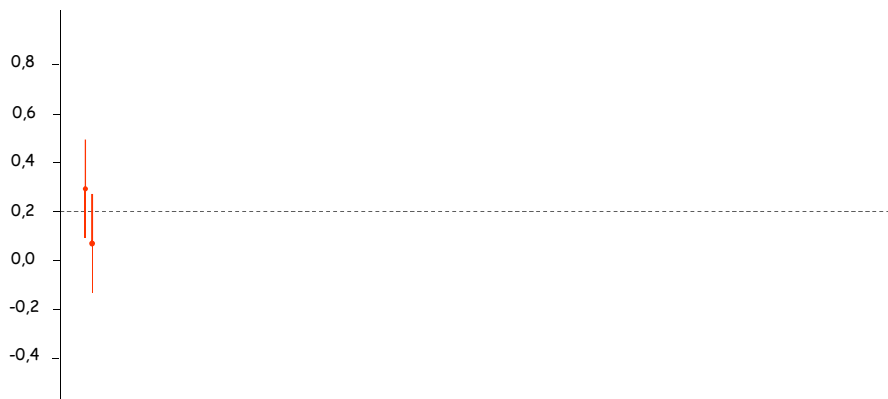
## Gli intervalli di confidenza



GALLO\_IMS



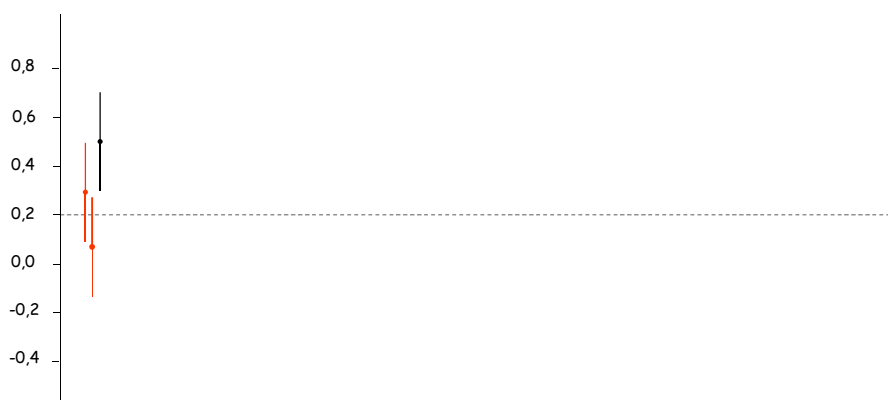
## Gli intervalli di confidenza



GALLO\_IMS



## Gli intervalli di confidenza

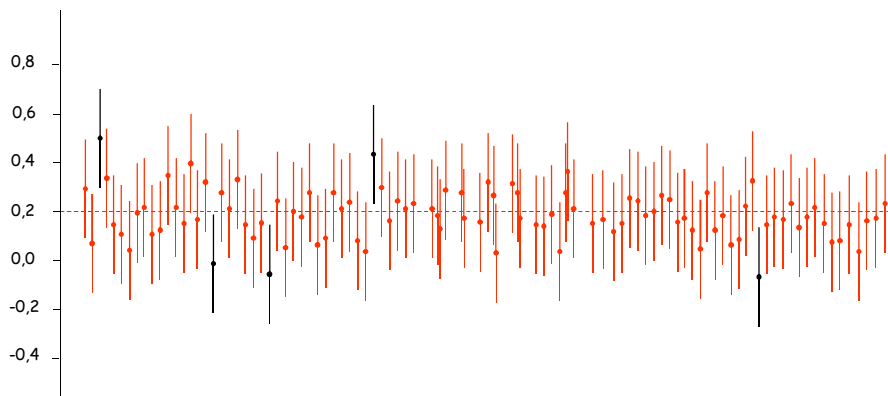


GALLO\_IMS



## Gli intervalli di confidenza

Nel 95% circa dei campioni possibili l'intervallo di confidenza al 95% comprende l'effetto 'vero' ( $\delta = 0,2$ )



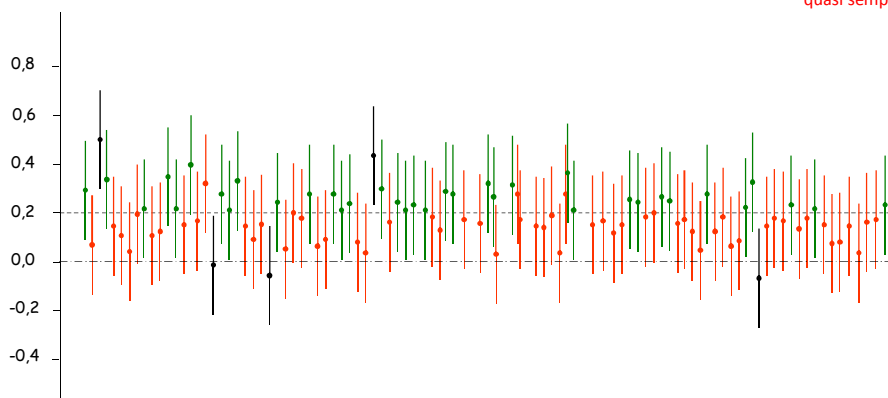
GALLO\_IMS



## Gli intervalli di confidenza

Se l'intervallo di confidenza al 95% non comprende il valore nullo, il test di ipotesi è significativo al livello del 5%\*

\*quasi sempre



GALLO\_IMS



## Gli intervalli di confidenza

- Maggiore è l'ampiezza dell' I.C. minore è la precisione della stima
- L'ampiezza dell' I.C., e quindi la precisione della stima, varia con la numerosità dello studio e il grado di confidenza desiderato
  - All'aumentare della numerosità l'ampiezza dell' I.C. diminuisce e la precisione aumenta
  - All'aumentare del grado di confidenza (es. 99% invece di 95%) l'ampiezza dell' I.C. aumenta e la precisione diminuisce

