



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

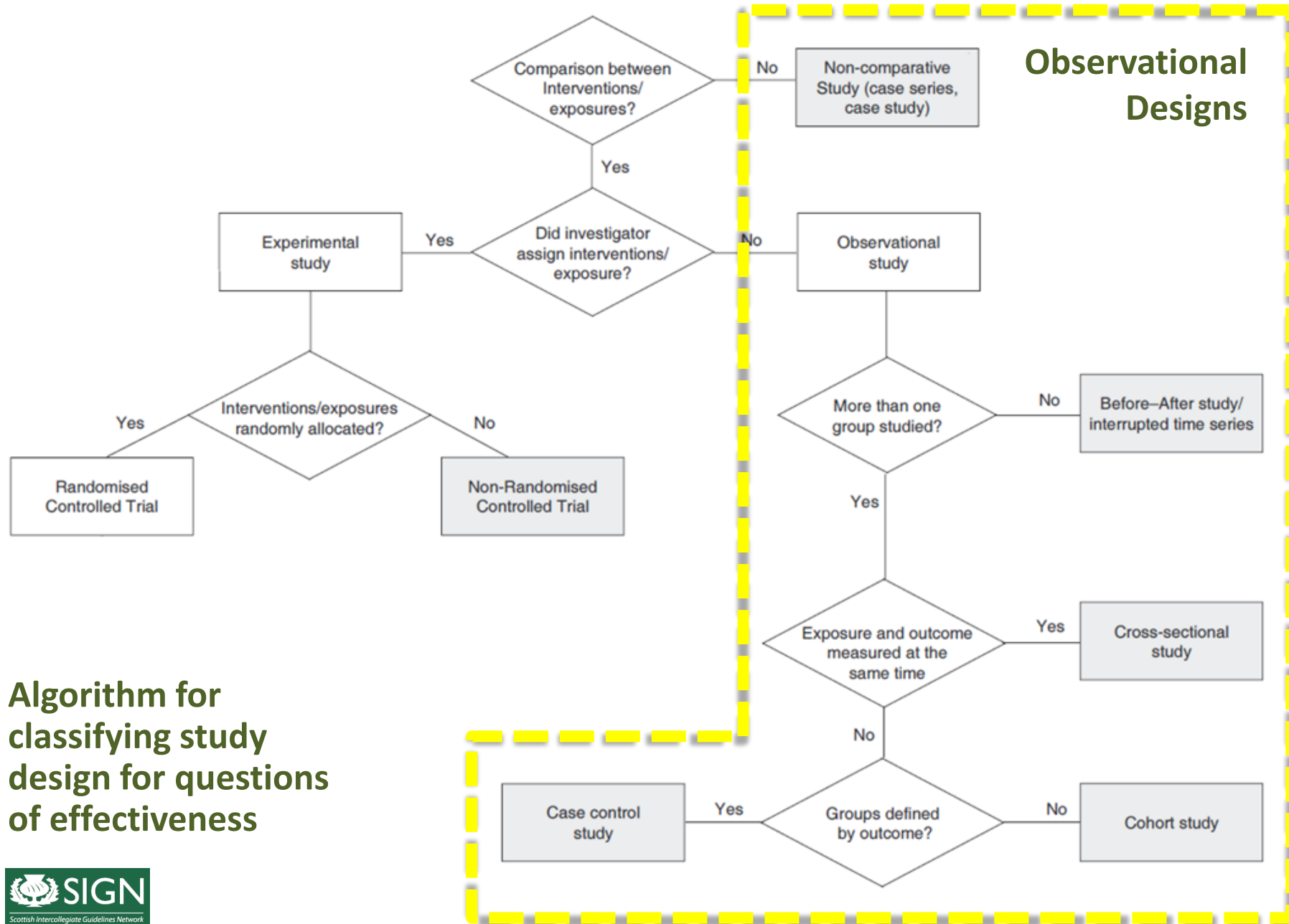
Classificazione degli
studi osservazionali:
descrittivi Vs analitici

(G.L. Pappagallo)

OBSERVATIONAL STUDY: A DEFINITION

An observational study draws inferences from a sample to a population where the independent variable is **not under the control** of the researcher.

The term observational study covers a wide range of study designs, a common feature of which is that they are noninterventive, in the sense that the **study protocol does not determine the precise features of any therapy** given to the participants in the study.



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

Identify the incidence of a particular outcome over time

Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

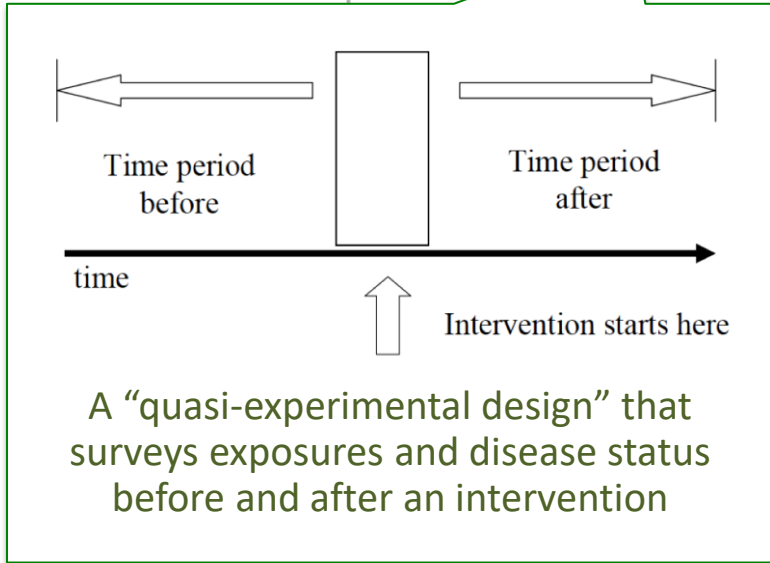
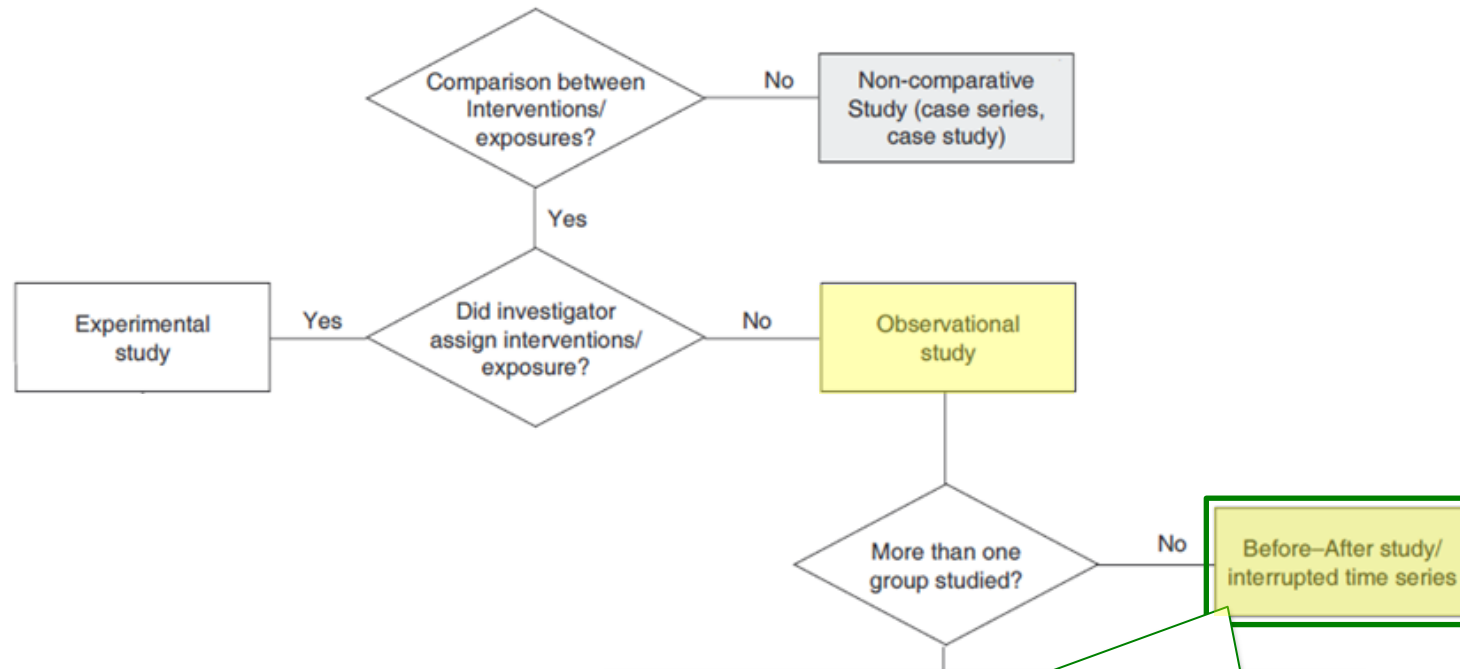
Identify the incidence of a particular outcome over time

Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

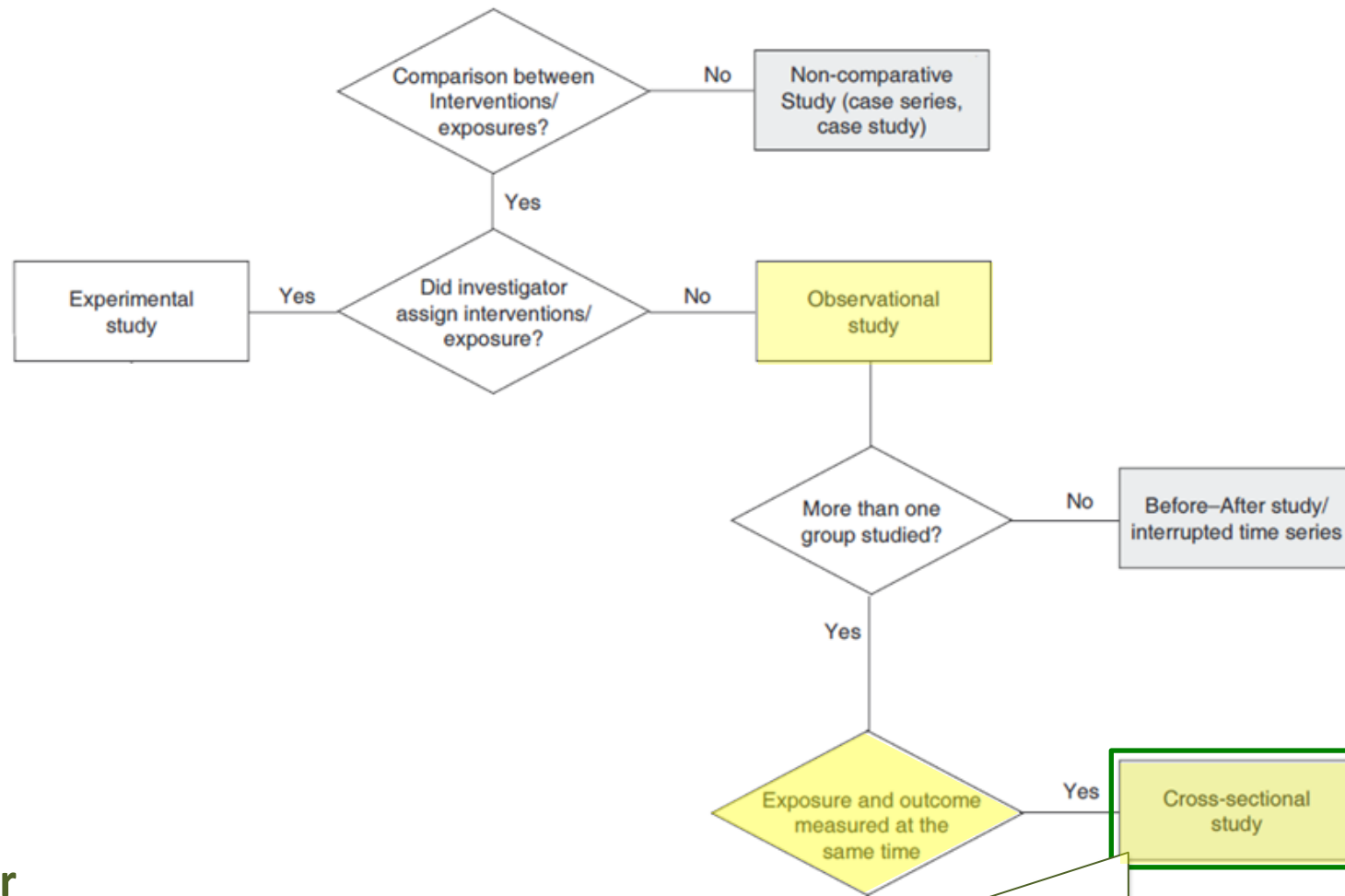
Identify the incidence of a particular outcome over time

Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

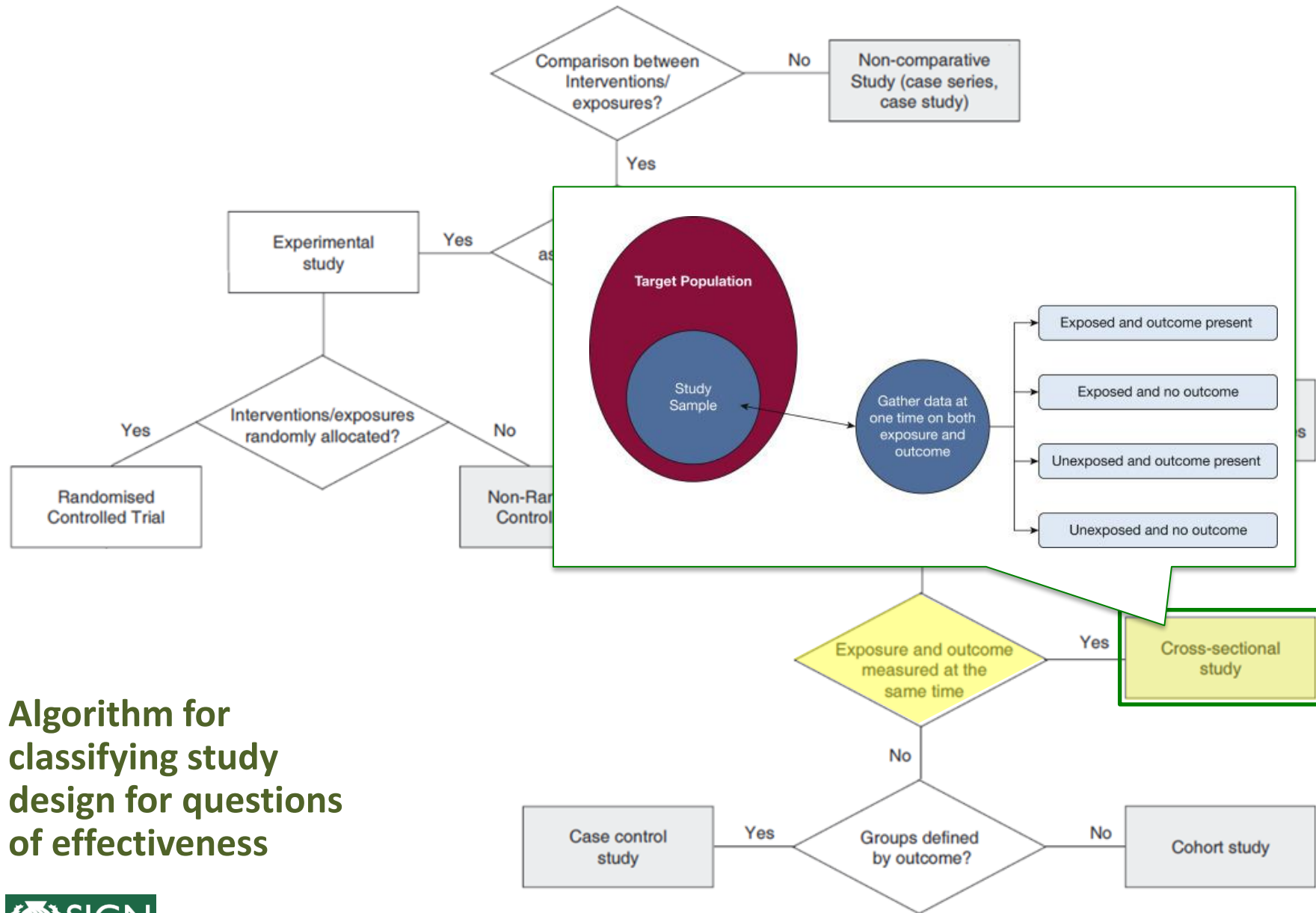
Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

Subjects selected irrespective of the presence or absence of the characteristics of interest. The purpose of the analysis is to record associations between variables, rather than merely to report frequencies of their occurrence



Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

Identify the incidence of a particular outcome over time

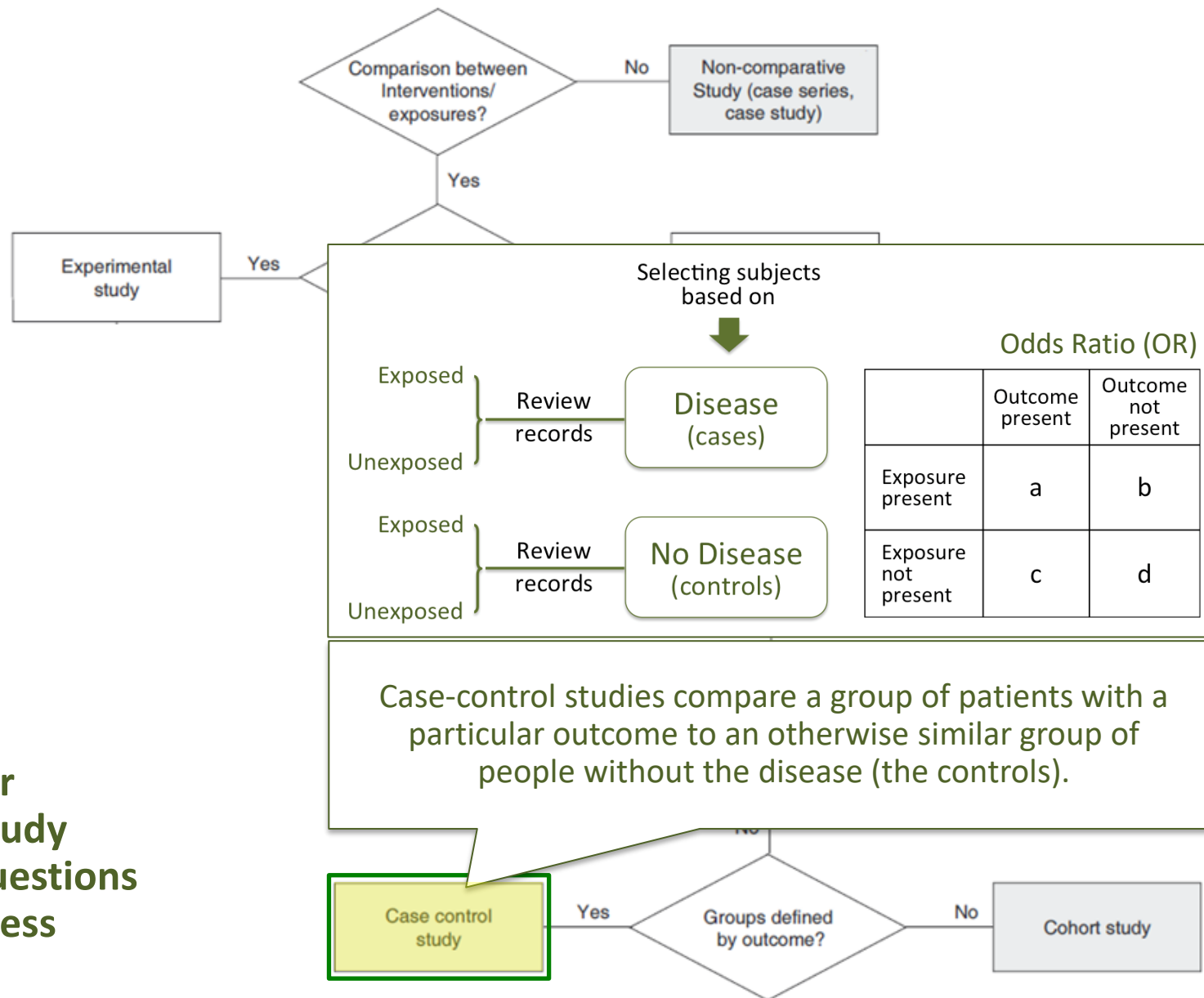
Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions

Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness



Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

Identify the incidence of a particular outcome over time

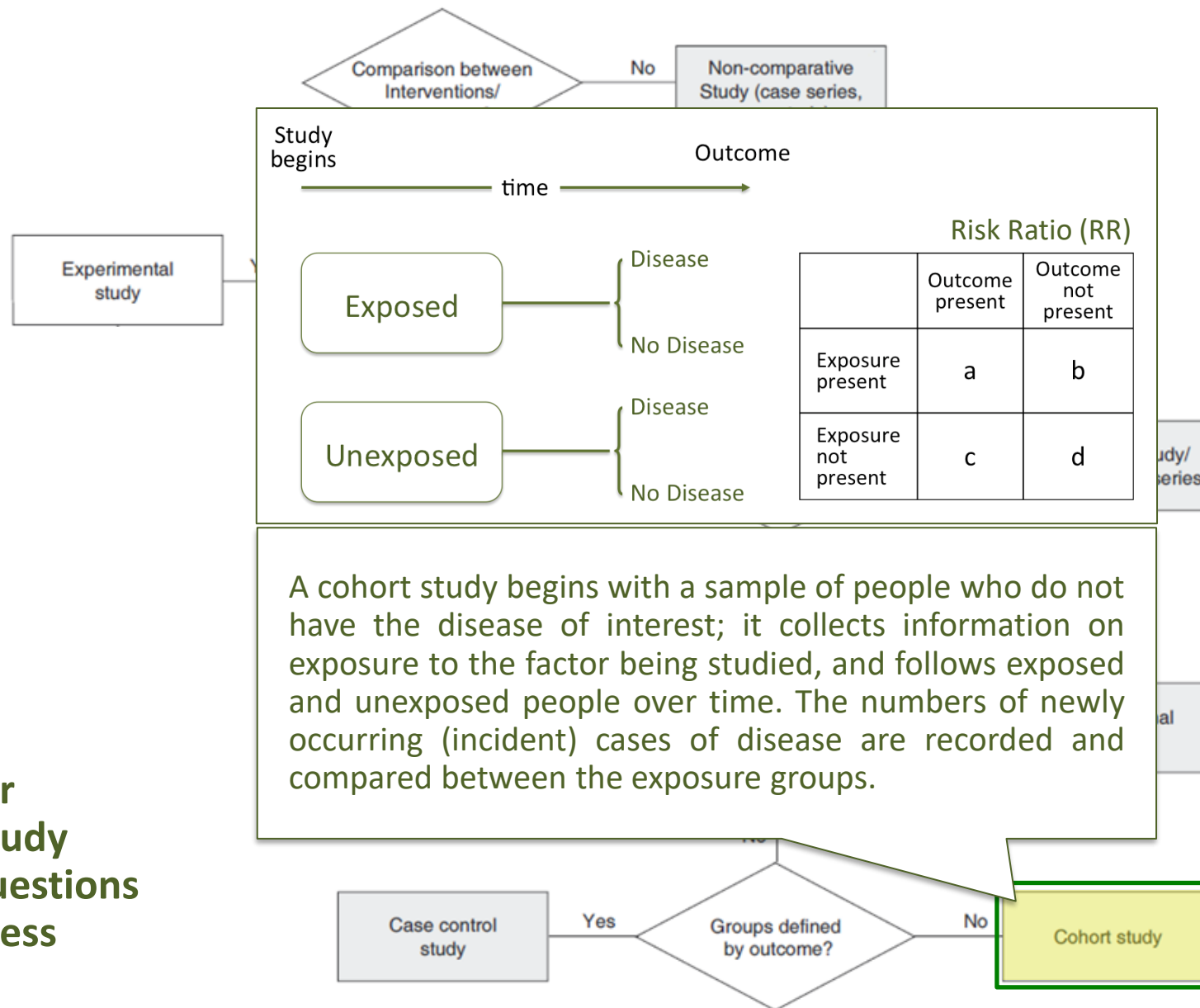
Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions

Algorithm for classifying study design for questions of effectiveness



Time matters...



Cross-Sectional Studies

(exposure and outcome measured at the same time)



Case-Control Studies

(groups defined by the outcome)



Cohort Studies

(groups not defined by the outcome)

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

Identify the incidence of a particular outcome over time

Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions

The Value of Observational Cohort Studies for Cancer Drugs

Randomized controlled trials — the gold standard for clinical drug evaluation — can't always predict adverse events in real-world settings. For the new cancer therapies, observational cohort studies (OCSs) can help evaluate their effects in broader populations and provide valuable information for future clinical trials.

BY DAVID R. SPIGEL, MD **BIOTECHNOLOGY HEALTHCARE** · SUMMER 2010

WHAT IS AN OCS?

An OCS is an analysis of a group of individuals who have specific features in common and who are followed over a defined period of time.

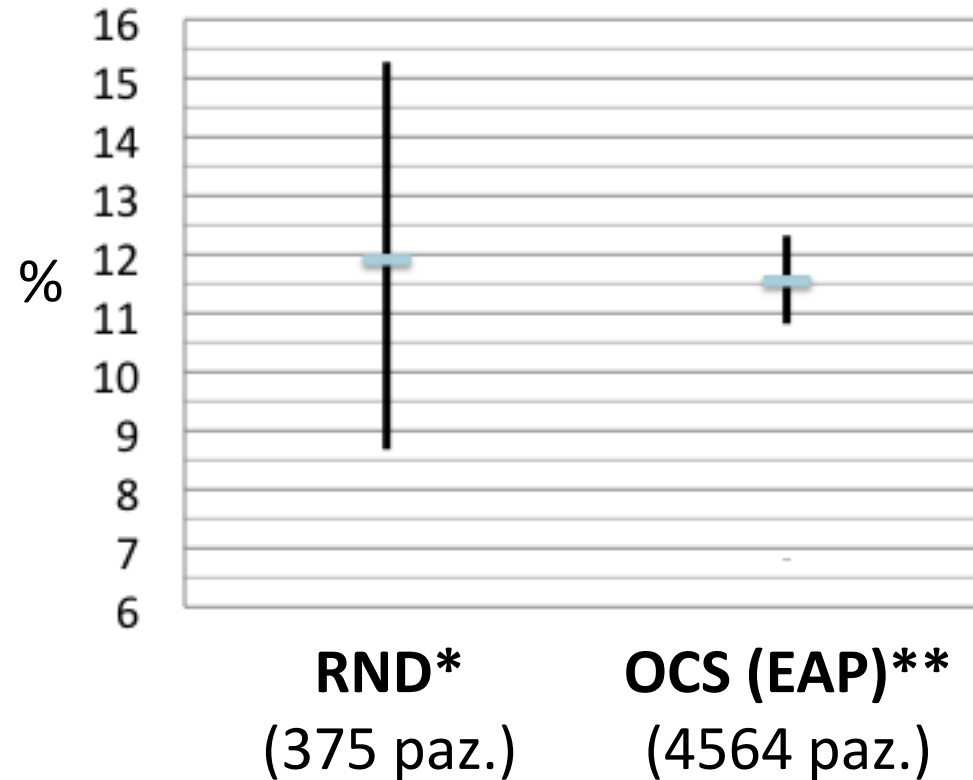
Prospective OCSs are designed to examine pre-defined primary outcomes.

Post-approval OCSs generally follow a single cohort, although patient subgroups may be analyzed separately.

To represent a broad and diverse patient base and to detect rare adverse events, large community-based, multicenter OCSs are useful in the post-approval setting for new therapeutics.

Studio RND registrativo vs OCS (EAP)

Sunitinib, Fatigue G \geq 3



Quale dei due studi è più UTILE per la Clinica?

* Motzer, NEJM 2007; ** Gore, Lancet Oncol 2009

Observational Studies

“EPIDEMIOLOGIC” Vs “THERAPEUTIC”

Before-After

Surveys disease status before and after an intervention

Cross-Sectional

Provide information on prevalence of a particular condition at a single time point (time window)

Case-Control

Identify predictors of a particular outcome

Cohort

Identify the incidence of a particular outcome over time

Non-comparative case series

Report outcomes of patients who received a specific intervention

Comparative case series

Compare outcomes between patients who received different interventions

Effectiveness Versus Efficacy: More Than a Debate Over Language

Julie M. Fritz, PT, PhD, ATC¹ Joshua Cleland, PT, DPT, OCS²

To some, the best evidence may be viewed as research that minimizes bias to the greatest extent possible, while others may prioritize research that is deemed most pertinent to clinical practice.

**Qualità = eliminare
(ridurre) le fonti di bias?**

Le tre regole d'oro della sperimentazione clinica



Randomize!

Randomize!

Randomize!

Effectiveness Versus Efficacy: More Than a Debate Over Language

Julie M. Fritz, PT, PhD, ATC¹ Joshua Cleland, PT, DPT, OCS²

To some, the best evidence may be viewed as research that minimizes bias to the greatest extent possible, while others may prioritize research that is deemed most pertinent to clinical practice.

**Qualità = trasferibilità
alla pratica clinica?**

Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework

*Nicolas Roche, Helen K Reddel, Alvar Agusti, Eric D Bateman, Jerry A Krishnan, Richard J Martin, Alberto Papi, Dirkje Postma, Mike Thomas, Guy Brusselle, Elliot Israel, Cynthia Rand, Alison Chisholm, David Price, on behalf of the Respiratory Effectiveness Group
 www.thelancet.com/respiratory Vol 1 December 2013

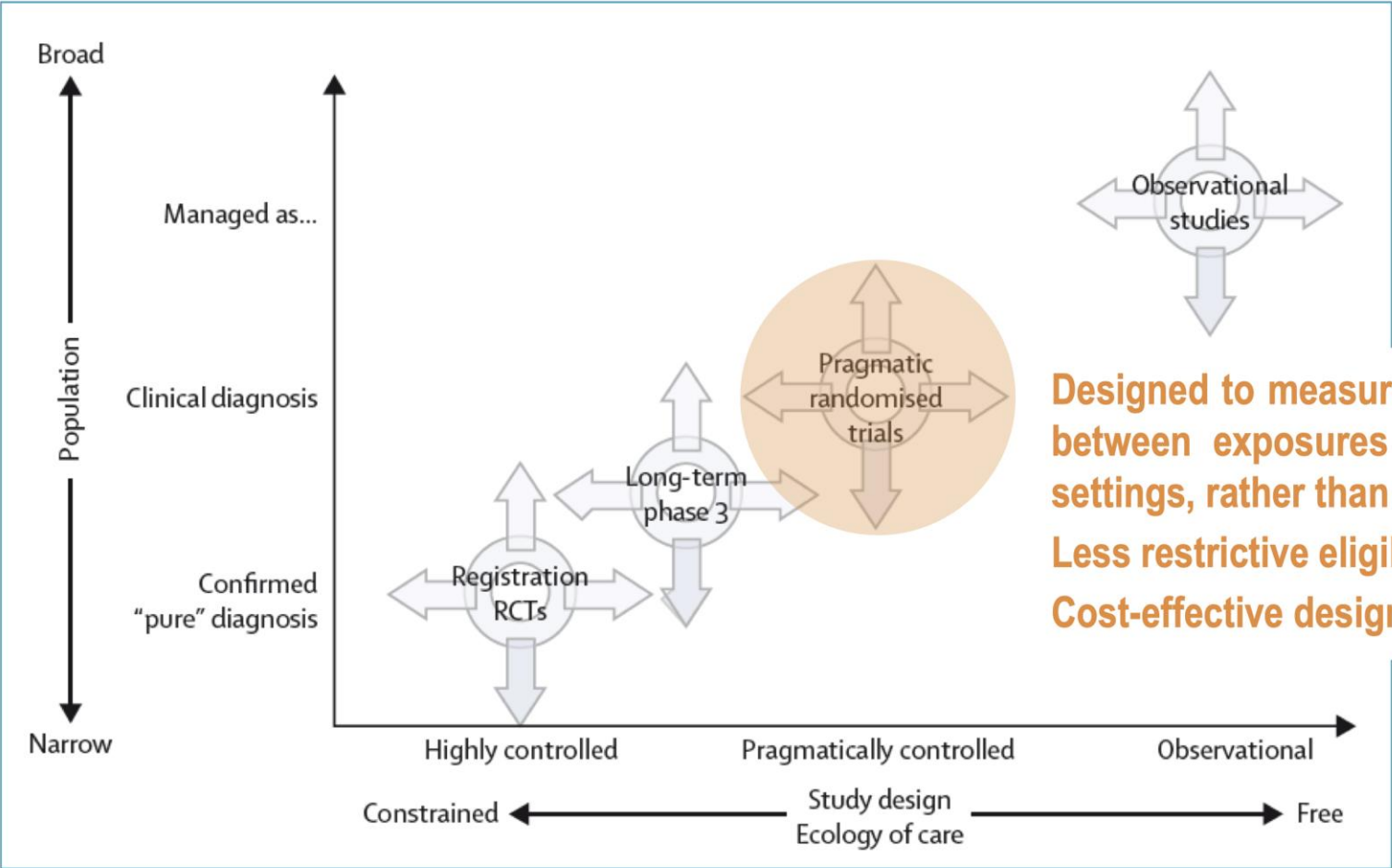


Figure 1: A conceptual framework for therapeutic research

Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework

*Nicolas Roche, Helen K Reddel, Alvar Agusti, Eric D Bateman, Jerry A Krishnan, Richard J Martin, Alberto Papi, Dirkje Postma, Mike Thomas, Guy Brusselle, Elliot Israel, Cynthia Rand, Alison Chisholm, David Price, on behalf of the Respiratory Effectiveness Group

www.thelancet.com/respiratory Vol 1 December 2013

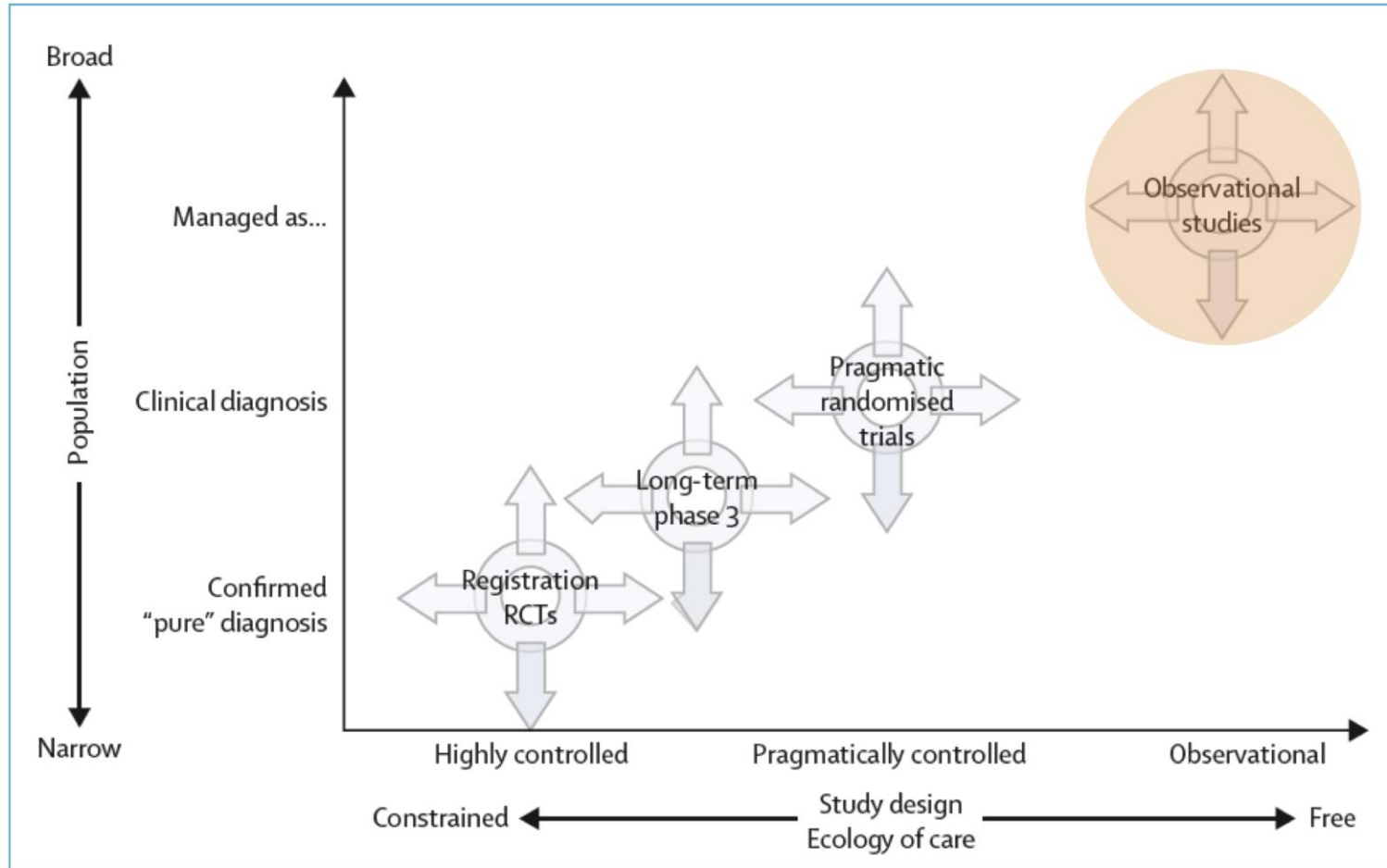


Figure 1: A conceptual framework for therapeutic research

Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework

*Nicolas Roche, Helen K Reddel, Alvar Agusti, Eric D Bateman, Jerry A Krishnan, Richard J Martin, Alberto Papi, Dirkje Postma, Mike Thomas, Guy Brusselle, Elliot Israel, Cynthia Rand, Alison Chisholm, David Price, on behalf of the Respiratory Effectiveness Group
 www.thelancet.com/respiratory Vol 1 December 2013

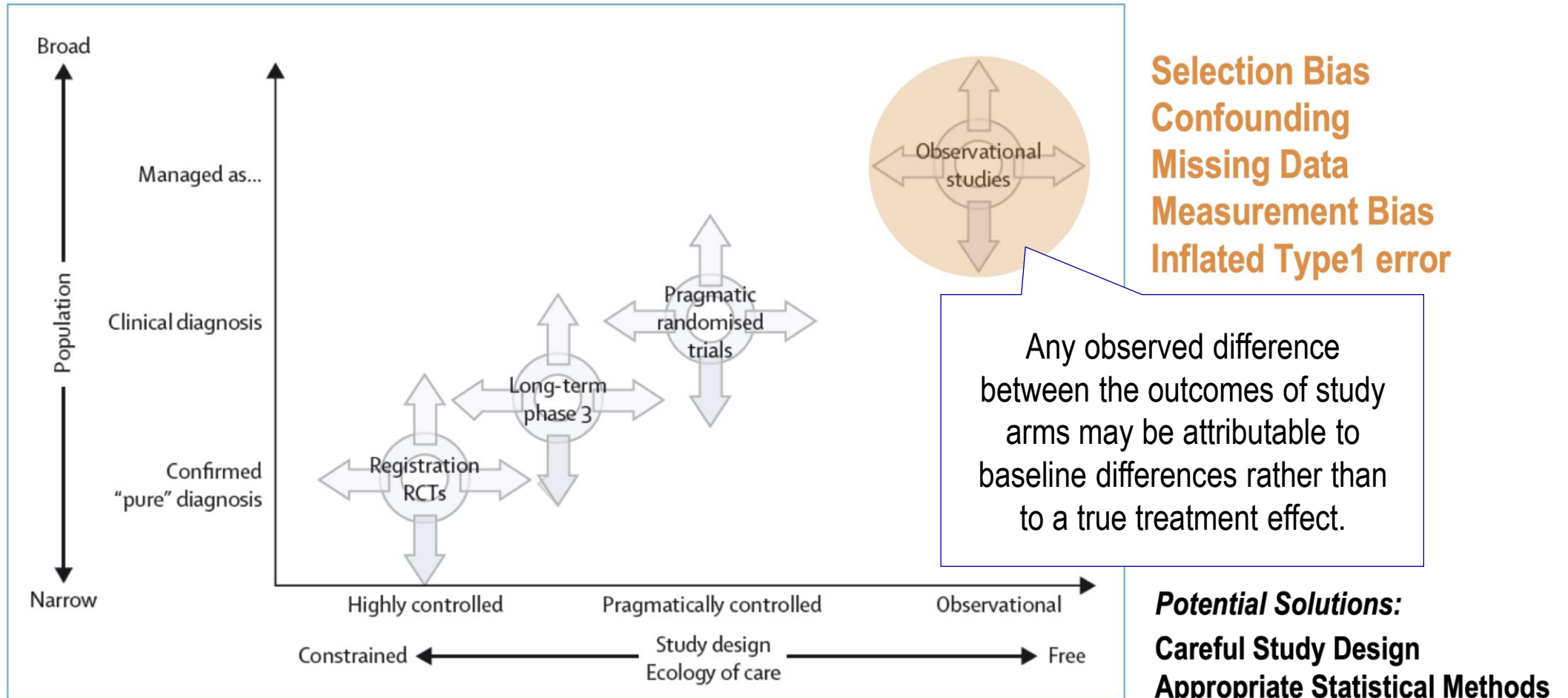


Figure 1: A conceptual framework for therapeutic research



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



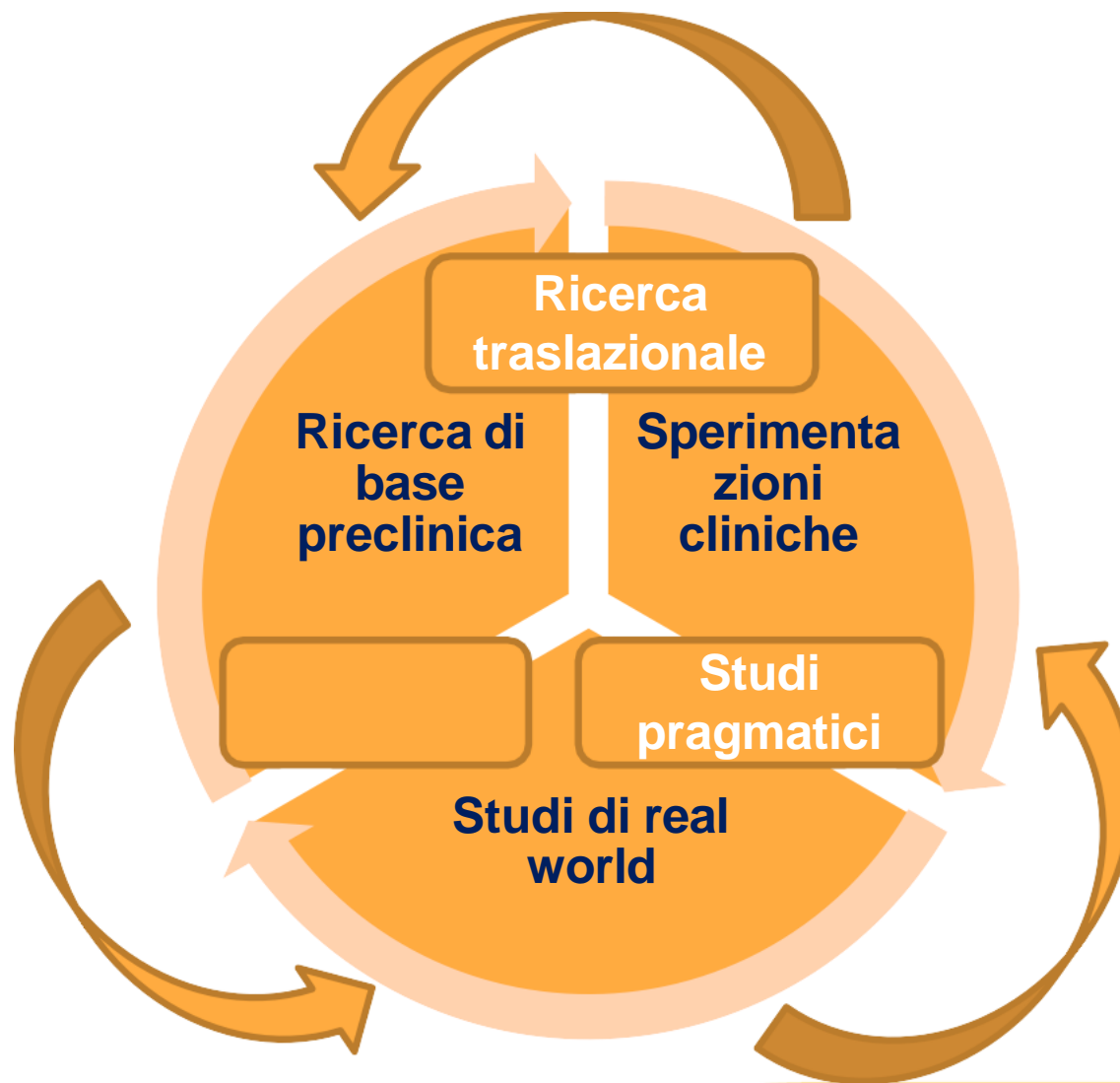
VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

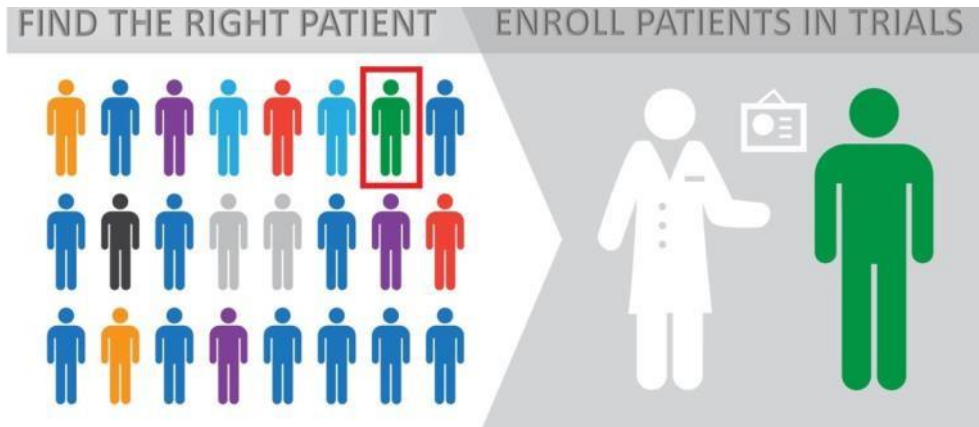
Studi di *real world*:
punti di forza/debolezza,
metodologie di pianificazione,
qualità metodologica,
conduzione e analisi

(O. Nanni)



Major PAIN POINTS in clinical trials

PATIENTS RECRUITMENT



Less than 5% of patients with cancer enroll in clinical trials and 1 in 5 trials are stopped for **poor accrual!**

Beck JT, Rammage M, Jackson GP, Preininger AM, Dankwa-Mullan I, Roebuck MC, Torres A, Holzen H, Coverdill SE, Williamson MP, Chau Q, Rhee K, Vinegra M. Artificial Intelligence Tool for Optimizing Eligibility Screening for Clinical Trials in a Large Community Cancer Center. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Jan;4:50-59. doi: 10.1200/CCI.19.00079. PMID: 31977254.

DATA COLLECTION

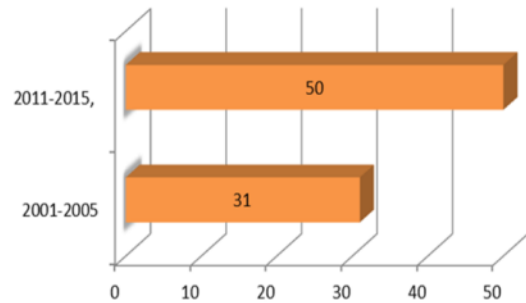


70% to 90% of eCRF data is duplicated in EHRs eSource systems, that account for 70 to 80 hours of **manual re-transcription effort!**

Sundgren, M., PhD, Ammour, Nadir, M.B.A., D.M.D., Hydes, D., Kalra, D., & Yeatman, R. (2021). Innovations in data capture transforming trial delivery. *Applied Clinical Trials*, 30(7), 16-20. Retrieved from <https://www.proquest.com/scholarly-journals/innovations-data-capture-transforming-trial/docview/2821706597/se-2>

Major PAIN POINTS studi clinici: COMPLESSITÀ

Average number of study inclusion and exclusion criteria increases by 61%

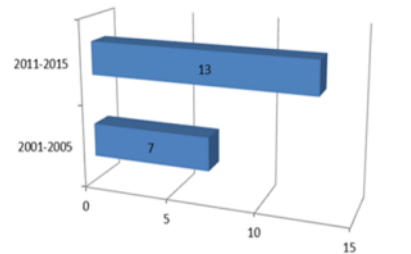


- Sponsors' focus in targeting
 - Unmet medical needs
 - Narrowly defined and stratified patient populations.

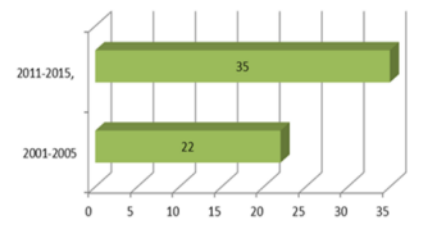


Courtesy of Nadir AMMOUR, Sanofi R&D

The total number of endpoints rose 86 %



Total Number of distinct procedures increases by 59%



**AUMENTO COMPLESSITÀ
delle sperimentazioni cliniche**

BIOBUSINESS BRIEFS

TRIAL WATCH

Trends in clinical trial design complexity

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved.

Kenneth A. Getz is at the Tufts Center for the Study of Drug Development, Tufts University, 75 Kneeland Street, Boston, Massachusetts 02111, USA.

Rafael A. Campo is at Medidata Solutions, 350 Hudson Street, New York, New York 10014, USA.

Correspondence to K.A.G. kenneth.getz@tufts.edu
doi:10.1038/nrd.2017.65

VOLUME 16 | MAY 2017 | 307

ABOUTOpen
Clinical Research

AboutOpen | 2022; 9: 42-44
ISSN 2465-2628 | DOI: 10.33393/ao.2022.2437

EDITORIAL

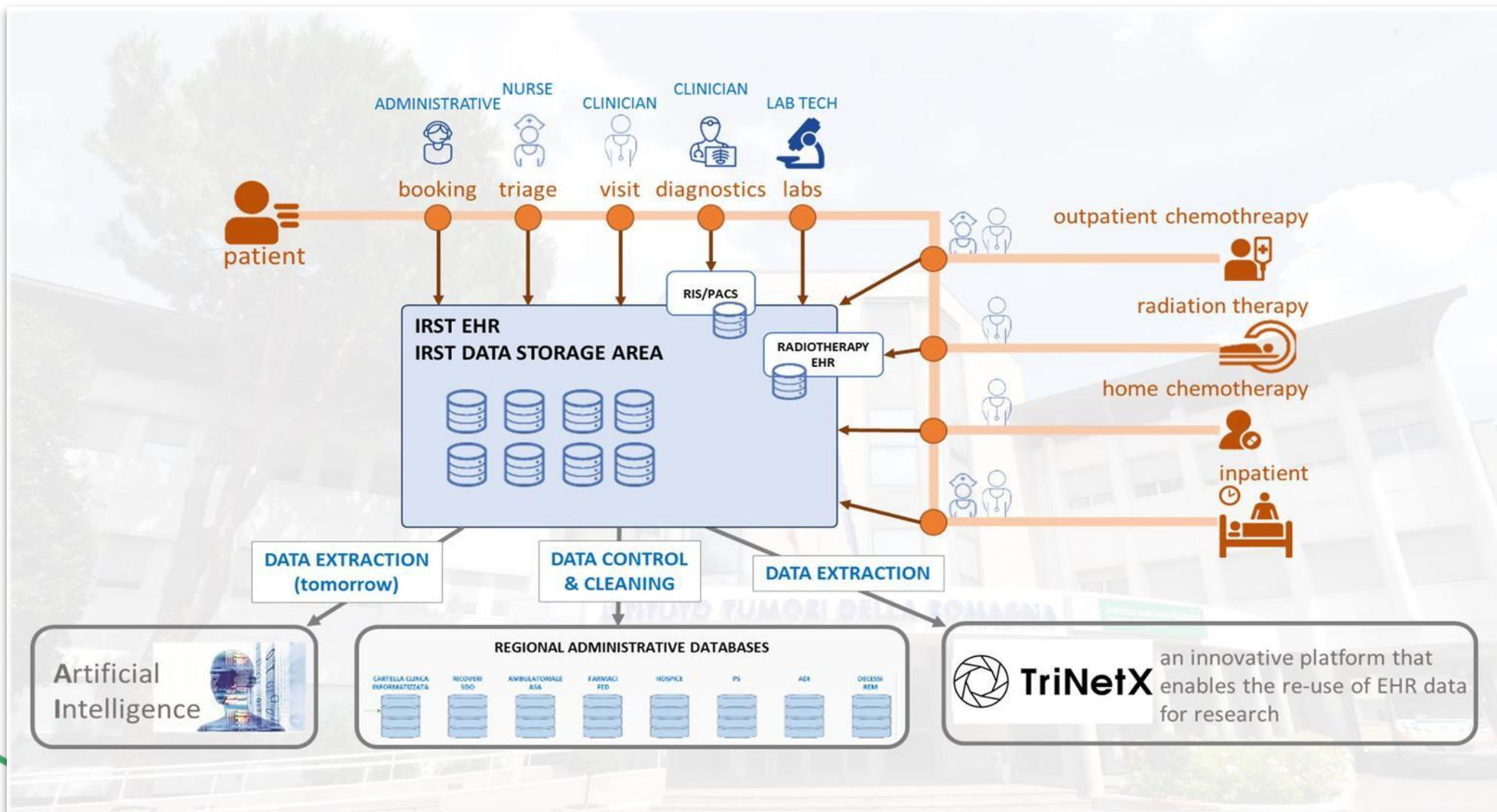


New trends in clinical trials—between complexity and the need for renewal

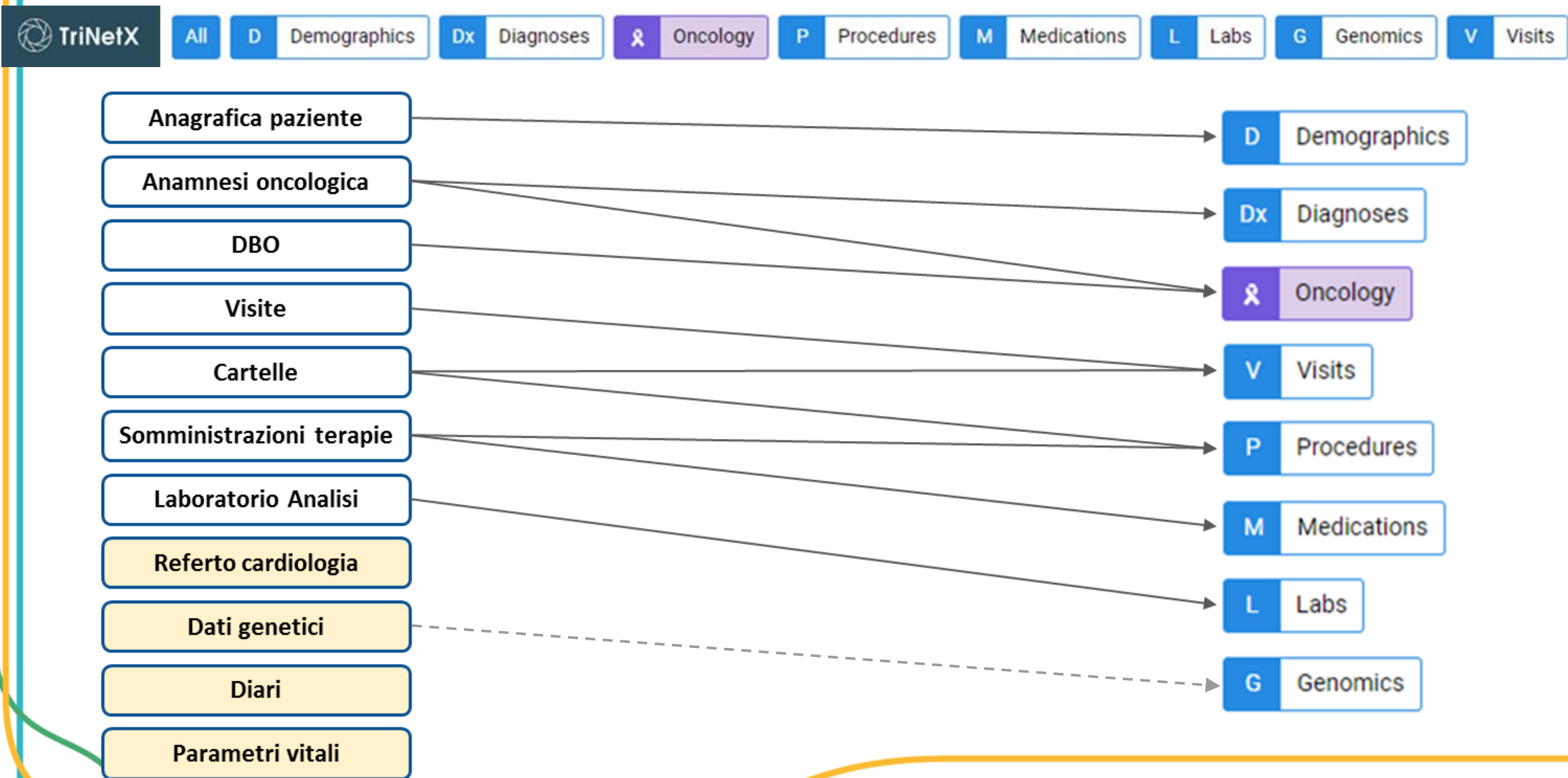
Celeste Cagnazzo

S.C. Oncematologia Pediatrica – AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Infantile Regina Margherita, Turin - Italy

Raccolta dei dati in IRST - Cartella Clinica Elettronica



Raccolta dei dati in IRST - Cartella Clinica Elettronica



The INSITE-IRST database

IRST EHR



Web based EHR accessible from any IRST sites



Intellectual property of IRST



Data input online



Quality improvement process objectives-driven (internal budget)



Development led by interdisciplinary commission

DATA EXPOSED FROM IRST EHR DATABASE FOR INSITE QUERY WITH AGGREGATED RESULTS:

10 years history

over **66.000** patients

over **50.500** diagnosis

over **626.000** encounters

over **1.549.000** drugs administrations

over **1.298.000** procedures

over **497.000** assessments info



InSite An EHR4CR Service Platform

Log in [Request account](#)

[Log in](#)

Having trouble logging in?
[Recover password.](#)

RECLUTAMENTO: criticità

original reports

Artificial Intelligence Tool for Optimizing Eligibility Screening for Clinical Trials in a Large Community Cancer Center

J. Thaddeus Beck, MD¹; Melissa Rammage, PharmD²; Gretchen P. Jackson, MD, PhD²; Anita M. Preininger, PhD²; Irene Dankwa-Mullan, MD²; M. Christopher Roebuck, PhD²; Adam Torres, RN²; Helen Holtzen, RN¹; Sadie E. Coverdill, MIM²; M. Paul Williamson, MSc³; Quincy Chau, PhD²; Kyu Rhee, MD²; and Michael Vinegra, MBA⁴

TABLE A3. Time for Eligibility Determination (n = 90 Patients With Cancer and Hematology Patients)

Variable	Time	Patients With Breast Cancer Identified			
		Trial 1 ^a	Trial 2 ^b	Trial 3 ^c	
Manual screening against 3 trials	1 hour 50 minutes	18			
WCTM-assisted screening against 3 trials	24 minutes	18			
WCTM sensitivity, %			100	100	100
WCTM specificity, %			76.5	94.1	76.5
WCTM PPV, %			20.0	50.0	20.0
WCTM NPV, %			100.0	100.0	100.0
Accuracy, % WCTM-manual agreement			77.8	94.4	77.8

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; WCTM, Watson for Clinical Trial Matching.

^aClinicalTrials.gov identifier: NCT02437318.

^bClinicalTrials.gov identifier: NCT01923168.

^cClinicalTrials.gov identifier: NCT01633060.

Beck JT, Rammage M, Jackson GP, Preininger AM, Dankwa-Mullan I, Roebuck MC, Torres A, Holtzen H, Coverdill SE, Williamson MP, Chau Q, Rhee K, Vinegra M. Artificial Intelligence Tool for Optimizing Eligibility Screening for Clinical Trials in a Large Community Cancer Center. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020 Jan;4:50-59. doi: 10.1200/CCI.19.00079. PMID: 31977254.

DOI:10.1093/jnci/dju229
First published online September 4, 2014

©The Author 2014. Published by Oxford University Press. All rights reserved.
For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

COMMENTARY

Adult Cancer Clinical Trials That Fail to Complete: An Epidemic?

Kristian D. Stensland, Russell B. McBride, Asma Latif, Juan Wisnivesky, Ryan Hendricks, Nitin Roper, Paolo Boffetta, Simon J. Hall, William K. Oh, Matthew D. Galsky

Manuscript received November 30, 2013; revised June 9, 2014; accepted June 15, 2014.

Correspondence to: Matthew D. Galsky, MD, Mount Sinai School of Medicine, Tisch Cancer Institute, 1 Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029 (e-mail: matthew.galsky@mssm.edu).

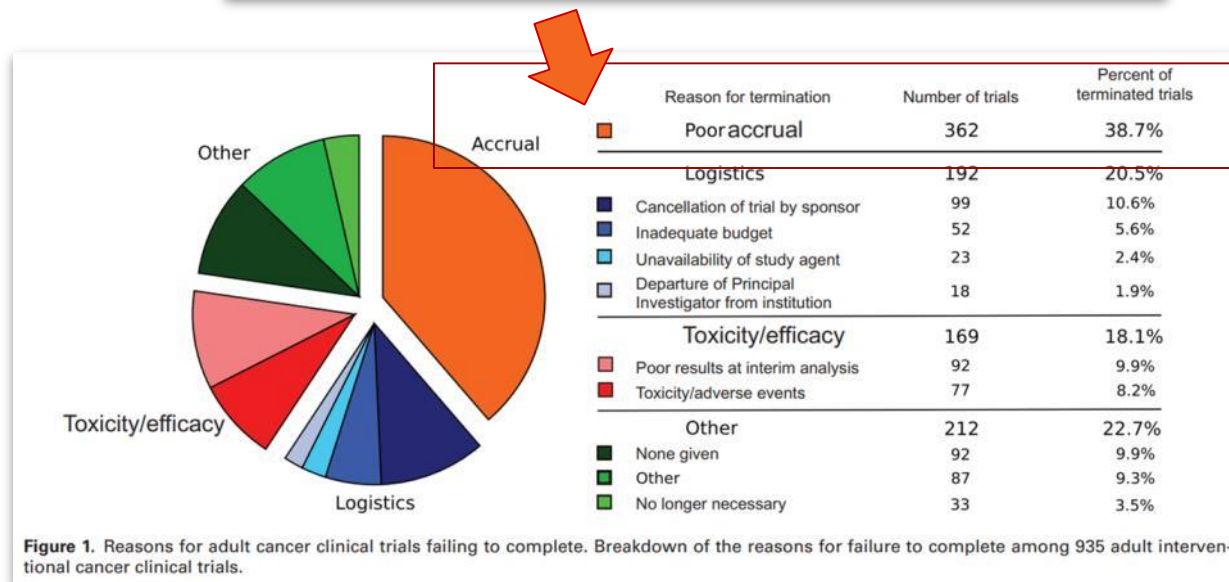
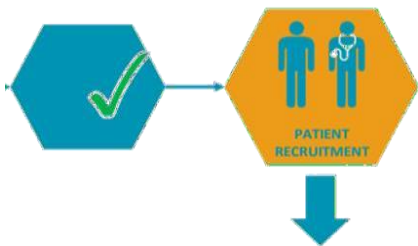


Figure 1. Reasons for adult cancer clinical trials failing to complete. Breakdown of the reasons for failure to complete among 935 adult interventional cancer clinical trials.

Stensland KD, McBride RB, Latif A, Wisnivesky J, Hendricks R, Roper N, Boffetta P, Hall SJ, Oh WK, Galsky MD. Adult cancer clinical trials that fail to complete: an epidemic? *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4;106(9):dju229. doi: 10.1093/jnci/dju229. PMID: 25190726.

RECLUTAMENTO e CARTELLA CLINICA ELETTRONICA

Utilizzando i dati della cartella clinica è possibile gestire il processo di reclutamento dei pazienti?



Speeding up recruitment by making EHR data **searchable for investigators** and establishing a **unified communication path** between sponsors and sites.

The «STRONG» use case

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

AstraZeneca 

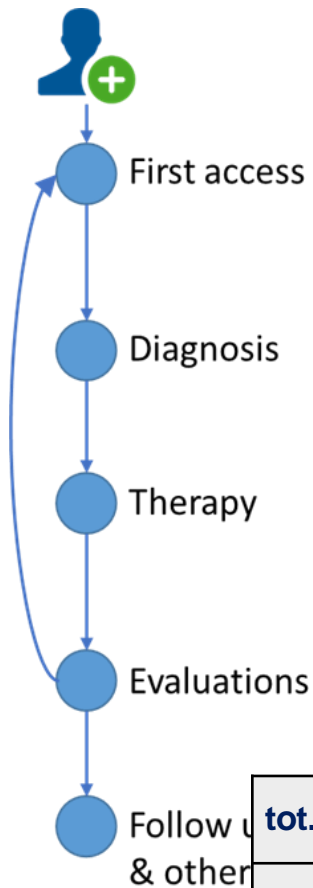
An Open-Label, Multi-Centre, Study to Assess the Safety of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies. (STRONG)

STRONG^a
Science and innovation in immuno-oncology

First Submitted Date <small>ICMJE</small>	March 7, 2017
First Posted Date <small>ICMJE</small>	March 21, 2017
Last Update Posted Date	February 1, 2018
Actual Start Date <small>ICMJE</small>	April 17, 2017
Recruitment Information	
Recruitment Status <small>ICMJE</small>	Recruiting
Estimated Enrollment <small>ICMJE</small>	1200
Estimated Completion Date	March 26, 2023
Estimated Primary Completion Date	March 26, 2023 (Final data collection date for primary outcome measure)

- September 20, 2017
ETHICS COMMITTEE APPROVAL 
- November 3, 2017
InSite PARTECIPATION REQUEST
- December 14, 2017
SITE INITIATION VISIT 
- December 22, 2017
InSite RECRUITMENT START 

RECLUTAMENTO e CARTELLA CLINICA ELETTRONICA



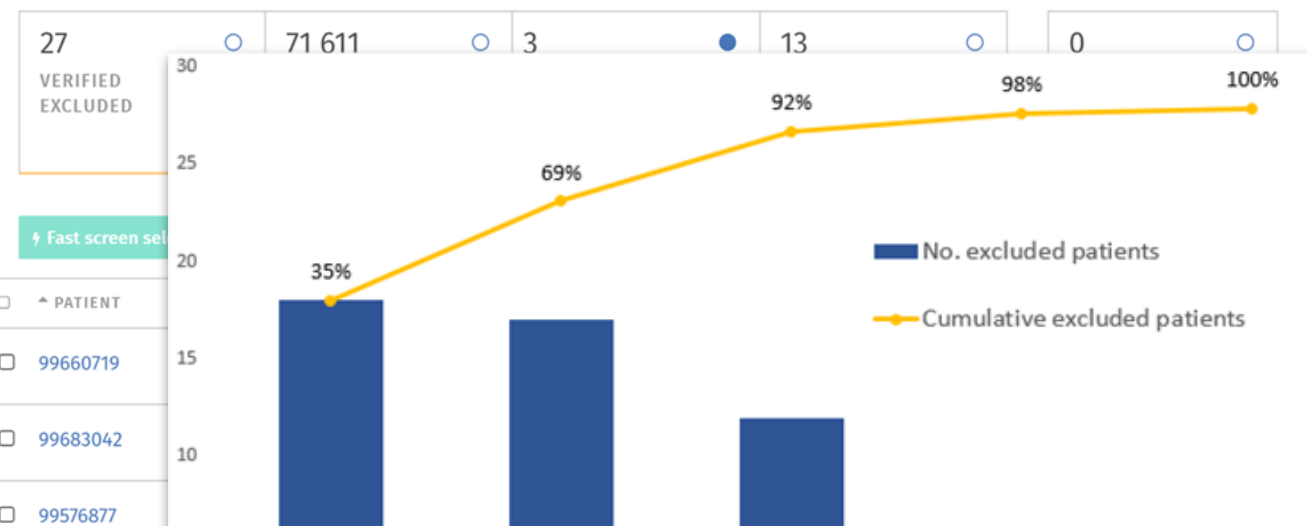
Online data input



InSite Clinical Workbench | InSite Studies | Cohort Analysis | Recruiting Studies | Nicola Gentili | Notifications

Study Recruitment Overview > STRONG study D4191C00068 > Patient Filtering

Patient Filtering



tot. pt CANDIDATES	89
tot. pt EXCLUDED	51
tot pt ENROLLED	16
tot. pt VERIFIED	22

RACCOLTA DATI e EHR: TRANSFAIR study

È possibile trasferire i dati dalla cartella clinica elettronica alle CRF?



Facilitating EHR data extraction for applications used during trial execution (e.g. prefilling of CRFs and of SAE reports).

Ammour, Nadir, et al. "TransFAIR study: a European multicentre experimental comparison of EHR2EDC technology to the usual manual method for eCRF data collection." BMJ health & care informatics 30.1 (2023).

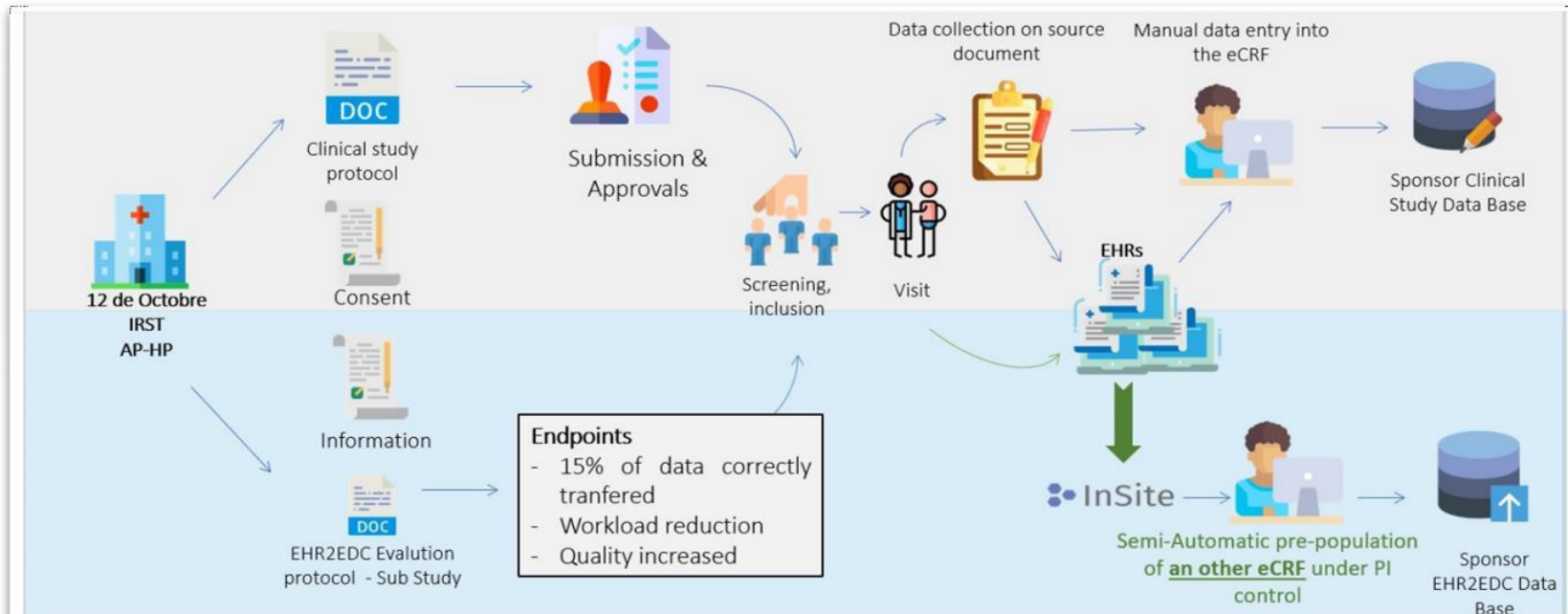


Figure 1 General organisation of the TransFAIR study. AP-HP, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; EHR2EDC, Electronic Health Records to Electronic Data Capture; PI, principal investigator ; eCRF, electronic Case Report Form.

- Six protocols from three pharma companies (AstraZeneca, Janssen, Sanofi)
- Four categories of health data (demographics, vital signs, laboratory and concomitant medication)
- Hospitals from three countries: AP-HP (France), 12 Octubre (Spain), IRST (Italy)
- 44 patient consents collected
- >11000 data points automatically transferred

TRANSFAIR study: RESULTS

CORRETTAMENTE trasferito
circa il 20% dei dati!



6 protocols, Four Module in Scope

> Demographics, Vital Sign, Laboratory and Concomitant Medication



3 pharma (AstraZeneca, Janssen, Sanofi)



4 hospitals / 3 countries

> ( Hôpital Bichat, Hôpital Lariboisière,  Hospital 12 de Octubre,  IRST)



44 patients consents collected



>11000 data points automatically transferred

Highly Positive Results

- Average : 20, 6%
- Best: 33% in two protocols

Open access

Original research

BMJ Health & Care Informatics

TransFAIR study: a European multicentre experimental comparison of EHR2EDC technology to the usual manual method for eCRF data collection


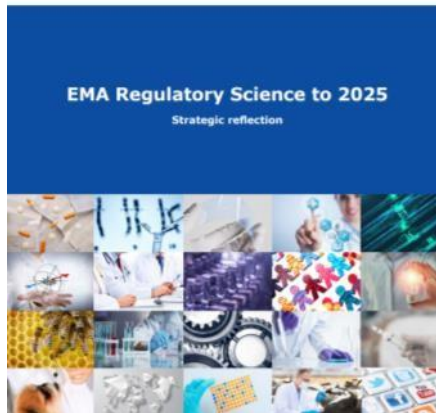
Nadir Ammour,¹ Nicolas Griffon,^{2,3} Juliette Djadi-Prat ,⁴ Gilles Chatellier,^{5,6} Martine Lewi,⁷ Marija Todorovic,⁷ Augustin Gómez de la Cámara,⁸ Maria Teresa García Morales,⁸ Sara Testoni,⁹ Oriana Nanni,⁹ Christoph Schindler,¹⁰ Mats Sundgren,¹¹ Almenia Garvey,¹² Tomothy Victor,¹² Manon Cariou ,¹ Christel Daniel^{2,3}

Table 4 Proportion of data collected and not collected for the four domains in the TransFAIR study scope

Data domain	% of data correctly transferred	% of missing data
Demographics	34.2	65.8
Laboratories	40.6	59.4
Vital signs	40.9	59.1
Concomitant medications	7.7	92.3

Ammour, Nadir, et al. "TransFAIR study: a European multicentre experimental comparison of EHR2EDC technology to the usual manual method for eCRF data collection." *BMJ health & care informatics* 30.1 (2023).

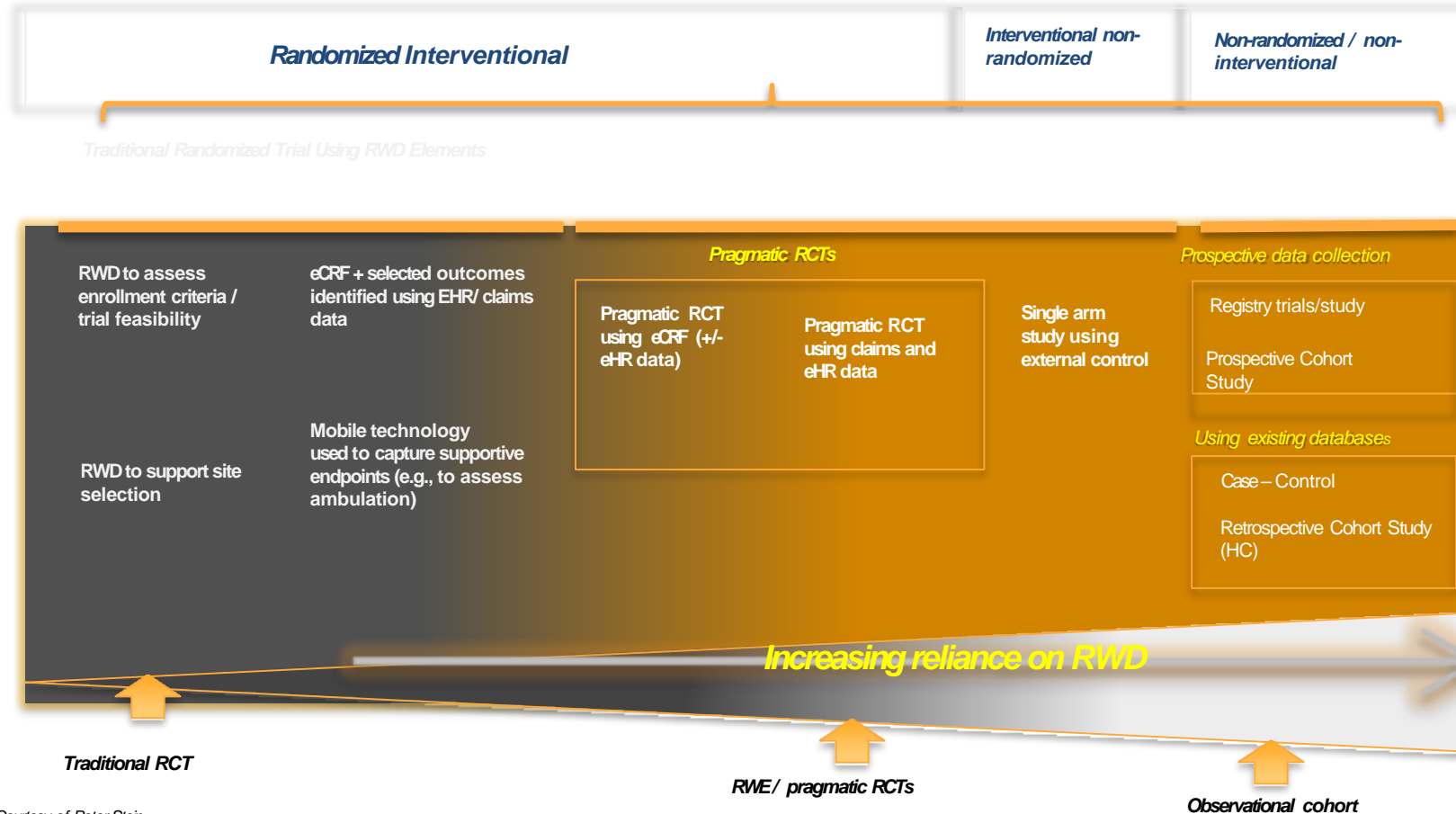


Strategic goals and core recommendations - Human medicines ¹	
<p>1. Catalysing the integration of science and technology in medicines' development</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Support developments in precision medicine, biomarkers and 'omics ▶ Support translation of advanced therapy medicinal products (ATMPs) into patient treatments ▶ Promote and invest in the PRIME scheme ▶ Facilitate the implementation of novel manufacturing technologies ▶ Create an integrated evaluation pathway for the assessment of medical devices, in vitro diagnostics and borderline products ▶ Develop understanding of, and regulatory response to, nanotechnology and new materials in pharmaceuticals ▶ Diversify and integrate the provision of regulatory advice along the development continuum
<p>2. Driving collaborative evidence generation – improving the scientific quality of evaluations</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Leverage non-clinical models and 3Rs principles⁴ ▶ Foster innovation in clinical trials ▶ Develop the regulatory framework for emerging clinical data generation ▶ Expand benefit-risk assessment and communication ▶ Invest in special populations initiatives ▶ Optimise capabilities in modelling, simulation and extrapolation ▶ Exploit digital technology and artificial intelligence in decision making

<p>3. Advancing patient-centred access to medicines in partnership with healthcare systems</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Contribute to HTA's preparedness and downstream decision making for innovative medicines ▶ Bridge from evaluation to access through collaboration with payers ▶ Reinforce patient relevance in evidence generation ▶ Promote use of high-quality real-world data (RWD) in decision-making ▶ Develop network competence and specialist collaborations to engage with big data ▶ Deliver improved product information in electronic format (ePI)⁴ ▶ Promote the availability and support uptake of biosimilars in healthcare systems ▶ Further develop external engagement and communications to promote trust and confidence in the EU regulatory system
<p>4. Addressing emerging health threats and availability/therapeutic challenges</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Implement EMA's health threats plan, ring-fence resources and refine preparedness approaches ▶ Continue to support development of new antibacterial agents and their alternatives⁴ ▶ Promote global cooperation to anticipate and address supply problems⁴ ▶ Support innovative approaches to the development, approval and post-authorisation monitoring of vaccines ▶ Support the development and implementation of a repurposing framework
<p>5. Enabling and leveraging research and innovation in regulatory science</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Develop network-led partnerships with academic/research centres to undertake research in strategic areas of regulatory science ▶ Leverage collaborations between academia and network scientists to address rapidly emerging regulatory science research questions ▶ Identify and enable access to the best expertise across Europe and internationally ▶ Disseminate and exchange knowledge, expertise and innovation across the network and to its stakeholders

Wide Spectrum of Potential Uses of RWD / RWE in Clinical Studies

Different Challenges and Opportunities for Each Approach



Courtesy of Peter Stein, OND

Definitions

- **Real-World Data (RWD)** are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety

of sources

RWD include data derived from electronic health records (EHRs), claims and billing data, data from product and disease registries, patient-generated data including in home-use settings, and data gathered from other sources that can inform on health status, such as mobile devices.

- **Real-World Evidence (RWE)** is the clinical evidence regarding the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.

RWE can be generated by different study designs or analyses, including but not limited to, randomized trials, such as large simple trials, pragmatic trials, and observational studies (prospective and/or retrospective).

REAL WORLD STUDIES

INTERVENTIONAL STUDIES

- Pragmatic clinical trials

OBSERVATIONAL STUDIES: *PROSPECTIVE*

- Traditional cohort studies
- Patient surveys
- Disease registries

OBSERVATIONAL STUDIES: RETROSPECTIVE

- Electronic medical records
- Medical claims data
- Birth or death registries
- Surveillance databases

Pragmatic trials

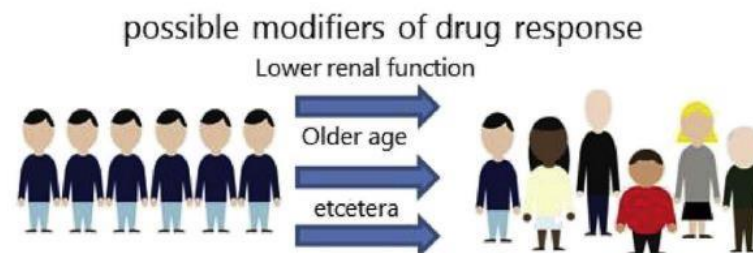
- opportunity to combine the real-world nature of an observational study with the scientific rigor of a randomized trial
- better answers to questions that are relevant to day-to-day clinical practice.

Evidence from these trials is specifically relevant when treatment options do already exist for the disease under study and when the real-life situation, including extraneous factors, is expected to influence the treatment effect.

Pragmatic and explanatory trials represent ends of a continuum rather than distinct entities

M.G.P. Zuidegeest et al. / Journal of Clinical Epidemiology 88 (2017) 7–13

Generalizability of study results to patient population of interest



Drug vs treatment strategy

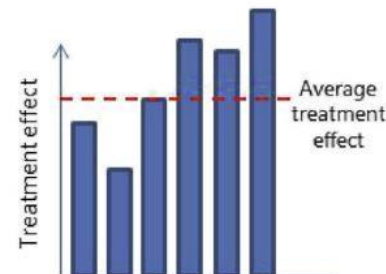
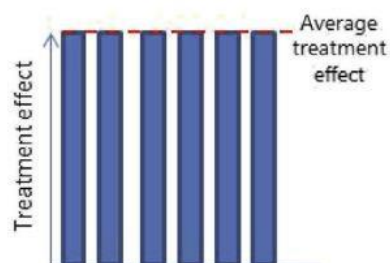
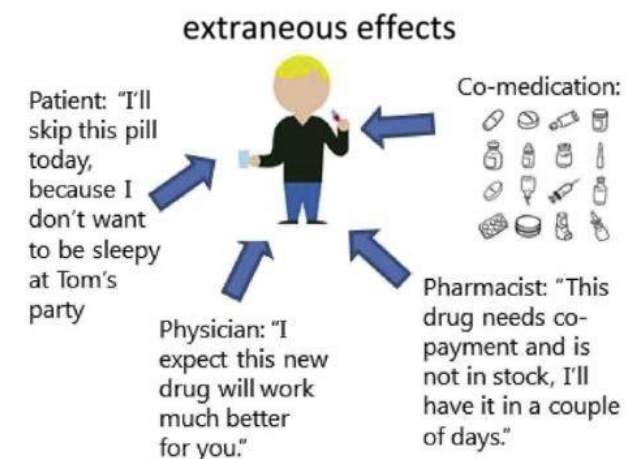
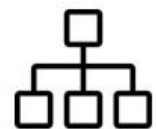


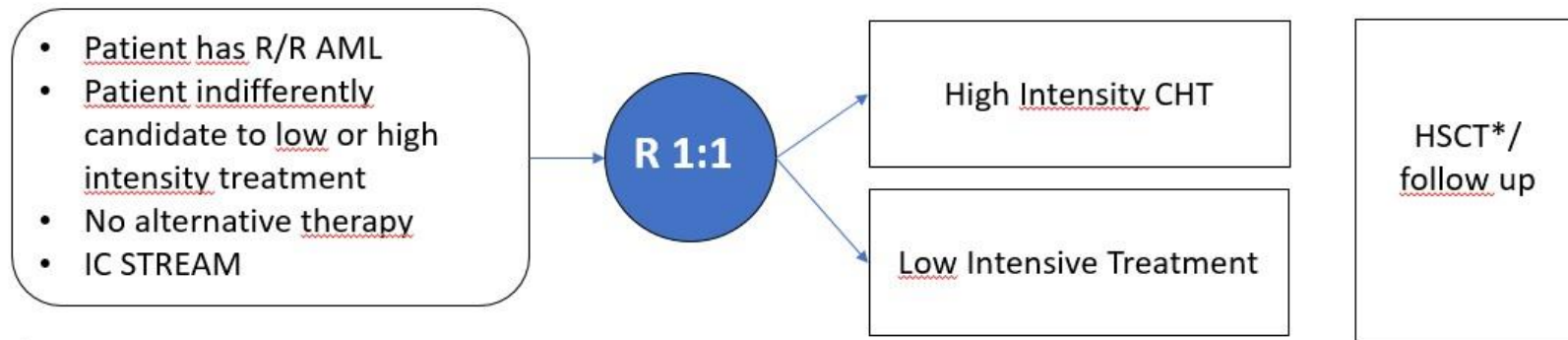
Fig. 1. Pragmatic trial design.

IMPACT-AML

Randomized Pragmatic Clinical Trial



Study design



- Multicenter, randomized, open-label, pragmatic, phase III clinical trial.
- Patients will be randomized 1:1 to receive low intensity treatment or intensive chemotherapy as per country/site clinical practice.
- Randomization will be stratified according to ECOG (0-1 vs 2-3), ELN risk (favourable/intermediate vs adverse), age (≤ 60 yrs or >60 yrs) and late vs early relapse (≤ 6 months vs >6 months from CR) - adaptive randomization currently under check
- The low intensity or intensive regimen must be selected by the physician before randomization

AIOM e ASCO: insieme per più qualità nel disegno dei trial

A cura di Alessio Malta, Luciano De Fiore
3 Aprile 2023



*Esiste ancora un gap fra studi registrativi e real world evidence», è la riflessione di **Francesco Perrone, Presidente AIOM**. «Servono studi di **sequenza terapeutica**, di **confronto testa a testa e adattivi**, in grado cioè di aggiornarsi con l'evoluzione degli scenari diagnostici e terapeutici. E gli endpoint a cui fare riferimento devono essere solidi, includendo sopravvivenza, qualità di vita e tossicità». Dati del genere avrebbero ricadute positive anche dal punto di vista regolatorio. A questo scopo, prosegue Perrone, accanto ai grandi studi registrativi ed ai trial promossi meritoriamente dall'industria, «serve una **ricerca indipendente più forte**, promossa dal Servizio sanitario nazionale, capace di rispondere a questi bisogni. Non dovremmo considerare impossibile l'obiettivo di tornare a quel quasi 30% di studi indipendenti di dieci anni fa, quando ormai oggi, in Italia, solo un quinto degli studi su nuovi farmaci è indipendente».*

Leading Edge

Commentary

Cell

The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine

Dane Dickson,^{1,2,*} Jennifer Johnson,³ Raymond Bergan,¹ Rebecca Owens,² Vivek Subbiah,⁴ and Razelle Kurzrock⁵

¹Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

²Taproot Health, Salt Lake City, UT, USA

³Sidney Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

⁴University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

⁵Moore's Cancer Center, University of California at San Diego, San Diego, CA, USA

*Correspondence: dane.dickson@taprootco.com

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.009>

This commentary introduces a new clinical trial construct, the Master Observational Trial (MOT), which hybridizes the power of molecularly based master interventional protocols with the breadth of real-world data. The MOT provides a clinical venue to allow molecular medicine to rapidly advance, answers questions that traditional interventional trials generally do not address, and seamlessly integrates with interventional trials in both diagnostic and therapeutic arenas. The result is a more comprehensive data collection ecosystem in precision medicine.

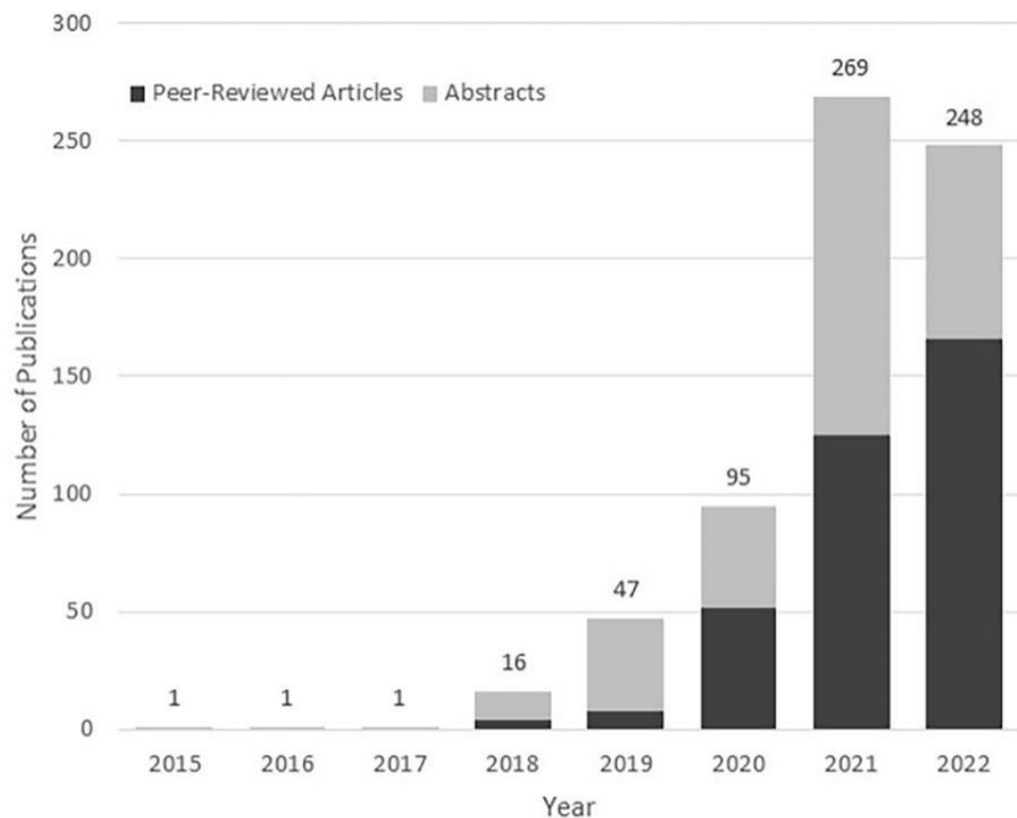


Figure 5. Number of conference abstracts and peer-reviewed journal articles from studies utilizing TriNetX. The counts for 2022 are partial and cover publications from January to September.

JAMIA Open, 2023, 6(2), ooad035
<https://doi.org/10.1093/jamiaopen/ooad035>

Research and Applications

Research and Applications

A global federated real-world data and analytics platform for research

Matvey B. Palchuk ^{1,2}, Jack W. London³, David Perez-Rey⁴, Zuzanna J. Drebert¹,
 Jessamine P. Winer-Jones ¹, Courtney N. Thompson¹, John Esposito¹, and Brecht Claerhout¹

¹TriNetX, LLC, Cambridge, Massachusetts, USA

²Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

³Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⁴Biomedical Informatics Group, Artificial Intelligence Department, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, Spain

Corresponding Author: Matvey B. Palchuk, MD, MS, FAMILA, TriNetX, LLC, 125 Cambridge Park Dr, Suite 500, Cambridge, MA 02140, USA;
 matvey.palchuk@trinetx.com

Palchuk MB, London JW, Perez-Rey D, Drebert ZJ, Winer-Jones JP, Thompson CN, Esposito J, Claerhout B. A global federated real-world data and analytics platform for research. JAMIA Open. 2023 May 13;6(2):ooad035. doi: 10.1093/jamiaopen/ooad035. PMID: 37193038; PMCID: PMC10182857.



Young Investigator Session
03. Endometrial cancer



#434 Association between endometriosis and endometrial cancer: a real world evidence study FREE

Alberto Farolfi¹, Sara Testoni¹, Francesca Rusconi², Nicola Gentili¹, Ilaria Massa¹, Valentina Danesi¹, Amelia Altavilla¹, Maria Concetta Cursano¹, Salvatore Luca Burgio¹, Gema Hernandez Ibarburu² and Ugo De Giorgi¹

Abstract

Introduction/Background Endometriosis is a benign pathological condition characterized by the ectopic presence of endometrial tissue. Whether endometriosis predisposes the pathogenesis of endometrial cancer (EC) is still debated. This study uses realworld data (RWD) from the network of TriNetX healthcare organization (HCO) networks in the US (TNX-US) and EMEA (TNX-EMEA) to analyze the impact of endometriosis as a risk factor for the development of EC.

Methodology Using TriNetX Platform, we defined a cohort of 284,287 patients with endometriosis and at least 6 months of follow up at the HCO, 254,726 from TNX-US and 29,561 TNX-EMEA. Propensity score matching between these cohorts and the female control cohorts in each regional network was used to remove the possible confounding effects of age, body mass index (BMI), previous diagnosis of pelvic inflammatory disease, breast cancer, other cancer of female genital organs or genetic susceptibility to cancer. Hazard ratio (HR) was used to compare the incidence of EC between the matched cohorts. Kaplan Meier analysis was used to compare the overall survival (OS) of EC patients with previous endometriosis vs those without endometriosis patients after propensity score matching. The time window of observation in both analyses was 10 years.

Results Patients with endometriosis diagnosis had a higher risk of developing EC in both TNX-US (2,151/237,034 vs 620/238,837, HR 3.49, 95% CI 3.19–3.82) and TNX-EMEA (319/28,241 vs 41/28,282, HR 7.58, 95% CI 5.48–10.50). The OS of EC patients with endometriosis was demonstrated to be significantly better than those without endometriosis: the 10-year OS probability was 78.37% vs 62.41% (p<0.01) and 73.11% vs 49.61% (p<0.01), in TNX-US and TNX-EMEA, respectively.

Conclusion Our RWD supports the association between endometriosis and an increased risk of developing EC. Endometriosis-associated tumors appear to have a better prognosis.

Disclosures U.D.G. has received advisory board or consultant fees from Merck Sharp & Dohme, Bristol My-ers Squibb, Janssen, Astellas, Sanofi, Bayer, Pfizer, Ipsen, Novartis, and Pharmamar and institutional research grants from Astrazeneca, Sanofi, and Roche. A.F. has received personal honoraria for lectures from Astrazeneca, GSK-Tesaro, Clovis, and advisory board from Janssen, Astrazeneca, GSK-Tesaro. The other authors declare no conflict of interest.

TriNetX contributed in the collection and analyses of the data, but had no role in interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the decision to present the results.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.55>



IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino ...
4,249 follower
5m •



La relazione tra #endometriosi e il rischio di sviluppare un #tumore all#utero è stato il tema centrale dello studio presentato dal dott. Alberto Farolfi, oncologo di IRST "Dino Amadori" Irccs della SC #Oncologia #Clinica e #Sperimentale in #Terapie #innovative ed alte dosi (diretta dal dott. Ugo De Giorgi), nel corso del congresso European Society of Gynaecological Oncology 2023 che si è tenuto nei giorni scorsi a #Instabul.

Una presentazione che ha ricevuto il primo premio come miglior studio della sessione #Young #Investigator #Esgo.



European Society of Gynaecological Oncology

5,162 follower
5m • Modificato •

+ Segui

Congratulations to all speakers of the Young Investigator Session during the #ESGO2023 Congress!

The 1st prize was awarded to dr Alberto Farolfi for the study entitled "Association between endometriosis and endometrial cancer: a real world evidence study 🏆🏆🏆🏆

Abstract: <https://buff.ly/3Pwb86A>



VIEWPOINT

Overall Survival in Cancer Drug Trials as a New Surrogate End Point for Overall Survival in the Real World

*We believe that these findings raise the idea that **overall survival in registration trials should be considered a surrogate for overall survival in the real world**, along with other surrogates, such as response rate and progression-free survival.*

Mailankody S & Prasad V, JAMA Oncology 2017; 3(7): 889-890

Courtesy of Massimo Di Maio

The Oncologist 2020;25:e746–e752 www.TheOncologist.com

The
Oncologist®

Commentary

Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations

MASSIMO DI MAIO,^a FRANCESCO PERRONE,^b PIERFRANCO CONTE^c

^aDepartment of Oncology, University of Turin; Ordine Mauriziano Hospital, Torino, Italy; ^bClinical Trial Unit, National Cancer Institute, IRCCS Fondazione Pascale, Napoli, Italy; ^cDepartment of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova and Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto, I.R.C.C.S., Padova, Italy

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words. Real-world evidence • Clinical trials • Cancer treatments

SHARP

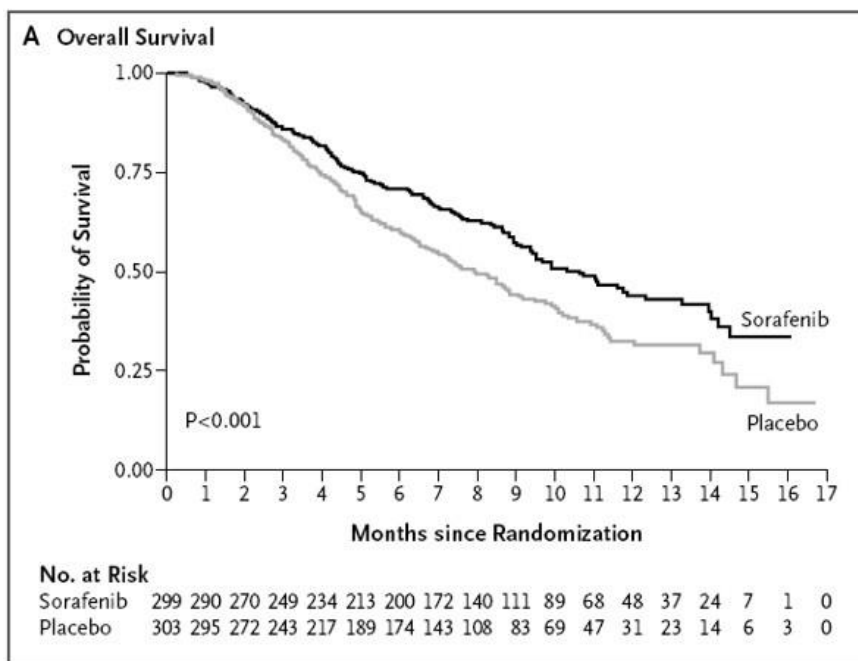
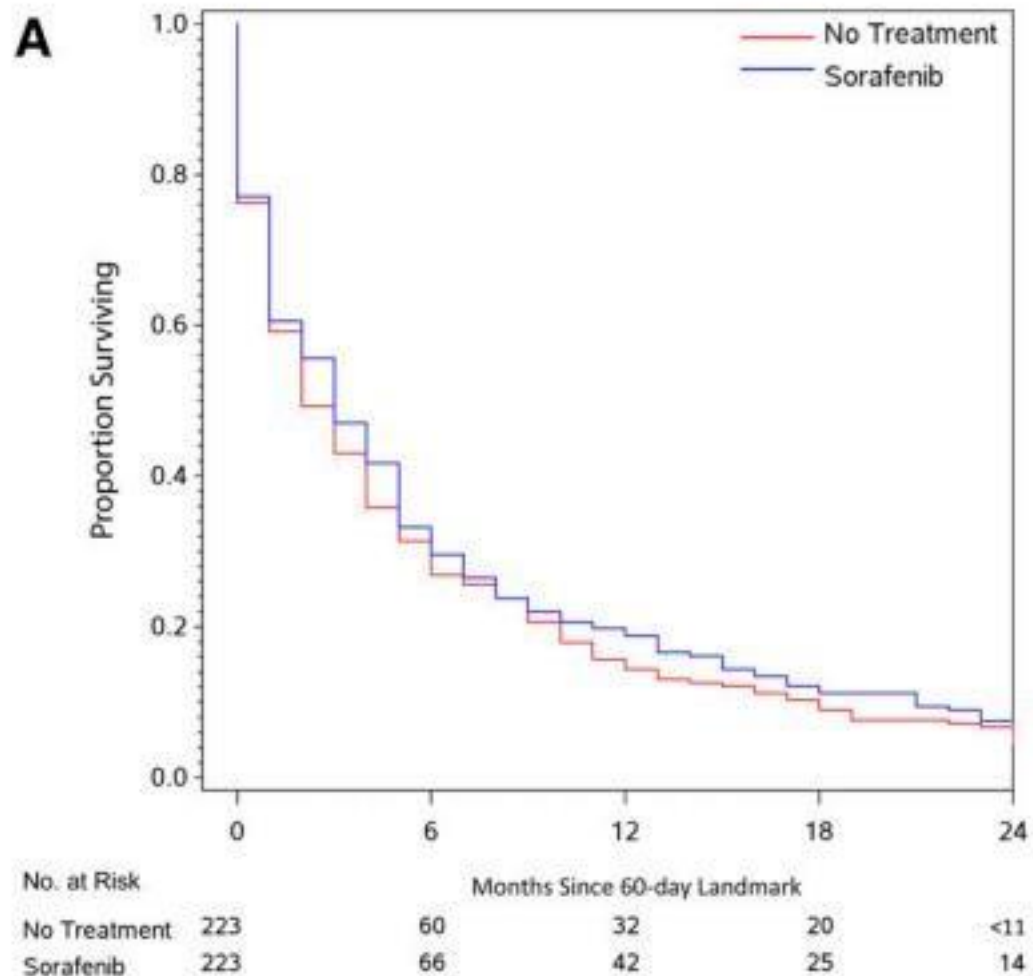


Table 2. Summary of Efficacy Measures.*

Outcome	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Overall survival (mo)			0.69 (0.55–0.87)	<0.001
Median	10.7	7.9		
95% CI	9.4–13.3	6.8–9.1		
1-yr survival rate (%)	44	33		0.009
Time to symptomatic progression (mo) †			1.08 (0.88–1.31)	0.77
Median	4.1	4.9		
95% CI	3.5–4.8	4.2–6.3		
Time to radiologic progression (mo)			0.58 (0.45–0.74)	<0.001
Median	5.5	2.8		
95% CI	4.1–6.9	2.7–3.9		
Level of response (%) ‡				
Complete	0	0		NA
Partial	2	1		0.05
Stable disease	71	67		0.17
Disease-control rate (%) §	43	32		0.002



The findings of a median survival of only 3 months in Medicare beneficiaries with HCC prescribed sorafenib as first-line therapy highlight the questionable value of sorafenib in this population.

Patients should be cautioned that outside of the narrow confines of randomized trials, their life expectancy may be very short, and any benefit of sorafenib is likely to be quite small.

Given that sorafenib causes considerable adverse effects and offers no symptom palliation, supportive care should be discussed as a reasonable alternative to sorafenib, particularly for patients who have a poor performance status or advanced cirrhosis.

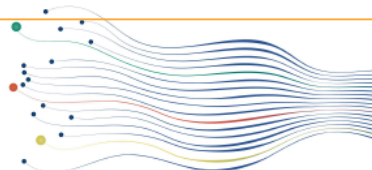
Sanoff HK . TheOncologist 2016;21:1113–1120

<i>about treatment outcome (1)</i>	Strengths of RWE	Limitations of RWE
Description of treatment outcome in “clinical practice” heterogeneous population	Lower selection bias	<ul style="list-style-type: none"> • Lower level of evidence compared to RCTs? • Lower quality of data sources?
Description of treatment outcome in special patients’ populations	Focus on outcome in special patients’ population, often under-represented in RCTs	
Evaluation of outcome in settings where a RCT has not been performed (eg, rare subpopulations)	Production of evidence in a setting suffering from the absence of a RCT	

<i>about treatment outcome (2)</i>	Strengths of RWE	Limitations of RWE
Non-randomized comparison of different treatments for the same condition	Production of evidence in a setting suffering from the absence of a direct comparison	Selection bias
Use of treatments within specific geographic and/or economic contexts	Production of evidence in patients with different characteristics compared to RCTs Production of pharmaco-economic data within a specific country / health system	Lack of applicability

<i>about toxicity (1)</i>	Strengths of RWE	Limitations of RWE
Description of rare toxicities	Potentially larger number of patients compared to those enrolled in RCTs	-Lack of experience of doctors in clinical practice in appreciating rare toxicity.
Description of tolerability in “clinical practice” heterogeneous population	Lower selection bias in study population compared to RCTs.	-Potentially less accurate compared to RCTs
Description of tolerability in special patients’ populations	Potential focus on patients often under-represented in (or excluded from) RCTs	-Potentially less accurate compared to RCTs

<i>about toxicity (2)</i>	Strengths of RWE	Limitations of RWE
Description of tolerability in special patients' populations	Potential focus on patients often under-represented in (or excluded from) RCTs	-Potentially less accurate compared to RCTs
Description of tolerability in special patients' populations	Potential focus on patients often under-represented in (or excluded from) RCTs	-Potentially less accurate compared to RCTs
Description of long-term toxicities	Longer follow-up useful for description of long-term toxicities	-Potentially less accurate compared to RCTs

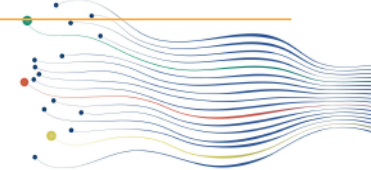


ESMO-GROW Checklist for Authors and Reviewers

This checklist integrates all ESMO-GROW recommendation and could be used by authors and reviewers when assessing the reporting standards of a real-world evidence study in Oncology.

For the ESMO-GROW checklist, the following criteria are considered:
 Yes, fully reported – The recommendation is adequately considered.
 Yes, partially reported – The recommendation is considered, but some important details are missing.
 Not reported – The recommendation is applicable for the case, but it was not considered.
 Not applicable – The recommendation is not applicable for this study.

Name of Author/Reviewer:	Date:	Yes, fully reported	Yes, partially reported	Not reported	Not applicable
Title of Manuscript or Identifier:					
Recommendations					
1. Title					
1.1: Concisely include relevant key terms referring to the study type, study population, objectives, data sources and outcomes, depending on the study. Consider including the terms "real-world" or "observational".					
2. Introduction					
2.1: Explain the scientific rationale for the research question(s), providing concise background information on previous core evidence from systematic reviews, meta-analyses, clinical trials and/or real-world evidence studies.					
2.2: Identify the gaps in evidence and explain why and how they can be suitably addressed by real-world evidence research. Specify the new evidence that is expected from the current study.					
2.3: Briefly introduce the aim(s) of the study.					
3. Methods					
Study objective(s), design, data sources and variables					
3.1: Provide the study research question(s) including a description of the patients or the object under study and the target outcome(s)					
3.2: Provide the study objective(s) and consider classifying the type of research as descriptive and/or analytical (explanatory or predictive)					
3.3: Provide relevant information to describe and classify the study design used to address the research question					
3.4: Give a clear definition of the eligibility criteria used to select the patients or objects under study, particularly regarding cancer-related aspects					
3.5: Report the specific type and purpose of real-world data source(s) used, providing a detailed description and the reason(s) why the source was considered appropriate for the study objectives					
3.6: When multiple real-world data sources are used, provide details on interoperability, including identification of duplicated cases or data linkage from separate databases					
3.7: Provide details and timings of source and study data management. Consider specifying methods of raw data collection, updates and completeness, data extraction, cleaning and/or quality control and validation					
3.8: Provide core details on database and/or study registration, governance, ownership, metadata and full data accessibility in the main text or supplementary material					
3.9: Identify the data source of each core variable, its definition, if the variable was derived or coded, and describe how the derivation or coding was conducted and validated.					
3.10: Specify the time points of core variables in relation to the cancer disease trajectory					
3.11: Provide a complete list of core variables included in the study. Variables can be grouped as baseline characteristics, exposure and outcomes or endpoints					
3.12: For biomarker-related studies, provide details on biomarker description, timing, and methods of assessment and analytical validation					
Statistical analysis and artificial intelligence methods					
3.13: Summarise the main aspects of the statistical analysis					
3.14: When applicable, provide details on the pre-planned sample size requirements and power of the study					
3.15: Specify the pre-planned strategies to identify and mitigate the main sources of bias					
3.16: Clearly distinguish prespecified from post hoc analyses, especially for subgroup analyses					
3.17: Provide information on internal and external validity, as well as any sensitivity analyses					
3.18: For analytical studies, the full version of the statistical analysis plan should be provided in the supplementary material, including a brief explanation of any amendments					
3.19: When applicable, specify which machine learning, deep learning or alternative artificial intelligence method has been used					
3.20: When reporting real-world data analysis with artificial intelligence (e.g., machine learning and deep learning) algorithms, include comprehensive aspects on data pre-processing techniques, feature engineering strategies and model development					
3.21: Address the artificial intelligence model: explainability and interpretability, and present the plan for integration into clinical practice, if applicable					
3.22: When applicable, briefly describe the multidisciplinary team required for the study and explain how these needs were met					



ESMO-GROW Checklist for Authors and Reviewers

Recommendations	Yes, fully reported	Yes, partially reported	Not reported	Not applicable
4. Results				
4.1: Provide number of cases excluded or nonparticipating and reasons at each stage of sample selection, as well as numbers lost to follow-up. Compare the cases excluded with those included in the analyses. Illustrate this with a flowchart				
4.2: Describe the baseline characteristics of the cases included (e.g., clinicodemographic and tumour characteristics). The baseline characteristics of different groups under analysis should be compared, if applicable				
4.3: Report the results of the primary analysis of study outcomes. Briefly describe the results of exploratory analyses if relevant (prespecified and/or post hoc). Provide details of how readers can access the full results				
5. Discussion and conclusions				
Discussion				
5.1: Summarise the core results that address the primary research question(s) and objectively discuss the data in relation to the best available evidence on the topic. Avoid a convenient selection of literature to support a point				
5.2: Discuss the strengths and limitations of the current study, including the main biases, how the strategies applied contributed to bias avoidance or mitigation, and, if applicable, in which direction the authors estimate that residual bias may influence the core results of the study				
5.3: Discuss the generalisability of the study results and their potential implications for clinical practice, health policies or public health and for the generation of hypotheses for future research				
Conclusions				
5.4: Provide a balanced summary of core results relating to the primary research question and the main implications for clinical practice, health policies and/or public health. Suggest further research considering the remaining unmet needs and limitations from the reported study.				
6. Final considerations				
6.1: Specify all relevant study sponsorship(s) as well as direct and/or indirect or in-kind funding				
6.2: Specify all relevant acknowledgements, author disclosures, individual contributions and other final considerations as per journal regulations				

Notes:

To access full manuscripts and for citations, please consider the following references and links:

- Castelo-Branco L et al. "ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence (GROW)". Ann Oncol 2023; 34: 10.1016/j.annonc.2023.10.001
- Castelo-Branco L et al. "ESMO Guidance for Reporting Oncology real-World evidence (GROW)". ESMO Real World Data & Digital Oncol 2023; 1: 10.1016/j.esmow.2023.10.001

protocollo di studio ricerca osservazionale

completezza e accuratezza:

- Impiego di un appropriato disegno dello studio e di una adeguata dimensione del campione;
- Accertamento della presenza di eventuali bias e messa in atto delle strategie per limitare il loro effetto;
- Valutazione dei possibili fattori confondenti e stabilire eventuali possibilità di mitigazione;
- Tenere conto della possibile presenza dei dati mancanti e del loro impatto sui risultati;
- Redazione 'a priori' di un piano per l'analisi dei dati consistente rispetto alle linee guida della letteratura;
- Budget

The Impact of Adjuvant Radiotherapy on Immediate Prepectoral Implant-Based Breast Reconstruction

Edvin Ostapenko^{1,2} · Larissa Nixdorf¹ · Yelena Devyatko¹ · Ruth Exner¹ · Kerstin Wimmer¹ · Florian Fitzal^{1,3}



Statistical analysis

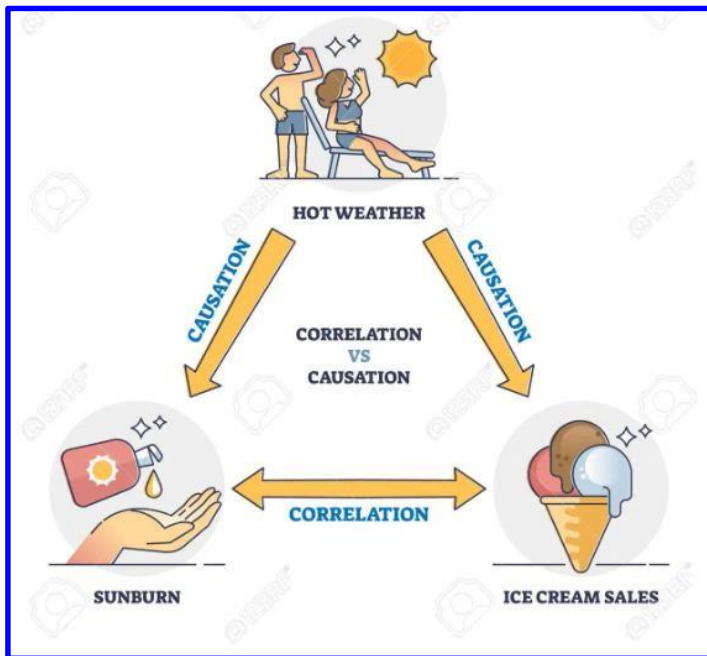
Data analysis was performed using IBM SPSS Version 24 (IMB Corp., Armonk, NY, USA). For the descriptive analysis of continuous variables, we calculated standard indexes, such as the mean, median, standard deviation, minimum, maximum, range and quartiles. We examined the association between complications and clinical predictors by using logistic regression. Numerical variables among the groups were analyzed and compared using either with independent-samples t test or Mann–Whitney U test depending on the normality. *P* value < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Analisi statistica

- Descrizione dei metodi di analisi statistica
- Eventuali analisi ad interim
- Giustificazione della numerosità campionaria
- Popolazione da analizzare
- Trattamento dati mancanti

Correlazione e Causalità

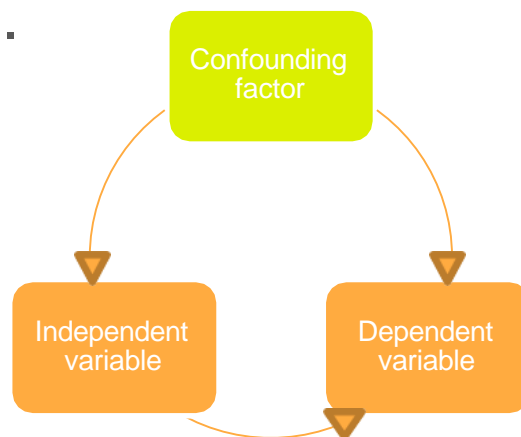
I 9 criteri di Bradford Hill



1. **Forza** dell'associazione tra esposizione e malattia (forte aumento dell'incidenza negli esposti rispetto all'incidenza nei non esposti)
2. **Consistenza** dell'associazione (studi condotti in luoghi e tempi diversi e da ricercatori diversi riportano gli stessi risultati)
3. **Specificità** (relazione caratteristica tra una specifica esposizione e una specifica malattia)
4. **Temporalità** (la causa deve precedere l'effetto)
5. **Gradiente biologico** (l'incidenza della malattia aumenta con l'aumentare dell'intensità dell'esposizione)
6. **Plausibilità** (spiegazione plausibile del modo in cui l'esposizione determina la malattia)
7. **Coerenza** (il meccanismo con cui riteniamo che l'esposizione determini la malattia è coerente con le conoscenze biomediche consolidate)
8. **Evidenza sperimentale** (l'incidenza della malattia diminuisce con la riduzione dell'intensità dell'esposizione)
9. **Analogia** (l'associazione che osserviamo tra esposizione e malattia è analoga ad altre in cui il rapporto causale è già accettato)

Confondimento

Presenza di altre variabili associate all'esposizione e che hanno effetti sull'outcome di interesse.



- Restriction (exclusion)
- Stratification
- Multivariable analysis (ex. Propensity score)

Propensity score

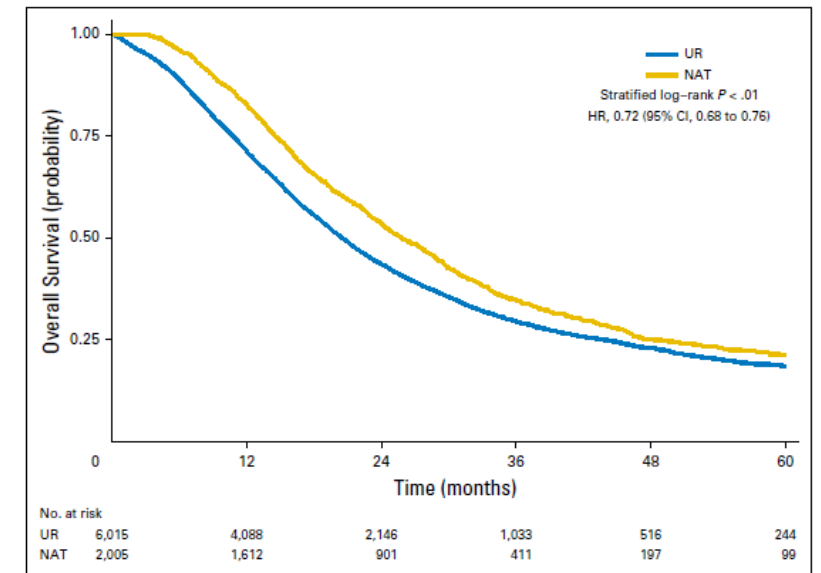
- “For confounding bias, the relevant question is: why did a patient receive one particular drug over any other?” (Haneuse S. Research. Med Care. 2016)
- In un contesto non randomizzato, si applica il PS per limitare lo squilibrio tra due o più gruppi nei fattori prognostici nella stima dell'effetto del trattamento;
- Score calcolato per ciascun soggetto in studio, rappresenta la probabilità di essere trattato, date le covariate di baseline osservate;
- Applicazione di matching, weighting, adjusting e relativa diagnostica;
- Analisi dei risultati dello studio;

Example: main results

- Confrontati con il gruppo NAT, i pazienti che eseguono una chirurgia upfront hanno un pT più alto e più frequentemente hanno i linfonodi e i margini di resezione positivi;
- Gli indicatori di riammissione e mortalità a 30/60 giorni sono simili tra i due gruppi;
- OS del gruppo NAT più alta rispetto al gruppo UR (26 vs 21 months);
- Gli autori concludono che, vista la mancanza di trial randomizzati sul quesito clinico, hanno effettuato una analisi attraverso l'analisi del PS match al fine di replicare uno scenario realistico di due campioni trattati con due trattamenti diversi. I risultati mostrano come effettuare una terapia neoadiuvante seguita da chirurgia porti ad un aumento della sopravvivenza.

Table 2. Comparison of Surgical and Early Postoperative Outcomes in the Matched Data Set

Variable	UR (n = 6,105)	NAT (n = 2,005)	P
Pathologic T stage			< .01
pT0/Tis	22 (0)	47 (2)	
pT1	171 (3)	212 (11)	
pT2	667 (11)	291 (15)	
pT3	4,728 (79)	1,193 (60)	
pT4	427 (7)	262 (13)	
Positive lymph nodes	4,306 (73)	932 (48)	< .01
Positive resection margin	1,417 (24)	335 (17)	< .01
Length of stay, mean ± SD, days	11 ± 10	11 ± 10	.86
30-day unplanned readmission	502 (9)	147 (8)	.17
30-day mortality	175 (3)	50 (3)	.16
90-day mortality	343 (6)	125 (6)	.22



Five-year cardiovascular outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, dasatinib, or nilotinib: A cohort study using data from a large multinational collaborative network

Rafael Amorim Belo Nunes^{1*},
 Precil Diego Miranda de Menezes Neves²,
 Leandro Menezes Alves da Costa², Philip Bachour³,
 Marcelo José de Carvalho Cantarelli¹,
 Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira² and Álvaro Avezum Jr.²

Background: Breakpoint cluster region-Abelson gene (BCR-ABL) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have revolutionized the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML). However, concern has arisen about the cardiac safety profile of these drugs.

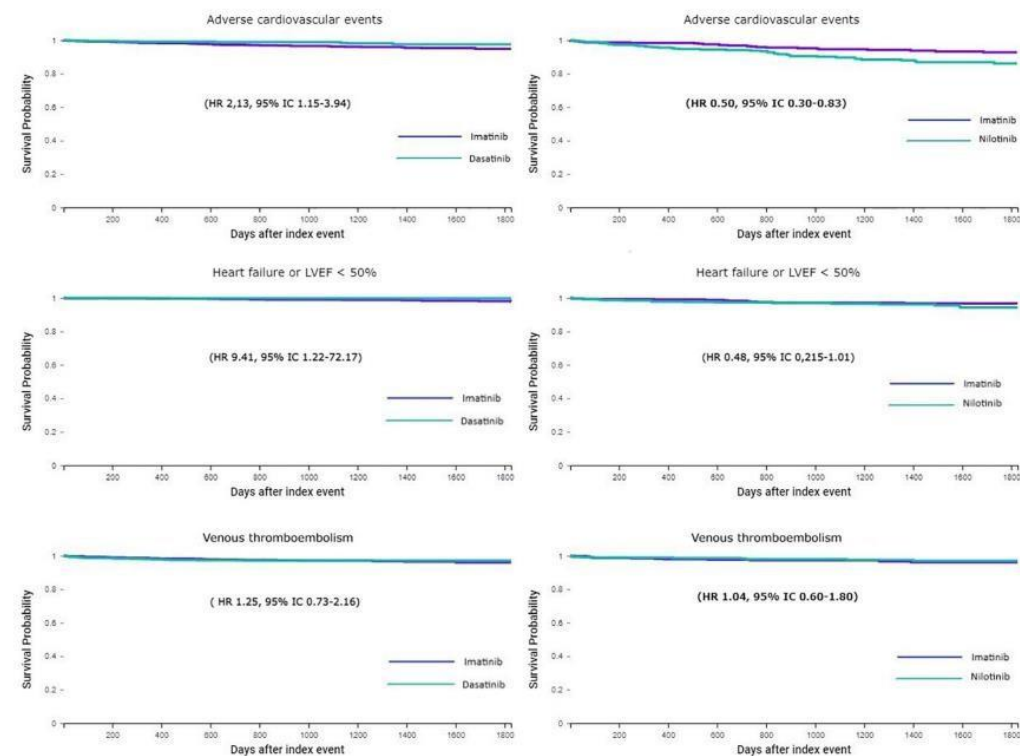
Objectives: This study aims to compare long-term risks of adverse cardiovascular and cerebrovascular events (ACE), heart failure or left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50%, and venous thromboembolic events (VTE) in patients with CML treated with BCR-ABL TKIs, using data from a large multinational network.

Methods: Patients aged ≥ 18 years with CML treated with imatinib, dasatinib, or nilotinib without prior cardiovascular or cerebrovascular disease were included. We used propensity score matching to balance the cohorts. The 5-year cumulative incidences and hazard ratios were calculated.

Results: We identified 3,722 patients with CML under treatment with imatinib ($n = 1,906$), dasatinib ($n = 1,269$), and nilotinib ($n = 547$). Patients with imatinib compared to dasatinib showed a higher hazard ratio (HR) for ACE (HR 2.13, 95% CI 1.15–3.94, $p = 0.016$). Patients with imatinib presented a lower HR than nilotinib for ACE (HR 0.50, 95% CI 0.30–0.83, $p = 0.0074$). In relation to heart failure or LVEF < 50%, patients with imatinib had a higher HR than dasatinib (HR 9.41, 95% CI 1.22–72.17, $p = 0.03$), but no significant difference was observed between imatinib and nilotinib (HR 0.48, 95% CI 0.215–1.01, $p = 0.064$).

TABLE 1 Baseline characteristics of the cohort for the imatinib, dasatinib, and nilotinib groups

	Imatinib	Dasatinib	P-value*	Nilotinib	P-value**
Cohort size, n	1906	1269		547	
Demographics					
Mean age (SD), years	55 (16)	47.7 (15)	<0.0001	53 (15)	0.0086
Sex					
Male, n (%)	1029 (54)	700 (55)	NS	261 (48)	0.0092
Female, n (%)	877 (46)	569 (45)	NS	285 (52)	0.0073
Race					
White, n (%)	1323 (69)	820 (65)	0.0281	362 (66)	NS
Black or African American, n (%)	215 (11)	185 (15)	0.0026	81 (15)	0.0230
Asian, n (%)	35 (2)	30 (2)	NS	10 (2)	NS
Unknown, n (%)	323 (17)	223 (18)	NS	97 (18)	NS
Comorbidities					



Metodi per l'analisi dei missing data

- Metodi “semplici”

- Complete-case analysis
- Last observation carried forward (LOCF)
- Imputazione tramite media
- Imputazione tramite regressione

- Metodi Complessi

- Imputazione Multipla
- Aggiustamento per variabili di baseline

RWE – BIG DATA

Il percorso di cura e la registrazione di informazioni cliniche



Alcuni Database amministrativi di qualità



Immagini, ngs.....

Foundation for use of Electronic Data

Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002
Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; Email: druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/index>

Office of Communication, Outreach and
Development, HFMA-40
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
Tel: 800-833-4709 or 301-827-1800
Email: ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/biologics/BloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/index>

Office of Communication, Education and Radiological Programs
Division of Small Manufacturers Assistance, Bldg. 66, rm. 4613
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993-0002
[http://www.fda.gov/ohrt/divisionofdeviceevaluationandguidance/documents](http://www.fda.gov/ohrt/divisionofdeviceevaluationandguidance/guidance/documents)
Email: dsmo@cdrh.fda.gov; Fax: 301-847-8149
(Tel) Manufacturers Assistance: 800.638.2041 or 301.796.7100

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

September 2013
Procedural

Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers

Guidance for Institution Review Boards, Investigators and Sponsors

U.S. Department of Health and Human Services
Office for Human Research Protections (OHRP)
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Office of Good Clinical Practice (OGCP)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

December 2016
Procedural

Use of Electronic Health Record Data in Clinical Investigations

Guidance for Industry

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10901 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-343-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov
<https://www.fda.gov/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or
Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 800-833-4709 or 240-402-8010
Email: ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Biologics/BloodVaccines/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or
Office of Communication and Education
CDRH-Division of Industry and Consumer Education
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 4621
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 800.638.2041 or 301-796-7100; Fax: 301-847-8149
Email: CDRH-Guidance@fda.hhs.gov
<https://www.fda.gov/ohrt/divisionofdeviceevaluationandguidance/guidance/documents/default.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

July 2018
Procedural

Use of Electronic Records and Electronic Signatures in Clinical Investigations Under 21 CFR Part 11 – Questions and Answers

Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Cheryl Grandinetti or Leonard Sacks at 301-796-2500; (CBER) Office of Communication, Outreach and Development, 800-835-4709 or 240-402-8010; or (CDRH) Program Operations Staff or Irfan Khan at 301-796-5640.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

June 2017
Procedural

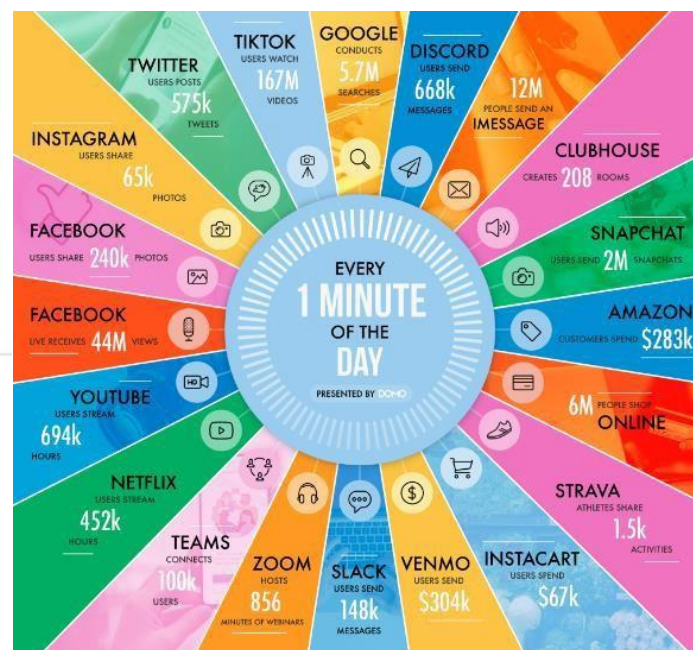
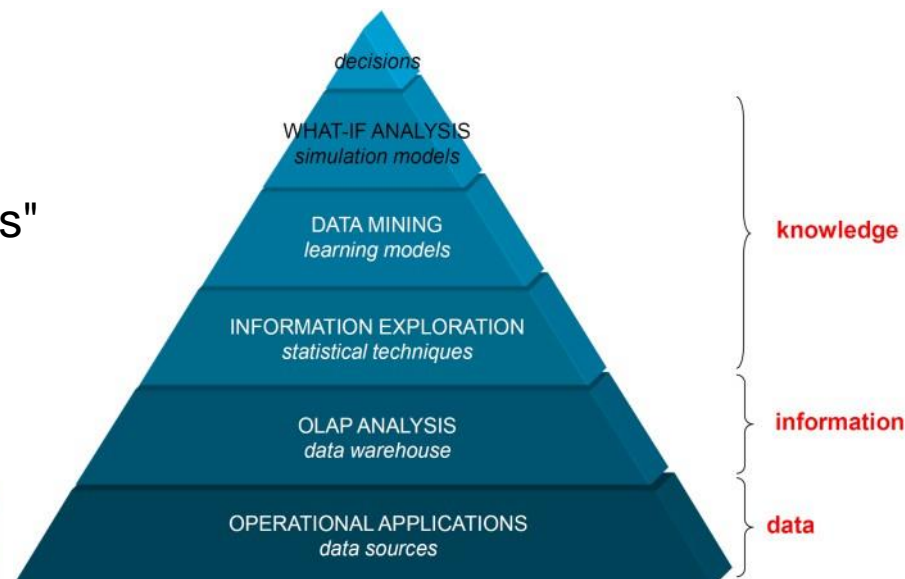
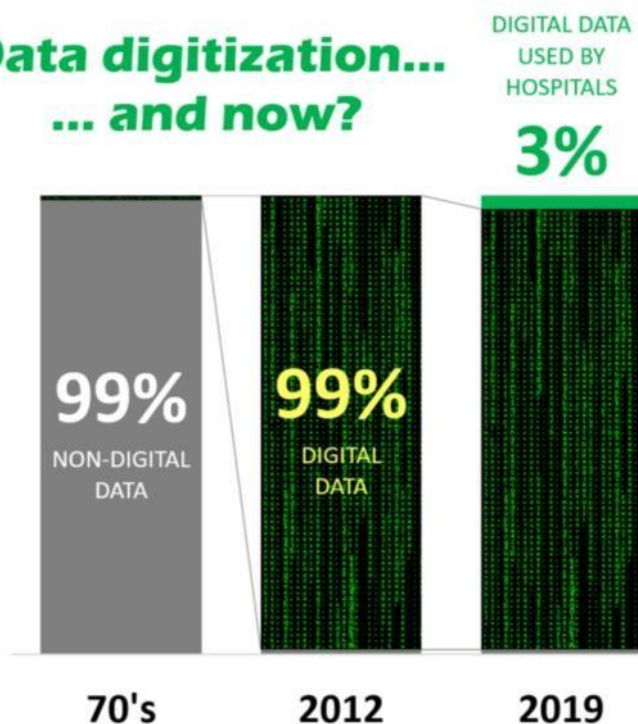
148258B.doc
06/20/17

BIG DATA:

Noun: "We have *big data*"

Adjective: "We use *big data* tools"

Data digitization... ... and now?



BIG DATA – The V's

Volume

Grandi quantità di dati

Velocità

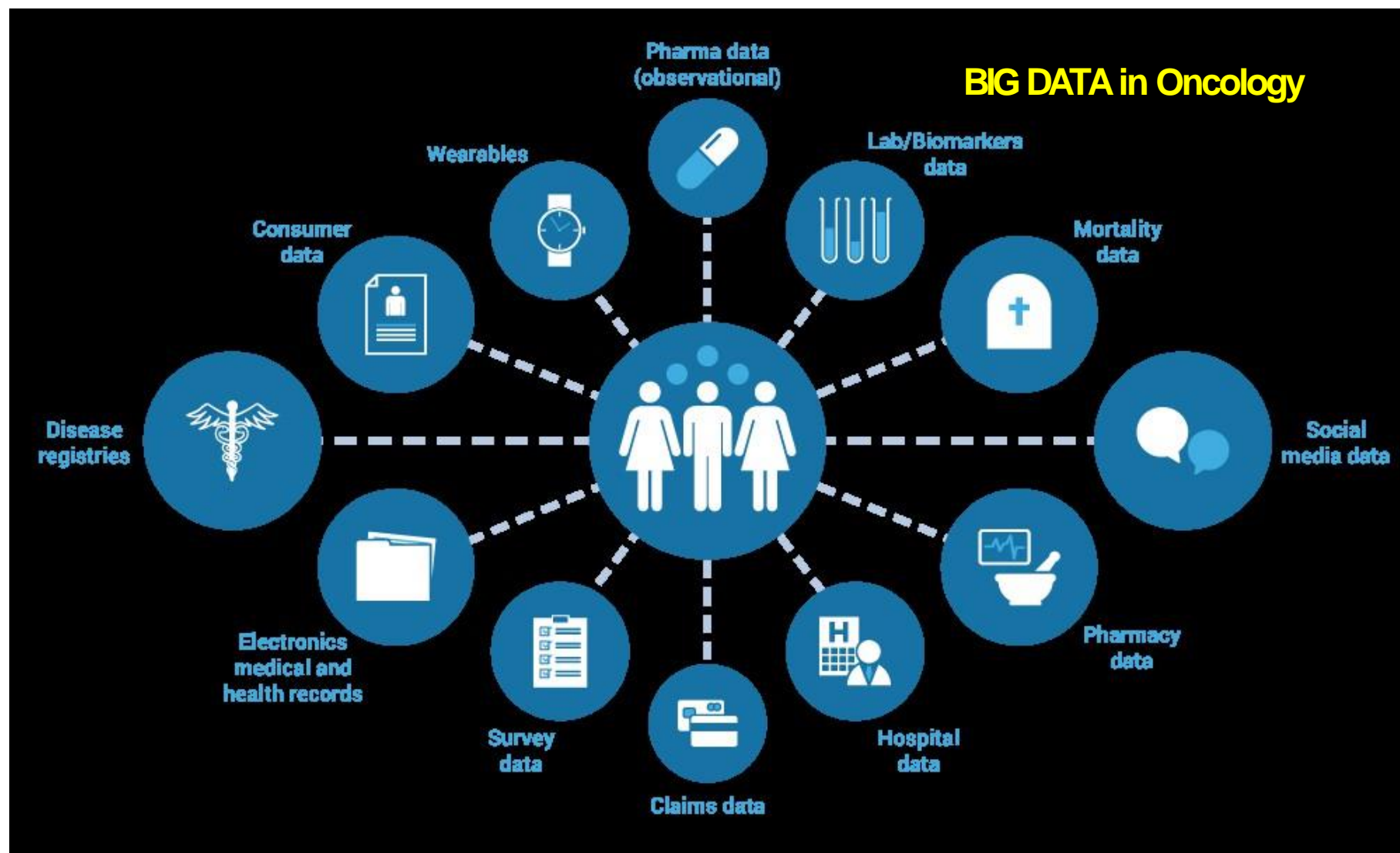
Velocità di produzione dei dati... e rapidità nell'utilizzo dei dati

Varietà

Dati strutturati, non strutturati, multimediali, ...

Veracità

Affidabilità dei dati, gestione della non completezza, inconsistenza, ambiguità, obsolescenza, approssimazione



Analytics

Descriptive analytics

Cosa è accaduto

Diagnostic analytics

Perché?

Predictive analytics

Cosa è probabile che accada?

Prescriptive analytics

Cosa fare per aumentare la probabilità di far accadere qualcosa



Gartner

«Tipi» di Data Scientist

Data Architect



Develops data architecture to effectively capture, integrate, organize, centralize and maintain data. Core responsibilities include:

- ✓ Data Warehousing Solutions
- ✓ Extraction, Transformation and Load (ETL)
- ✓ Data Architecture Development
- ✓ Data Modeling

Data Engineer



Develop, test and maintain data architectures to keep data accessible and ready for analysis. Key tasks are:

- ✓ Extraction Transformation and Load (ETL)
- ✓ Installing Data Warehousing Solutions
- ✓ Data Modeling
- ✓ Data Architecture Construction and Development
- ✓ Database Architecture Testing

Data Analyst



Processes and interprets data to get actionable insights for a company. Responsibilities include:

- ✓ Data Collection and Processing
- ✓ Programming
- ✓ Machine Learning
- ✓ Data Munging
- ✓ Data Visualization
- ✓ Applying Statistical Analysis

Data Scientist

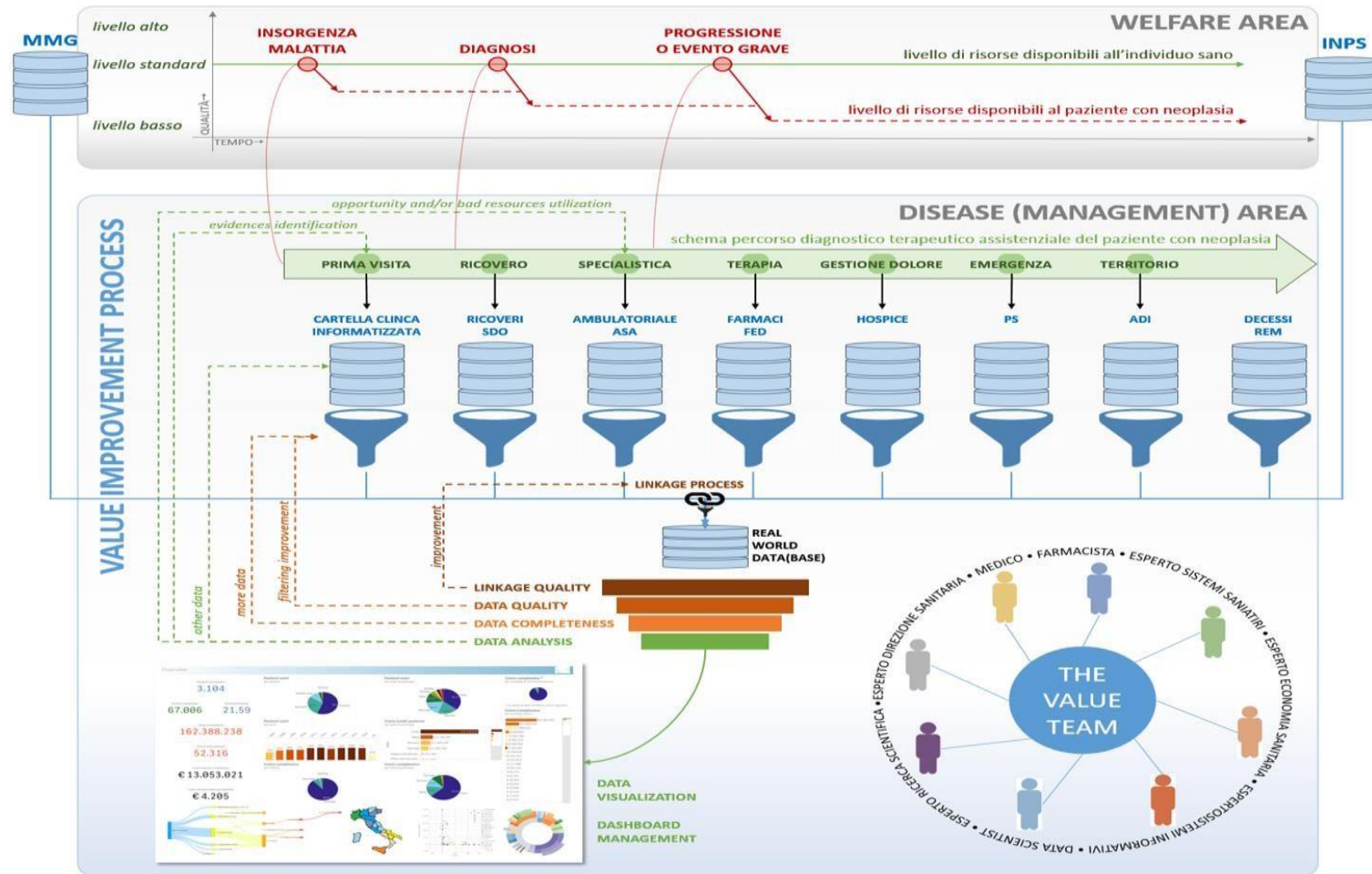


Data analysis once data volume and velocity reaches a level requiring sophisticated technical skills. Core tasks are:

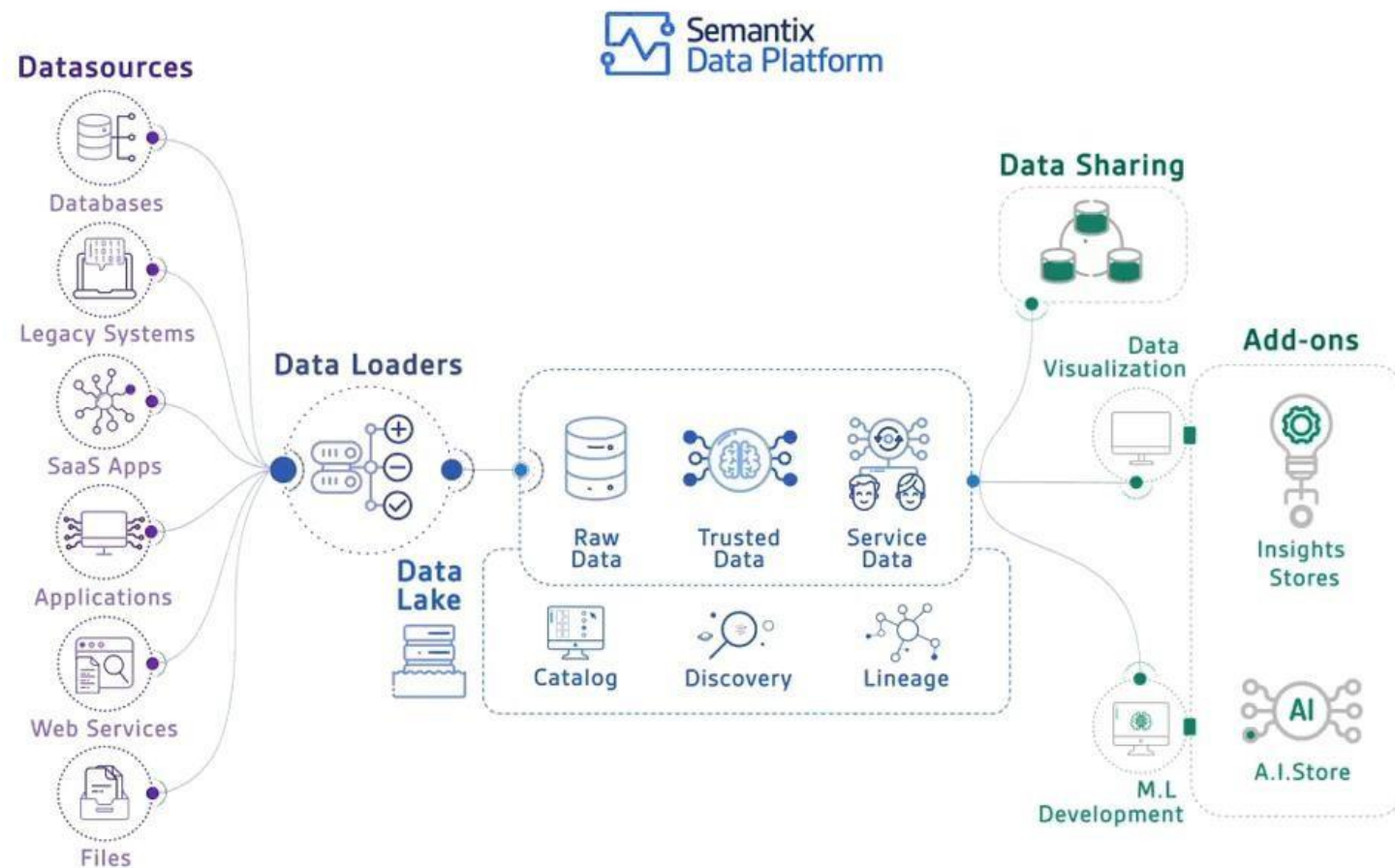
- ✓ Data Cleansing and Processing
- ✓ Predictive Modeling
- ✓ Machine Learning
- ✓ Identifying Questions
- ✓ Running Queries
- ✓ Applying Statistical Analysis
- ✓ Correlating Disparate Data
- ✓ Storytelling and Visualization

VISION: ARCHITETTURA PER L'USO DEI DATI

A HIGH-LEVEL LOGICAL ARCHITECTURE FOR DATA UTILIZATION TO IDENTIFY VALUE IN ONCOLOGICAL HEALTHCARE PATHWAYS AND WELFARE



VISION: ARCHITETTURA PER L'USO DEI DATI



Semantix
Data Platform

DATA UNIT: STRUTTURA

La **DATA UNIT** è strutturata in 4 ambiti complementari.

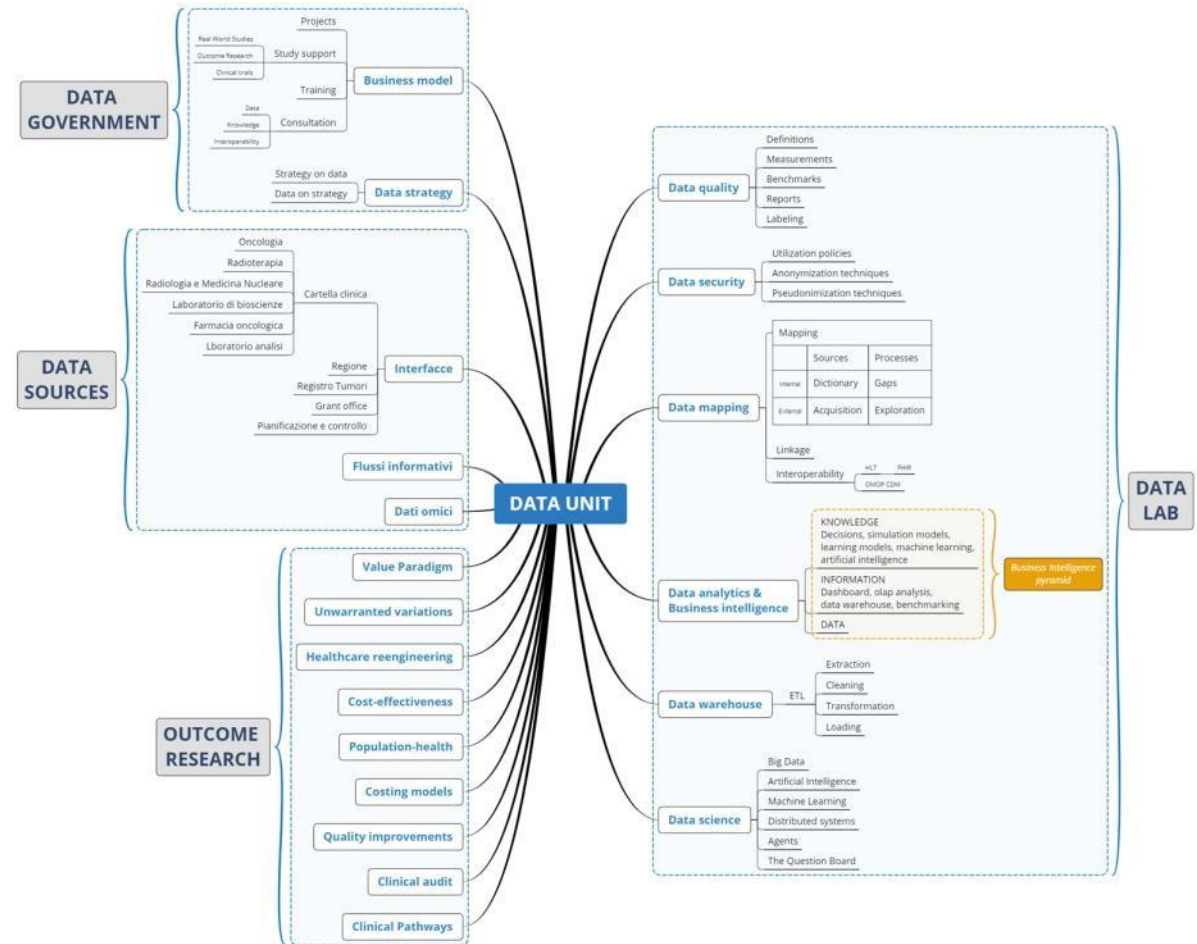
DATA GOVERNMENT

DATA SOURCES

DATA LAB

OUTCOME RESEARCH

La **DATA UNIT** è nativamente interfacciata con il Servizio Informatico, il Data Protection Officer, la Biostatistica, le Direzioni.

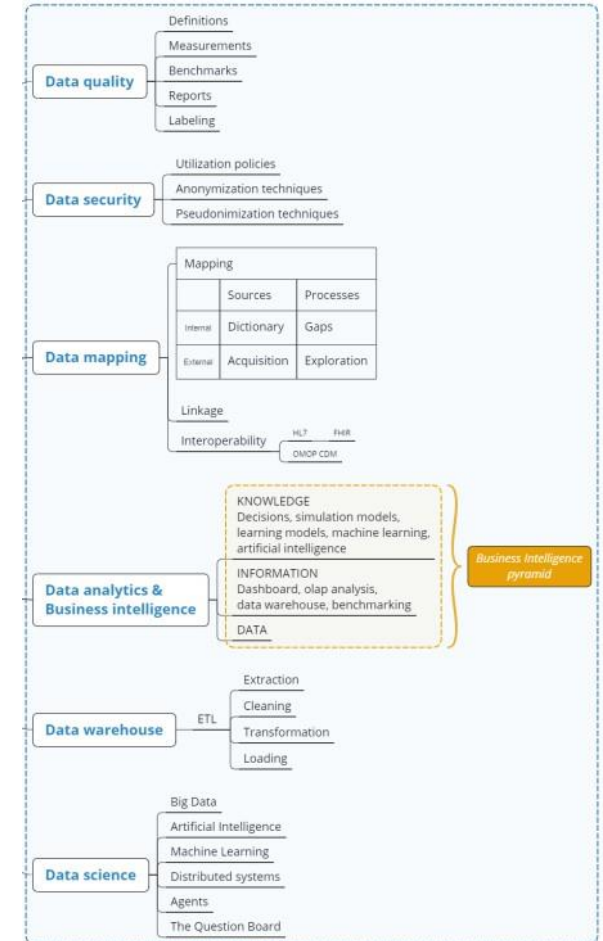


DATA LAB

Il **DATA LAB** è la frontiera innovativa della DATA UNIT orientata allo studio e all'applicazione delle tecniche di raccolta e gestione dei dati, di miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'estrazione di conoscenza: si occupa di ottenere profonda competenza e padronanza dei sistemi di business intelligence, data warehousing e dei progetti di data science.

Produce strumenti e metodi per:

- **DATA** → dimensioni e misurazione della qualità
- **DATA QUALITY** → politiche di protezione e pseudonimizzazione
- **SECURITY** → semantica, linkage, basi per l'interoperabilità
- **DATA MAPPING** → business intelligence: from data to knowledge
- **DATA ANALYTICS** → infrastrutture dati, ETL
- **DATA WAREHOUSE** → Big Data, Artificial Intelligence, sistemi distribuiti, agenti, the 'Question Board'
- **DATA SCIENCE**



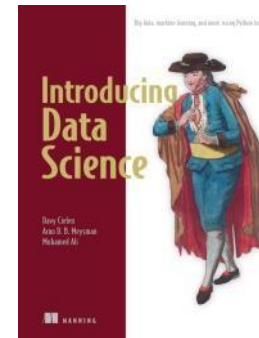
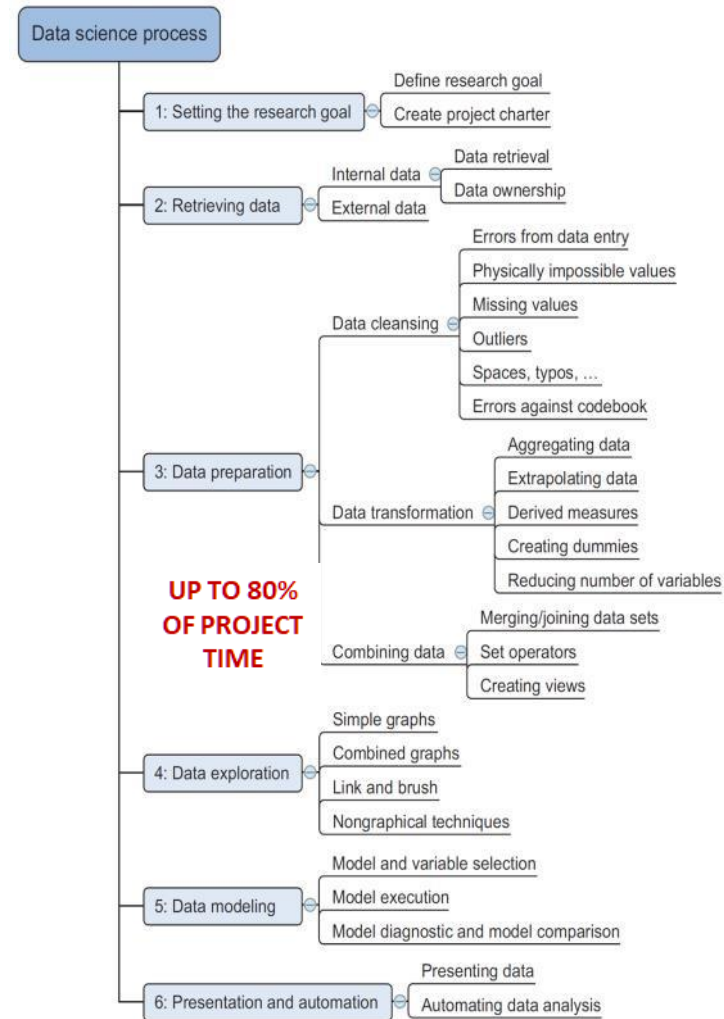
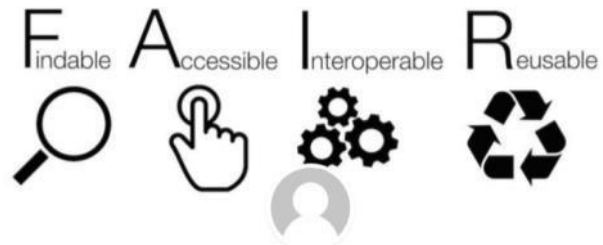
DATA QUALITY

Data quality definition from ISO 9000:2015:
 “degree to which a set of characteristics of data fulfills requirements”.

Requirements are defined as the need or expectation that is stated, generally implied or obligatory.

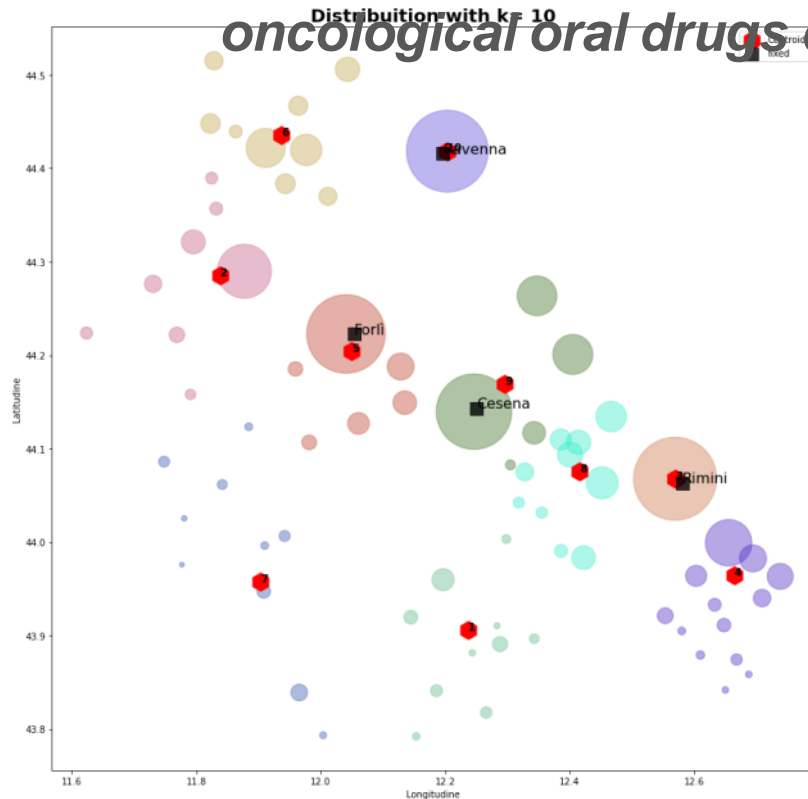
Some **Data quality suggestions**:

- Completeness, validity, timeliness, accuracy
- Ability of data to satisfy a given purpose



Machine Learning and Artificial Intelligence

How to reduce the burden of travel for the patients? A proof of concept (PoC) for oncological oral drugs distribution points analysis



Applicazione algoritmo di **Clustering** (creazione gruppi da dati in base a caratteristiche comuni – *apprendimento non supervisionato*) a partire da dati geografici e dati amministrativi regionali sull'erogazione dei farmaci oncologici (FED).

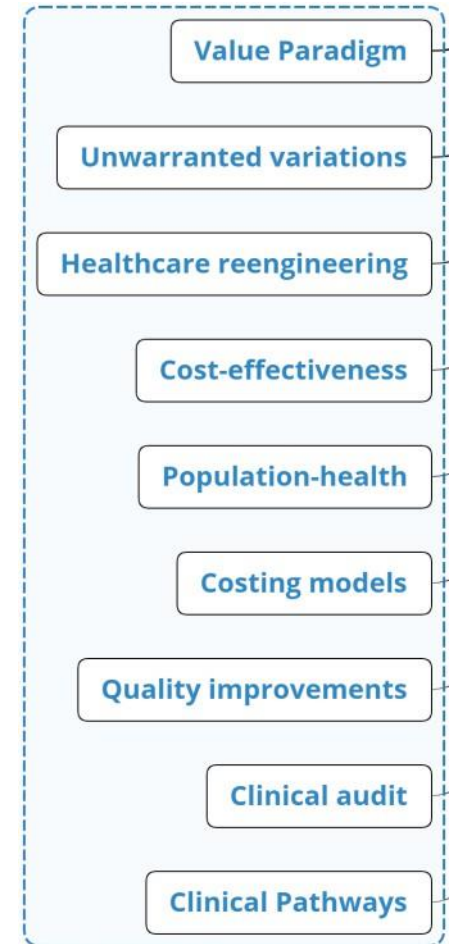
Obiettivo: minimizzazione gruppi e ottimizzazione delle distanze centro geografico identificato.

Ogni bolla rappresenta un comune, la grandezza il numero di pazienti, il colore rappresenta un cluster. I punti rossi sono i centroidi dei cluster.

OUTCOME RESEARCH

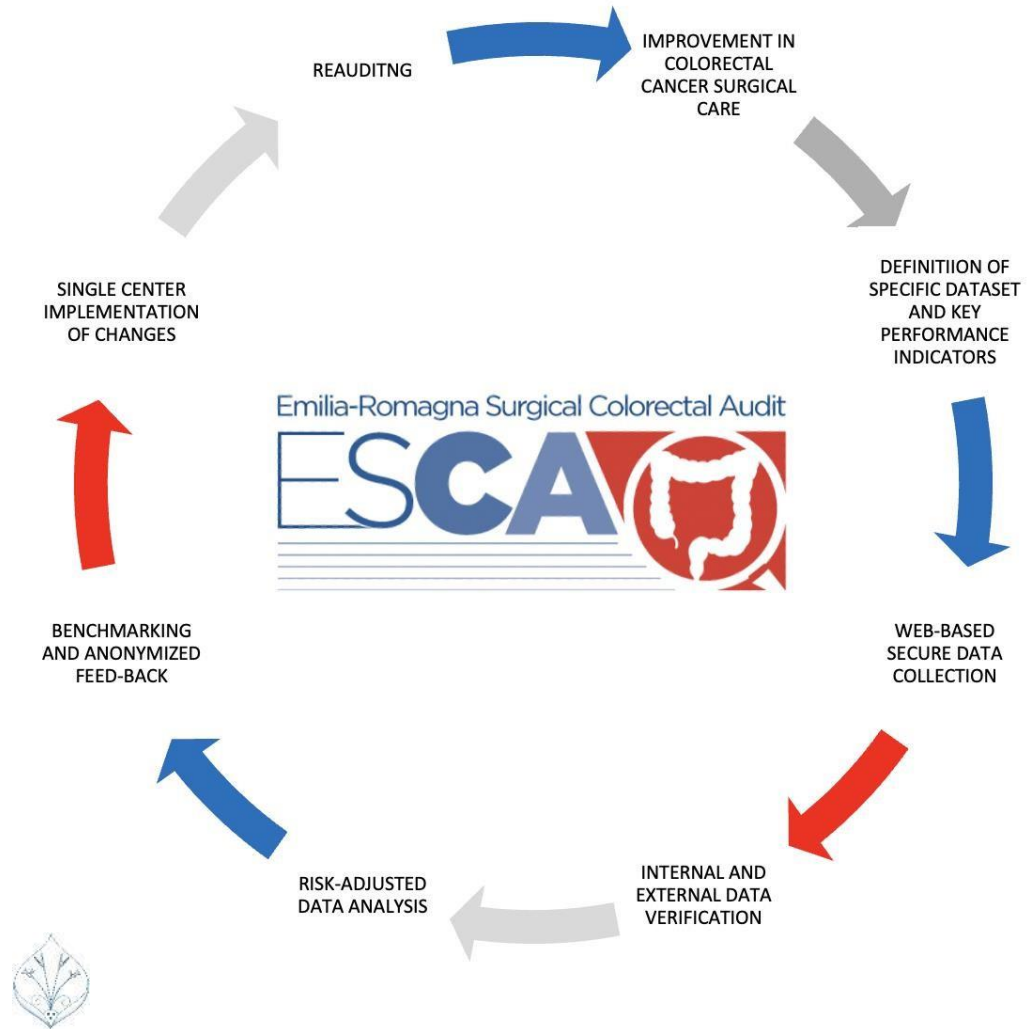
L'unità di **Outcome Research** costituisce la frontiera operativa per la valutazione degli esiti: sfrutta i dati forniti dall'area **DATA SOURCES** e le metodologie e gli strumenti studiati ed implementati dal **DATA LAB**.

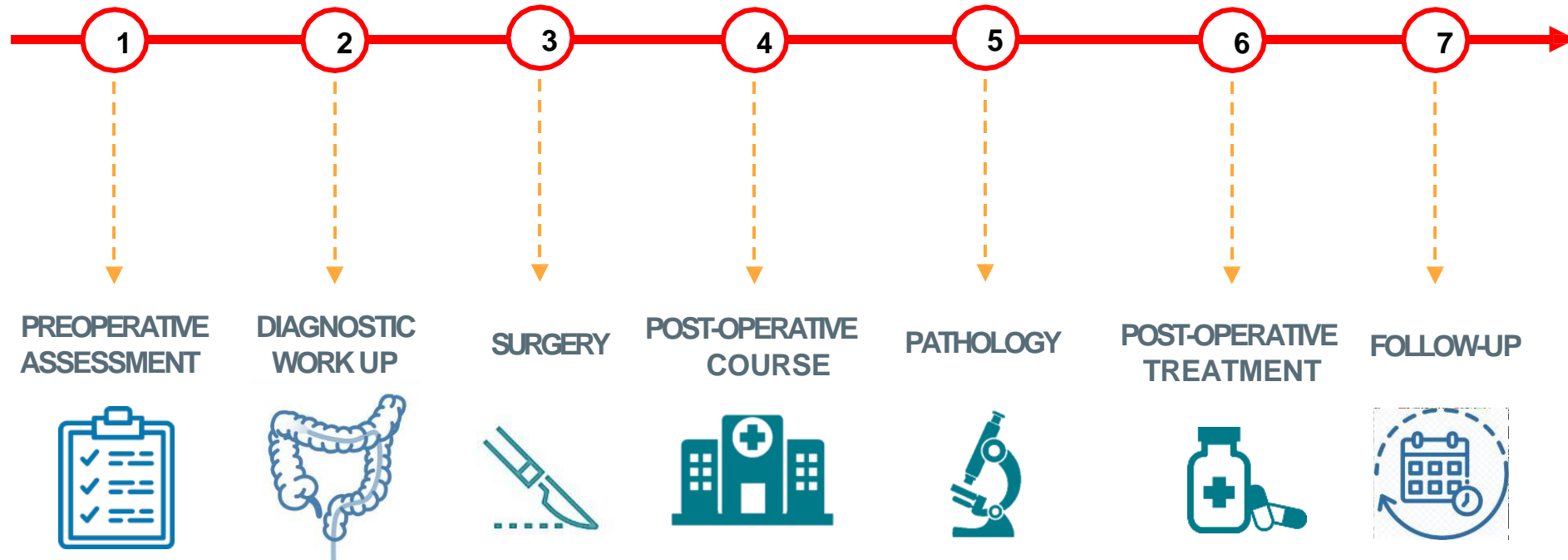
Le linee di analisi riguardano il paradigma del Value, le Unwarranted variations, la reingegnerizzazione dei processi sanitari, la cost-effectiveness, la population health, i modelli di costing, i progetti di miglioramento della qualità, i clinical audit, l'analisi dei percorsi e dei timing di cura, dei Key Performance Indicator predittivi di esito e legati all'appropriatezza, all'universalità, all'accessibilità, all'omogeneità.



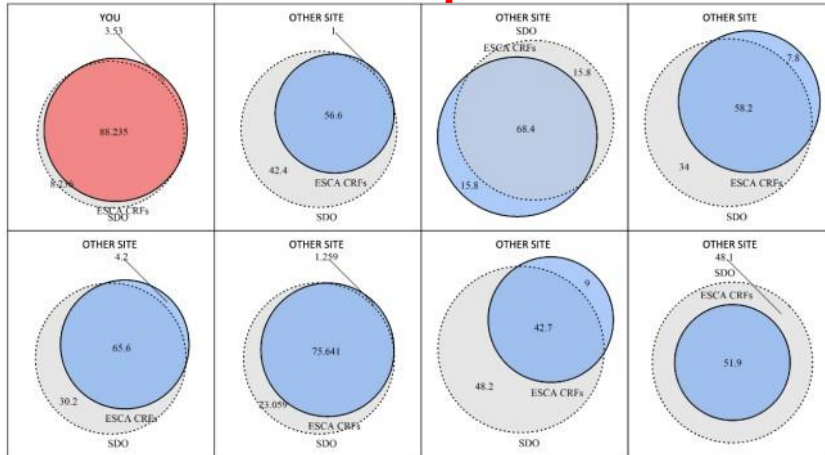
Emilia-Romagna Surgical Colorectal Audit (ESCA)

“Improving outcomes in cancer patients throughout a collaborative and systematic auditing activity”

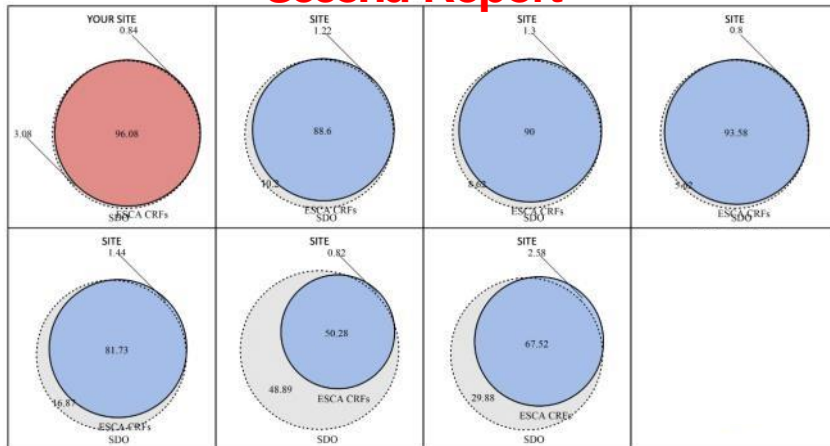




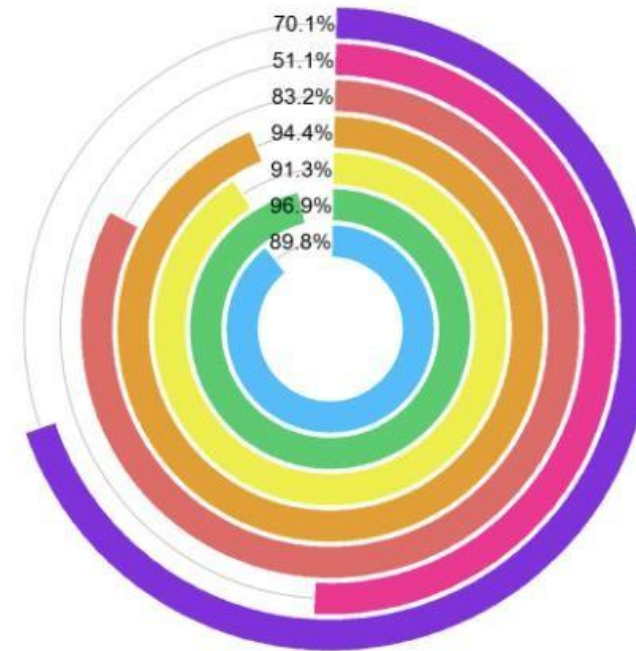
First Report



Second Report



Overall enrollment rate



74.6%



82.8%

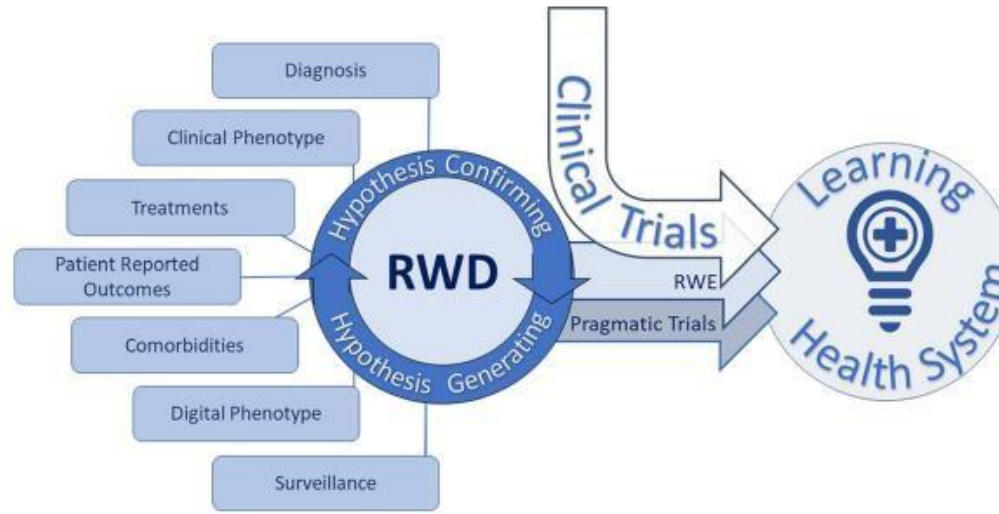
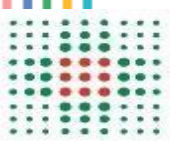


Fig. 1.

Real-world evidence (RWE) is derived from real-world data (RWD) systematically obtained from a multitude of sources loosely defined as patient information obtained outside of traditional research settings. RWE can expand the impact of prospective interventional clinical trials through evidence generation of the patient experience in conditions most similar to everyday healthcare situations (i.e., patients with additional comorbidities treated in routine clinical environments). Pragmatic clinical trials are a study type aimed at showing impact of an intervention in broad patient populations with minimal deviation in standard practice and are thus well-suited to RWE-based analysis. Classical clinical trials, RWE, and pragmatic trials inform learning healthcare systems

Published in final edited form as:
Curr Oncol Rep. ; 22(5): 45. doi:10.1007/s11912-020-00904-z.

Developing Real-world Evidence-Ready Datasets: Time for Clinician Engagement

James M. Snyder¹, Jacob A. Pawloski¹, Laila M. Poisson²

RESEARCH

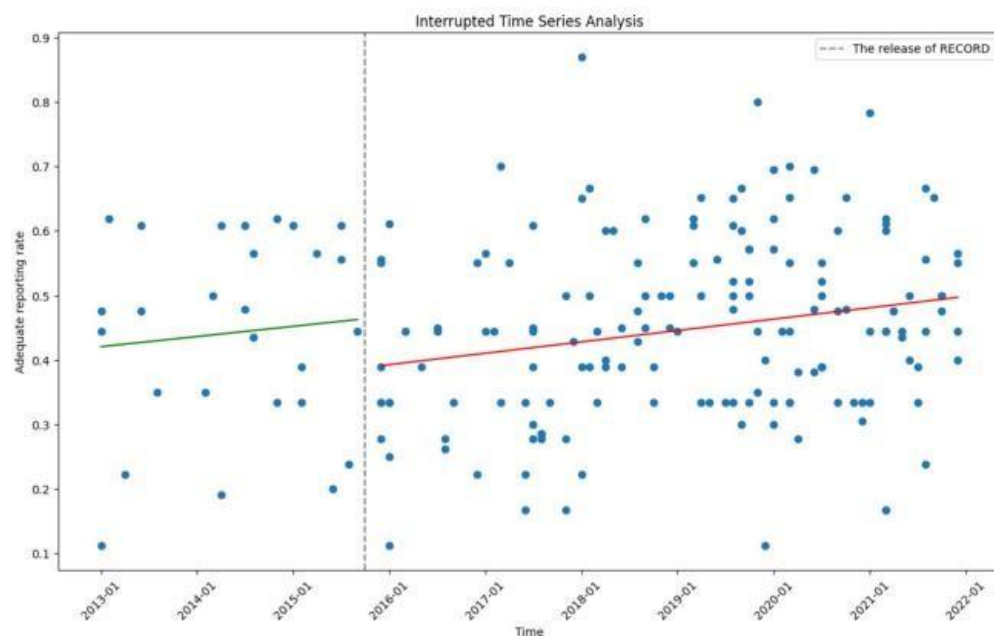
Open Access



Evaluation of reporting quality of cohort studies using real-world data based on RECORD: systematic review

Ran Zhao^{1†}, Wen Zhang^{2†}, ZeDan Zhang³, Chang He¹, Rong Xu⁴, XuDong Tang^{5*} and Bin Wang^{1,3*}

Trend of adequate reporting rate from 2013 to 2021

**Abstract**

Objective Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) have been paid more and more attention in recent years. We aimed to evaluate the reporting quality of cohort studies using real-world data (RWD) published between 2013 and 2021 and analyze the possible factors.

Methods We conducted a comprehensive search in Medline and Embase through the OVID interface for cohort studies published from 2013 to 2021 on April 29, 2022. Studies aimed at comparing the effectiveness or safety of exposure factors in the real-world setting were included. The evaluation was based on the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. Agreement for inclusion and evaluation was calculated using Cohen's kappa. Pearson chi-square test or Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used to analyze the possible factors, including the release of RECORD, journal IFs, and article citations. Bonferroni's correction was conducted for multiple comparisons. Interrupted time series analysis was performed to display the changes in report quality over time.

Results 187 articles were finally included. The mean \pm SD of the percentage of adequately reported items in the 187 articles was 44.7 ± 14.3 with a range of 11.1–87%. Of 23 items, the adequate reporting rate of 10 items reached 50%, and the reporting rate of some vital items was inadequate. After Bonferroni's correction, the reporting of only one item significantly improved after the release of RECORD and there was no significant improvement in the overall report quality. For interrupted time series analysis, there were no significant changes in the slope ($p=0.42$) and level ($p=0.12$) of adequate reporting rate. The journal IFs and citations were respectively related to 2 areas and the former significantly higher in high-reporting quality articles.

Conclusion The endorsement of the RECORD checklist was generally inadequate in cohort studies using RWD and has not improved in recent years. We encourage researchers to endorse relevant guidelines when utilizing RWD for research.

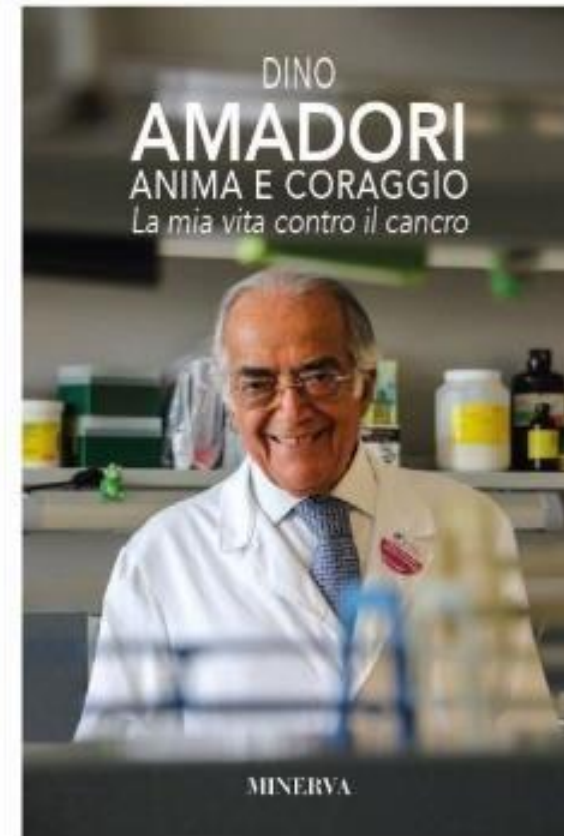


- **I quattro pilastri della Real World Evidence**
- **Real-World Data: infrastruttura e qualità**
- **Framework regolatorio**
- **Cultura, partnership e nuove competenze per garantire un nuovo ecosistema dati**
- **Generazione di Real-World Evidence di valore**

«.... L'oncologia è sicuramente la disciplina che più di altre ha cambiato il modo di fare medicina e di fare ricerca clinica nel mondo ... [la multidisciplinarietà, la interdisciplinarietà, la capacità di lavorare in gruppo, lo sviluppo di relazioni a doppia direzione tra i gruppi di ricerca e soprattutto la metodologia della ricerca stessa].

Ha fatto giustizia dei «secondo me», dei «ricordo un caso che» dei «se ve la dico io è così» eccetera.

L'oncologia ha introdotto il metodo scientifico non solo negli studi clinici ma anche nella pratica clinica, per cui ogni scelta terapeutica deve avere buonissimi livelli di evidenza disponibili in quel momento, derivati dagli studi clinici controllati e condotti secondo rigorosi criteri etici e metodologici ...»



Grazie dell'attenzione

oriana.nanni@irst.emr.it



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

L'impatto degli studi
osservazionali
nella pratica clinica

(P.F Conte)

Clinical Research Revolution: the role of Observational Studies

- **Innovation is not always like that and is not value-based**
- Evidence-based medicine or Evidence-biased Medicine?
- RWD to provide RWE

Exposure to US Cancer Drugs With Lack of Confirmed Benefit After US Food and Drug Administration Accelerated Approval

Parikh RB et al, Jama Oncol 2023

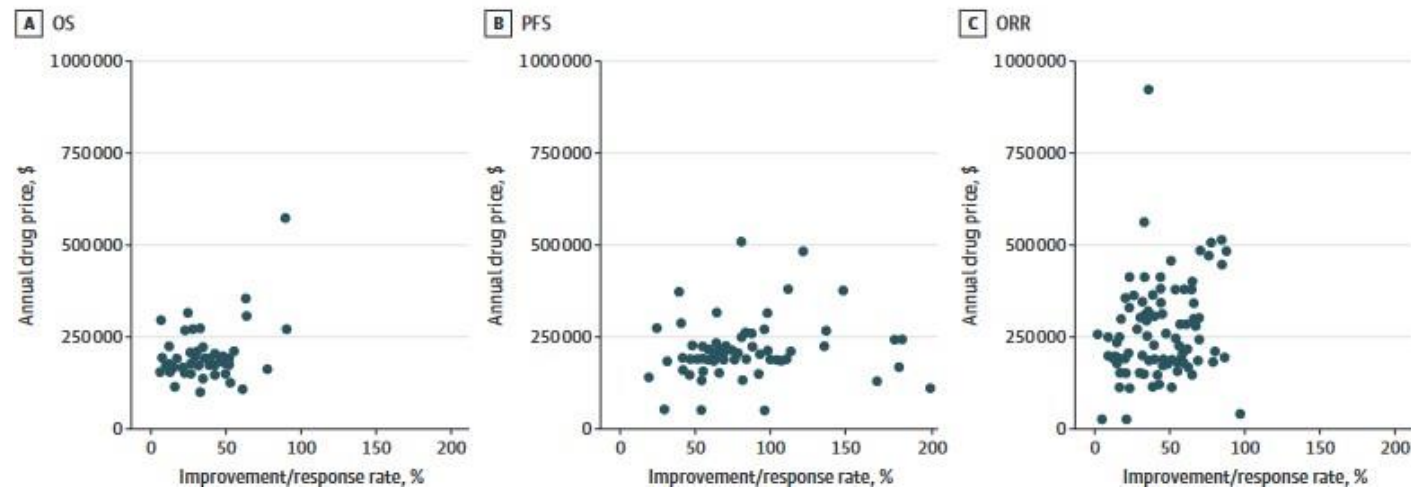
- Between 2009 and 2022, the FDA approved **48 drugs for 66 oncology-related indications under the Accelerated Approval programme.**
- Since 2009, **15 indications (23%) have been withdrawn due to lack of benefit** over standard of care.
- Proportion of patients who received treatment for 5 oncology-related indications later withdrawn after failure to confirm efficacy under the AA program (data from EHR).
- 4342 patients received 6560 eligible lines of therapy.
- Between AA and subsequent withdrawal, **1361 oncology treatment initiations (26.1%) involved an AA therapy that was subsequently withdrawn.**
- **These drugs had additional biomarker-specific, cancer-agnostic indication approvals, such that they were available for use before AA and continued to be available after AA withdrawal.**

Association Between US Drug Price and Measures of Efficacy for Oncology Drugs Approved by the US Food and Drug Administration From 2015 to 2020

Miljkovic MD et al, Jama Int Med 2022

- 224 FDA oncological drug approvals across 119 individual drugs.
- Across all tumor types, the median annual cost for a course of an oncology drug was \$196,000 (\$170,000-\$277,000).
- **Significantly lower median annual cost of drugs whose approval was based on OS (\$185,000; \$159,000-\$206,000; n = 46) compared with those with PFS-based (\$203,000; \$183,000-\$248,000; n = 71; P = .02) or overall response rate –based approvals (\$239,000, \$185,000-\$341,000, n = 90, P < .01).**
- **This suggests that cancer drugs are priced based pre-dominantly on what the market will bear.**

Figure. Median Annual Cost by End Point for US Food and Drug Administration Approved Drugs From 2015 to 2020



Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study

Francine Brinkhuis,¹ Wim G Goettsch,^{1,2} Aukje K Mantel-Teeuwisse,¹ Lourens T Bloem¹

Cite this as: *BMJ* 2024;384:e077391
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2023-077391>

**131 oncology drugs with 166 indications.
Added benefit evaluated by:
ICER (US, non profit organisation),
HAS (France),
G-BA (Germany),
AIFA,
ESMO,
ASCO,
Prescrire (France, non profit organisation)**

**458 added benefit ratings:
13% major benefit,
23% substantial benefit,
23% minor benefit,
41% negative or non-quantifiable benefit**

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Global spending for oncology drugs is projected to rise from \$167bn (£132bn; €155bn) in 2020 to \$269bn in 2025

Simultaneously, the number of oncology drugs approved is increasingly based on less comprehensive evidence, leading to high rates of negative added benefit ratings

Concerns have been raised about the misalignment of incentives in the pharmaceutical market with patient interests

WHAT THIS STUDY ADDS

This study reveals that a large proportion of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020 offer minimal or no added benefit, particularly those approved through expedited pathways

Even though the analysis shows an alignment between added benefit and revenues, drugs with lower levels of added benefit were still able to recover their estimated R&D expenses within a relatively short period

Through further collaboration on the interface of drug regulation and reimbursement, opportunities can be explored to incentivise the development of highly beneficial drugs that address urgent unmet needs more effectively

Clinical Value of Molecular Targets and FDA-Approved Genome-Targeted Cancer Therapies

Ariadna Tibau, MD, PhD; Thomas J. Hwang, MD; Consolacion Molto, MD, PhD; Jerry Avorn, MD; Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH

- **Genome-targeted FDA-approved** drugs between 01/2015-12/2022
- Strength of evidence according to **ESMO ESCAT and MCBS**
- 50 molecular-targeted drugs for 84 indications
- 45 indications (54%) based on phase 1 or phase 2 pivotal trials;
48 indications (57%) on the basis of subgroup analysis
- **38 trials (45%) I-A ESCAT targetability and 32 (38%) I-B targetability**
- **24/89 (29%) indications associated with substantial clinical benefit according to ESMO-MCBS**

Impact on costs and outcomes of multi-gene panel testing for advanced solid malignancies: a cost-consequence analysis using linked administrative data

Alberto Hernando-Calvo,^a Paul Nguyen,^b Philippe L. Bedard,^a Kelvin K. W. Chan,^c Ramy R. Saleh,^d Deirdre Weymann,^e Celeste Yu,^f Eitan Amir,^a Dean A. Regier,^e Bishal Gyawali,^{g,n} Danielle Kain,^g Brooke Wilson,^{g,n} Craig C. Earle,^c Nicole Mittmann,^c Albiruni R. Abdul Razak,^a Wannudee Isaranuwatchai,^h Peter Sabatini,^{i,j,k} Anna Spreafico,^a Tracy L. Stockley,^{i,j,k} Trevor J. Pugh,^{f,i,m} Christine Williams,ⁱ Lillian L. Siu,^a and Timothy P. Hanna^{b,g,n,*}

EClinicalMedicine. 2024 Feb 12;69:102443. doi: 10.1016

Cost consequence analysis of NGS testing (555 or 161-gene panels) for advanced solid tumours.

OCTANE is a longitudinal, propensity score-matched retrospective cohort study in Ontario, using linked administrative data.

782 patients enrolled in OCTANE at Princess Margaret Cancer Centre from August 2016 until March 2019 matched with 782 contemporary patients without large gene panel testing from across Ontario not enrolled in OCTANE.

Higher mean healthcare costs with OCTANE (\$ 79,702 vs. \$ 59,550), mainly due to outpatient and specialist visits. **Publicly funded drug costs were less with OCTANE** (\$20,015 vs. \$24,465).

OCTANE enrolment was not associated with improved OS (restricted mean survival time [standard error] 1.50 (± 0.03) versus 1.44 (± 0.03) years, log-rank $p = 0.1$).

OCTANE was associated with greater clinical trial enrolment (25.4% versus 9.5%, $p < 0.001$) and **better end-of-life quality** due to less death in hospital (10.2% versus 16.4%, $p = 0.003$).

Clinical Research Revolution: the role of Observational Studies

- **Innovation is not always like that and is not value-based**
 - clinical trials do not always translate into clinically meaningful benefit
 - lack of clinical benefit is higher after genomic-driven trials
 - cost of innovation is based on what the market can bear, not on clinical value
- Evidence-based medicine or Evidence-biased Medicine?
- RWD to provide RWE

EBM

Randomized controlled trials

Prospective Cohort

Retrospective Cohort

Case-control Study

Cross Sectional Study

Case Series

163/544 trials with OS improvement
108,344 patients included in these trials
14.2 millions years of life gained 0

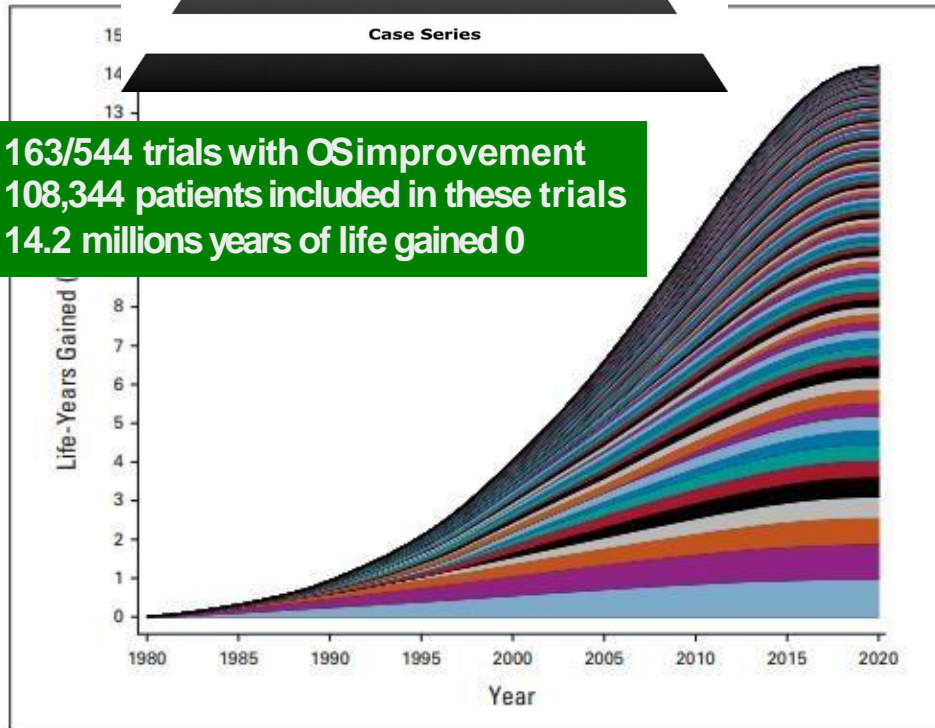


FIG 1. Cumulative life-years gained through 2020 by study. Each color-coded area represents cumulative life-years for 1 of 133 studies for which life-year gains were estimated.

unger JVI et al, JCO 2023

EBM is largely based on RCTs

RCTs are in large part conducted to apply for marketing authorization

Regulatory Agencies decide on the basis of the risk/benefit ratio

This judgement does not take into account:

- under-represented patients (elderly, unfit, with comorbidities, with comedications)
- treatment duration (e.g. ICIs, antiHER2 drugs)
- treatment sequences
- rare & long term toxicities
- impact on diagnostic-therapeutic pathways
- budget impact

Large proportion of new treatments only show a globally modest efficacy within RCTs



Effect in clinical practice might be further diluted



Real value of results may fall under an acceptable threshold of relevance



Post marketing studies could be useful to **confirm or refute the drug's benefit** on survival in real-world populations

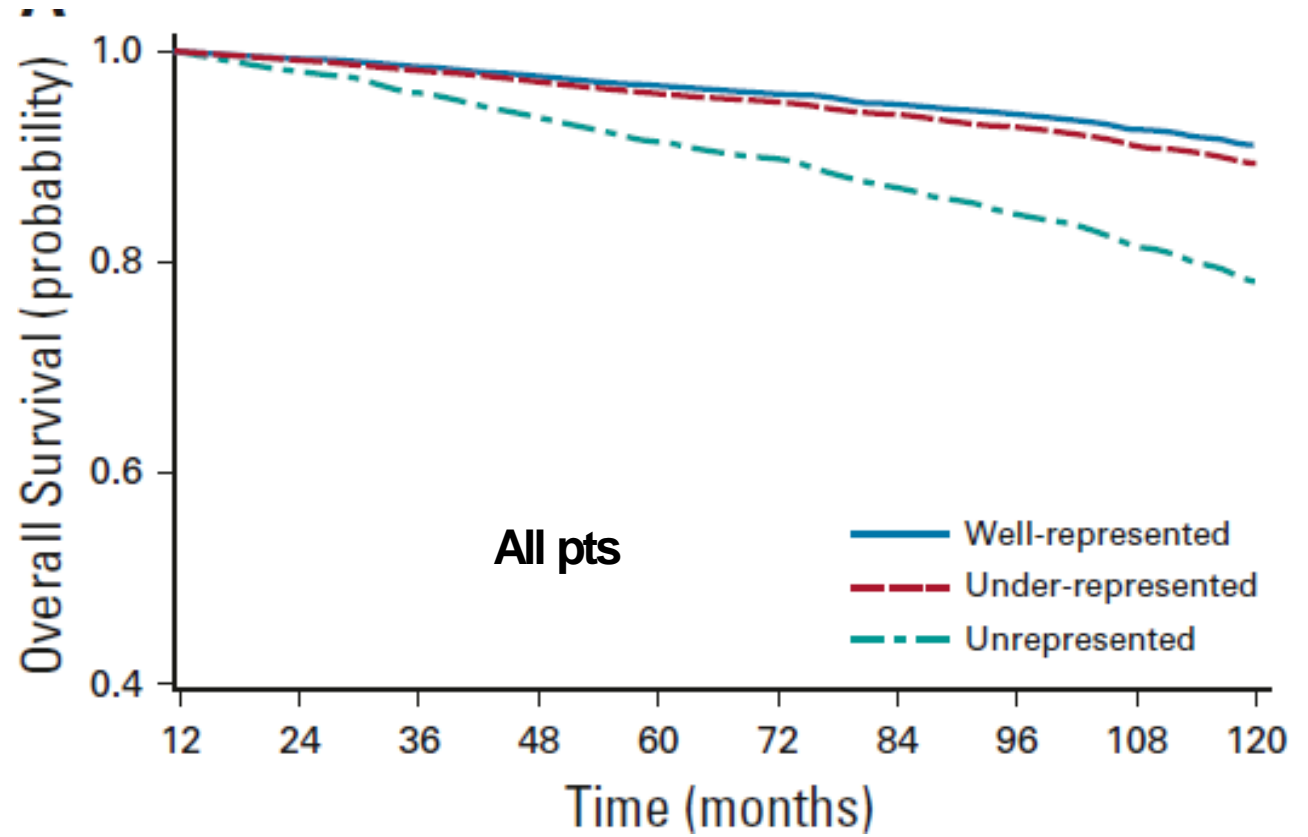
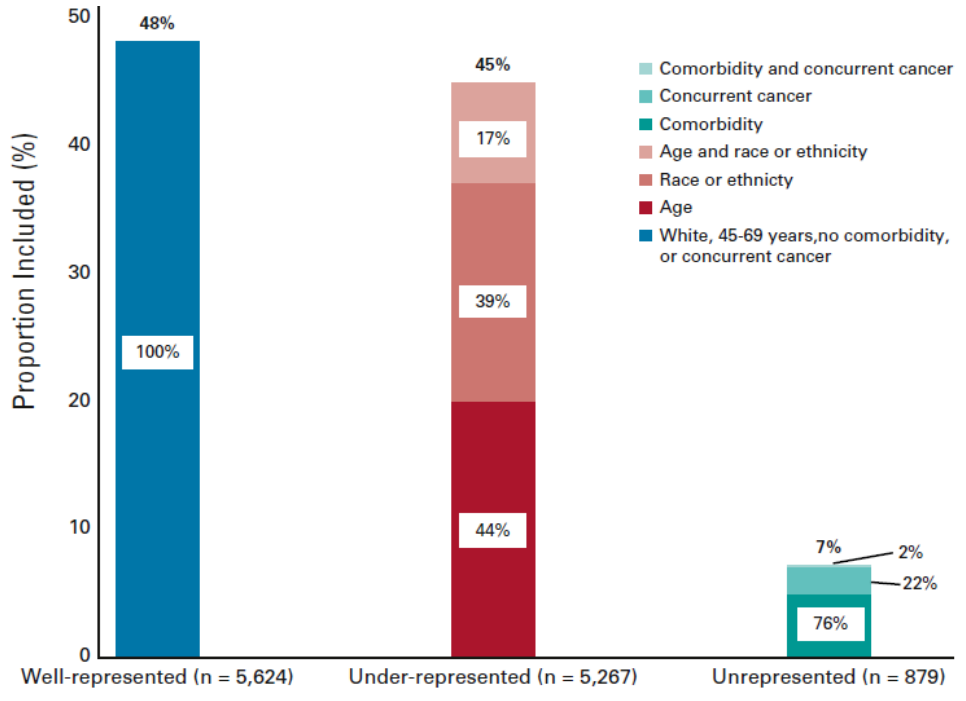


RWE analysis may challenge the magnitude of the efficacy previously shown in RCTs

*

Di Maio, Perrone, Conte; The Oncologist 2020

Survival of eBC in Real World: CancerLinQ Discovery 2005-2015



Uptake and Survival Outcomes Following Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Among Trial-Ineligible Patients With Advanced Solid Cancers

Ravi B. Parikh, MD, MPP; Eun Jeong Min, PhD; E. Paul Wileyto, PhD; Fauzia Riaz, MD; Cary P. Gross, MD; Roger B. Cohen, MD; Rebecca A. Hubbard, PhD; Qi Long, PhD; Ronac Mamtani, MD, MSCE

JAMA Oncol. 2021 Dec 1;7(12):1843-1850.

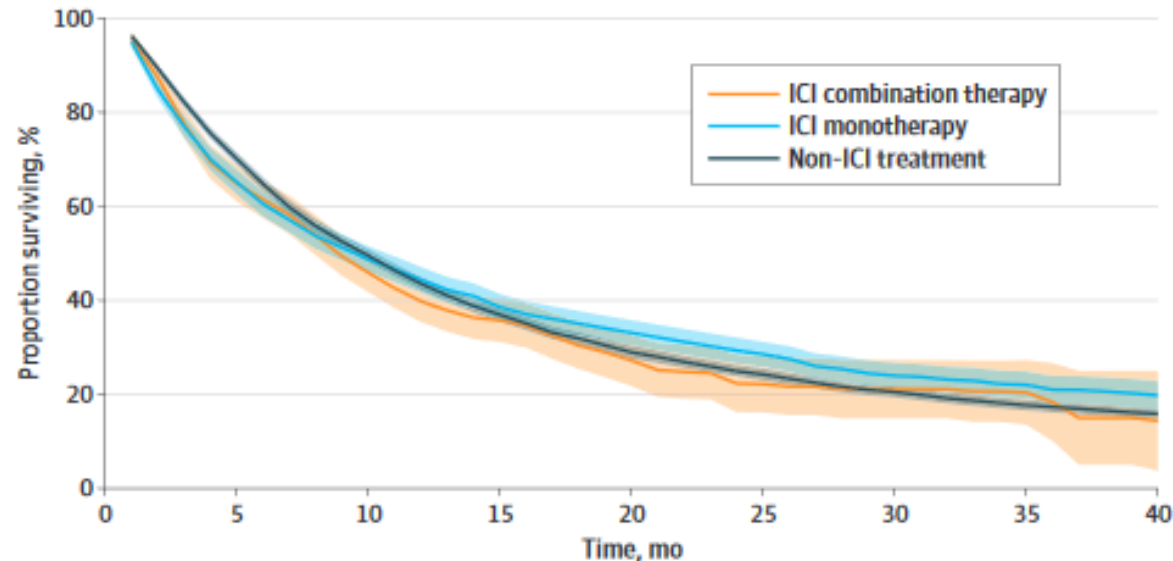
34,131 patients with advanced non oncogene-driven NSCLC, urothelial cell, renal cell or hepatocellular carcinoma

9,318 (27.3%) patients were trial-ineligible

From January 2014 to December 2019, ICI monotherapy increased from 0.1% to 19.4% among trial-eligible patients and from 0% to 39.2% among trial-ineligible patients

Among trial-ineligible patients there was no OS differences between ICI monotherapy, ICI combination therapy or non-ICI therapies

Figure 2. Kaplan-Meier Curves of Overall Survival Among Trial-Ineligible Patients With Advanced Solid Tumors

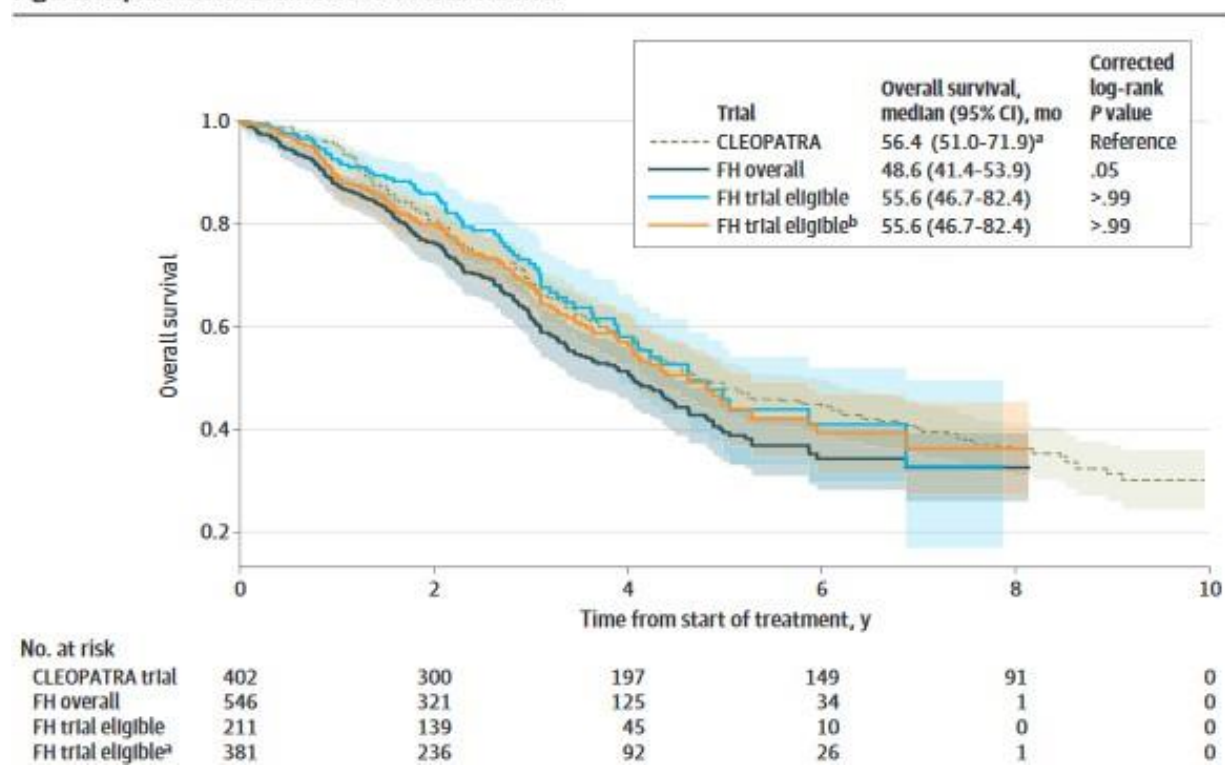


Association of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel Combination Therapy With Overall Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer

Sreeram V. Ramagopalan, PhD; Riccardo Pisoni, PhD; Lokendra Singh Rathore, BTEch; Joshua Ray, MSc; Cormac Sammon, PhD

JAMA Netw Open. 2021 Jan 4;4(1):e2027764.

Figure. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival



SONIA trial design

SONIA

Patients with HR+/HER2- ABC

- Pre- and postmenopausal women
- Measurable or evaluable disease
- (Neo)adjuvant therapy allowed *
- No prior therapy for ABC
- No visceral crisis
- N = 1050

Randomization
(1:1)

Stratified by CDK4/6i,
visceral disease and prior
(neo)adjuvant endocrine
treatment

non-steroidal AI
+ CDK4/6i

Fulvestrant

non-steroidal AI

Fulvestrant +
CDK4/6i

PFS2

Primary endpoint
• PFS after 2 lines (PFS2)

Secondary endpoints
• Quality of life
• Overall survival
• Cost-effectiveness

	1 st L CDK 4/6i N = 524	2 nd L CDK 4/6i N = 526
Median age (range)	64 (24-88)	63 (25-87)
Metastatic site, n (%)		
visceral disease	291 (56)	292 (56)
bone only disease	91 (17)	91 (17)
Type of CDKi, n (%)		
Palbociclib	479 (91)	479 (91)
ribociclib	42 (8)	44 (8)
abemaciclib	3 (1)	3 (1)

	1 st L CDK 4/6i N = 524	2 nd L CDK 4/6i N = 526	
PFS2, mo (primary end point)	31.0	26.8	HR 0.87 (0.74-1.03) p 0.10
PFS1, mo	24.7	16.1	HR 0.59 (0.51-0.69) p p < 0.0001
OS, mo	45.9	53.7	HR 0.98 (0.80-1.20) p 0.83
G_{≥3} Aes N	2782	1620	+ 42% with 1st L
No difference in FACT-B total score between the two arms			
Drug expenditure increased by 200,000\$/patient with 1st LCDK4/6i			

Sonke GS et al, ASCO 2023

FDA Adds Boxed Warning to CAR T-Cell Therapies, but Says Benefits Outweigh Risks of Secondary Cancers

Melissa Suran, PhD, MSJ

JAMA, Feb 2024

- First CAR T-cell therapy approved in 2017
- More than 34,000 patients with hematological neoplasms treated
- 22 cases of secondary T-cell cancers reported within 2 years from CAR-T

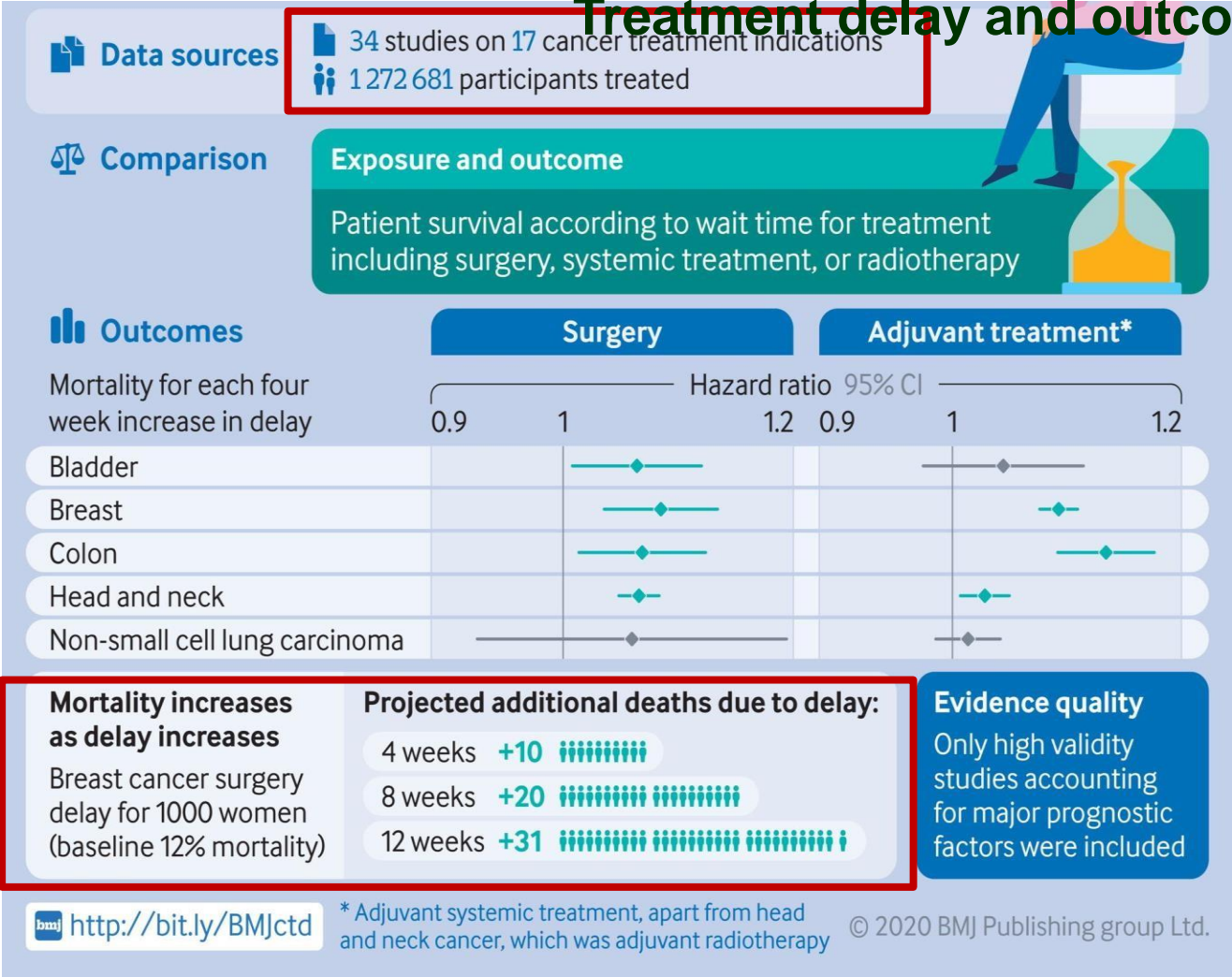
A disproportionate increase in second primary malignant neoplasm reporting was observed among patients with hematologic malignant neoplasms who were treated vs not treated with CAR T-cell therapy (reporting odds ratio [OR] = 2.63. 95% confidence interval [CI] = 2.34–2.95).

Storgard, JAMA Oncol 2024

Clinical Research Revolution: the role of Observational Studies

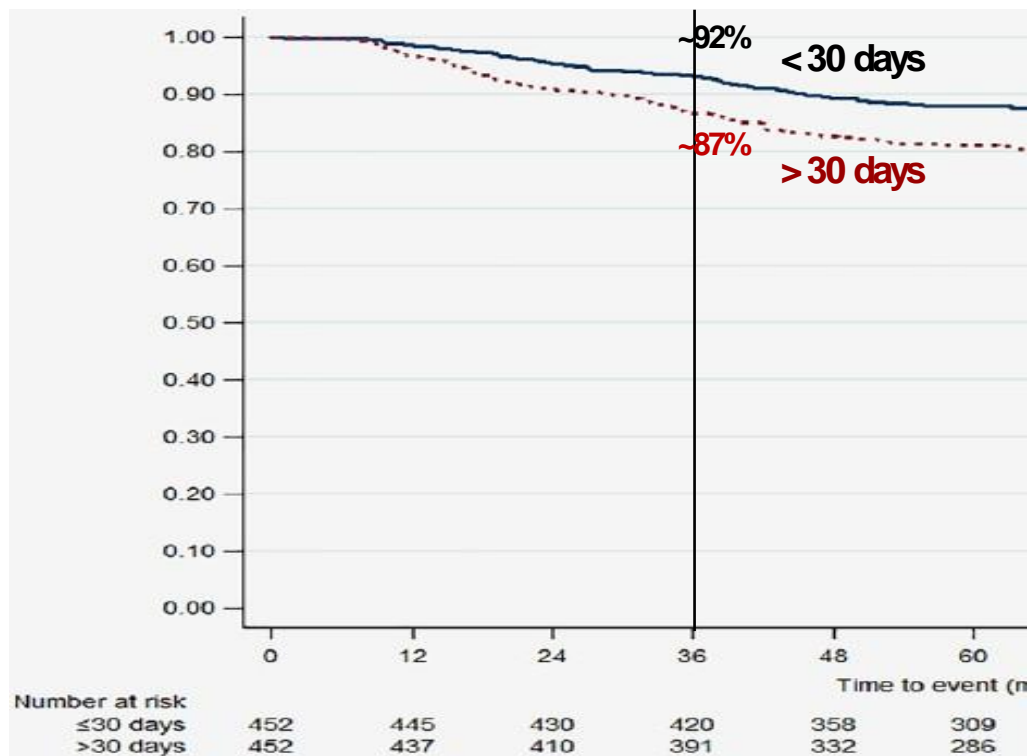
- **Innovation is not always like that and is not value-based**
 - clinical trials do not always translate into clinically meaningful benefit
 - lack of clinical benefit is higher after genomic-driven trials
 - cost of innovation is based on what the market can bear, not on clinical value
- **Evidence-based medicine or Evidence-biased Medicine?**
 - patients not trial-eligible have a worse prognosis
 - clinical benefit of not trial-eligible patients may be inferior to that observed in trials
 - place in therapy of new drugs should not be based only on data from trials
 - rare&long term toxicities are not captured by trials
- RWD to provide RWE

Treatment delay and outcome



Time to adjuvant chemotherapy for eBC and outcome

eTNBC: 3 yrs OS according to time to chemotherapy



Heeg E et al, Int J Cancer 2020

FOCUS ON QUALITY ReCAP

Use of Electronic Administrative Databases to Measure Quality Indicators of Breast Cancer Care: Experience of Five Regional Oncology Networks in Italy

Valentina Guarneri, PhD, MD^{1,2}; Paolo Pronzato, MD^{3,4}; Oscar Bertetto, MD⁵; Fausto Roila, MD⁶; Gianni Amunni, MD^{7,8}; Alberto Bortolami, PharmD^{2,9}; Sandro Tognazzo, MS^{2,9}; Gaia Griguolo, MD^{1,2}; Eva Pagano, MEdcon¹⁰; Fabrizio Stracci, PhD, MD¹¹; Fortunato Bianconi, PhD, MS¹²; Fabrizio Gemmi, MD¹³; Letizia Bachini, MS¹³; Giovannino Ciccone, MS¹⁰; Gabriella Paoli, MEng¹⁴; Laura Paleari, PhD, MS¹⁴; and Pier Franco Conte, MD^{1,2} on behalf of the Periplo Association

Adjuvant therapy within 8 weeks from surgery % of patients					
Veneto	Liguria	Toscana	Piemonte	Umbria	Benchmark
73.7 %	66.7 %	NA	71.8 %	69.9 %	≥ 80%

No data available on breast cancer subtypes

The **VERO** Study:
The **VENeto** and **ROMagna** Breast project

IRST Meldola:
Ilaria Massa, Roberta Maltoni, Valentina Danesi, William Balzi, Andrea Roncadori

AUSL Romagna:
Mattia Altini, Roberto Grilli

Rete Oncologica Veneta:
Pierfranco Conte, Alberto Bortolami, Sandro Tognazzo, Valentina Guarneri

Azienda Zero:
Manuel Zorzi

Evidence Based or Evidence Biased Medicine?

Randomized controlled trials (RCTs)

Prospective Cohort

Retrospective Cohort

**Challenge for Scientific Societies and Independent Research:
RWD as a mandatory step to provide truly patient-oriented recommendations**

Cross Sectional Study

Case Series

These findings raise the idea that overall survival in registration trials should be considered a surrogate for overall survival in the real world, along with other surrogates, such as response rate and progression-free survival

(Mailankody & Prasad, Jama Oncol 2017; 3(7): 889-890)

**National and International Guidelines are largely based on RCTs.
RCTs are in large part conducted for marketing authorization, NOT to provide evidence on the best treatment strategy.**

SOUNDING BOARD

The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence

Rory Collins, F.R.S., Louise Bowman, M.D., F.R.C.P., Martin Landray, Ph.D., F.R.C.P.,
and Richard Peto, F.R.S.

- **Observational studies cannot be trusted when the effect of treatment is moderate.**
- **Replacement of randomized trials with non randomized observational studies is a false solution to a serious problem.**

Targets of RWE

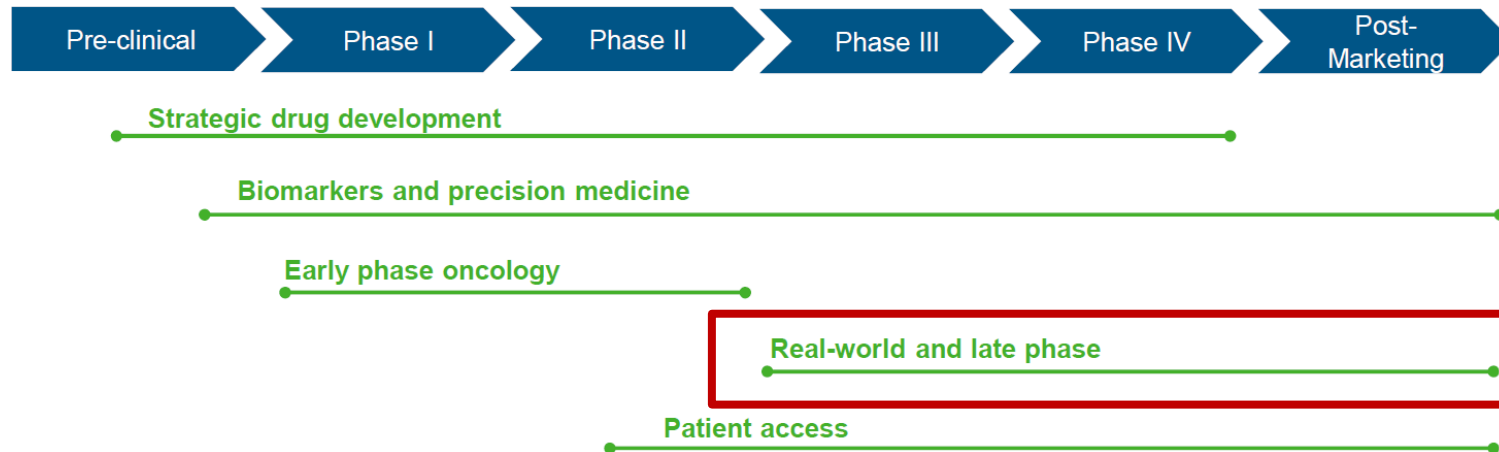
- **Complement/provide data for Regulatory Authorities**
- **Comparative effectiveness** (rare populations, applicability, treatment sequences, rare&long term toxicities)
- **Definition of diagnostic-therapeutic pathways**
- **Budget impact (whole disease model-bundled payments)**
- **Patient-oriented guidelines**

Innovative drugs and clinical research revolution

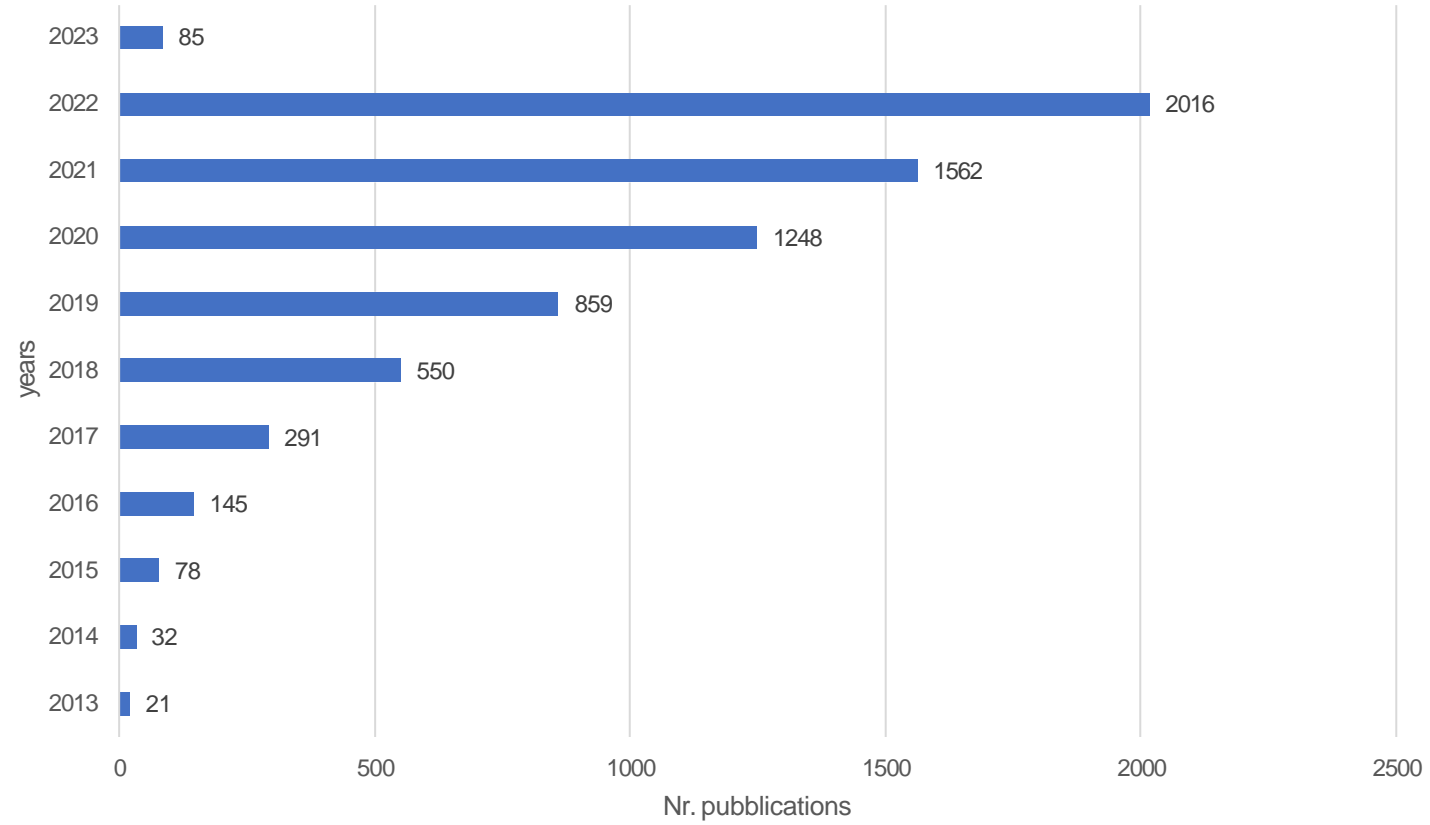
Genomic-driven trials are focused on rare tumors or subgroups with highly unmet needs and can lead to a rapid agnostic approval.

However:

- data acquisition and interpretation can be an issue
- analytical and biological reliability can be an issue
- centralised labs and companion diagnostics are key
- multidisciplinary and multiprofessionalism are mandatory
- external validity is necessary.



Real World Publications - Oncology



Milestones in the FDA's Real-World Evidence Activities



Real-world data (RWD) are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources. Examples of RWD include data derived from electronic health records, medical claims data, data from product or disease registries, and data gathered from other sources (such as digital health technologies) that can inform on health status.

Real-world evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits or risks of a medical product derived from analysis of RWD.



<https://www.evidencebaseonline.com/>

2016



21st Century Cures Act

Intended to promote more rapid development of drugs and biologics, this act also enhances the US FDA's ability to modernize clinical trial designs, including the use of RWE.

2018



Framework for FDA's Real-World Evidence Program

Created in response to the 21st Century Cures Act, the framework provides guidance on how the FDA will evaluate the use of RWE to support regulatory decisions.

September 2021



GUIDANCE:

Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products

October 2021



GUIDANCE:

Data Standards for Drug and Biological Product Submissions Containing Real-World Data

2022



PDUFA VII

The sixth reauthorization of the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) incorporated as part of the FDA User Fee Reauthorization Act of 2022.

October 2022



Advancing Real-World Evidence Program

Fulfills an FDA commitment under PDUFA VII. This seeks to improve the quality and acceptability of RWE-based approaches in support of new intended labeling claims, including approval of new indications of approved medical products or to satisfy post-approval study requirements.

November 2021



GUIDANCE:

Submitting Documents Utilizing Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics

February 2023



GUIDANCE:

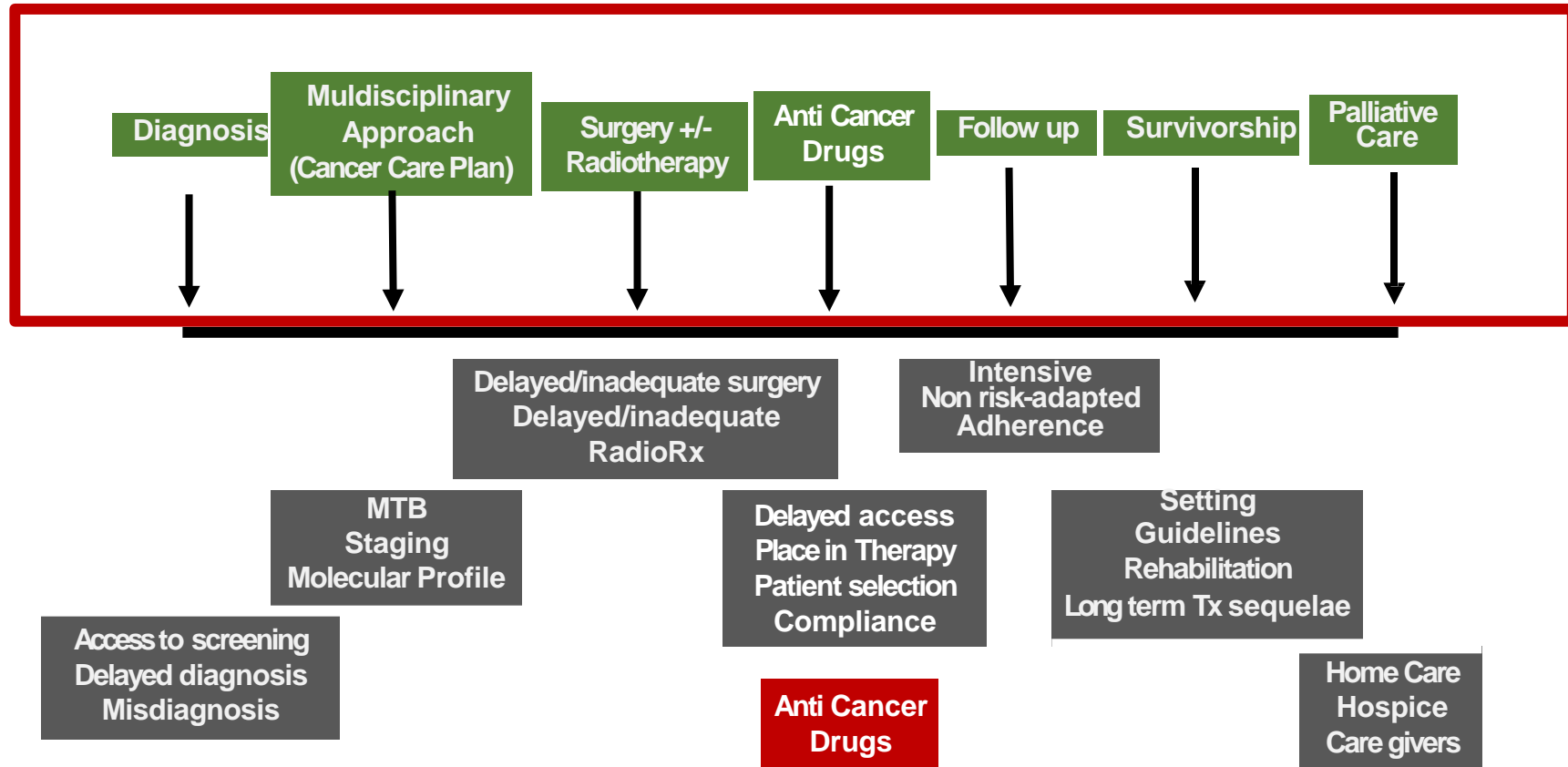
Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products

RWE must be based on good quality Real World Data

BARRIERSto good quality Real World Data

- Access to regional/national Data Bases (institutional data bases are NOT enough!)
- Data Availability (i.e. molecular characteristics/mutational profiles)
- Set of Data (i.e. proportion of patients; TTF, emergency room access, attrition rate)
- Quality of Data (EMR, source of data and data verification)
- Data interpretation (comparative effectiveness)
- Funding

Patients' Journey in Oncology



Data

Identificazione dei casi

Casi di tumore al polmone NSCLC
incidenti nel 2017



Fonti dei dati per il calcolo degli indicatori

Flussi amministrativi

SDO, SPS, Registro mortalità,
farmaceutica, Hospice, Assistenza
protesica, PS, Device, Assistenza
domiciliare

Flusso di anatomia patologica
referti istologici, referti citologici

RTV - Registro Polmone
archivi di registro, collegamenti SIL
delle ASL, cartelle cliniche

Data links and interpretation:

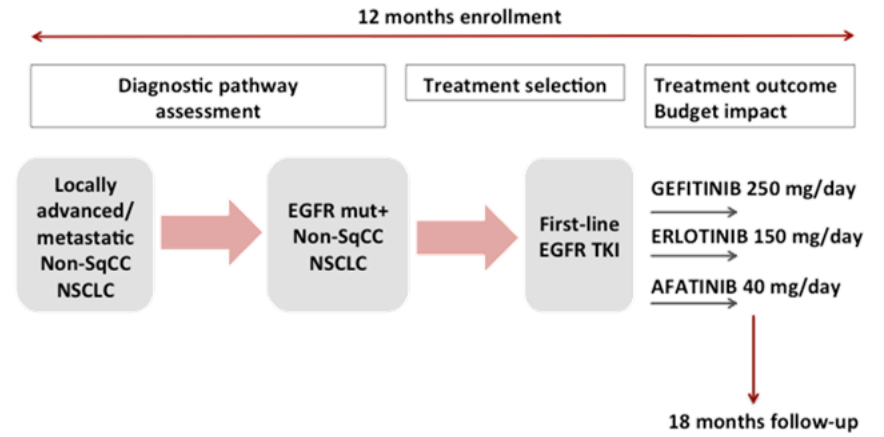
a multidisciplinary team including physicians, pathologists, pharmacists and epidemiologists

From Diagnostic-Therapeutic Pathways to Real-World Data: A Multicenter Prospective Study on Upfront Treatment for EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (MOST Study)

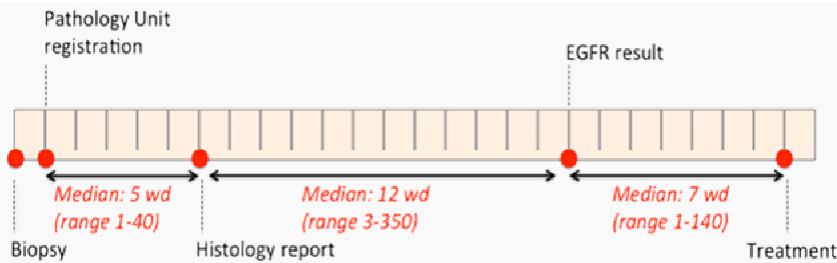
GIULIA PASELLO,^a GIOVANNI VICARIO,^b FABLE ZUCCOVIC,^c FRANCESCO ONIGA,^d STEFANIA GORI,^e FRANCESCO ROSETTI,^f ANDREA BONETTI,^g ADOLFO FAVARETTO,^h SILVIA TOSO,ⁱ ROBERTA REDELOTTI,^j ANTONIO SANTO,^k DANIELE BERNARDI,^l PETROS GIOVANIS,^m CRISTINA OLJANI,ⁿ LORENZO CALVETTI,^o CARLO GATTI,^p GIOVANNI PALAZZOLO,^q ELGA BARBETTA,^r ALBERTO BORTOLAMI,^a LAURA BONANNO,^a MARCO BASSO,^b JESSICA MENIS,^{a,r} DONATELLA DA CORTE,^c STEFANO FREGA,^a VALENTINO GUARNERI,^{a,r} PIERFRANCO CONTE,^{a,r} ON BEHALF OF VENETO ONCOLOGY NETWORK

The Oncologist 2019)

Practice-Changing Article



Results: diagnostic pathway (benchmark 10 wd)



DRUG	MOST treatment interruption %	Pivotal trials treatment interruption %	MOST mTTF (mo.)	Pivotal trials mPFS (mo.)	MOST BI €	Pivotal rials BI €	BI Gap €
Gefitinib	9	14	14.6	9.5	2,000,949	1,234,754	+ 773,195
Erlotinib	NA	NA	22.9	9.7	735,013	291,991	+ 443,021
Afatinib	18	34	15.3	11.0	495,638	286,811	+ 208,827
TOTAL			15.3		3,238,602		+ 1,425,044



ORIGINAL ARTICLE

Estimated direct costs of non-small cell lung cancer by stage at diagnosis and disease management phase: A whole-disease model


Alessandra Buja¹ , Michele Rivera¹, Anna De Polo¹, Eugenio di Brino⁶, Marco Marchetti⁶, Manuela Scioni², Giulia Pasello⁴, Alberto Bortolami⁷, Vincenzo Rebba³, Marco Schiavon¹, Fiorella Calabrese¹, Giovanni Mandoliti⁵, Vincenzo Baldo¹ & PierFranco Conte^{4,8}

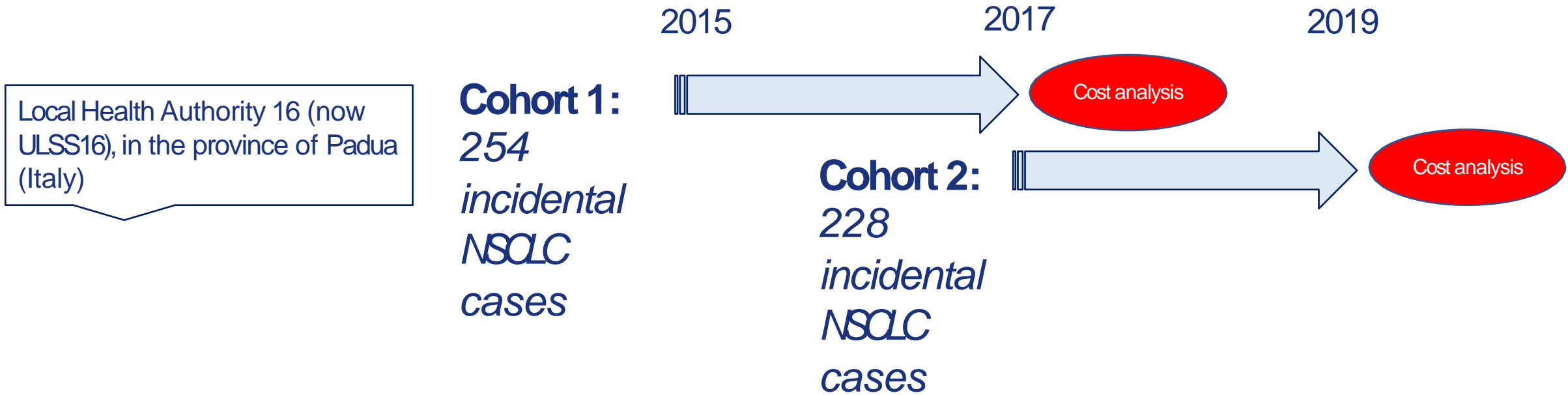
Table 3 Estimates of average (and confidence interval) per-patient costs of care for NSCLC by disease stage (€) during the first year after diagnosis

	Average total costs	Cost ratio vs. stage I
Stage I	16 291 (95% CI: 15 284–17 505)	1
Stage II	19 530 (95% CI: 18 263–21 091)	1.19
Stage III	21 938 (95% CI: 20 271–25 252)	1.34
Stage IV	22 175 (95% CI: 22 127–22 190)	1.36
Pancoast	28 711 (95% CI: 27 711–29 890)	1.79
TOTAL	21 328 (95% CI: -20 897–22 322)	

Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Cost Consequence Analysis

Alessandra Buja, MD, PhD¹; Giulia Pasello, MD²; Giuseppe De Luca, MD¹; Alberto Bortolami, PharmD³; Manuel Zorzi, MD⁴; Federico Rea, MD¹; Carlo Pinato, MStat³; Antonella Dal Cin, BS⁴; Anna De Polo, MD¹; Marco Schiavon, MD¹; Andrea Zuin, MD¹; Marco Marchetti, MD⁴; Giovanna Scroccaro, PharmD⁵; Vincenzo Baldo, MD¹; Massimo Rugge, MD⁴; Valentina Guarneri, MD, PhD^{2,6}; and PierFranco Conte, MD^{2,6}; on behalf of Rete Oncologica Veneta

Buja A et al, JCOOP2021



Cost analysis, sources:

Outpatient database (medical acts and procedures at outpatient facilities under NHS funding valued at the rate reported in Nomenclature Tariffario delle Prestazioni Ambulatoriali); hospital admissions database (DRG of each admission valued at the Nomenclature Tariffario delle Prestazioni Ospedaliere); pharmaceutical distribution database and hospital prescribed drugs database; emergency room admissions database; medical devices database; hospice admission costs (multiplying a regional daily rate by the number of days spent in the hospice)

Non-Small Cell Lung Cancer: mean per-patient total cost and overall survival two years after diagnosis

2015					2017					Difference in mean cost (2017-2015)	Difference in survival (2017-2015)	Log-rank test P-value
Disease stage at diagnosis	N°	Survival at two years (N° deaths)	Mean total cost at two years	Average cost ratio compared to Stage I	N°	Survival at two years (N° deaths)	Mean total cost at two years	Average cost ratio compared to Stage I				
I	24 (9,45 %)	100% (0)	23.642,61 €	1	17 (7,46 %)	100% (0)	28.799,27 €	1,00	+5.156,66 €	0,00%	-	
II	13 (5,12 %)	84,62% (2)	27.783,24 €	1,26	12 (5,26 %)	83,33% (2)	34.244,51 €	1,19	+6.461,27 €	-1,29%	0,999	
III	43 (16,93 %)	37,21% (27)	41.187,41 €	1,71	41 (17,98 %)	46,34% (22)	48.229,86 €	1,67	+7.042,45 €	+9,13%	0,653	
IV	118 (46,46 %)	5,93% (111)	39.389,07 €	1,68	133 (58,33 %)	14,29% (114)	49.621,96 €	1,72	+10.232,89 €	+8,36%	0,276	
ND	56 (22,05 %)	14,29% (48)	25.696,11 €	1,01	25 (10,96 %)	20% (20)	31.748,13 €	1,10	+6.052,02 €	+5,71%	0,835	
TOTALE	254 (100 %)	25,98% (188)	30.116,76 €	1,32	228 (100 %)	30,7% (158)	40.098,95 €	1,39	+9.982,19 €	+4,72%	0,594	

- Total costs adjusted for age, stage at diagnosis, sex, cohort, at 2 yrs after cancer diagnosis
- significant **increase in the average costs** of patients in the 2017 cohort
- significant **decrease** in the average cost of **hospice care**
- significant an **increase** in the average cost of **drugs**
- **significant improvement in 2-years survival**

Periplo Foundation Outcome- COsts-CANcer Programme

OCOCA Lung

(evaluation of impact of the introduction of the clinical pathway
on health outcome, costs and quality of care in NSCLC patients) – PI V Guarneri



Registro
Tumori
Veneto



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Studio osservazionale di coorte che prevede la raccolta di tutti i casi di NSCLC diagnosticati in Regione Veneto in tre anni differenti (2017,2019,2021) per valutare:

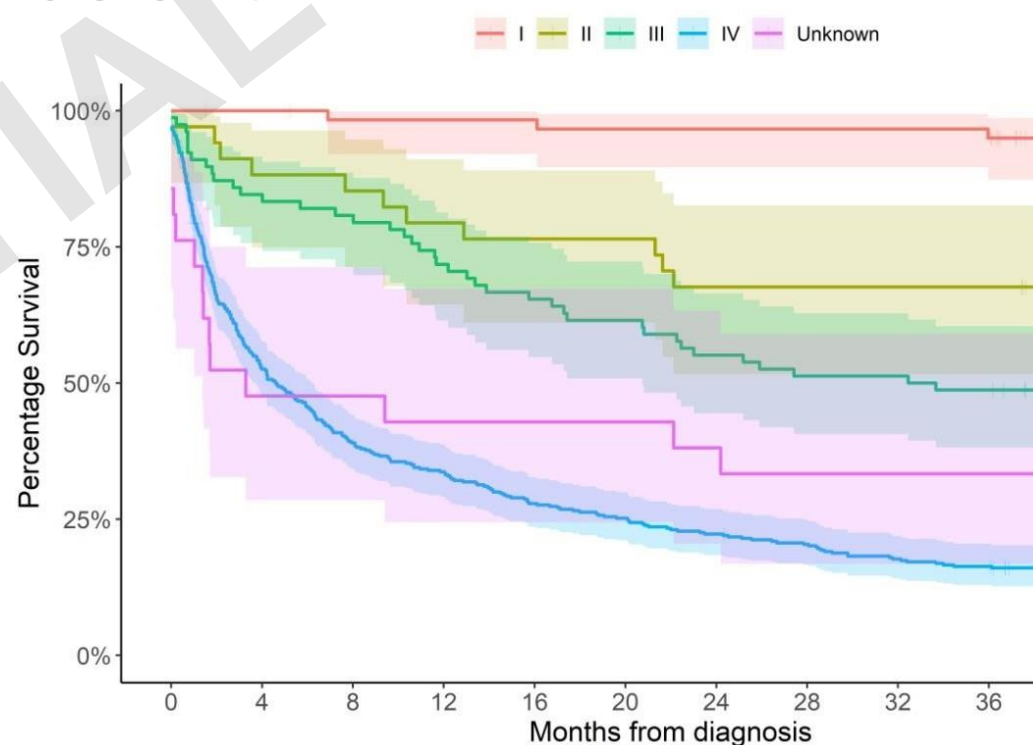
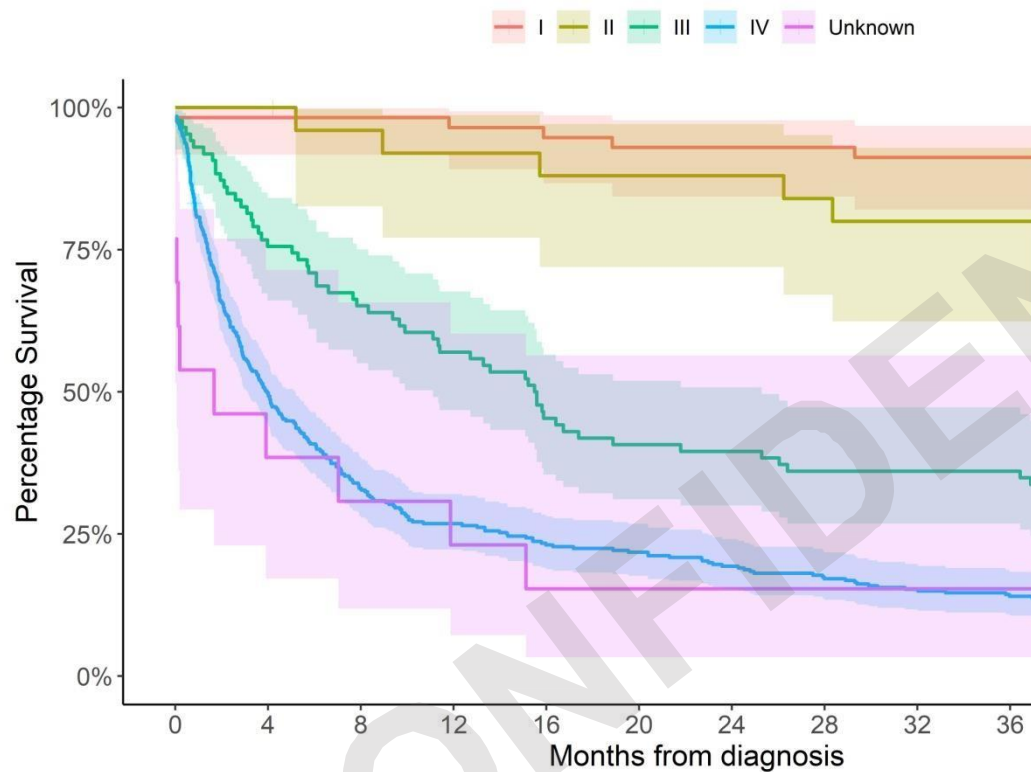
- 1) **Qualità delle cure**
- 2) **Costi della presa in carico globale**
- 3) **Esiti in termini di sopravvivenza globale**

OCUCA- Lung

Confronto sopravvivenza per tumore al

2017 *non* tra coorti

2019



A Buja&P Conte, unpublished

Clinical Research Revolution: the role of Observational Studies

- **Innovation is not always like that and is not value-based**
 - clinical trials do not always translate into clinically meaningful benefit
 - lack of clinical benefit is higher after genomic-driven trials
 - cost of innovation is based on what the market can bear, not on clinical value
- **Evidence-based medicine or Evidence-biased Medicine?**
 - patients not trial-eligible have a worse prognosis
 - clinical benefit of not trial-eligible patients may be inferior to that observed in trials
 - place in therapy of new drugs should not be based only on data from trials
 - rare&long term toxicities are not captured by trials
- **RWD to provide RWE**
 - RWD can complement data from trials
 - Observational studies to estimate the impact of innovation on diagnostic-therapeutic pathways
 - RWD provide a more precise budget impact of new drugs
 - RWD may allow to calculate the costs of taking in charge patients with chronic diseases



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Studi trasversali:
punti di forza/debolezza,
metodologie di pianificazione,
qualità metodologica,
conduzione e analisi

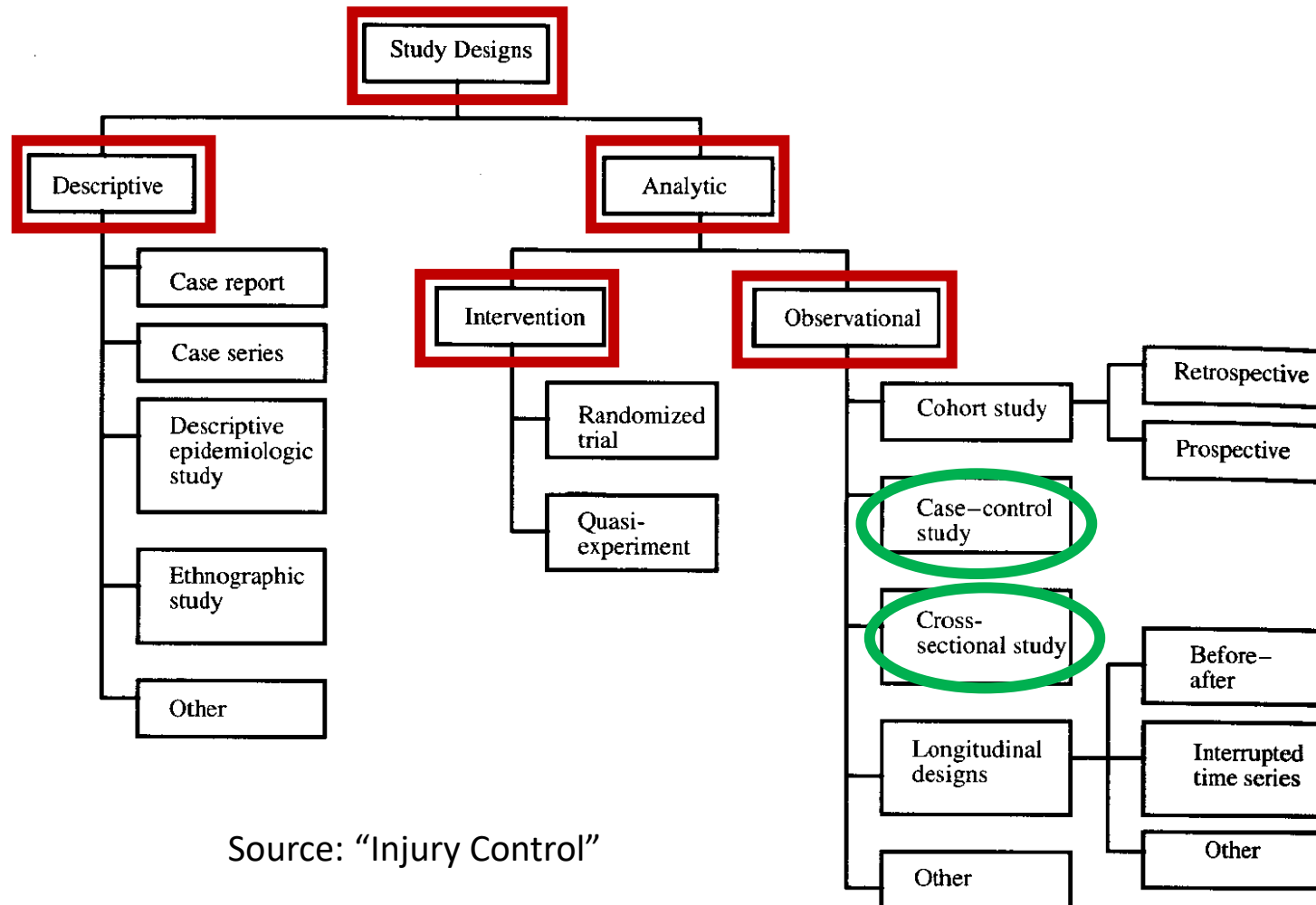
(S. Gallus)

EPIDEMIOLOGIA - DEFINIZIONE

La parola “**epidemiologia**” deriva dalle parole greche **epi**, che significa “sul”, **demos**, che significa “popolo”, e **logos**, che significa “studio” (CDC, 2012). Significa pertanto «**studio sulla popolazione**»

«**L'epidemiologia** è la branca della medicina che si occupa della **frequenza, distribuzione, cause, sviluppo e progresso** di vari stati o eventi relativi alla salute (comprese le **malattie**) nella popolazione»

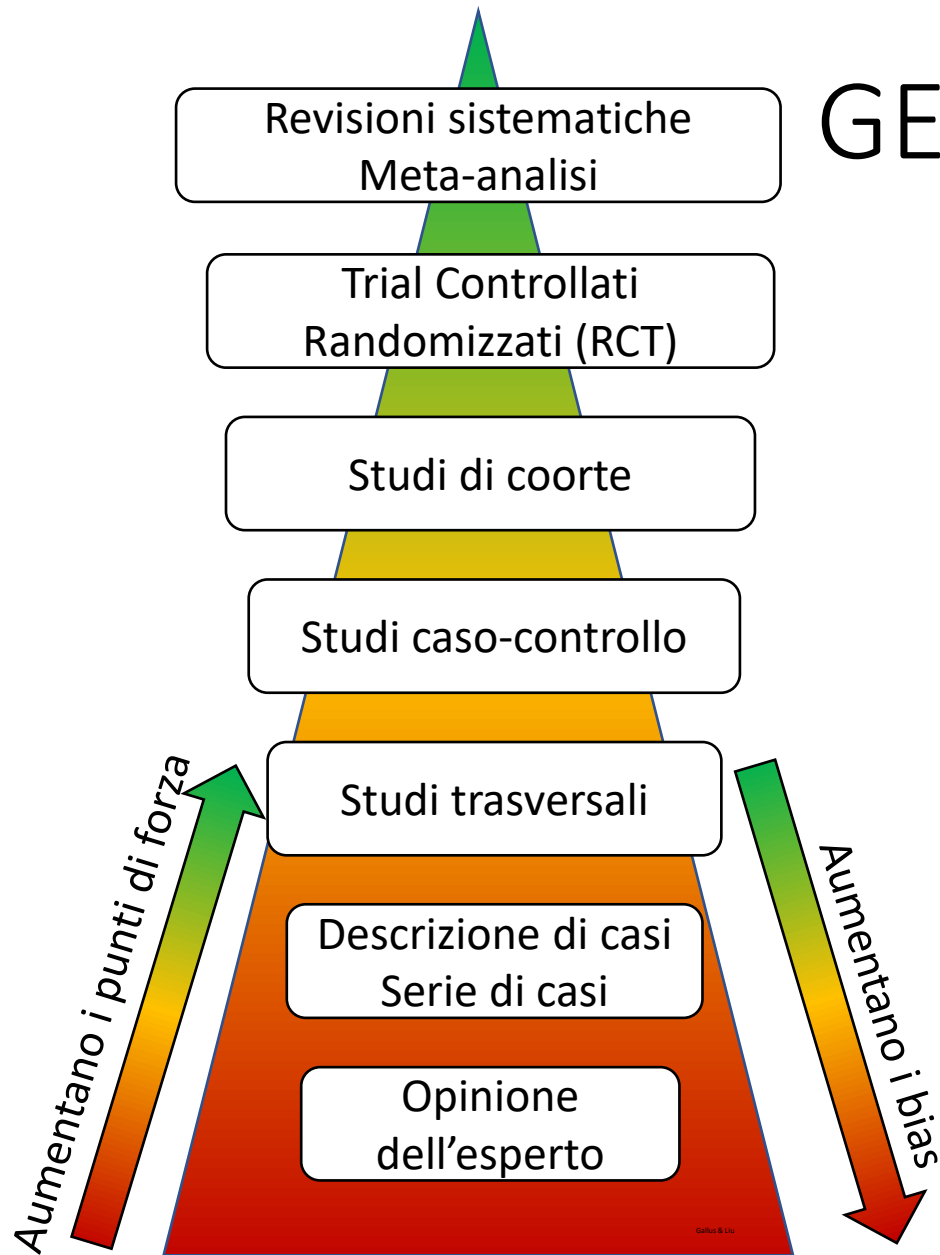
CLASSIFICAZIONE DEGLI STUDI EPIDEMIOLOGICI



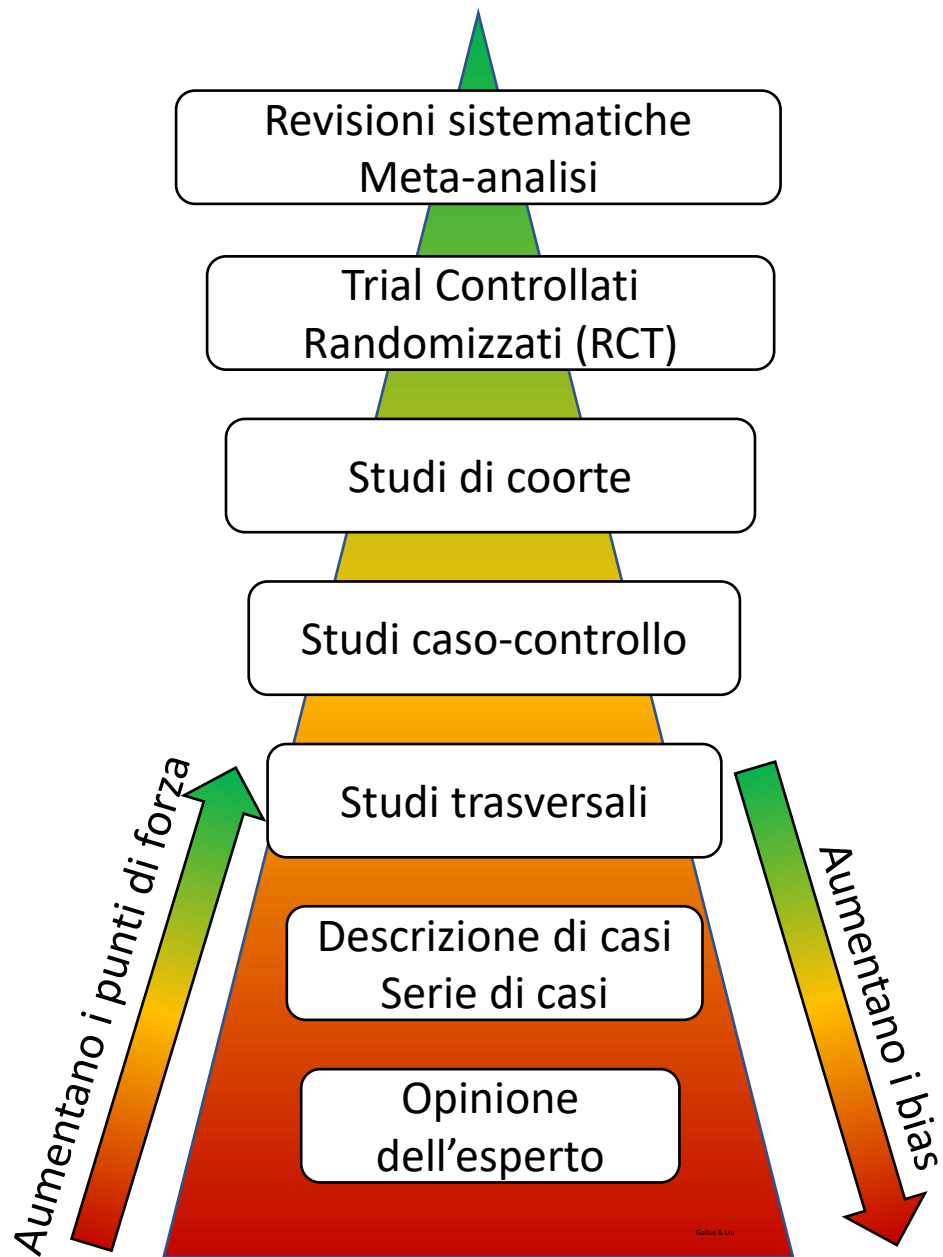
Source: "Injury Control"

I disegni di studio sono tanti perché sono tanti gli obiettivi dell'epidemiologia: «... frequenza, distribuzione, cause, sviluppo e progresso di [...] malattie»

GERARCHIA DEI DISEGNI DI STUDIO



- Oltre a quantificare la **frequenza** di un fenomeno di salute, gli **studi epidemiologici** hanno l'obiettivo di valutare **il nesso causale** tra l'esposizione a un **fattore di rischio** o **trattamento** e l'occorrenza di una malattia
- Il processo per determinare se una relazione tra due fenomeni è di tipo causale, ovvero se una variazione di un fenomeno causa la variazione dell'altro si definisce «**inferenza causale**»
- Esiste **una gerarchia** dei disegni di studio in termini dell'evidenza di fare inferenza causale



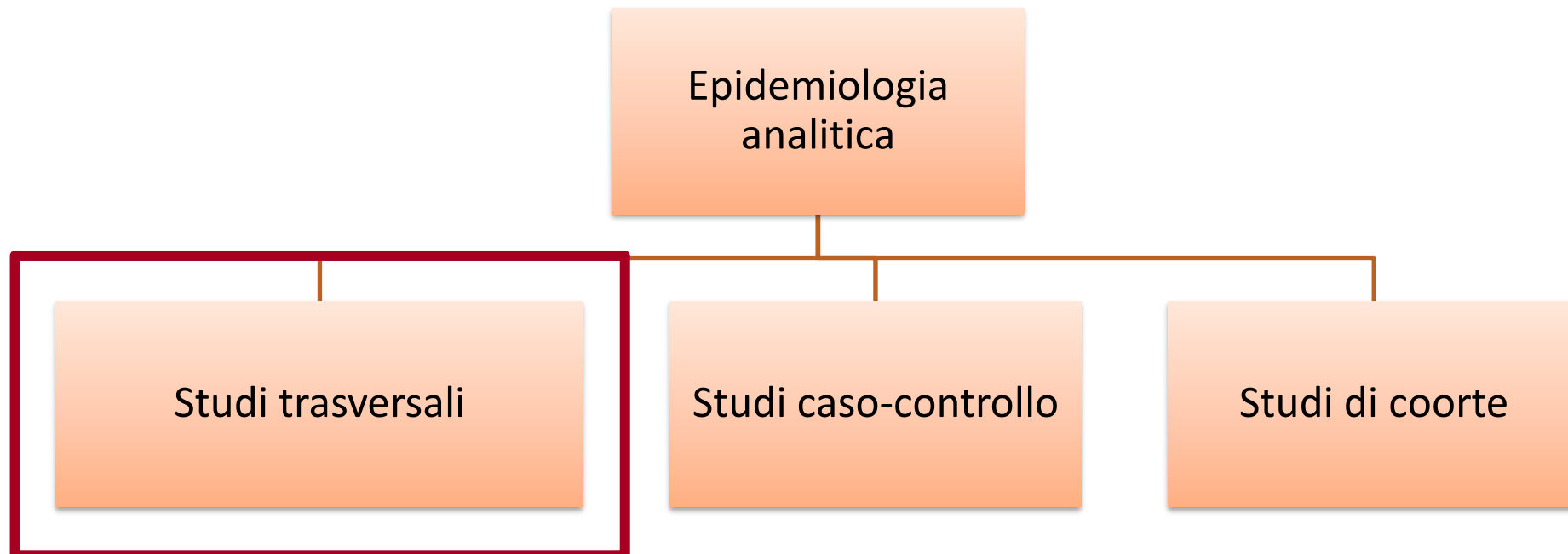
VOI COME FARESTE?

Vogliamo valutare **la relazione** tra una **esposizione** (a un fattore di rischio o trattamento) e una determinata **conseguenza** (**evento o outcome**: insorgenza di malattia o morte)

Voi che studio fareste?

STUDI ANALITICI

L'epidemiologia analitica si propone di **verificare la presenza di associazioni tra un'esposizione** (fattore di rischio o protezione) **e un evento outcome** (malattia)



STUDI TRASVERSALI

Definizione

STUDI TRASVERSALI

- Gli studi trasversali (o *cross-sectional* o *surveys*) esaminano una **popolazione definita** (o più spesso un suo campione) **in un preciso istante temporale**, in cui si rileva la presenza di uno o più eventi, quali ad esempio lo stato di malattia, l'esposizione ad un particolare fattore di rischio
- Possono essere considerati come una «fotografia» istantanea di un gruppo di individui.
- **Variante:** censimenti

RELAZIONE DEGLI STUDI ANALITICI COL TEMPO



STUDI TRASVERSALI: FINALITÀ

Possono avere finalità solo descrittive o anche analitiche e possono consentire di stimare, in una popolazione

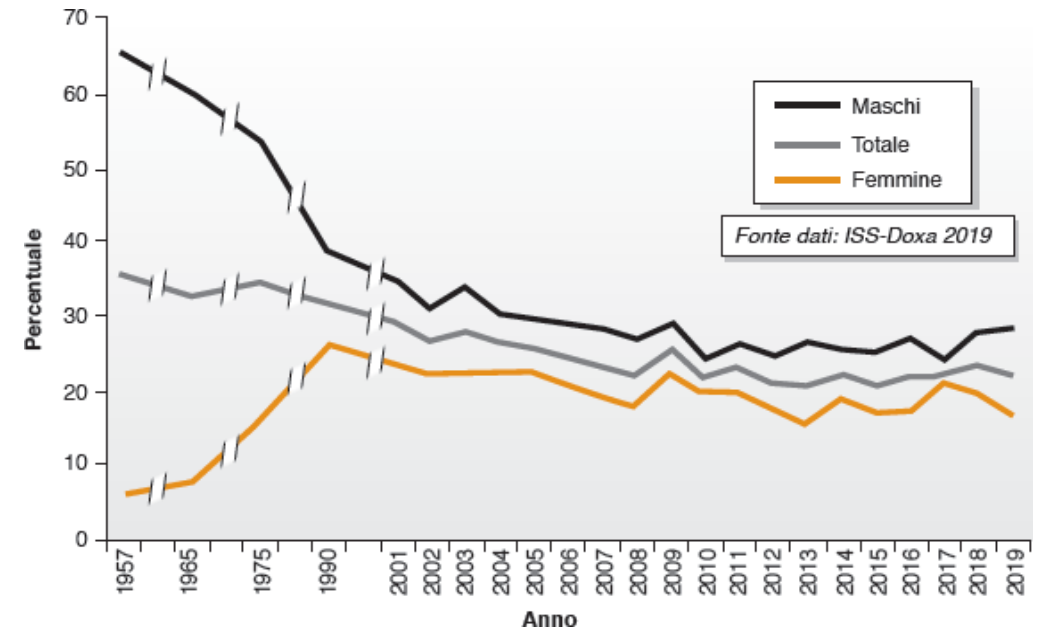
- la **prevalenza** di un fenomeno (malattia o fattore di rischio)
- le **associazioni** fra fattori di **esposizione** e condizioni di salute o di malattia (**outcome**) tramite

STUDI TRASVERSALI: QUANDO USARLI?

- Le indagini trasversali trovano impiego soprattutto per studiare la distribuzione di **condizioni frequenti, di lunga durata, a bassa letalità**
- **Adatti** a studiare la **prevalenza delle malattie croniche**
- **Adatti** a **monitorare gli stili di vita** (tabacco, alcol, obesità, QoL)
- **Non adatti** a studiare le **malattie infettive**, soprattutto a ricorrenza epidemica come l'influenza

STUDI TRASVERSALI RIPETUTI

Se ripetute nel tempo con le medesime modalità, le indagini trasversali consentono di confrontare la prevalenza di determinati fenomeni **in momenti diversi** e, quindi, di valutare l'andamento temporale degli stessi.



Prevalenza del fumo di tabacco in Italia dalle indagini DOXA, dal 1957 al 2019 (fonte dati: ISS-DOXA 2019).

STUDI TRASVERSALI

Metodi

DEFINIZIONE DELLA POPOLAZIONE: RAPPRESENTATIVITÀ

- Idealmente, il modo migliore per stimare la prevalenza di una condizione di salute o l'esposizione a una determinata malattia in una popolazione sarebbe quello di acquisire e registrare sistematicamente le informazioni di tutti i membri di tale popolazione (censimento).
- In realtà, raramente il tempo e/o i finanziamenti sono sufficienti per raccogliere i dati di tutti i membri di una popolazione. Pertanto, è necessario trovare un campione piccolo ma scelto con cura che possa essere utilizzato per rappresentare la popolazione.
- A volte siamo interessati solo a un sottogruppo specifico (per esempio, solo uomini, giovani o anziani) della popolazione. Si può quindi decidere di prendere in considerazione un campione (rappresentativo) di un sottoinsieme della popolazione

METODI DI CAMPIONAMENTO

Esistono diverse metodologie di campionamento, che possono essere raggruppate in due categorie principali:

- **Campionamento probabilistico:** si tratta di un campione all'interno del quale ogni unità della popolazione ha una determinata possibilità di essere selezionata nel campione

Il campionamento probabilistico comprende: Campionamento casuale semplice, campionamento stratificato e campionamento a più stadi

- **Campione non probabilistico:** si tratta di un campione in cui alcuni elementi della popolazione non hanno alcuna possibilità di essere selezionati, o in cui la probabilità di selezione non può essere determinata con precisione.

I metodi di campionamento non probabilistico includono il campionamento per convenienza e il campionamento per quote

MODALITÀ DI RACCOLTA DATI

- Uno studio trasversale può essere condotto usando diverse modalità di raccolta dati (con o senza l'utilizzo di intervistatori):
 - CATI (Computer Assisted Telephone Interview)
 - PAPI (Paper and Pen Interview)
 - CAPI (Computer Assisted Personal Interview)
 - CASI (Computer Assisted Self Interview)
 - CAWI (Computer Assisted Web Interview)
 - Mixed mode (or multimode) survey
 - Online panel
- Ogni modalità ha i suoi limiti e punti di forza. Il tasso di risposta e la copertura variano in funzione della modalità di raccolta dati. I costi possono variare molto

STRUMENTO DI INDAGINE VALIDITÀ E RIPRODUCIBILITÀ

- Il **disegno del questionario** è **estremamente importante**. Molte indagini si concentrano su obiettivi simili, eppure utilizzano questionari completamente diversi. Questo spesso impedisce ai ricercatori di confrontare i risultati di diversi studi
- Nuovi questionari dovrebbero essere testati per la **riproducibilità e la validità**, al fine di garantire che catturino accuratamente ciò che intendono misurare
- La formulazione delle domande è fondamentale e dovrebbe prendere in considerazione l'adeguatezza del contenuto e il livello di sofisticazione del linguaggio

STRUMENTO DI INDAGINE TRADUZIONE DA ALTRE LINGUE

- La **traduzione di un questionario** è **indispensabile** se uno strumento non è disponibile nella lingua richiesta
- La traduzione non è un lavoro meccanico e non dovrebbe essere implementata parola per parola in tutte le lingue. È importante comprendere le interrelazioni tra una lingua specifica (o la scelta delle parole) e il suo contesto locale, problemi specifici e significati culturali
- La **traduzione inversa** è preziosa per valutare la qualità della traduzione. La lingua di partenza viene tradotta in un'altra lingua e poi ritradotta nella lingua di partenza originale da un altro traduttore, che non è stato esposto alla versione originale

STUDI TRASVERSALI

Misure considerate

MISURE USATE

Grazie allo studio trasversale possiamo stimare:

- la **prevalenza** di un fenomeno (malattia o fattore di rischio) [MISURA DI FREQUENZA - PREVALENZA]
- le **associazioni** fra fattori di **esposizione** e condizioni di salute o di malattia (**outcome**) [MISURA DI ASSOCIAZIONE – ODDS RATIO O PREVALENCE RATIO]

MISURA DI FREQUENZA - PREVALENZA

- I casi di malattia presenti in un determinato istante in una popolazione, indipendentemente da quando sono insorti, sono definiti **casi prevalenti**
- La **prevalenza** è una **proporzione** che esprime **il numero di eventi rilevati** (malattie, fattori di rischio, ecc.) **sul totale dei soggetti** esaminati

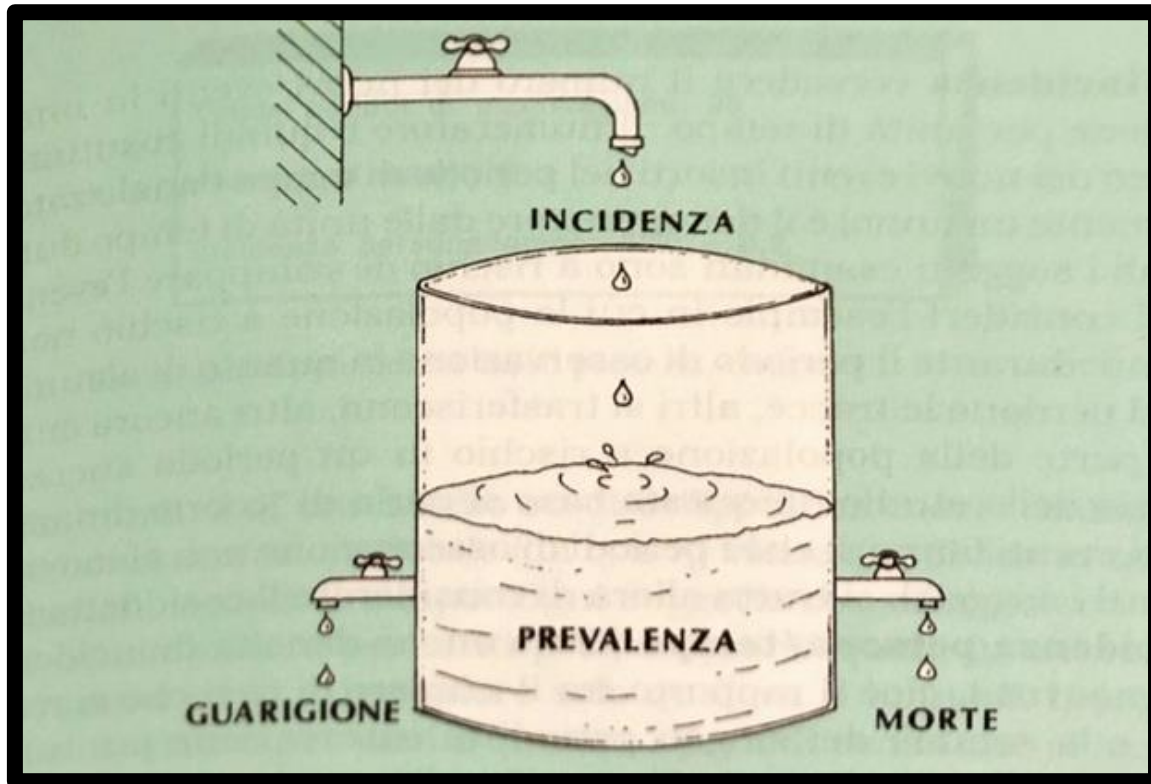
$$\text{Prevalenza} = \frac{\text{n° soggetti con la malattia al tempo t}}{\text{n° totale soggetti in studio al tempo t}}$$

malati + sani

- Essendo una proporzione, **varia tra 0 e 1** (ovvero tra 0% e 100%)

MISURA DI FREQUENZA - PREVALENZA

La prevalenza rende l'idea di **quanto è presente** una malattia nella popolazione



Il numero di casi prevalenti dipende:

- da **quante persone si ammalano** (casi incidenti)
- da **quanto tempo i casi**, una volta insorti, **rimangono nello stato di malattia** o vi escono per effetto delle guarigione o del decesso

MISURA DI ASSOCIAZIONE

ODDS RATIO (o PREVALENCE RATIO)

Le **misure di associazione** sono numeri adimensionali che permettono di **confrontare la frequenza dell'evento di interesse** (malattia) in gruppi con differenti caratteristiche (ad es. **esposti rispetto ai non esposti** ad un determinato fattore)

Negli studi trasversali come misure di associazione si usano gli **Odds Ratio (OR;** o i Prevalence Ratio) con i corrispondenti **intervalli di confidenza (IC) al 95%** per gli **esposti rispetto ai non esposti** di un certo evento (outcome)

MISURA DI ASSOCIAZIONE

OR e IC al 95% - INTERPRETAZIONE

Ottingo gli **OR** con i corrispondenti **IC al 95%** per gli **esposti rispetto ai non esposti** (ai non esposti fisso l'OR a 1) di un certo evento (outcome)

Interpretazione

Fissato l'OR per i non esposti a 1, se OR negli esposti e IC al 95%

Tutto inferiore a 1 → associazione inversa stat. signif, $p < 0.05$ (protezione)

Contengono 1 → no associazione

Tutto superiore a 1 → associazione diretta stat. signif, $p < 0.05$ (rischio)

STUDI TRASVERSALI

Esempio

STUDIO TRASVERSALE - ESEMPIO

Neuro
epidemiology

Original Paper

Neuroepidemiology 2015;45:12–19
DOI: 10.1159/000431376

Prevalence and Determinants of Tinnitus in the Italian Adult Population

Silvano Gallus^a Alessandra Lugo^b Werner Garavello^c Cristina Bosetti^a
Eugenio Santoro^a Paolo Colombo^d Paola Perin^e Carlo La Vecchia^b
Berthold Langguth^f

Background: Limited, outdated, and poor quality data are available on the prevalence of tinnitus, particularly in Italy.

Methods: A face-to-face survey was conducted in 2014 on 2,952 individuals, who represented the Italian population aged 18 or more (50.6 million). Any tinnitus was defined as the presence of ringing or buzzing in the ears lasting for at least 5 min in the previous 12 months.

Results: Any tinnitus was reported by 6.2% of Italian adults, chronic tinnitus (i.e. for more than 3 months) by 4.8%, and severe tinnitus (i.e. which constitutes a big or very big problem) by 1.2%. The corresponding estimates for the population aged ≥ 45 years were 8.7, 7.4 and 2.0%, respectively. Multivariable analysis on population aged ≥ 45 years revealed that old age (odds ratio (OR) = 4.49 for ≥ 75 vs. 45–54 years) and obesity (OR = 2.14 compared to normal weight) were directly related to any tinnitus, and high monthly family income (OR = 0.50) and moderate alcohol consumption (OR = 0.59 for < 7 drinks/week vs. non-drinking) were inversely related. **Conclusions:** This is the first study on tinnitus prevalence among the gen-

PREVALENCE OF TINNITUS IN ITALY

METODI

- **Survey coordinators:** Italian NHI, IRFMN
- **Fieldwork:** DOXA
- **Year:** 2014
- **Sample population:** sample **representative** of the general adult Italian population (aged 18 years or more; 50.6 million)
- **Data collection mode:** Computer-assisted personal interview (CAPI)
- **Sampling method:** multi-stage random sampling (3 stages)
- **Sample size:** 2952 adults.
- **Ethical issues:** No approval by an ethics committee was required for observational cross-sectional studies based on anonymous data in Italy; verbal consent was obtained.

PREVALENCE OF TINNITUS IN ITALY

QUESTIONARIO

- Presence of tinnitus (to all): “In the past 12 months, have you been bothered by ringing or buzzing in your ears or head that lasted for 5 minutes or more?”
 - No
 - Yes

→ Any tinnitus
- Chronic tinnitus (if “Yes” to first question): “How long have you been bothered by this ringing or buzzing in your ears or head?”
 - less than 3 months
 - 3 months or more

→ Acute tinnitus
→ Chronic tinnitus
- Severity of tinnitus (if “Yes” to first question): “How much of a problem is this ringing or buzzing in one or both ears or in your head?”
 - “no problem”
 - “a small problem”,
 - “a moderate problem”,
 - “a big problem”
 - “a very big problem”

→ Mild tinnitus
→ Mild tinnitus
→ Moderate tinnitus
→ Severe tinnitus or
→ Severe tinnitus

PREVALENCE OF TINNITUS IN ITALY

RISULTATI

Table 1. Percent prevalence^a of tinnitus, and corresponding 95% CI, overall and by sex and age group, according to the duration of symptom and its severity, among 2,952 adults, Italy, 2014

	Overall		Sex				Age group, years					
	%	95% CI	men		women		18-44		45-64		≥65	
			%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Any tinnitus	6.2	5.3-7.0	6.0	4.7-7.2	6.4	5.2-7.6	2.7	1.8-3.6	5.9	4.5-7.4	12.3	9.9-14.6
<i>Tinnitus duration</i>												
Acute tinnitus (<3 months)	1.3	0.9-1.7	1.1	0.5-1.6	1.6	1.0-2.2	1.4	0.7-2.1	1.3	0.6-2.1	1.2	0.4-2.0
Chronic tinnitus (≥3 months)	4.8	4.1-5.6	4.9	3.8-6.0	4.8	3.7-5.9	1.3	0.7-1.9	4.6	3.3-5.9	11.1	8.8-13.3
<i>Tinnitus severity</i>												
Mild tinnitus	2.9	2.3-3.5	3.1	2.2-4.1	2.6	1.8-3.4	2.1	1.3-2.9	2.8	1.8-3.9	4.3	2.8-5.7
No problem	0.5	0.2-0.7	0.2	0.0-0.5	0.7	0.3-1.1	0.6	0.1-1.0	0.3	0.0-0.6	0.7	0.1-1.3
Small problem	2.4	1.8-3.0	2.9	2.0-3.8	1.9	1.2-2.6	1.5	0.8-2.2	2.6	1.6-3.6	3.6	2.3-5.0
Moderate tinnitus												
Moderate problem	2.1	1.6-2.6	2.0	1.3-2.8	2.1	1.4-2.8	0.5	0.1-0.9	2.0	1.1-2.8	4.8	3.2-6.3
Severe tinnitus	1.2	0.8-1.6	0.8	0.3-1.3	1.6	1.0-2.3	0.1	0.0-0.3	1.2	0.5-1.8	3.2	1.9-4.5
Big problem	1.0	0.6-1.3	0.4	0.1-0.7	1.5	0.9-2.1	0.0	-	0.9	0.3-1.5	2.7	1.5-3.8
Very big problem	0.3	0.1-0.5	0.4	0.1-0.8	0.1	0.0-0.3	0.1	0.0-0.3	0.3	0.0-0.6	0.6	0.0-1.1

Prevalence of tinnitus in Italy - Results

Table 2. Percent prevalence of any, chronic, and severe tinnitus among 1,724 adults aged ≥ 45 years, according to selected socio-demographic characteristics, with corresponding OR^a and 95% CI, Italy, 2014

	n	Any tinnitus		Chronic tinnitus		Severe tinnitus	
		%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Total	1,724	8.7	–	7.4	–	2.0	–
Sex							
Men	792	8.3	1 ^b	7.0	1 ^b	1.3	1 ^b
Women	932	9.0	1.43 (0.92–2.20)	7.8	1.45 (0.91–2.32)	2.7	3.26 (1.28–8.31)
Age group, years							
45–54	536	3.8	1 ^b	2.5	1 ^b	0.5	1 ^b
55–64	445	8.6	2.18 (1.20–3.95)	7.1	2.63 (1.32–5.23)	2.0	3.57 (0.87–14.66)
65–74	492	10.8	2.80 (1.55–5.08)	9.9	3.79 (1.93–7.45)	2.4	4.21 (1.03–17.17)
≥ 75	251	15.2	4.49 (2.34–8.62)	13.4	5.87 (2.81–12.26)	4.9	9.59 (2.24–40.96)
p for trend			<0.001		<0.001		0.002
Level of education							
Low	934	10.1	1 ^b	8.6	1 ^b	2.6	1 ^b
Intermediate	596	7.9	1.30 (0.85–1.99)	7.2	1.55 (0.98–2.43)	1.7	1.34 (0.59–3.04)
High	193	3.9	0.61 (0.28–1.35)	2.2	0.43 (0.16–1.19)	0.5	0.29 (0.03–2.52)
p for trend			0.727		0.788		0.587

Prevalence of tinnitus in Italy - Results

Table 3. Percent prevalence of any, chronic and severe tinnitus among 1,724 adults aged ≥ 45 years, according to smoking status, alcohol consumption, and BMI, and corresponding OR^a and 95% CI, Italy, 2014

	n	Any tinnitus		Chronic tinnitus		Severe tinnitus	
		%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)	%	OR (95% CI)
Smoking status							
Never smokers	1,097	8.4	1 ^b	7.2	1 ^b	2.1	1 ^b
Current smokers	312	5.2	0.64 (0.34–1.20)	3.8	0.59 (0.29–1.19)	1.1	0.94 (0.29–3.09)
Ex-smokers	314	13.0	1.50 (0.96–2.34)	11.7	1.53 (0.96–2.46)	2.6	1.51 (0.61–3.76)
Alcohol drinking^c							
Non-drinkers	727	9.7	1 ^b	8.5	1 ^b	2.8	1 ^b
<7 drinks/week	483	5.0	0.59 (0.36–0.98)	4.4	0.60 (0.35–1.03)	0.4	0.19 (0.04–0.89)
≥ 7 drinks/week	500	10.7	1.38 (0.87–2.21)	8.8	1.29 (0.78–2.14)	2.6	1.69 (0.72–3.97)
p for trend			0.307		0.479		0.447
BMI categories^c							
Under/normal weight (BMI <25 kg/m ²)	741	6.1	1 ^b	5.0	1 ^b	1.4	1 ^b
Overweight (25 \leq BMI <30 kg/m ²)	642	10.5	1.49 (0.99–2.25)	9.1	1.56 (1.00–2.44)	3.2	1.99 (0.91–4.39)
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	175	14.7	2.14 (1.25–3.67)	13.3	2.31 (1.30–4.10)	2.7	1.50 (0.48–4.75)
p for trend			0.004		0.003		0.241

Prevalence of tinnitus in Italy - Conclusions

- Findings from the largest study on tinnitus prevalence in Italy showed that any tinnitus was reported by 6.2% of Italian adults and severe tinnitus by 1.2%
- It indicates that in Italy, tinnitus affects more than 3 million adults and is perceived as a (very) big problem by more than 600,000 Italians, most of whom are aged 45 years or more
- Elderly age (OR=4.49 for ≥ 75 vs. 45-54 years) and obesity (OR=2.14) were directly related to any tinnitus, and high monthly family income (OR=0.50) and moderate alcohol consumption (OR=0.59) were inversely related to any tinnitus

STUDI TRASVERSALI

Conclusioni

STUDI TRASVERSALI - OBIETTIVI

OBIETTIVI:

- descrivere la prevalenza di un fenomeno in una data popolazione in un definito istante temporale.
- Ottenere informazioni sugli atteggiamenti della popolazione.
- Analizzare associazioni tra fattori di esposizione e malattie (*calcolo dell'odds ratio, OR*).

TIPI DI DATI: dati individuali ottenuti quasi sempre da campioni rappresentativi della popolazione.

STUDI TRASVERSALI - VANTAGGI

VANTAGGI:

- Di breve durata, poco costosi.
- Se il campionamento viene effettuato correttamente, e il campione è rappresentativo della popolazione, i risultati sono **generalizzabili** al tutta la popolazione.
- Libera scelta sia della popolazione da cui selezionare il campione, sia dei metodi di rilevazione (es. questionari, accertamenti clinici, ecc.), sia dei criteri diagnostici da applicare.

STUDI TRASVERSALI - LIMITI

LIMITI

- Non adatti a studiare malattie rare o di breve durata
- I dati relativi a esposizioni pregresse possono essere poco attendibili
- Non fornisce indicazioni sull'incidenza del fenomeno in studio
- Non fornisce alcuna informazione sulla natura «causale» dell'associazione, in quanto non consente di ottenere la sequenza temporale corretta (informazioni tutte ad un unico predefinito tempo t)



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

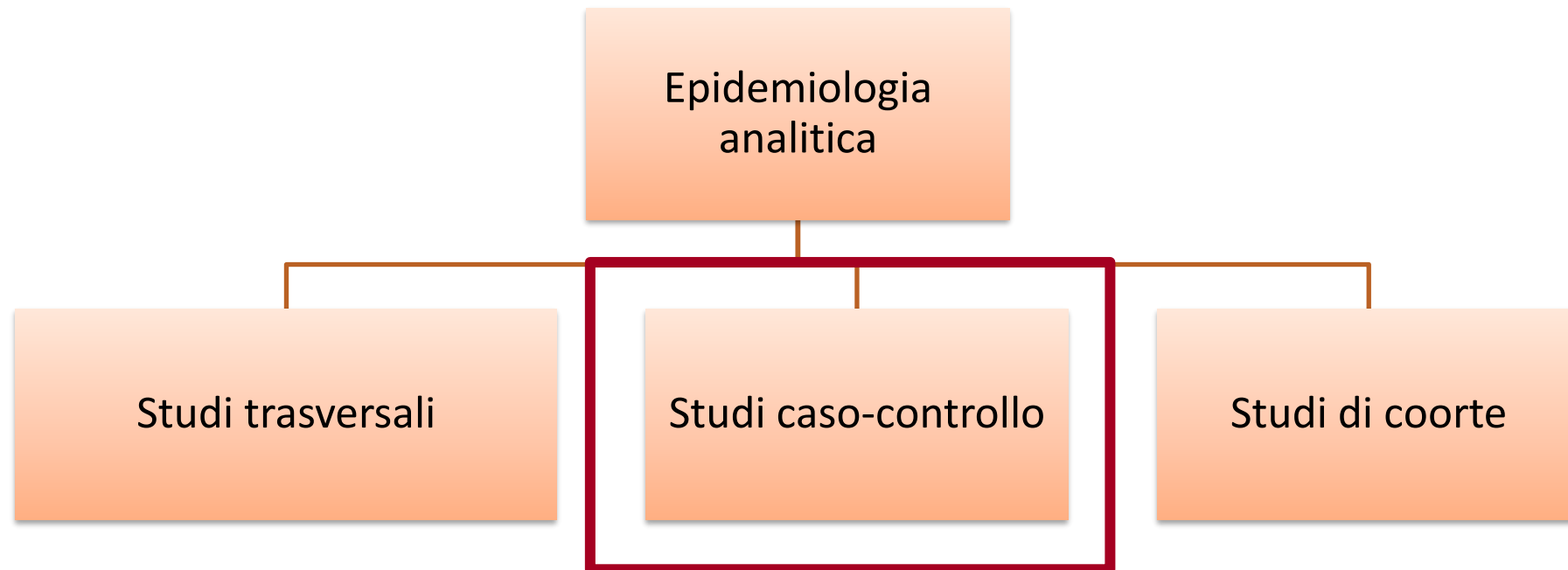
Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Studi caso-controllo:
punti di forza/debolezza,
metodologie di pianificazione,
qualità metodologica,
conduzione e analisi

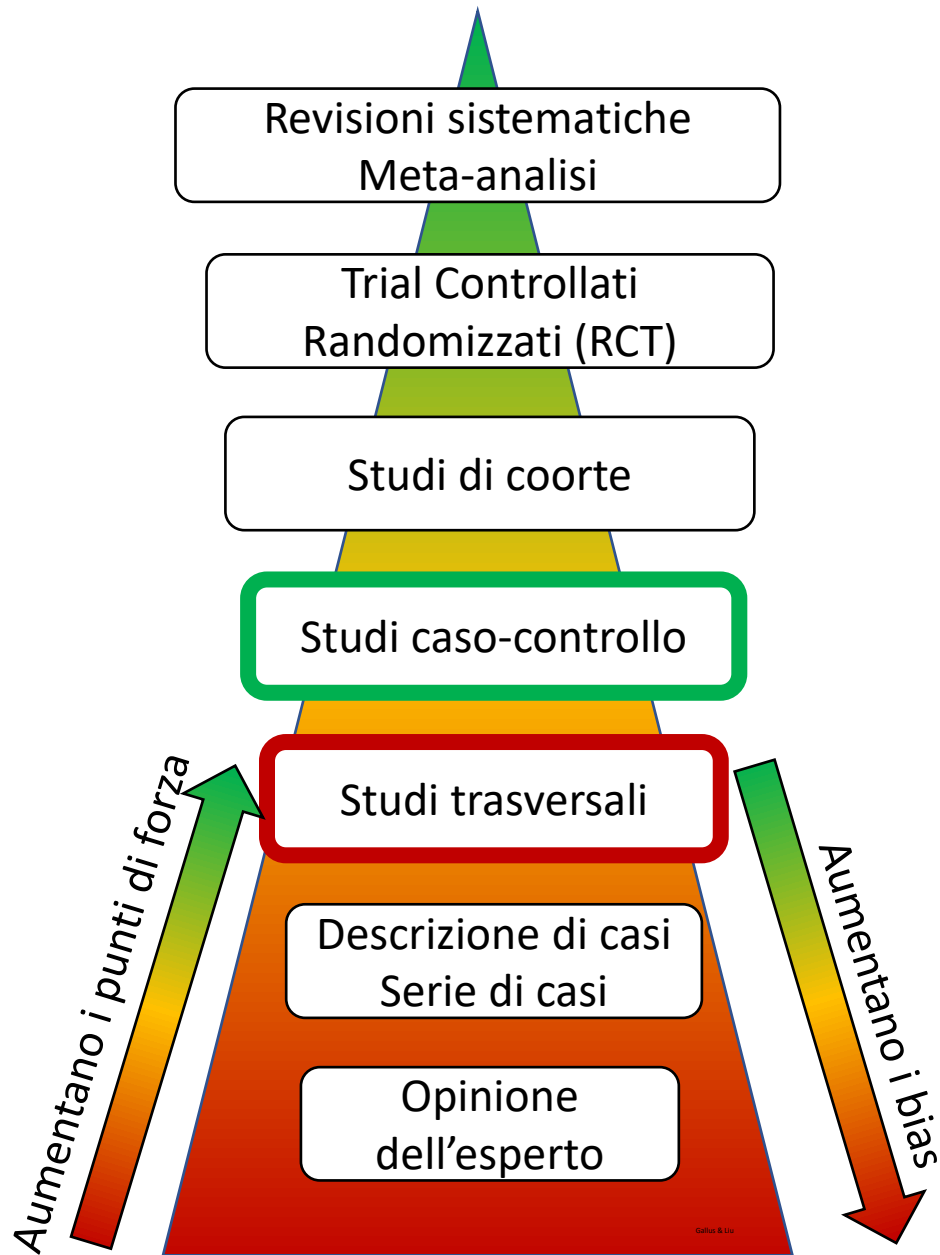
(S. Gallus)

STUDI ANALITICI

L'epidemiologia analitica si propone di **verificare la presenza di associazioni tra un'esposizione** (fattore di rischio o protezione) **e un evento outcome** (malattia)



GERARCHIA DEI DISEGNI DI STUDIO



Rispetto agli studi trasversali, gli studi caso-controllo hanno la possibilità di fare **inferenza causale in maniera migliore** (soggetti a meno bias)

STUDI
CASO-CONTROLLO
Definizione

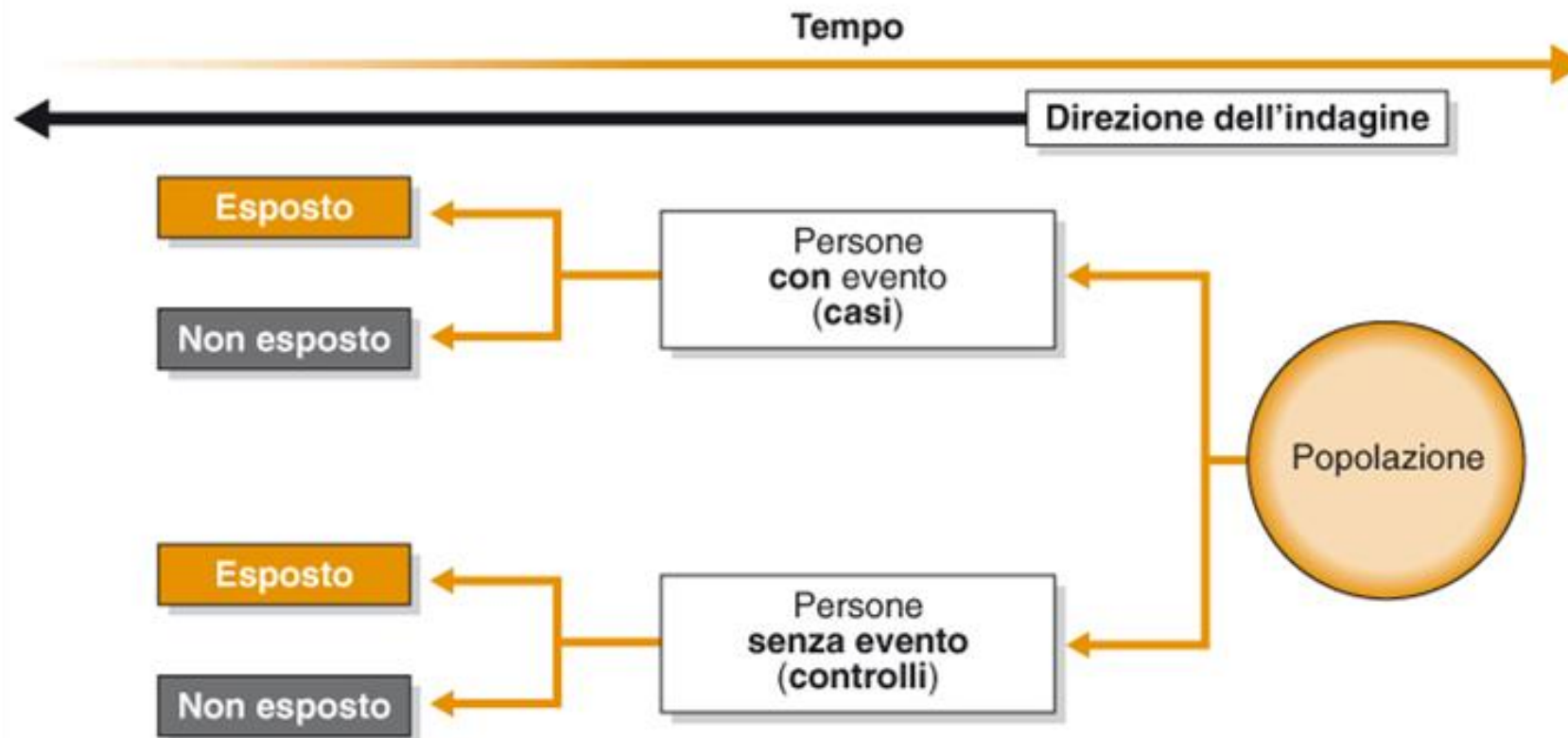
CHE COSA È UNO STUDIO CASO-CONTROLLO?

E' uno studio osservazionale in cui vi sono individui con una malattia di interesse (casi) e un gruppo adeguato di individui senza la malattia in studio (controlli). La potenziale relazione causale tra un fattore di rischio viene esaminata confrontando i soggetti malati e i non malati per quanto riguarda quanto frequentemente è presente il fattore di rischio in ciascuno dei due gruppi

(A dictionary of Epidemiology, Porta et al. 2014)

STUDI CASO-CONTROLLO

- Vengono effettuati per indagare il ruolo eziologico di eventuali fattori di rischio nell'insorgenza delle patologie
- Hanno tipicamente un **disegno RETROSPETTIVO**



STUDI CASO-CONTROLLO - OBIETTIVI

OBIETTIVI

- Valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'eziopatogenesi di una malattia
- Stimare l'associazione dei singoli fattori di rischio attraverso l'odds ratio e della loro eventuale interazione

TIPI DI DATI

- Dati individuali ottenuti tramite documenti personali (e. cartelle cliniche, registri, ecc.) o contatto diretto con i soggetti (es. interviste, questionari, ecc.)

STUDI CASO-CONTROLLO

Il ricercatore, dopo aver definito l'evento di interesse

1. **seleziona i CASI** -> soggetti con l'evento (malati)
2. **seleziona i CONTROLLI** -> soggetti che non presentano l'evento in studio
3. **rileva, in entrambi i gruppi, la presenza o l'assenza di varie esposizioni a fattori di rischio o protettivi nel passato, prima della comparsa dell'evento nei casi**, e in un tempo corrispondente per i controlli, esaminando i dati esistenti e raccogliendo informazioni mirate mediante questionari, biomarcatori o altro

STUDI
CASO-CONTROLLO
Metodi

SELEZIONE DEI CASI

- Casi **ospedalieri** (casi selezionati da ospedali o da ambulatori medici): difficile identificare la popolazione che li ha generati; ma sono più collaborativi e più semplici da intervistare
- Casi di **popolazione**: si evitano distorsioni nella selezione (*selection bias*) dei casi ma serve valido sistema di registrazione dei casi della malattia in studio

SELEZIONE DEI CASI

Occorre definire a priori se ammettere nello studio casi in qualunque stadio dell'evoluzione della malattia, indipendentemente dal momento della diagnosi o se ammettere solo i nuovi casi.

Possono essere:

- Casi **incidenti** (soggetti con nuova diagnosi)
- Casi **prevalenti** (diagnosi avvenuta in passato)

SELEZIONE DEI CASI

CASI INCIDENTI (→ «VERO» STUDIO CASO-CONTROLLO)

- Il tempo di reclutamento è più lungo, soprattutto se è rara la patologia
- Più è breve il tempo che intercorre tra il momento dell'esposizione e la **diagnosi** più si riesce a quantificare l'esposizione al fattore di rischio
- Più semplice distinguere tra i fattori con reale significato causale da quelli legati alla sopravvivenza del paziente (i casi prevalenti sono i casi che sopravvivono)

CASI PREVALENTI (→ SI RIDUCE A STUDIO TRASVERSALE)

- Risulta più probabile la selezione di malati meno gravi, con malattia a più lunga durata (diversa distribuzione dei fattori di rischio)
- L'esposizione potrebbe essere condizionata dalla presenza della malattia

CHI SONO I CONTROLLI?

- Sono soggetti estratti dalla stessa popolazione dei casi, ma non presentano l'evento/malattia in studio
- Devono essere sottoposti agli accertamenti necessari per escludere la malattia stessa
- Devono essere **confrontabili** ai casi (cioè devono rappresentare la popolazione di coloro che, se avessero manifestato la malattia, sarebbero stati selezionati come casi)
- La selezione dei controlli deve essere indipendente dall'esposizione

APPAIAMENTO DEI CONTROLLI

- I controlli possono essere **appaiati** per età e/o sesso e/o altre variabili; rapporto 1:1, 1:2, ..., 1:5).
- L'appaiamento rende simili casi e controllo rispetto al fattore di appaiamento usato in modo tale che questa non possa influenzare l'associazione d'interesse

SELEZIONE DEI CONTROLLI

- Controlli **ospedalieri**: persone ricoverate per patologie che non condividono ipotesi eziologiche con la malattia in studio e che non abbiano costituito indicazione o controindicazione per le esposizioni indagate. Di solito pazienti con diagnosi acute (non croniche) e diversificate
- Controlli di **popolazione**: richiedono elenchi precostituiti (liste elettorali, elenchi telefonici) dei soggetti eleggibili

CONTROLLI OSPEDALIERI

PRO:

- Sono **più facili da rintracciare** (facilità organizzativa – costi minori)
- Sono in genere **più collaborativi**
- Sono **più confrontabili con i casi** - Maggior capacità di ricordare

CONTRO:

- Non sempre provengono da **ospedali con bacini di utenza coincidenti con i casi**
- Devono essere **ricoverati per patologie che non hanno a che fare con la patologia** in studio
- In quanto malati, **non sempre comparabili con la popolazione** sorgente dei casi in termini di esposizione

CONTROLLI DI POPOLAZIONE

PRO:

- Sono **più rappresentativi** della popolazione da cui derivano i casi

CONTRO:

- **Più complicati e dispendiosi**
- Per la scelta **richiedono elenchi precostituiti** dei soggetti eligibili
- Alte percentuali **tendono a rifiutare la collaborazione** (chi accetta è «selezionato»?)
- Sono **meno attenti e precisi** nel riportare le informazioni all'intervista

CONFRONTO TRA CASI E CONTROLLI

Il **confronto** tra i due gruppi - casi e controlli – sulla base della distribuzione dell'esposizione ad un fattore consente di misurare l'associazione tra uno o più fattori di rischio o protettivi e una determinata malattia

Se il fattore di esposizione è **presente maggiormente tra i casi** rispetto ai controlli → il fattore è **associato direttamente/positivamente** alla malattia

Se il fattore di esposizione è **presente in maniera minore tra i casi** rispetto ai controlli → il fattore è **associato inversamente/negativamente** alla malattia

STUDI
CASO-CONTROLLO
Misure considerate

MISURE USATE

Grazie allo studio caso-controllo possiamo stimare:

- le **associazioni** fra fattori di **esposizione** e condizioni di salute o di malattia (**outcome**) [MISURA DI ASSOCIAZIONE – ODDS RATIO]

MISURA DI ASSOCIAZIONE

OR e IC al 95% - INTERPRETAZIONE

Negli studi caso-controllo come misure di associazione si usano ancora gli **Odds Ratio (OR)** con i corrispondenti **intervalli di confidenza (IC) al 95%** per gli **esposti rispetto ai non esposti** di un certo evento (outcome)

Interpretazione

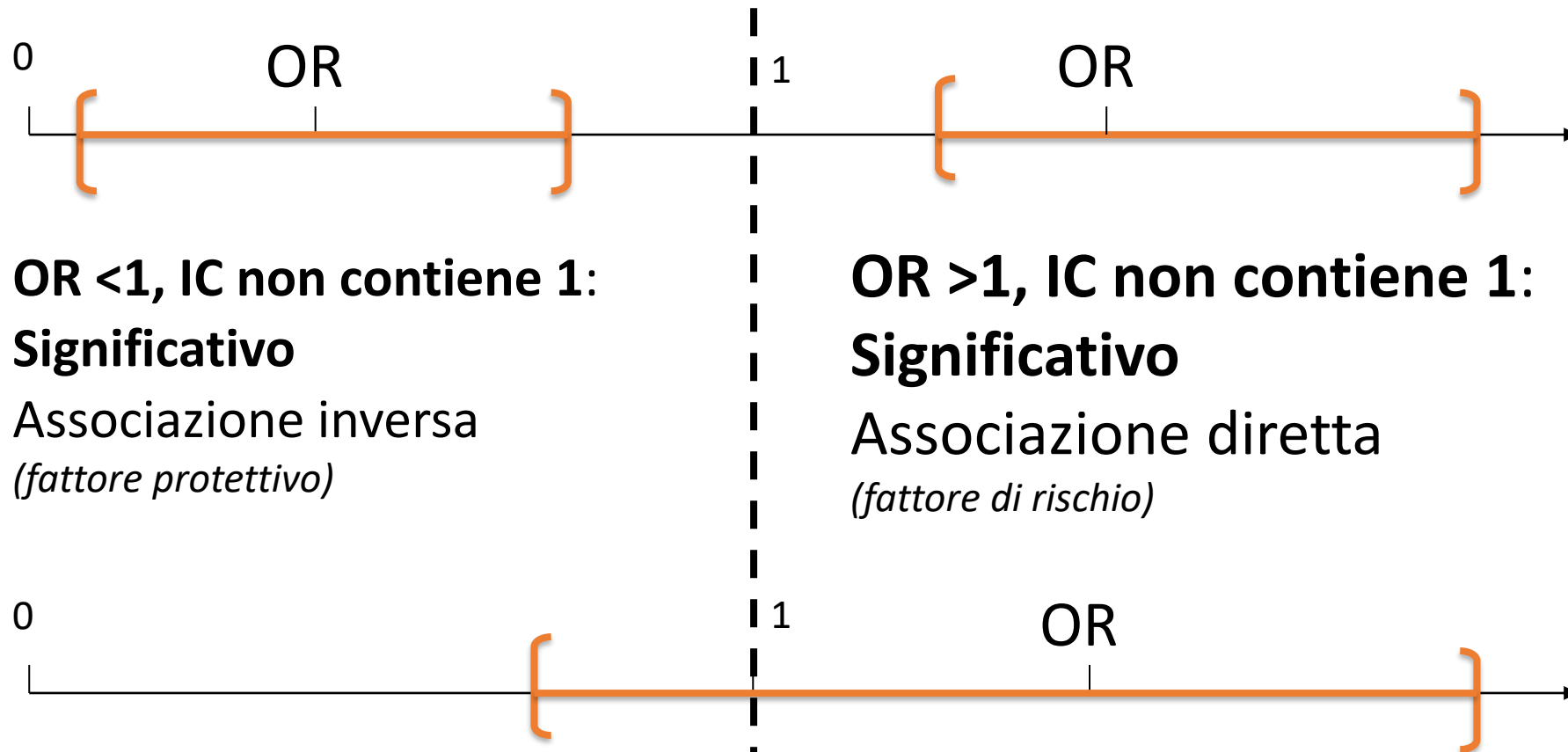
Fissato l'OR per i non esposti a 1, se OR negli esposti e IC al 95%

Tutto inferiore a 1 → associazione inversa stat. signif, $p < 0.05$ (protezione)

Contengono 1 → no associazione

Tutto superiore a 1 → associazione diretta stat. signif, $p < 0.05$ (rischio)

OR E IL SUO IC AL 95% - INTERPRETAZIONE



OR <1, IC non contiene 1:
Significativo
Associazione inversa
(fattore protettivo)

OR >1, IC non contiene 1:
Significativo
Associazione diretta
(fattore di rischio)

IC contiene 1 (OR qualsiasi):
non c'è associazione
statisticamente significativa

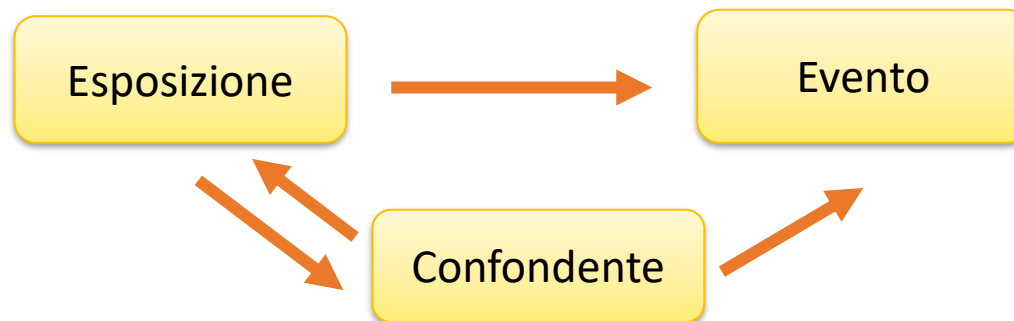
MISURA DI ASSOCIAZIONE

OR ~ RR - INTERPRETAZIONE

- **Negli studi caso-controllo, se la malattia è rara l'OR è assimilabile al rischio relativo** (RR; il rischio di incidenza negli esposti diviso per il rischio di incidenza nei non esposti; RR mi riesce a quantificare l'associazione).
- Quindi, se la malattia è rara e nei non esposti trovo un OR di 0.6, 1.0 e 3.0:
 - Se $OR=0.6 \rightarrow$ posto a 1 il rischio nei non esposti, il rischio negli esposti è di 0.6 (il rischio è inferiore del 40% negli esposti, fattore protettivo)
 - Se $OR=1.0 \rightarrow$ posto a 1 il rischio nei non esposti, il rischio negli esposti è sempre 1 (quindi non c'è associazione)
 - Se $OR=3.0 \rightarrow$ posto a 1 il rischio nei non esposti, il rischio negli esposti è di 3 (il rischio è triplo negli esposti; fattore di rischio)

CONFONDIMENTO

- **Per confondimento si intende una distorsione** del rapporto causa-effetto dovuto **all'associazione dell'esposizione con un altro fattore (confondente)** che influenza l'occorrenza dell'outcome (esempio alcol e tumore del polmone)
- Il **fattore di confondimento** (o confondente) è un fattore (individuale o ambientale) associato sia alla malattia che all'esposizione in studio



- I più comuni fattori di confondimento sono **età e sesso**

AGGIUSTAMENTO

- Quando si stima un **odds ratio** (OR; per studi trasversali o caso-controllo) o un **prevalence ratio** (PR; per studi trasversali), si deve cercare di eliminare l'effetto di eventuali fattori confondenti. Per fare questo si usa **l'analisi multivariata** (o, meglio, multivariabile), ottenibile tramite **modelli di regressione**
- Per il calcolo degli **OR** → **modelli di regressione logistica**
- Per il calcolo di **PR** → svariati modelli (es: modello di Poisson)
- Questi modelli consentono di «**aggiustare**» per l'effetto confondente di variabili associate all'esposizione e all'outcome (fattori confondenti, come generalmente età e sesso)

STUDI
CASO-CONTROLLO
Esempio



<https://youtu.be/mfzs8ZIPVIA>

(14:10-16:13)

HEALTH EFFECTS OF PIZZA CONSUMPTION

Silvano GALLUS

Head, Laboratory of Lifestyle Epidemiology
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS
Milan, Italy

MIT, 14 September 2019





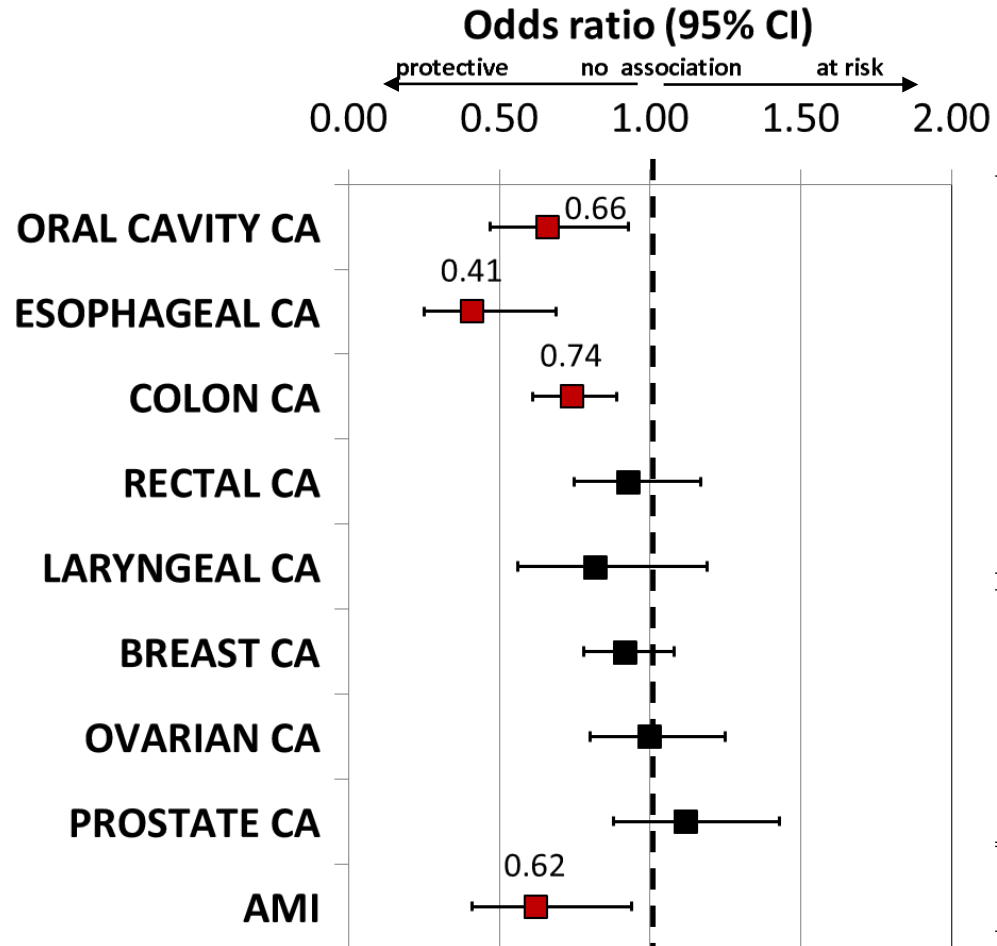
Methods

We used data from a network of **case-control studies on cancer and other health conditions** conducted in Italy in 1991-2002, with information on **pizza consumption**

	Disease	Cases, n	Controls, n
DIGESTIVE TRACT CANCERS	ORAL CAVITY AND PHARYNX	598	4999
	ESOPHAGUS	304	
	COLON	1225	
	RECTUM	728	
OTHER CANCERS	LARYNX	460	4864
	BREAST	2569	
	OVARY	1031	
	PROSTATE	1294	
CVD	ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	507	478



Results



Int. J. Cancer: 107, 283–284 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

DOES PIZZA PROTECT AGAINST CANCER?

Silvano GALLUS^{1*}, Cristina BOSETTI¹, Eva NEGRI¹, Renato TALAMINI², Maurizio MONTELLA³, Ettore CONTI⁴, Silvia FRANCESCHI⁵ and Carlo LA VECCHIA^{1,6}

Pizza consumption and the risk of breast, ovarian and prostate cancer

Silvano Gallus^a, Renato Talamini^b, Cristina Bosetti^a, Eva Negri^a, Maurizio Montella^c, Silvia Franceschi^d, Attilio Giacosa^e and Carlo La Vecchia^{a,f}

European Journal of Cancer Prevention 2006, 15:74–76

European Journal of Clinical Nutrition (2004) 58, 1543–1546
© 2004 Nature Publishing Group. All rights reserved. 0954-3007/04
www.nature.com/ejcn

SHORT COMMUNICATION

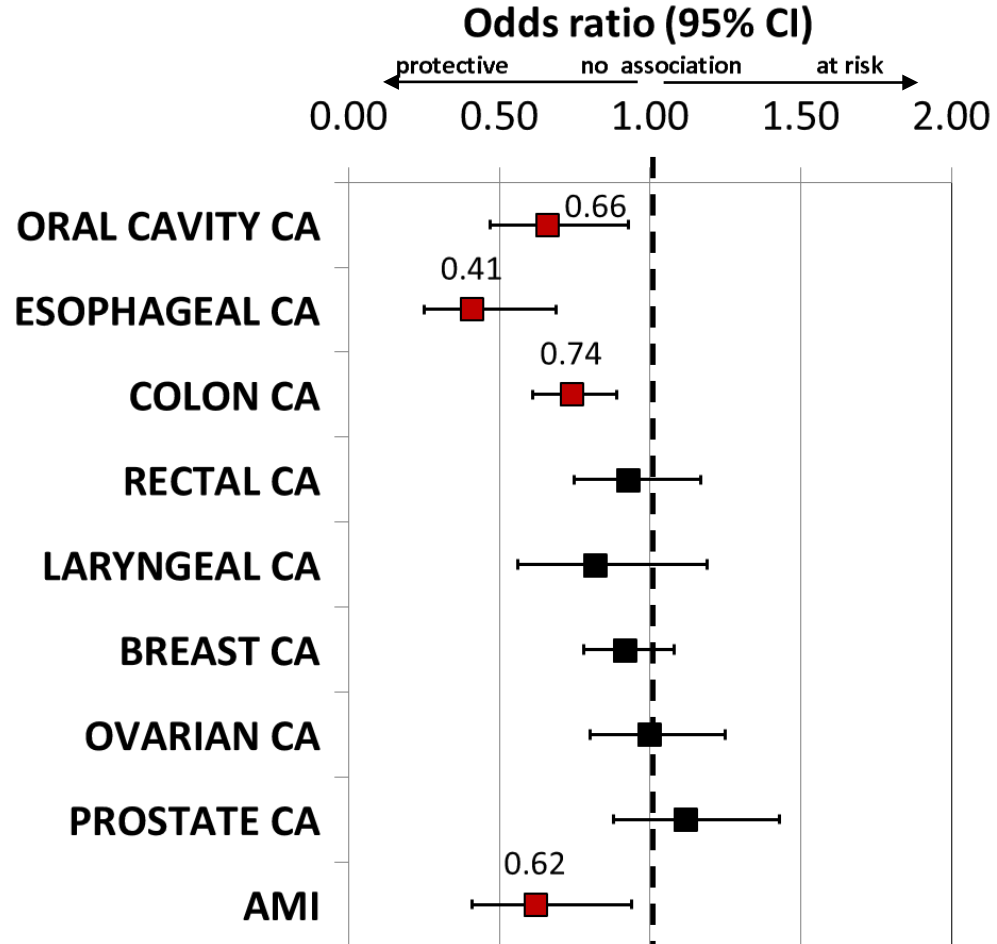
Pizza and risk of acute myocardial infarction

S Gallus^{1*}, A Tavani¹ and C La Vecchia^{1,2}

Odds ratio for regular (i.e., ≥1 pizza/week) vs. no pizza consumption



Results



Rischio relativo

Se $RR=1$ e intervallo confidenza a cavallo dell'unità

→ nessuna associazione

Se $RR < 1$ e intervallo confidenza non include l'unità

→ diminuzione del rischio

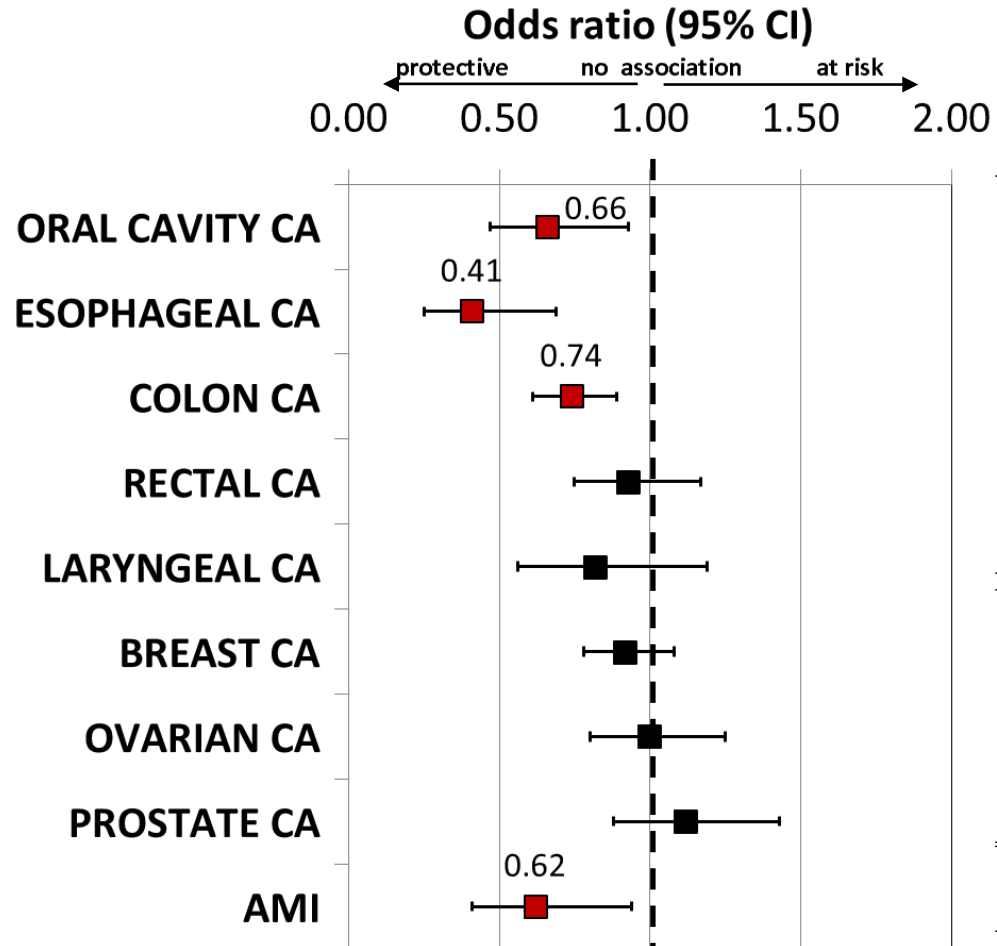
Se $RR > 1$ e intervallo confidenza non include l'unità

→ aumento del rischio

Odds ratio for regular (i.e., ≥ 1 pizza/week) vs. no pizza consumption



Results



Int. J. Cancer: 107, 283–284 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

DOES PIZZA PROTECT AGAINST CANCER?

Silvano GALLUS^{1*}, Cristina BOSETTI¹, Eva NEGRI¹, Renato TALAMINI², Maurizio MONTELLA³, Ettore CONTI⁴, Silvia FRANCESCHI⁵ and Carlo LA VECCHIA^{1,6}

Pizza consumption and the risk of breast, ovarian and prostate cancer

Silvano Gallus^a, Renato Talamini^b, Cristina Bosetti^a, Eva Negri^a, Maurizio Montella^c, Silvia Franceschi^d, Attilio Giacosa^e and Carlo La Vecchia^{a,f}

European Journal of Cancer Prevention 2006, 15:74–76

European Journal of Clinical Nutrition (2004) 58, 1543–1546
© 2004 Nature Publishing Group. All rights reserved. 0954-3007/04
www.nature.com/ejcn

SHORT COMMUNICATION

Pizza and risk of acute myocardial infarction

S Gallus^{1*}, A Tavani¹ and C La Vecchia^{1,2}

Odds ratio for regular (i.e., ≥1 pizza/week) vs. no pizza consumption



Media reactions

The New York Times

VITAL SIGNS: ON THE TABLE; Now, Children, Eat Your Pizza

By [Eric Nagourney](#)

July 22, 2003



News

[bmj.com](#) news roundup



After the French paradox comes the Italian enigma

Frequent consumers of Italian pizza had less than half the risk of an acute myocardial infarction compared with those eating pizza only occasionally, says a research article in the *European Journal of Clinical Nutrition* (2004;58;1543-6). Even those who ate fewer than four portions a month seemed to gain some protection.



Media reactions

The New York Times

VITAL SIGNS: ON THE TABLE; Now, Children, Eat Your Pizza

By Eric Nagourney

July 22, 2003

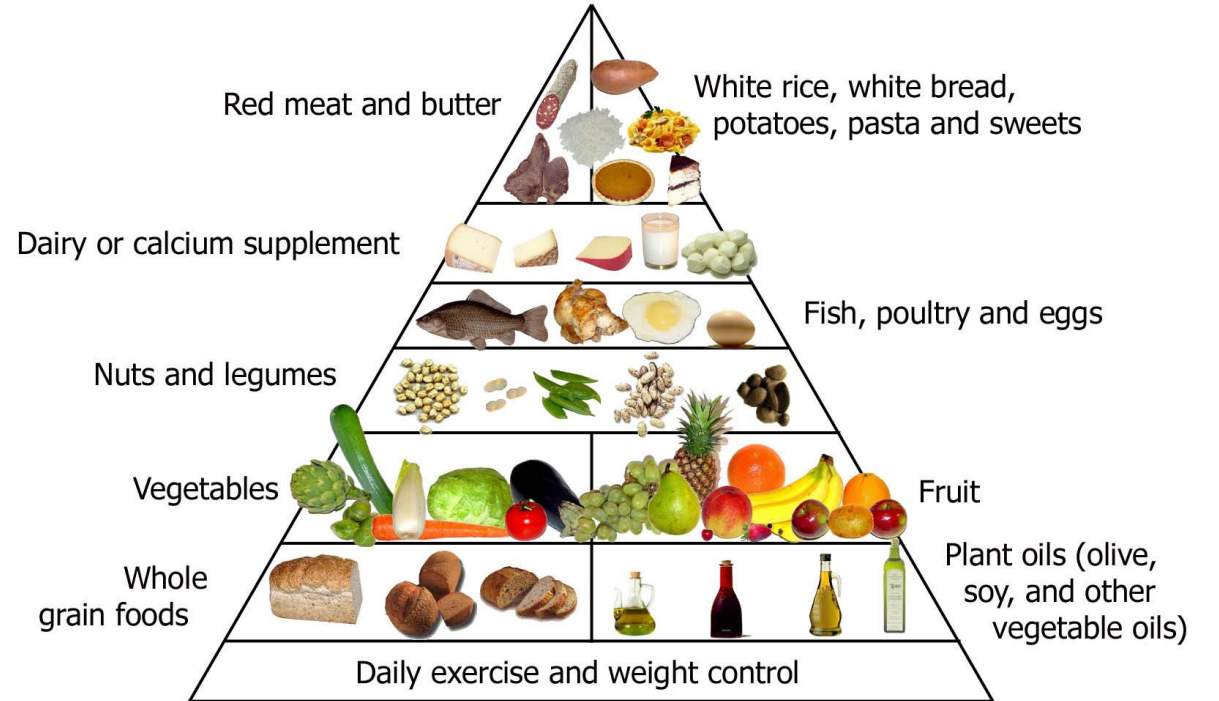
f t e

News

bmj.com news roundup

After the French paradox comes the Italian enigma

Frequent consumers of Italian pizza had less than half the risk of an acute myocardial infarction compared with those eating pizza only occasionally, says a research article in the *European Journal of Clinical Nutrition* (2004;58;1543-6). Even those who ate fewer than four portions a month seemed to gain some protection.





Media reactions

The New York Times

VITAL SIGNS: ON THE TABLE; Now, Children, Eat Your Pizza

By Eric Nagourney

July 22, 2003

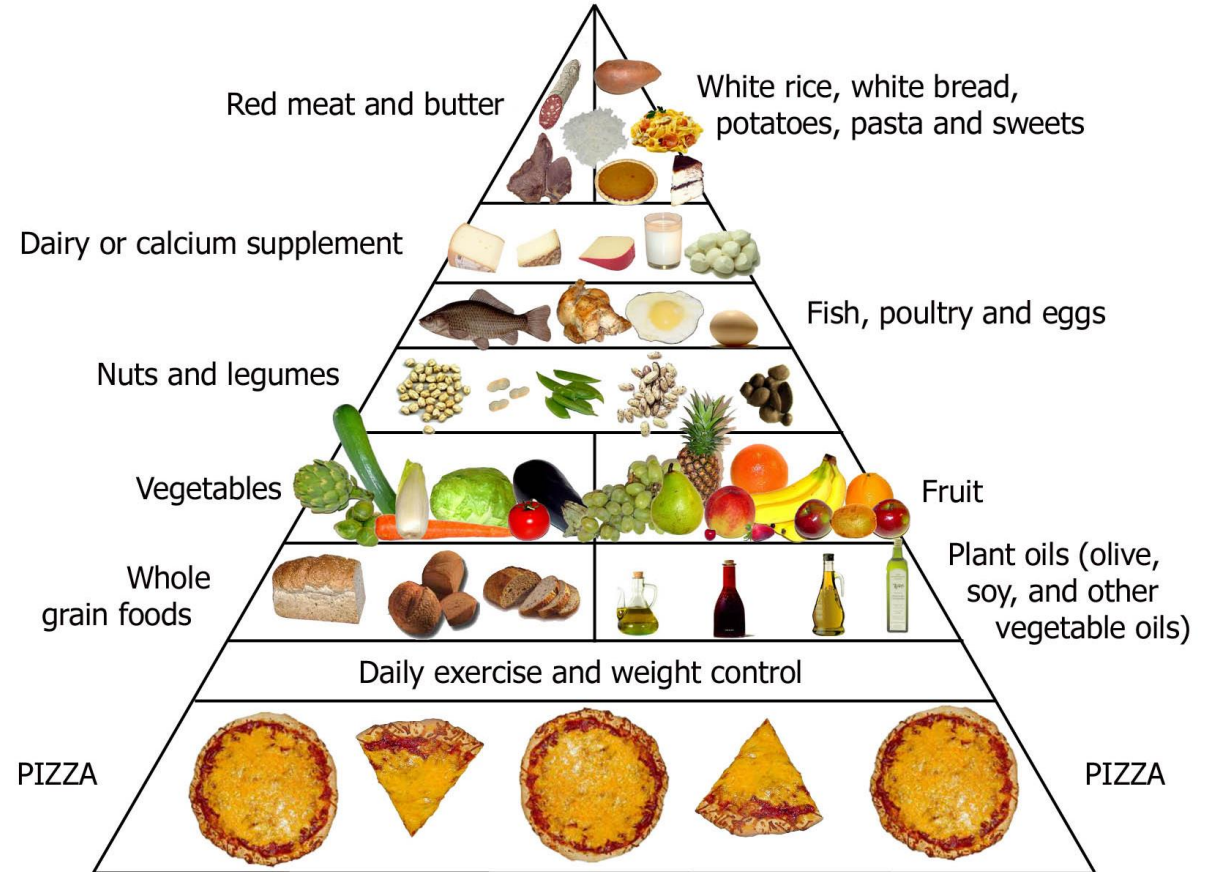
f t e

News

bmj.com news roundup

After the French paradox comes the Italian enigma

Frequent consumers of Italian pizza had less than half the risk of an acute myocardial infarction compared with those eating pizza only occasionally, says a research article in the *European Journal of Clinical Nutrition* (2004;58;1543-6). Even those who ate fewer than four portions a month seemed to gain some protection.





Interpretation

In Italy, **pizza** may represent a general **indicator** of the adherence to the **Mediterranean Diet**, which has been shown to have major **health benefits**

Characteristics of the traditional Mediterranean diet:

- **High** intake of **vegetables, legumes, fruit and nuts**, and **cereals**, mainly **unrefined**
- **High** intake of **olive oil** but a **low** intake of **saturated fats**
- Moderately **high** intake of **fish**
- **Low-to-moderate** intake of **dairy products**
- **Low** intake of **meat and poultry**
- Regular but **moderate** intake of ethanol (generally **wine during meals**)

Mediterranean diet and cancer risk

S Gallus^{1,2}, C Bosetti¹ and C La Vecchia^{1,3}

European Journal of Cancer Prevention 2004, 13:447–452

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 26, 2003

VOL. 348 NO. 26

Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population

Antonia Trichopoulou, M.D., Tina Costacou, Ph.D., Christina Bamia, Ph.D.,
and Dimitrios Trichopoulos, M.D.

Adherence to the Mediterranean diet is associated with better quality of life: data from the Osteoarthritis Initiative^{1–3}

Nicola Veronese,^{4,6} * Brendon Stubbs,^{7–9} Marianna Noale,¹⁰ Marco Solmi,^{5,6,11} Claudio Luchini,^{12,13} and Stefania Maggi¹⁰

Am J Clin Nutr 2016;104:1403–9. Printed in USA. © 2016 American Society for Nutrition

Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort^{1–5}

Juan-José Beunza, Estefanía Toledo, Frank B Hu, Maira Bes-Rastrollo, Manuel Serrano-Martínez,
Almudena Sánchez-Villegas, J Alfredo Martínez, and Miguel A Martínez-González

Am J Clin Nutr 2010;92:1484–93. Printed in USA. © 2010 American Society for Nutrition



Acknowledgements and disclosure of Col

Gallus S, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Montella M, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C. Does pizza protect against cancer? *Int J Cancer*. 2003;107:283-4.

Gallus S, Tavani A, La Vecchia C. Pizza and risk of acute myocardial infarction. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1543-6.

Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. Mediterranean diet and cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:447-52.

Gallus S, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Montella M, Franceschi S, Giacosa A, La Vecchia C. Pizza consumption and the risk of breast, ovarian and prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:74-6.



Acknowledgements and disclosure of Col

Gallus S, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Montella M, Conti E, Franceschi S, La Vecchia C. Does pizza protect against cancer? *Int J Cancer*. 2003;107:283-4.

Gallus S, Tavani A, La Vecchia C. Pizza and risk of acute myocardial infarction. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:1543-6.

Gallus S, Bosetti C, La Vecchia C. Mediterranean diet and cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13:447-52.

Gallus S, Talamini R, Bosetti C, Negri E, Montella M, Franceschi S, Giacosa A, La Vecchia C. Pizza consumption and the risk of breast, ovarian and prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:74-6.



STUDIO CASO-CONTROLLO - ESEMPIO

Int. J. Cancer: 107, 283–284 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc.



Publication of the International Union Against Cancer

DOES PIZZA PROTECT AGAINST CANCER?

Silvano GALLUS^{1*}, Cristina BOSETTI¹, Eva NEGRI¹, Renato TALAMINI², Maurizio MONTELLA³, Ettore CONTI⁴, Silvia FRANCESCHI⁵ and Carlo LA VECCHIA^{1,6}

We analyzed the potential role of pizza on cancer risk, using data from an integrated network of case-control studies conducted in Italy between 1991 and 2000. Cancer sites were: oral cavity and pharynx (598 cases), esophagus (304 cases), larynx (460 cases), colon (1,225 cases) and rectum (728 cases). Controls were 4,999 patients admitted for acute, non-neoplastic conditions to the same hospital network as cases. Odds ratios for regular pizza consumers were 0.66 (95% confidence interval, CI = 0.47–0.93) for oral and pharyngeal cancer, 0.41 (95% CI = 0.25–0.69) for oesophageal, 0.82 (95% CI = 0.56–1.19) for laryngeal, 0.74 (95% CI = 0.61–0.89) for colon and 0.93 (95% CI = 0.75–1.17) for rectal cancer. Pizza appears therefore to be a favorable indicator of risk for digestive tract neoplasms in this population.

DOES PIZZA PROTECT AGAINST CANCERS?

RESULTS

TABLE I – ODDS RATIOS (OR) AND 95% CONFIDENCE INTERVALS (CI) FOR VARIOUS NEOPLASMS¹
ACCORDING TO PIZZA CONSUMPTION IN ITALY 1991–2000

Cancer	Pizza eaters			OR (95% CI) ²			χ^2 trend (<i>p</i>) ⁴
	Non	Occasional ³	Regular ³	Occasional ³	Regular ³	All eaters	
Oral cavity and pharynx	310	213	75	0.76 (0.60–0.95)	0.66 (0.47–0.93)	0.73 (0.59–0.91)	7.92 (0.005)
Oesophagus	175	105	24	0.57 (0.42–0.78)	0.41 (0.25–0.69)	0.53 (0.39–0.72)	17.46 (<0.001)
Larynx	236	167	57	0.86 (0.66–1.11)	0.82 (0.56–1.19)	0.85 (0.66–1.08)	1.71 (0.191)
Colon	503	473	249	0.84 (0.72–0.97)	0.74 (0.61–0.89)	0.81 (0.70–0.93)	10.97 (0.001)
Rectum	301	260	167	0.85 (0.71–1.02)	0.93 (0.75–1.17)	0.88 (0.74–1.04)	0.74 (0.390)
Controls	1,836	2,016	1,147	—	—	—	—

¹598 cases of oral cavity and pharynx, 304 of the oesophagus, 460 of the larynx, 1,225 of the colon and 728 of the rectum.—²Estimates by unconditional multiple logistic regression models, including terms for age, gender, study center, education, alcohol and tobacco consumption, energy intake, body mass index, plus physical activity for colon and rectum. Reference category is “non pizza eaters”.—³Occasional means 1–3 times per month; regular ≥ 1 time per week.—⁴Based on 3 levels (non/occasional/regular pizza eaters).

STUDI
CASO-CONTROLLO
Conclusioni

STUDI CASO-CONTROLLO

OBIETTIVI:

- Valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nell'eziopatogenesi di una malattia
- Stimare il ruolo dei singoli fattori di rischio attraverso l'OR e della loro eventuale interazione

TIPI DI DATI: **dati individuali** ottenuti tramite documenti personali (e. cartelle cliniche, registri, ecc.) o contatto diretto con i soggetti (es. interviste, questionari, ecc.)

STUDI CASO-CONTROLLO

VANTAGGI:

- Organizzativamente semplici, di breve durata, poco costosi
- Adatto a studiare malattie rare
- Consente di indagare più fattori di rischio associati a un'unica malattia
- Modalità di rilevazione dati piuttosto semplice da mantenere costante

SVANTAGGI

- Non si può calcolare misure di frequenza (prevalenza o incidenza) della malattia
- Non adatto a studiare esposizioni rare (fattore di rischio poco frequente)
- In qualche situazione (quando sono presi CASI PREVALENTI) la sequenza temporale tra esposizione e malattia può essere difficile da stabilire (*reverse causation*)

STUDI CASO-CONTROLLO

BIAS PIÙ COMUNI:

- ***Bias di selezione***: selezione non accurata dei casi e dei controlli
- ***Bias di informazione***:
 - Atteggiamenti psicologici e ricordi diversi tra casi e controlli (***recall bias***)
 - Atteggiamenti diversi degli intervistatori tra casi e controlli (***interviewer bias***)
- Se si utilizzano **casi prevalenti** anziché incidenti si possono scambiare per fattori di rischio le condizioni associate ad una maggiore sopravvivenza
- ***Bias di confondimento***



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

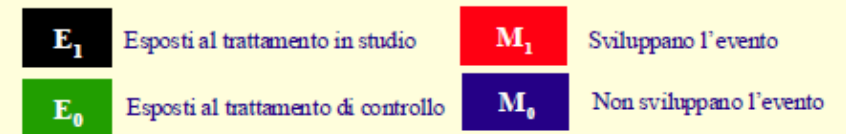
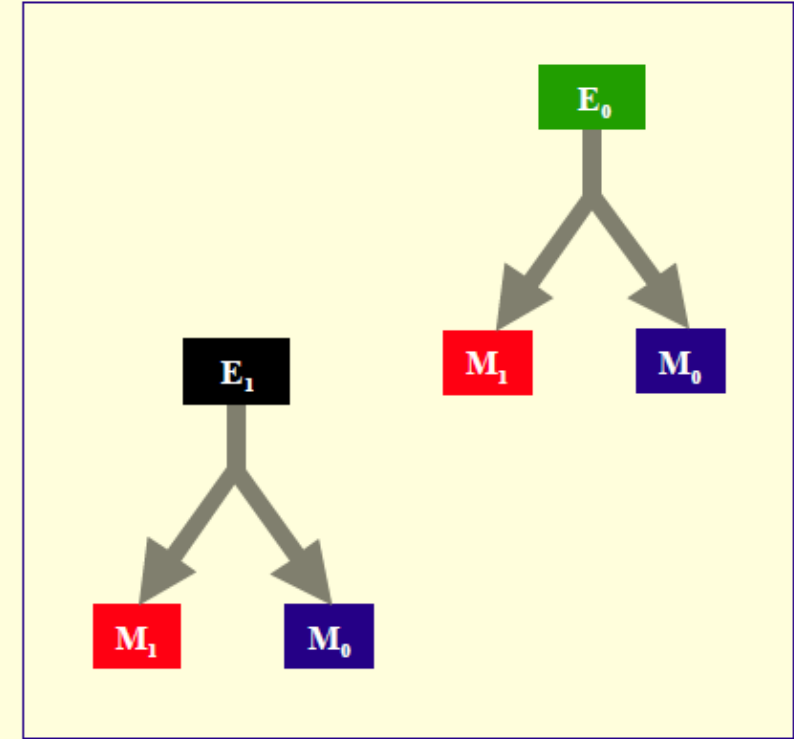
Studi di coorte,
con coorte parallela:
punti di forza/debolezza,
metodologie di pianificazione,
qualità metodologica,
conduzione e analisi

(M. Cinquini)

STUDI CONTROLLATI CON CONTROLLI STORICI

Se il problema insito degli studi non controllati è l'assenza di un gruppo di controllo, la via più razionale per salire nella scala gerarchica della solidità dell'evidenza è quello di affiancare alla serie di casi un adeguato gruppo di controllo. Se questo è rappresentato dai pazienti precedentemente trattati con altri farmaci, lo studio è definito controllato con controlli storici.

Ad esempio, per valutare l'efficacia del trattamento dell'emicrania con un antidolorifico di nuova generazione, un medico potrebbe confrontare la frequenza con la quale un gruppo di pazienti trattati con il nuovo farmaco riferisce l'attenuazione dei sintomi, con quella riferita dai pazienti che lo stesso medico aveva precedentemente trattato con altri farmaci.



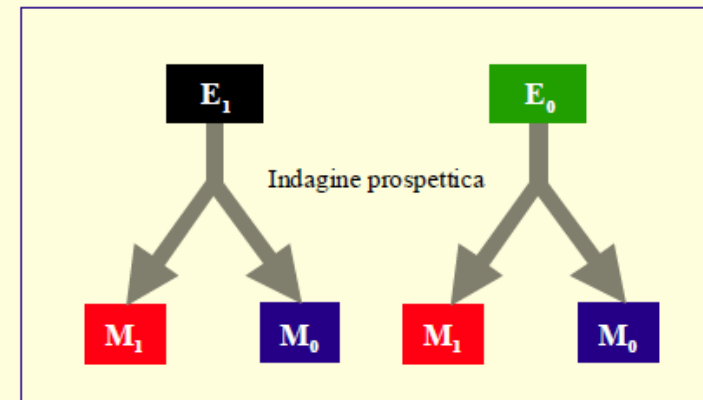
La scelta di controlli storici risponde a criteri di economicità e praticità. Tale considerazione può essere estremamente importante quando lo studio è rivolto a patologie rare e quando il beneficio atteso dal trattamento è elevato. Tuttavia, una simile scelta comporta spesso difficoltà d'interpretazione dei risultati in considerazione del fatto che nel tempo possono verificarsi cambiamenti, anche importanti, della storia naturale delle malattie.

STUDI CONTROLLATI CON CONTROLLI CONCORRENTI: L'EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

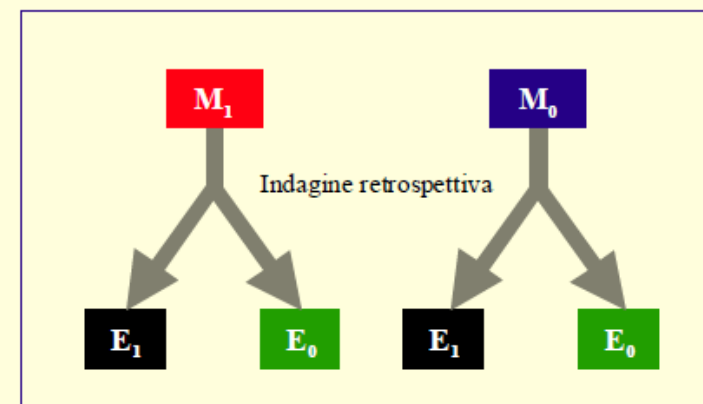
Se il problema insito negli studi con controlli storici è la presenza di un gruppo di controllo reclutato in condizioni non paragonabili a quelle dei casi, la via più razionale per salire nella scala gerarchica della solidità dell'evidenza è quello di reclutare i casi e i controlli nello stesso arco temporale e con le stesse modalità.

Riprendendo gli schemi tradizionali di classificazione degli studi di epidemiologia analitica, le due principali categorie sono:

gli studi di coorte, che consistono nella selezione degli individui in base all'intensità di esposizione al fattore in studio (ad esempio i trattati e non trattati con una certa terapia) e nella loro successiva osservazione nel tempo per registrare l'insorgenza degli eventi che si suppone siano causati dall'esposizione.



gli studi caso-controllo, che consistono nella selezione degli individui in funzione della presenza o meno dell'evento di interesse (ad esempio una malattia o un effetto avverso) e nella loro anamnesi per valutare retrospettivamente l'intensità di esposizione ai fattori che si suppone siano causa dell'evento.



STUDI DI COORTE

Definizione

Lo studio di coorte

- Nell'ambito degli studi osservazionali, lo studio di coorte, o studio di follow-up, è considerato lo studio analitico per eccellenza.
- Infatti permette di osservare l'insorgenza della patologia dopo l'avvenuta esposizione, di misurare quindi i tempi di esposizione e di ottenere stime di associazione tra l'esposizione e la probabilità di contrarre una determinata patologia.
- Tale procedura consiste nel confronto tra gruppi, denominati "coorti", costituiti da soggetti esposti e da soggetti non-esposti.

- **Solo questi studi consentono il calcolo dell'incidenza** ovvero la probabilità di ammalarsi seguendo una coorte di persone nel tempo registrando tutte le patologie e i tempi di insorgenza, per questo sono studi **prospettici ovvero proiettati al futuro.**

Obiettivi principali:

- Descrivere il *cambiamento nel tempo di variabili* quantitative in rapporto alla *intensità di esposizione* a possibili fattori di rischio
- Analizzare l'*associazione di un possibile fattore di rischio* con l'incidenza futura della *malattia*
- *Indagare il destino* a distanza di tempo di pazienti trattati in maniera diversa

STUDI DI COORTE

Metodologia

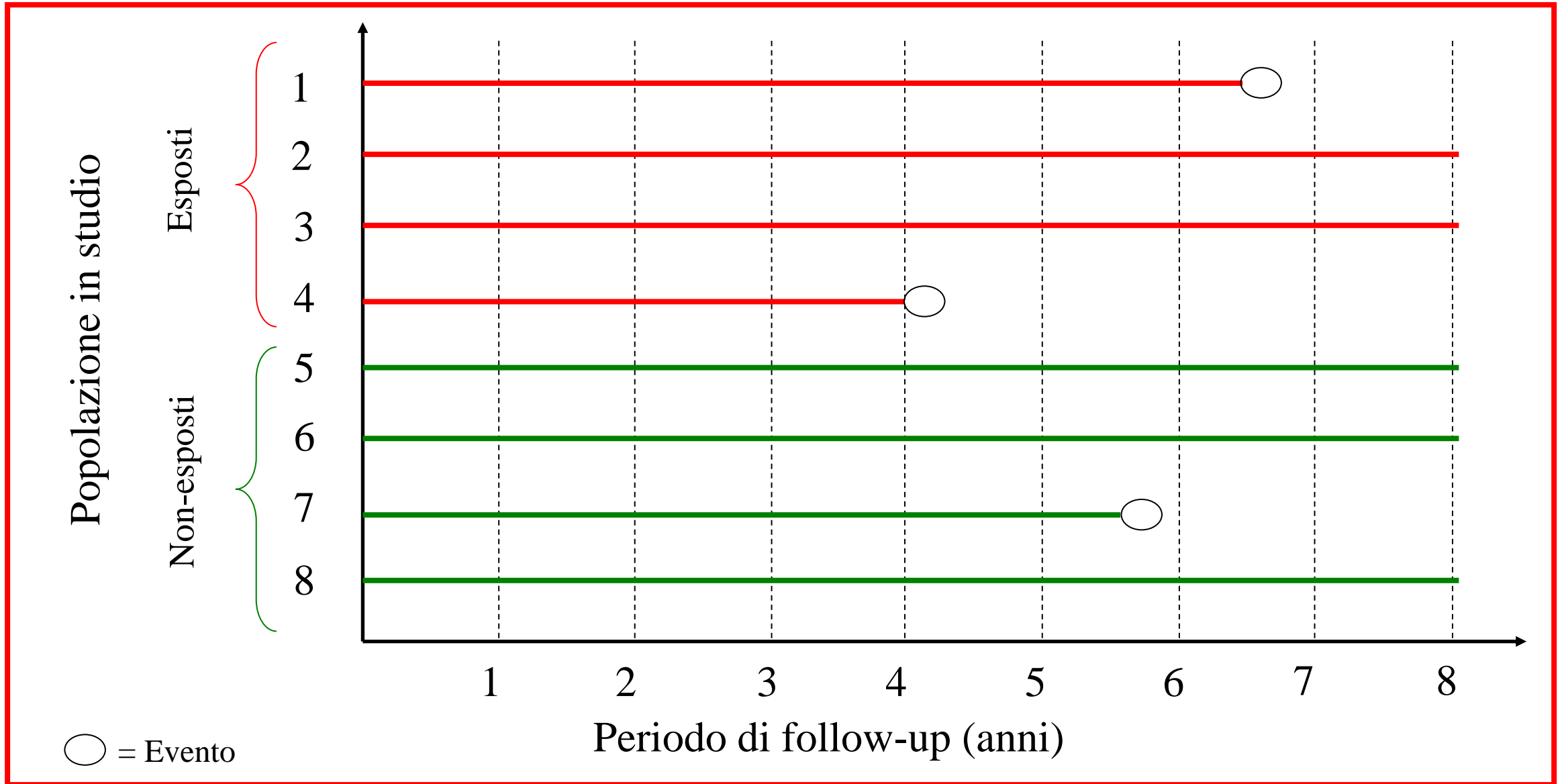
- Questo disegno di studio viene spesso adottato anche nell'ambito degli studi sperimentali o semi-sperimentali, per esempio per valutare la diversa comparsa di ricadute in gruppi di pazienti sottoposti a trattamenti diversi e quindi per confrontare l'efficacia di tali trattamenti.

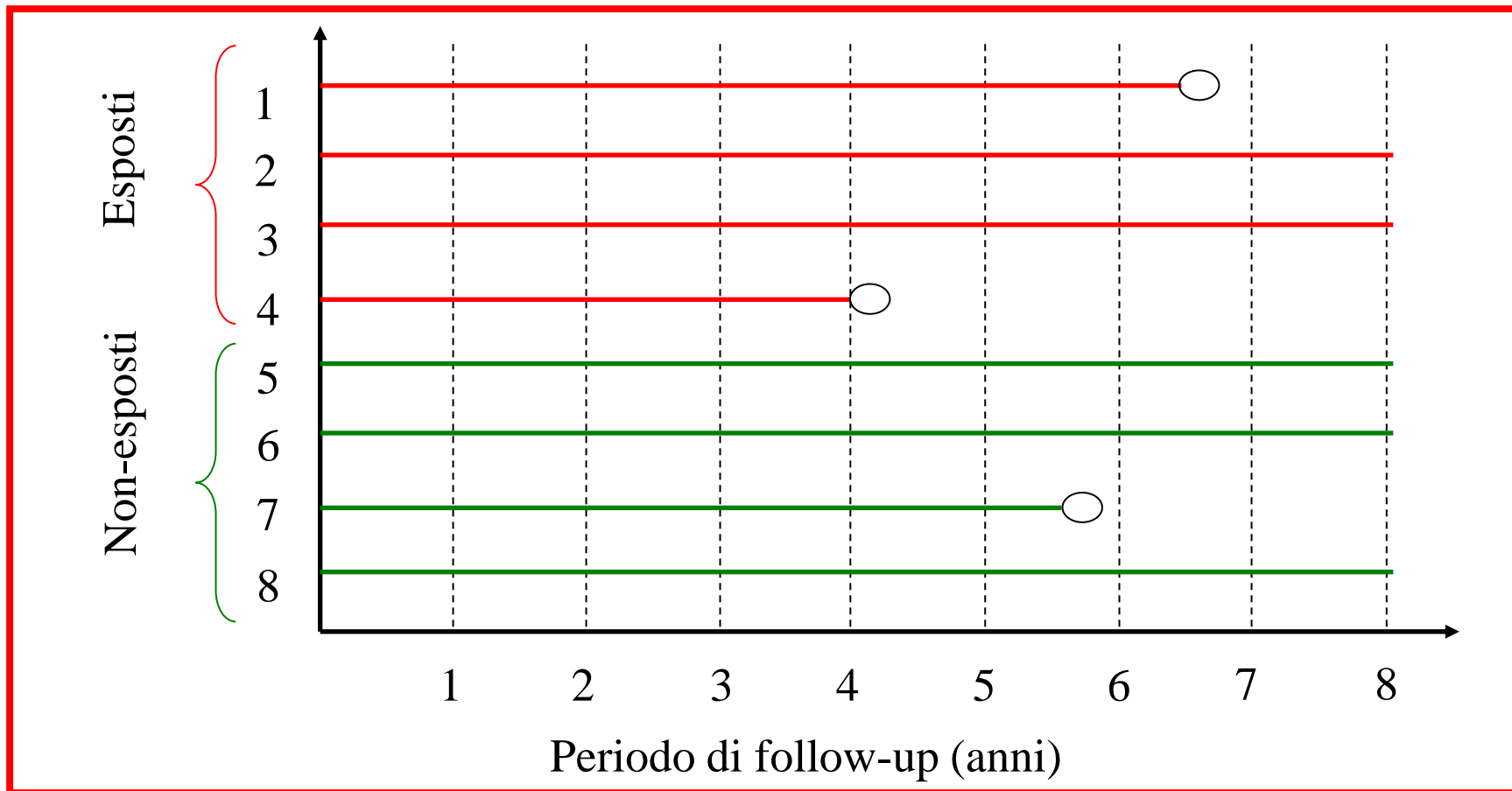
- Sulla base della selezione dei soggetti si distinguono diverse tipologie di coorti, tra cui le due principali sono:
 - a) la coorte chiusa

 - b) la coorte aperta.

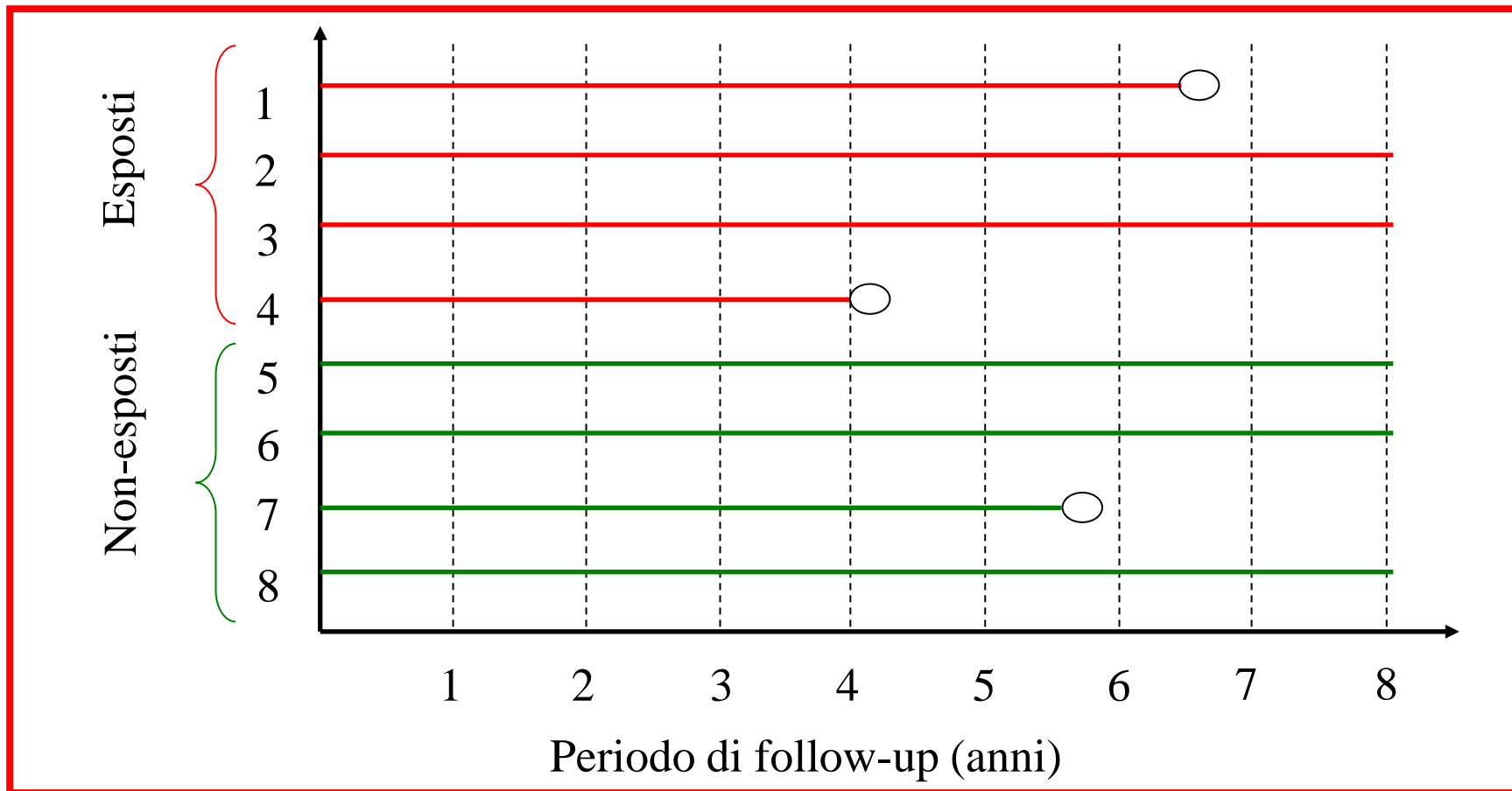
- Nella coorte chiusa il campione in studio viene identificato interamente in un preciso istante temporale.
- Solitamente, vengono identificati simultaneamente i fattori di interesse per lo studio, ovvero la presenza di esposizioni in soggetti sani o il tipo di trattamento per quanto riguarda gli studi clinici.
- I soggetti vengono quindi seguiti nel tempo per rilevare la comparsa dell'evento di interesse (patologie, decesso, ricadute o recidive negli studi clinici).

ESEMPIO SCHEMATICO DI UNO STUDIO DI COORTE CHIUSA

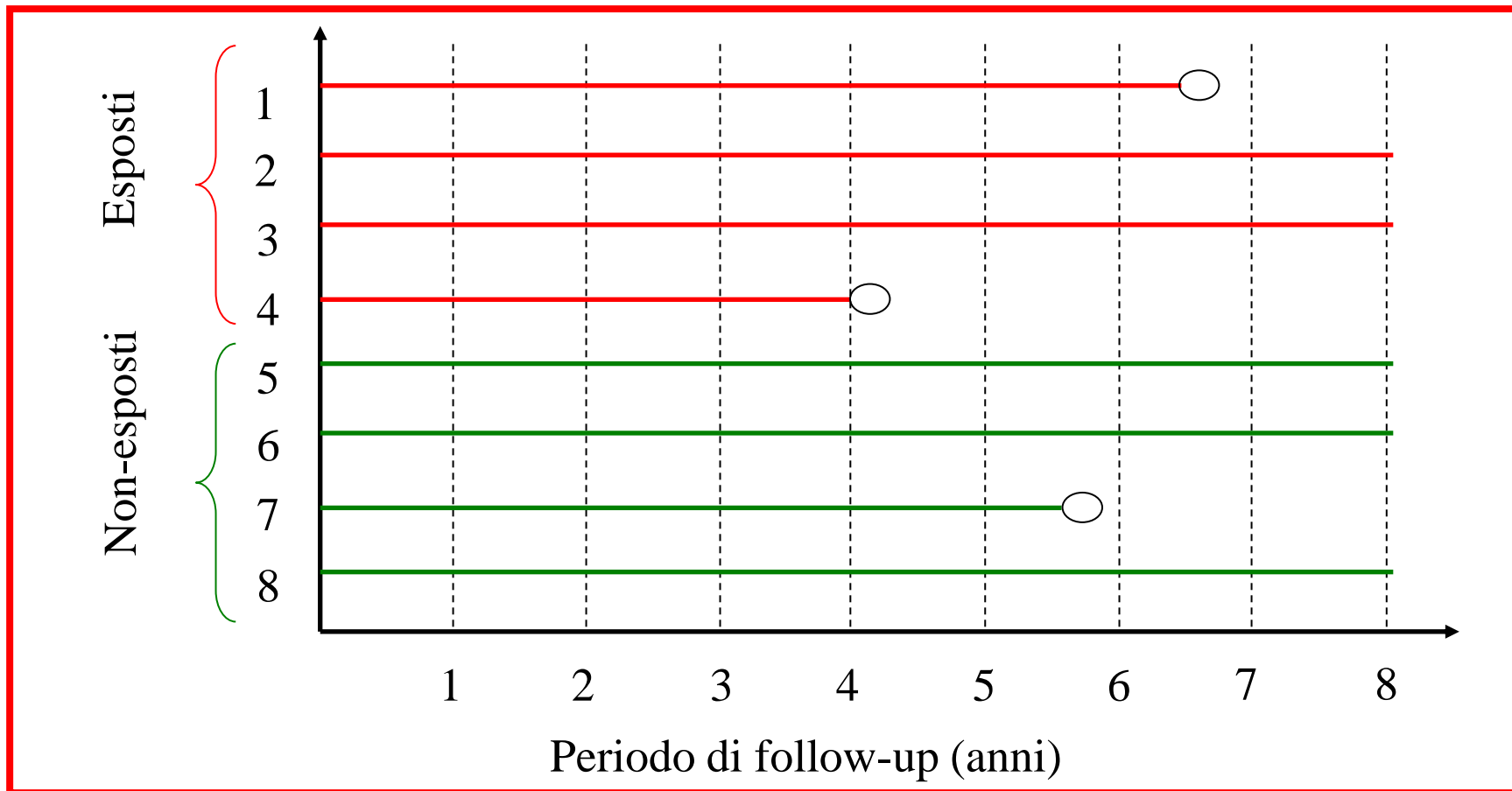




- Nell'esempio sopra illustrato il rischio di ammalarsi negli esposti durante il periodo di osservazione (8 anni) sarà quindi pari al 50% (2 eventi osservati su 4 soggetti in studio), mentre il corrispondente rischio nei soggetti non esposti sarà del 25% (1 evento osservato su 4 soggetti).



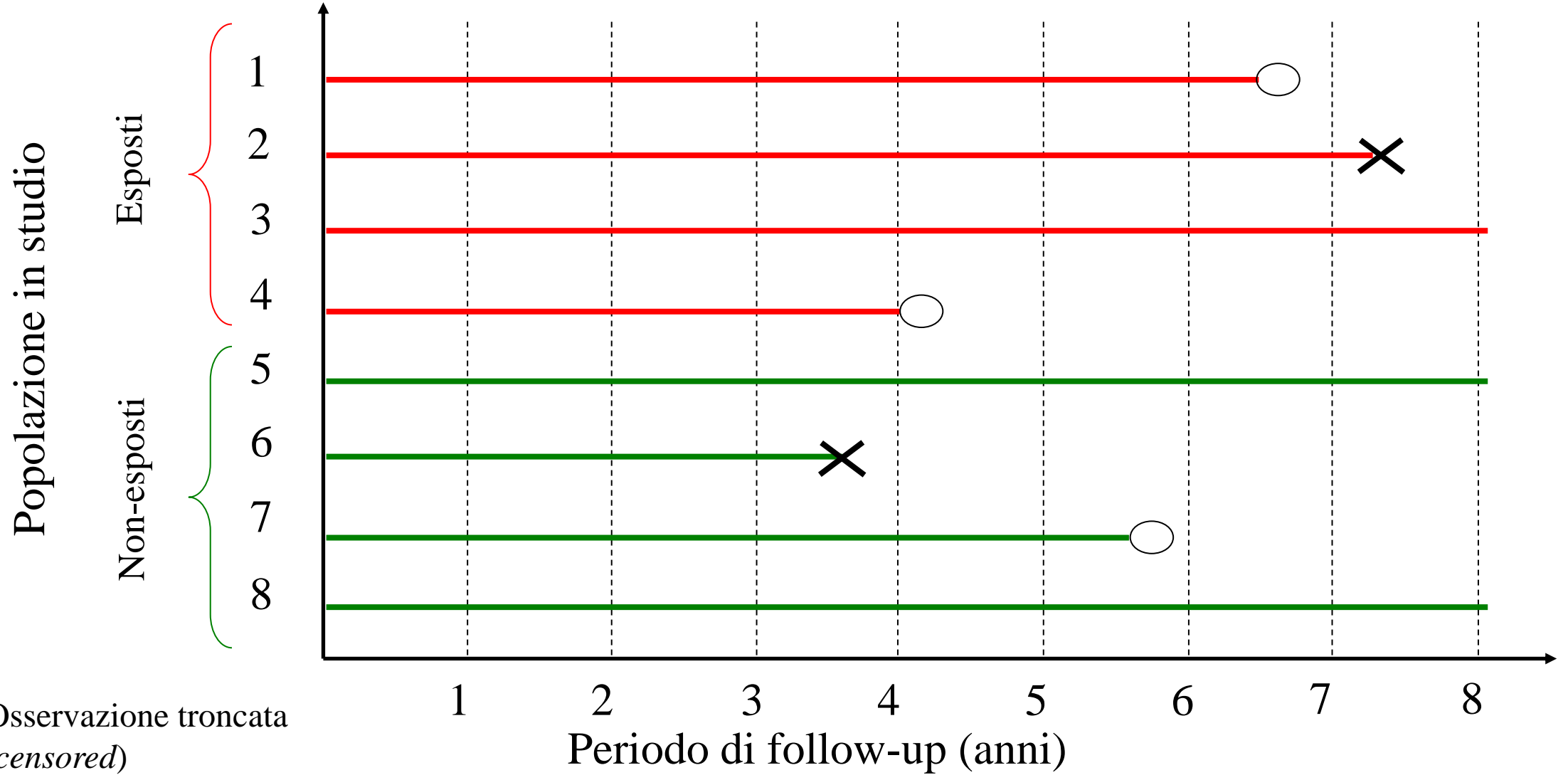
- Si noti come le stime di rischio siano condizionate alla durata del tempo di osservazione (periodo di follow-up). Infatti se tale periodo fosse stato di soli tre anni si sarebbero osservati 0 eventi in entrambi i gruppi di esposizione e quindi le corrispondenti stime di rischio sarebbero state entrambe pari a zero.



- Se invece il tempo di osservazione fosse stato di 6 anni, si sarebbe osservato un rischio del 25% in entrambi i gruppi, e di conseguenza la stima di RR sarebbe stata pari a 1.

- In una coorte aperta, al contrario del caso precedente, la perdita del soggetto durante il follow-up può avvenire anche per motivi diversi dalla fine del periodo di osservazione o dal manifestarsi dell'evento di interesse.
- Il soggetto può risultare “perso di vista” (ad esempio per fenomeni di migrazione), oppure può decedere per cause diverse da quella in studio.
- In tal caso il tempo di osservazione si definisce troncato (*censored*).

ESEMPIO SCHEMATICO DI UNO STUDIO DI COORTE APERTA

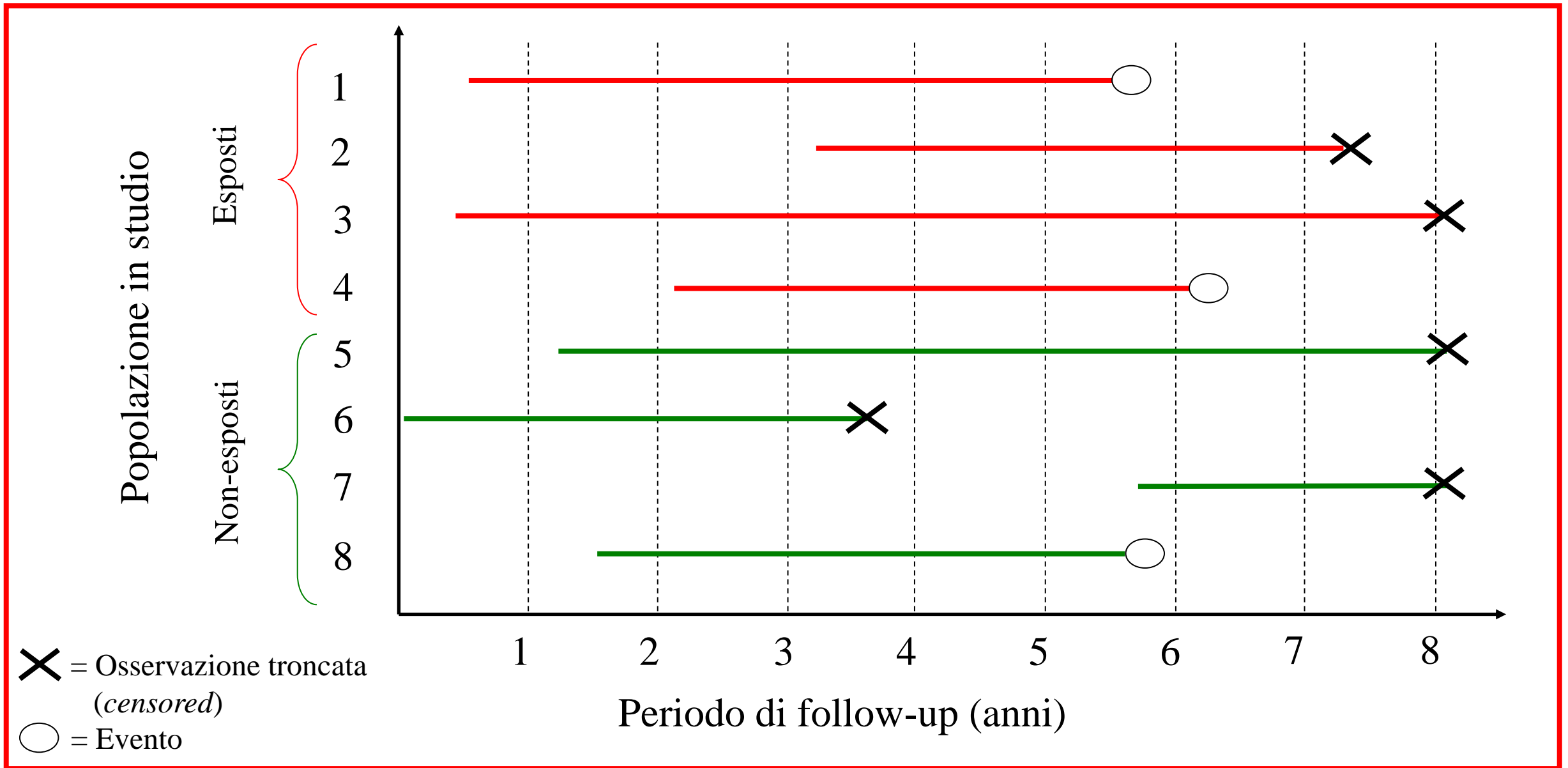


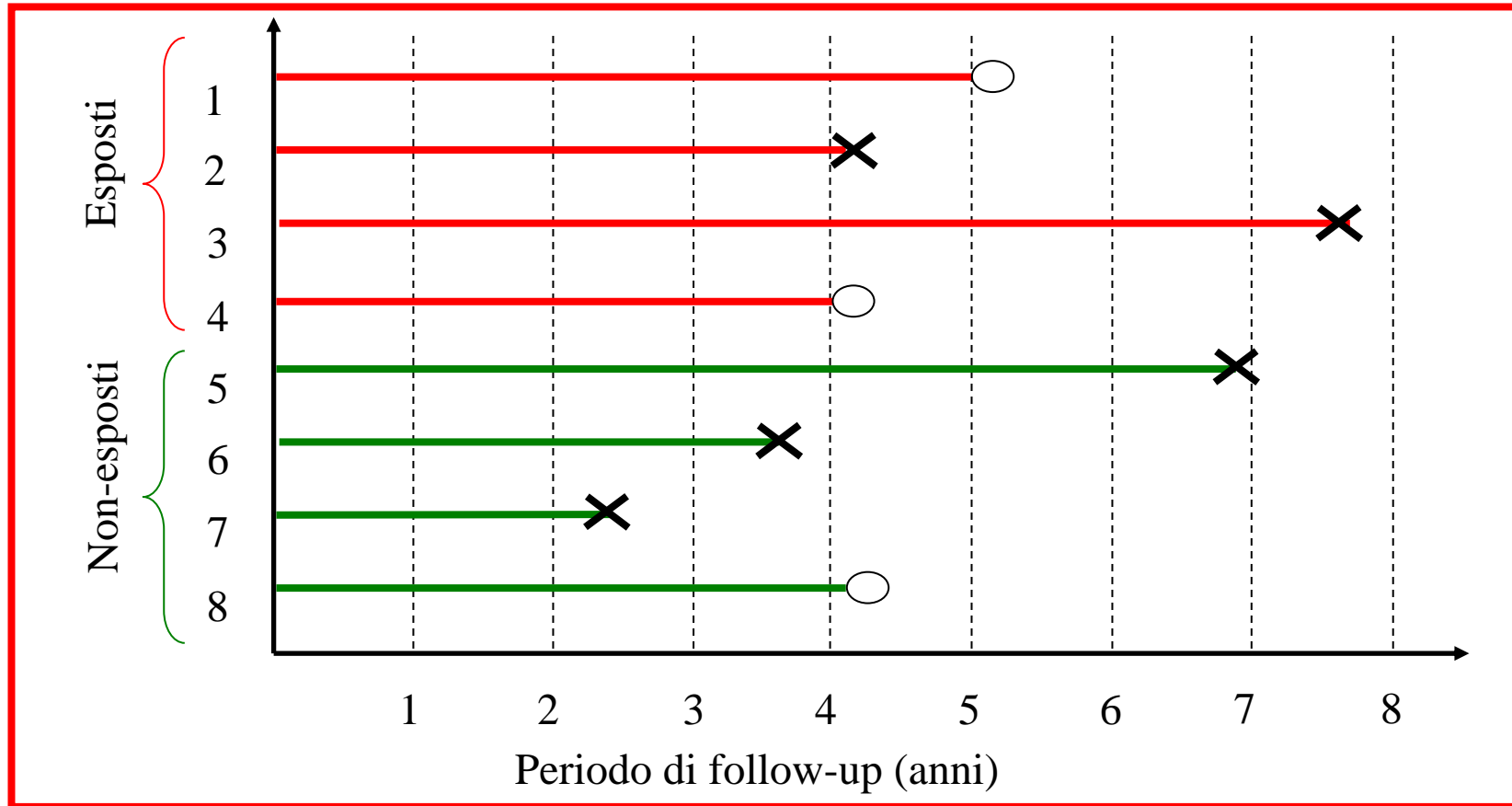
✕ = Osservazione troncata
(*censored*)

○ = Evento

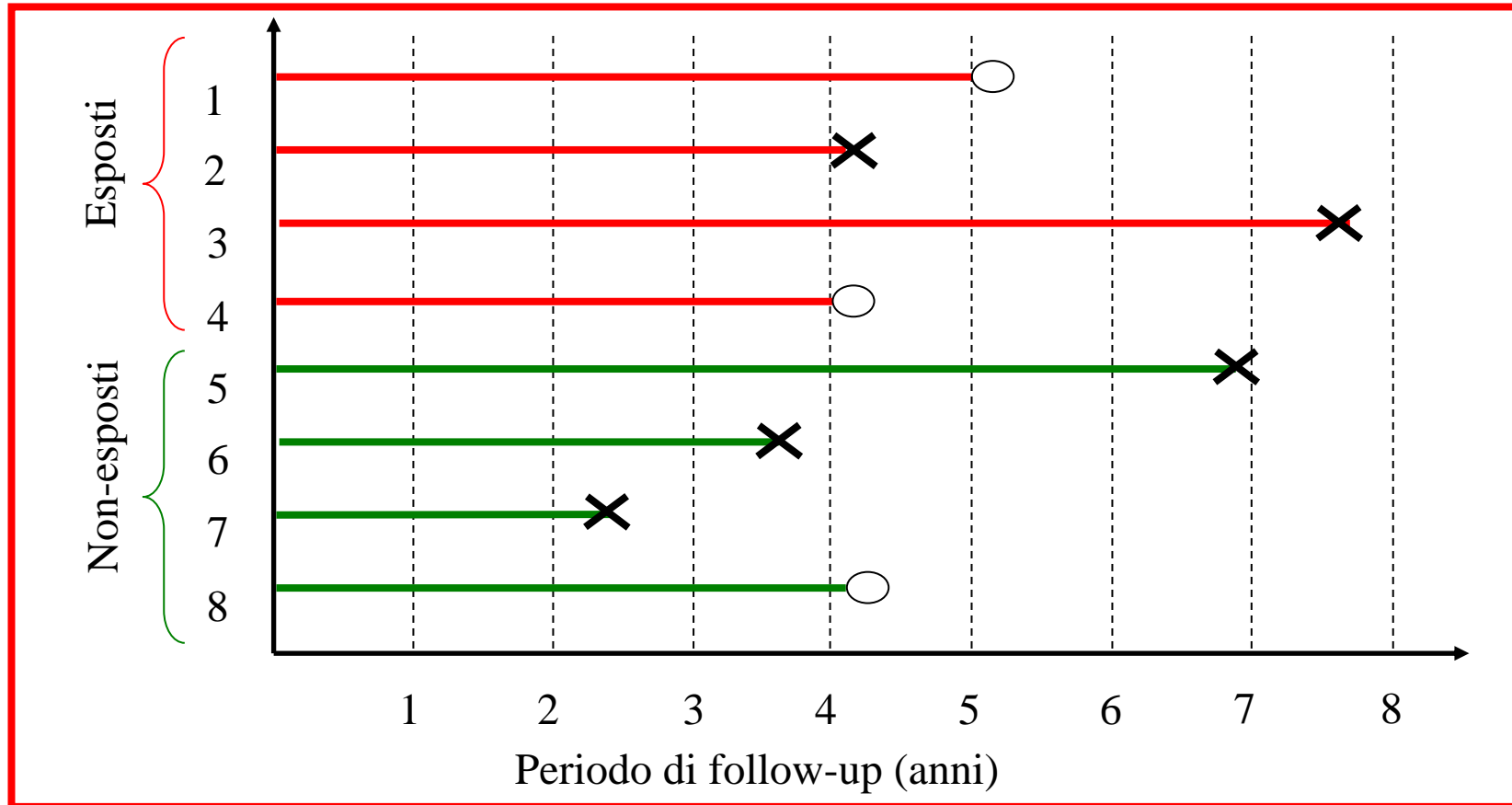
- Un caso particolare, ma molto comune di coorte aperta, è la coorte dinamica, che è costituita da individui che possono cambiare nel tempo, per movimenti naturali, anagrafici o amministrativi.
- Un esempio può essere rappresentato dalla maggior parte delle coorti che prendono parte a uno studio clinico.

ESEMPIO SCHEMATICO DI UNO STUDIO DI COORTE DINAMICA





- In genere la presenza del troncamento impedisce di produrre stime dirette del rischio, dato che i tempi di osservazione per i diversi soggetti sono diversi.



- Una possibilità per ottenere stimatori di rischio relativo è quella di stimare un'altra fondamentale grandezza utilizzata in Epidemiologia, ovvero il **Tasso**.

STUDI DI COORTE

Punti di forza/debolezza

Vantaggi: *metodo migliore* per le indagini eziologiche:

- *Tutti i casi di malattia* o di complicazioni che si verificano in un periodo di tempo definito possono essere *accertati*,
- Si possono *calcolare* direttamente *i tassi di incidenza* nei gruppi esposti in modo differente ai fattori di rischio in esame;
- La *rilevazione* dei *fattori di rischio non* può essere *distorta* dalla presenza della malattia e le loro modificazioni possono essere misurate.
- Si possono considerare **più fattori contemporaneamente**
- **Sono in grado di verificare la sequenza temporale di avvenimento tra esposizione e patologia**

Svantaggi

- *lunga durata*, difficile e *costoso*. È difficile mantenere costanti nel tempo le modalità di rilevazione
 - *Non può saggiare ipotesi suggerite recentemente*
 - *Non adatto per malattie rare* nella coorte in esame.

IL CONFONDIMENTO IN UNO STUDIO DI COORTE

- Nell'analisi di dati epidemiologici occorre valutare la presenza di variabili che, se associate sia alla variabile risposta (incidenza, mortalità, ecc...) che al fattore in studio (esposizione, trattamento, fattori genetici, ecc...) possono produrre distorsioni nelle stime di associazione.
- Tali fattori prendono il nome di **confondenti**, il fenomeno viene denominato "**confondimento**" e l'eventuale distorsione indotta nelle stime viene denominata "**bias da confondimento**".

- Esempio di confondimento generato da una variabile categorica (sesso) nell'ambito di uno studio di coorte in cui anche l'esposizione è riportata su scala dicotomica (presenza o assenza).

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno
Esposti	108	44870	30	3218	78	41652
Non-Esposti	51	21063	44	11699	7	9364
	<i>RR_T = 0.99</i> <i>(0.71,1.4)</i>		<i>RR₁ = 2.5</i> <i>(1.6,3.9)</i>		<i>RR₂ = 2.5</i> <i>(1.2,5.4)</i>	

$$RR_T = 0.99$$
$$(0.71, 1.4)$$

$$RR_1 = 2.5$$
$$(1.6, 3.9)$$

$$RR_2 = 2.5$$
$$(1.2, 5.4)$$

- Perché vi sia confondimento occorre che la stima di RR ottenuta nell'analisi dei dati raggruppati (analisi *pooled*) sia diversa da quella derivante dall'analisi stratificata per i livelli del confondente.
- Se però le stime di RR risultassero diverse tra i vari strati del fattore in esame vi sarebbe indicazione che tale variabile modifichi l'effetto dell'esposizione (o del trattamento).
- In tal caso vi sarebbe interazione tra le variabili e non confondimento.
- Nell'esempio sopra riportato le stime di RR nei due strati del confondente sono identiche (RR=2.5) e molto diverse dalla stima *pooled* (RR=0.99), per cui non vi è dubbio che ci si trovi in presenza di confondimento.

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno
Esposti	108	44870	30	3218	78	41652
Non-Esposti	51	21063	44	11699	7	9364

- Perché una variabile si comporti da confondente è necessario che sia associata sia alla variabile risposta che al fattore in studio, (nell'esempio riportato, sia all'esposizione che al tasso).
- Nell'esempio sopra riportato ciò può essere evidenziato stimando i tassi nelle due categorie di esposizione, separatamente per i maschi e per le femmine.

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno
Esposti	108	44870	30	3218	78	41652
Non-Esposti	51	21063	44	11699	7	9364

Maschi

Esposti $\lambda_{E,M} = \frac{30}{3218} = 932.3 \cdot 10^{-5}$

Non-Esposti $\lambda_{NE,M} = \frac{44}{11699} = 376.1 \cdot 10^{-5}$

Femmine

Esposti $\lambda_{E,F} = \frac{78}{41652} = 187.3 \cdot 10^{-5}$

Non-Esposti $\lambda_{NE,F} = \frac{7}{9364} = 74.8 \cdot 10^{-5}$

➤ I tassi nei maschi sono più elevati dei corrispondenti tassi nelle femmine entro ogni categoria di esposizione (associazione tra stimatore di rischio e variabile di stratificazione).

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno
Esposti	108	44870	30	3218	78	41652
Non-Esposti	51	21063	44	11699	7	9364

- Inoltre le femmine contribuiscono al gruppo degli esposti con molte più persone-anno rispetto ai maschi, mentre il loro contributo al gruppo dei non-esposti è simile a quello dei maschi (associazione tra esposizione e variabile di stratificazione).

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno	Morti	Pers/anno
Esposti	108	44870	30	3218	78	41652
Non-Esposti	51	21063	44	11699	7	9364

- In maniera più intuitiva, si può affermare che il confondimento è dovuto alla presenza di molte femmine tra gli esposti, che, presentando tassi inferiori a quelli dei maschi, hanno mascherato l'effetto dell'esposizione.

Confondimento o Bias ecologico

- Quando una **variabile annulla, riduce o aumenta** l'associazione tra esposizione e patologia.
- es. Caffè/fumo malattia cardiovascolare il fumo è un fattore di confondimento perché è un fattore di rischio x mal. Cardiovascolari ed è più diffuso tra i bevitori di caffè.

Controllo x Bias e Confondimento

- **Randomizzazione** del campione ovvero scelta casuale
- **Restrizione** del campionamento in rapporto all'età
- **Appaiamento o matching** controlli appaiati ai casi per età, sesso, attitudini ...
- **Analisi statistica stratificata** si suddivide il gruppo x più variabili analizzate separatamente
- **Analisi statistica multivariata** prende in esame più di 2 variabili simultaneamente con un modello di analisi che viene adattato tramite complessi **algoritmi statistici**. Non è utilizzabile per studi di pochi campioni

MODIFICAZIONE D'EFFETTO IN UNO STUDIO DI COORTE

- La modificazione d'effetto si produce quando una variabile interagisce con l'esposizione, per cui tale fenomeno, viene anche denominato interazione.
- La presenza di interazione può essere evidenziata dalla presenza di un diverso andamento dello stimatore di rischio entro le categorie della variabile di interazione.
- Contrariamente a quanto avviene per il confondimento, il ricercatore non può produrre stime aggiustate per l'effetto di tale variabile (stime comuni d'effetto), in quanto l'associazione tra esposizione e rischio è diversa nei gruppi a confronto.

- Un esempio di tale fenomeno è illustrato nella tabella seguente, in cui gli eventi di interesse sono rappresentati dai nuovi casi di malattia osservati in una coorte ipotetica.

	Tutti i soggetti		Strato 1 Maschi		Strato 2 Femmine	
	Casi	Pers/anno	Casi	Pers/anno	Casi	Pers/anno
Esposti	391	769309	189	478383	202	290926
Non-Esposti	119	358341	78	242043	41	116298
	$RR_T = 1.5$ (1.2,1.9)		$RR_1 = 1.2$ (0.94,1.6)		$RR_2 = 2.0$ (1.4,2.8)	

$$RR_T = 1.5$$
$$(1.2, 1.9)$$

$$RR_1 = 1.2$$
$$(0.94, 1.6)$$

$$RR_2 = 2.0$$
$$(1.4, 2.8)$$

- Nell'intera coorte in studio il rischio di ammalarsi sembra associato all'esposizione, essendo lo stimatore di RR superiore a 1 in modo statisticamente significativo.
- Stratificando per sesso, si osserva una differenza di rischio relativo tra maschi e femmine, poiché i primi presentano un lieve eccesso di rischio non significativo ($RR = 1.2$), mentre nelle femmine l'esposizione porta a un raddoppio del rischio ($RR = 2.0$).
- In sostanza i risultati suggeriscono la presenza di interazione tra sesso ed esposizione, nel senso che le femmine sarebbero più suscettibili all'esposizione rispetto ai maschi .

MODELLO DI REGRESSIONE DI POISSON CON INTERAZIONE (CENNI)

- La presenza di interazione non permette di ottenere stime comuni di RR tra i diversi livelli del modificatore d'effetto, per cui in genere conviene produrre stime separate.
- Tuttavia può essere conveniente verificare se l'evidenza di modificazione d'effetto sia attribuibile o meno alla fluttuazione statistica .
- Per tale scopo esistono alcuni test formali, oppure, in alternativa, si può fittare un modello di Poisson con un termine di interazione e testarne la significatività statistica .

ALTRE SORGENTI di DISTORSIONE

- **Perdite al follow-up.**
Cercare di ottenere una % di follow-up di almeno il **90%**
- **Conoscenza** dell'esposizione o meno ai fattori di rischio può influenzare l'accertamento della malattia.

Bias di informazione

Quando la malattia o altro è misurata diversamente nei gruppi studiati e ciò altera i risultati dello studio.

Bias sul ricordo (recall bias)

Bias x perdita dati di follow-up

Bias dell'intervistatore

Misclassification Bias quando un malato o un sano vengono confusi in sani o malati e non lo sono

STUDI DI COORTE

Qualità metodologica

Risk o bias

- **Quali checklist scegliere per la valutazione della qualità metodologica/rischio di bias?**

The variety of study designs classified as NRS, and their varying susceptibility to different biases, makes it difficult to produce a generic robust tool that can be used to evaluate risk of bias. Inclusion of a knowledgeable methodologist in the team is essential to identify the key areas of weakness in the included study designs. (Cochrane Handbook Higgins 2011)

© The Author 2007; all rights reserved. Advance Access publication 30 April 2007

doi:10.1093/aje/dym018

Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography

Simon Sanderson,^{1*} Iain D Tatt^{2,4} and Julian PT Higgins³

- Methods** Tools were identified from a search of three electronic databases, bibliographies and an Internet search using Google[®]. Two reviewers extracted data using a pre-piloted extraction form and strict inclusion criteria. Tool content was evaluated for domains potentially related to bias and was informed by the STROBE guidelines for reporting observational epidemiological studies.
- Results** A total of 86 tools were reviewed, comprising 41 simple checklists, 12 checklists with additional summary judgements and 33 scales. The number of items ranged from 3 to 36 (mean 13.7). One-third of tools were designed for single use in a specific review and one-third for critical appraisal. Half of the tools provided development details, although most were proposed for future use in other contexts. Most tools included items for selection methods (92%), measurement of study variables (86%), design-specific sources of bias (86%), control of confounding (78%) and use of statistics (78%); only 4% addressed conflict of interest. The distribution and weighting of domains across tools was variable and inconsistent.
- Conclusion** A number of useful assessment tools have been identified by this report. Tools should be rigorously developed, evidence-based, valid, reliable and easy to use. There is a need to agree on critical elements for assessing susceptibility to bias in observational epidemiology and to develop appropriate evaluation tools.

Check list per risk of bias of NRS

- **Cohort studies:** New Castle Ottawa scale (Wells 2008) for cohort studies;
- **Case control studies:** New Castle Ottawa scale for case control
- **Cross sectional surveys:** New Castle Ottawa scale for cross sectional
- **Controlled before after studies:** criteria of the Cochrane EPOC group (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care) (revised 2015)
- **Interrupted time series analysis:** criteria of the Cochrane EPOC group
- **Uncontrolled case series:** varie; nessuna raccomandata da Cochrane

New Castle Ottawa Scale – cohort

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community +
- b) somewhat representative of the average _____ in the community +
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort +
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) +
- b) structured interview +
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes +
- b) no

New Castle Ottawa Scale – cohort

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) +
- b) study controls for any additional factor +

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment +
- b) record linkage +
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ?
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ?
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ?
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Nuovo Risk of bias tool for NRS (ROBINS-I)

[Sterne JA](#), [Hernán MA](#), [Reeves BC](#) et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.

Può essere utilizzato per più disegni di studi (studi di coorte, studi controllati prima dopo, studi caso controllo, studi cross sectional)

Va bene solo per studi che hanno come obiettivo quello di valutare l'effetto (efficacia) di un intervento

1° step: define the 'ideal' RCT

The Cochrane 'risk of bias' (RoB) tool for NRS is concerned with evaluating the risk of bias in the results of **non-randomized studies that compare the health effects of two or more interventions**.

Facilitated by considering each NRS as an attempt to emulate (mimic) a hypothetical randomized trial that compares the health effects of two or more interventions.

- If confounding is successfully controlled, the effect estimates from the observational study will be identical, except for sampling variation, to those from a target trial that randomly assigns individuals in the same study population to either intervention A or B.
- **The risk of bias arising from the observational design is a function of how imperfectly the observational study emulates the target trial.**

1° step: define the 'ideal' RCT

We refer to such a hypothetical randomized trial as the “**target randomized trial**”.

At the protocol stage

define hypothetical “**target randomized trial**”, the RCT that would be “ideal “ to answer the review question

Participants

Intervention

Comparator

Outcomes (benefits and/or harms)

2° step: Specify whether interested in the effect of initiating (ITT) or initiating and adhering to (per protocol) intervention

- When the effect of interest is that of **assignment to the intervention** at baseline (randomized trials) or starting intervention at baseline (NRSs), **risk of bias assessments for both types of study need not be concerned with post-baseline departures from intended interventions** that reflect the natural course of events
- When the effect of interest is the **per protocol effect**, risk of bias assessments of both randomized and nonrandomized studies may **have to consider intervention discontinuation, switches between interventions, or departures from intended interventions.**

3^ostep: Identify possible confounding domains

- A confounding domain is a pre-intervention prognostic factor that predicts whether an individual receives one or the other intervention of interest. Some common examples are severity of pre-existing disease, physician prescribing practices, health care utilization, adiposity, and socioeconomic status.
- We recommend that **subject-matter experts be included in the team** writing the review protocol, and encourage the **listing of confounding domains in the review protocol**, based on initial discussions among the review authors
 - **At protocol stage list the confounding domains relevant to all or most studies eligible for the review**

4°step: Identify possible co-interventions

- Relevant co-interventions are the interventions or exposures that individuals might receive after or with initiation of the intervention of interest, which are related to the intervention received and which are prognostic for the outcome of interest.
- These are also likely to be identified through the expert knowledge of members of the review group, via initial (scoping) reviews of the literature, and after discussions with health professional
 - **At protocol stage list the possible co-interventions that could differ between intervention groups and have an impact on study outcomes.**

Risk of bias tool - 7 domains

Pre-intervention

1. Bias due to baseline confounding
2. Bias in selection of participants into the study

At intervention

3. Bias in measurement of the interventions

Post-intervention

4. Bias due to departures from intended interventions (performance bias)
5. Bias due to missing data (attrition bias)
6. Bias in measurement of outcomes or Interventions (detection bias)
7. Bias in selection of the reported result (outcome reporting bias)

ROBINS-I

Pre-intervention

1. Bias due to baseline confounding
2. Bias in selection of participants into the study

At intervention

3. Bias in classification of the interventions

Post-intervention

4. Bias due to departures from intended interventions (performance bias)
5. Bias due to missing data (attrition bias)
6. Bias in measurement of outcomes or Interventions (detection bias)
7. Bias in selection of the reported result (outcome reporting bias)

Pre or at intervention features for which consideration of bias in NRS are mainly distinct from those in RCTs

Post intervention features for which many considerations are similar to those in RCTs

Signalling questions

To help reviewer... for each domain some signalling question have been proposed

- **Signalling questions:** possible answers:

Yes

Probably yes

Probably no

No

No information

Responses of 'Yes' and 'Probably yes' (also of 'No' and 'Probably no') have similar implications.

Our vision is that healthcare decision-making throughout the world will be informed by high quality, timely research

Judgment of risk of risk of bias

Assessment must be done **at the outcome level**: (e.g. 5 outcomes in the review and 10 included studies: for each study you should assess risk of bias separately for each outcome , i.e. 5 times; total 50 risk of bias table....)

- **5° step**: assess risk of bias for a given outcome **for each of the 7 domain**
- **6° step**: make an overall judgment of risk of bias for that outcome at the **study level**
- **7° step**: make an overall judgment of risk of bias for that outcome **across all the studies**
- **8° 9° 10° etc step...** repeat all of these for each outcome

6° step : Judgments at each domain level

Low risk of bias (the study is comparable to a well-performed randomized trial with regard to this domain);

Moderate risk of bias (the study is sound for a non-randomized study with regard to this domain but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial);

Serious risk of bias (the study has some important problems in this domain);

Critical risk of bias (the study is too problematic in this domain to provide any useful evidence);

No information on which to base a judgment about risk of bias for this domain.

6° step : overall judgment at the study level for each outcome

RESPONSE OPTION	CRITERIA
<u>Low risk of bias</u> (the study is comparable to a well-performed randomized trial);	The study is judged to be at low risk of bias for all domains.
<u>Moderate risk of bias</u> (the study appears to provide sound evidence for a non-randomized study but cannot be considered comparable to a well-performed randomized trial);	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains.
Serious risk of bias (the study has some important problems);	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain , but not at critical risk of bias in any domain.
Critical risk of bias (the study is too problematic to provide any useful evidence on the effects of intervention);	The study is judged to be at critical risk of bias in at least one domain.
<u>No information</u> on which to base a judgement about risk of bias.	There is no clear indication that the study is at serious or critical risk of bias <i>and</i> there is a lack of information in one or more key domains of bias (<i>a judgement is required for this</i>).

Table 2. Reaching an overall RoB judgement for a specific outcome.

Declaring a study to be at a particular level of risk of bias for an individual domain will mean that the study as a whole has a risk of bias at least this severe (for the outcome being

7° step: overall judgment across all studies for the given outcome (following the GRADE approach)

- Outcome specific
- Do not average risk quality across the studies
- Evaluate the extent to which each trial contributes toward the estimate of magnitude of effect. This contribution will usually reflect study **sample size** and number of outcome events -larger studies with many events will contribute more, much larger studies with many more **events** will contribute much more (look at the weight of each study in the forest plot)

8° and further step: overall judgment across all studies if you have several outcomes

Domain	O₁	O₂	O₃
Bias due to confounding	Serious risk	Moderate risk	Serious risk
Bias in selection of participants into the study	Low risk	Low risk	Low risk
Bias in measurement of interventions	Low risk	Low risk	Low risk
Bias due to departures from intended interventions	Moderate risk	Moderate risk	Moderate risk
Bias due to missing data	Low risk	No info	No info
Bias in measurement of outcomes	Low risk	Low risk	Serious risk
Bias in selection of the reported result	Moderate risk	Moderate risk	Serious risk
Overall*	<i>Serious risk</i>	<i>Moderate risk</i>	<i>Serious risk</i>



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Misure di accuratezza
diagnostica e
validazione di un test

(E. Rulli)

Test medico

Test medico è una procedura volta a

individuare,

diagnosticare,

caratterizzare,

monitorare

una condizione medica specifica

Validazione clinica di un test

- Scopo primario: valutare le caratteristiche del test nell'eseguire una diagnosi o diagnosticare una malattia
- Le tipologie di studi dipendono dallo scopo del test
 - diagnosi,
 - screening,
 - stadiazione
- Sostituzione di un test esistente o in aggiunta

Caratteristiche di un test

Lo scopo è di trovare dei test che riescano a predire con **accuratezza** la presenza attuale o lo sviluppo futuro di un determinato outcome.

I test per loro stessa natura non sono infallibili, ovvero possono portare a dei falsi positivi ed a dei falsi negativi.

Ci si affida ai test infatti per produrre delle **stime accurate** ma non delle certezze assolute.

Per valutare la bontà di un test di screening o diagnostico, è possibile utilizzare una serie di indici quali **sensibilità, specificità, accuratezza, valore predittivo positivo e negativo**

Reference

La valutazione della performance di un'indagine diagnostica richiede il confronto tra i risultati dell'indagine e uno standard di riferimento

gold standard

reference standard

In diagnostica oncologica, l'esempio tipico è quello della verifica, in un campione di n pazienti, del risultato di un'indagine radiologica (**test**) rispetto al referto istopatologico (**reference standard**)

Caratteristiche di un test

Quando si confronta il risultato di un test di screening con il **reference standard** oppure con l'accertamento di una malattia, è possibile calcolare delle misure di accuratezza.

VERO POSITIVO (VP): è risultato positivo al test ed effettivamente ha la malattia

VERO NEGATIVO (VN): è risultato negativo al test ed effettivamente NON ha la malattia

FALSO POSITIVO (FP): è risultato positivo al test ma NON ha la malattia

FALSO NEGATIVO (FN): è risultato negativo al test ma in realtà ha la malattia

		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totali test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totali test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

Indici test

Per poter valutare l'utilità dei risultati di un test è necessario conoscere:

SENSIBILITA'

probabilità di ottenere una **classificazione positiva**, dato che la **malattia** è davvero **presente**.

“dato un individuo con la malattia, qual è la probabilità che il test risultati positivo?”.

SPECIFICITA'

probabilità di ottenere una **classificazione negativa**, dato che la **malattia** è davvero **assente**.

“dato un individuo che **NON** ha la malattia, qual è la probabilità che il test risultati negativo?”

Indici test

SENSIBILITA' = veri positivi/totale malati

		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totali test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totali test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

SPECIFICITA' = veri negativi/totale sani

		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totali test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totali test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

Esempio: sensibilità

Sensibilità della mammografia e della risonanza magnetica (RM) a contrasto dinamico nel riconoscimento di lesioni tumorali mammarie in pazienti candidate a mastectomia.

Sono state considerate **GG** mammelle in **GO** pazienti sottoposte a mastectomia monolaterale (n = 81) o bilaterale (n = 9).

Lo standard di riferimento, costituito dall'esame istopatologico, ha identificato **188** lesioni tumorali.

mammografia: **124** veri positivi e **64** falsi negativi

RM: **152** veri positivi e **36** falsi negativi.

Sensibilità mammografia: $124 / (124 + 64) = 0.660$

RM $152 / (152 + 36) = 0.809$

Diremo quindi che la sensibilità (per lesione) della mammografia è risultata pari a 66.0%, mentre quella della RM è risultata pari a 80.9%.

Il tasso o frazione dei FN mammografia: 0.340 o 34.0%

RM: 0.191 o 19.1%

		Malattia
		Presente
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)
	Negativo	Falsi Negativi (FN)
		Totale
		Totale malati

Esempio: specificità

Su un totale di **1611** soggetti asintomatici sottoposti al primo round di screening, sono risultati positivi alla TC **186** soggetti (ulteriormente studiati con TC ad alta risoluzione), **21** dei quali sono stati sottoposti a biopsia. **13** soggetti sono risultati affetti da carcinoma polmonare.

In assenza di tumori diagnosticati tra il primo e il secondo round di screening, abbiamo:

1425 VN (1611 soggetti totali meno 186 positivi)

173 FP (186 positivi meno 13 VP).

La specificità sarà quindi $1425/(1425 + 173) = 1425/1598 = 0.892 = 89.2\%$

In questo caso è considerata una lesione per soggetto. Lesione e soggetto coincidono nell'unità statistica.

		Malattia
		Assente
Risultato del test	Positivo	Falsi Positivi (FP)
	Negativo	Veri Negativi (VN)
Totale		Totale sani

Sensibilità e specificità (come pure tasso dei falsi negativi e tasso dei falsi positivi) dipendono dalle caratteristiche tecniche dell'indagine, dall'abilità del Valutatore e della sua équipe (tecnici, infermieri ecc.) nell'eseguirla e dalla capacità del Valutatore nell'interpretarla.

Non sono influenzate dalla prevalenza di malattia nella popolazione indagata



l'attendibilità del
risultato positivo o negativo

Indici test

Valore predittivo positivo (VPP)

Il valore predittivo positivo rappresenta la probabilità che un individuo sia **malato** dato che è risultato **positivo al test**.

“dato che il test è risultato positivo, qual è la probabilità che l'individuo sia davvero malato?”

Valore predittivo negativo (VPN)

Il valore predittivo negativo a probabilità che un soggetto **non abbia la malattia** dato che è risultato **negativo al test**.

“dato che il test è risultato negativo, qual è la probabilità che l'individuo NON abbia davvero la malattia?”

Indici test

VPP = veri positivi/totale test positivi

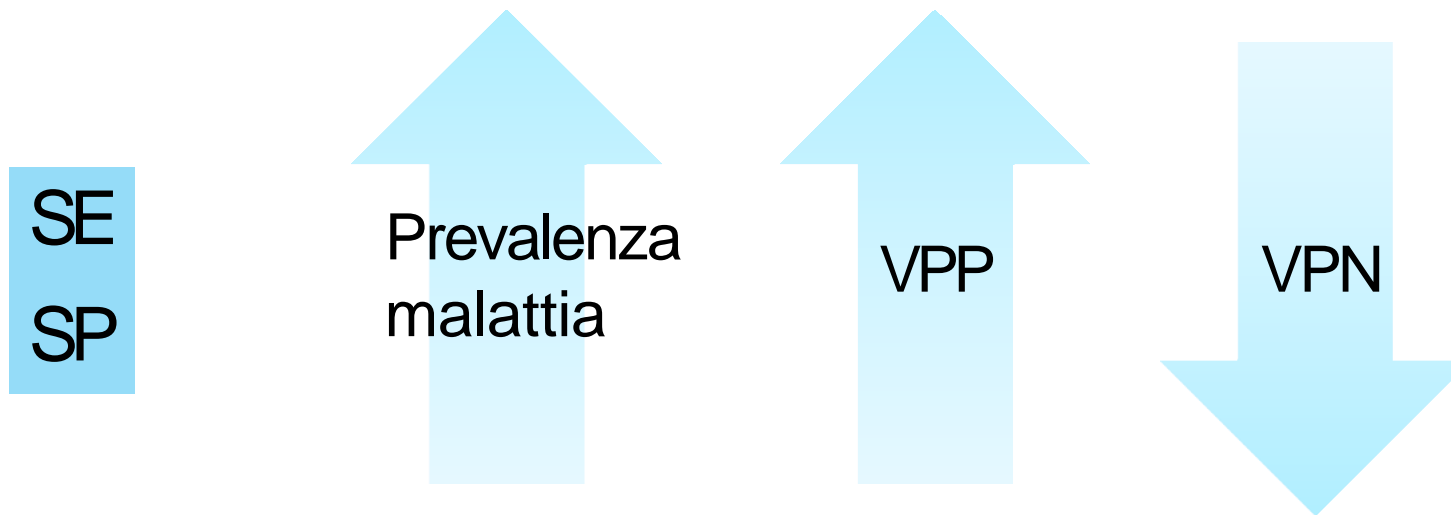
		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totale test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totale test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

VPN = veri negativi/totale test negativi

		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totale test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totale test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

I **valori predittivi** non dipendono solo dalle caratteristiche tecniche dell'indagine e dall'abilità dell'équipe nell'eseguirla e interpretarla.

Infatti, rimanendo costanti sensibilità e specificità, essi si modificano in funzione della **prevalenza di malattia**:



Se il campione di soggetti sottoposti all'indagine è **interamente composto da affetti dalla malattia**,

$VPP = 1.0$ (ovvero 100%)

anche con una sensibilità bassissima (purché diversa da 0)

$VPN = 0$ (ovvero 0%) anche con una specificità altissima (anche pari a 1.0, ovvero al 100%).

Specularmente, se il campione di soggetti sottoposti all'indagine è **interamente composto da non affetti dalla malattia**:

$VPN = 1.0$ (ovvero 100%) anche con una sensibilità bassissima (purché diversa da 0)

$VPP = 0$ (ovvero 0%) anche con una specificità altissima (anche pari a 1.0, ovvero al 100%).



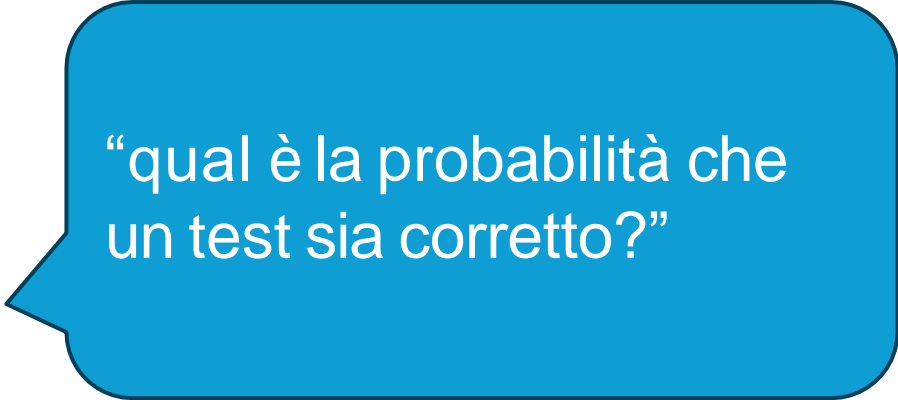
non c'è sensibilità, per quanto alta, che possa diagnosticare una malattia in soggetti sani e non c'è specificità, per quanto alta, che possa diagnosticare l'assenza di malattia in soggetti malati.

Indici test

Accuratezza (ACC)

L'accuratezza indica la proporzione di osservazioni che sono state **correttamente classificate** come veri positivi o veri negativi.

È una sorta di “media” tra sensibilità e specificità, pesata in funzione della prevalenza.



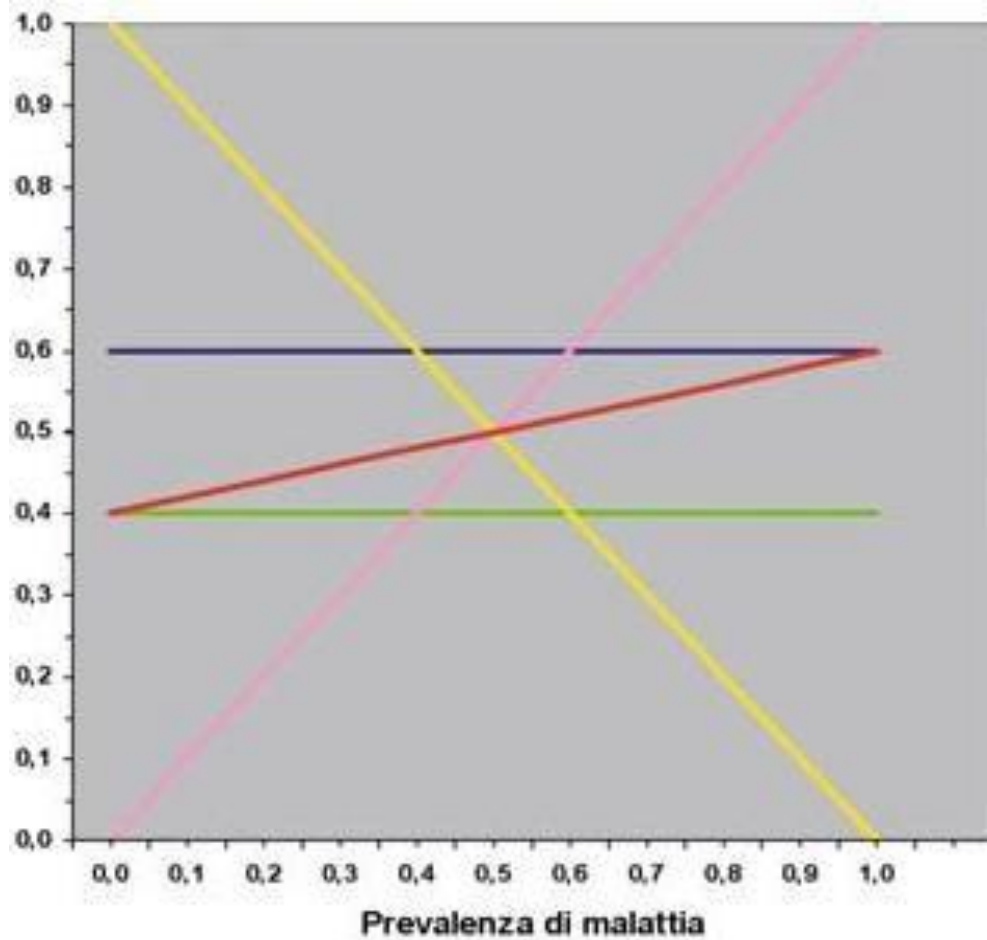
“qual è la probabilità che un test sia corretto?”

Indici test

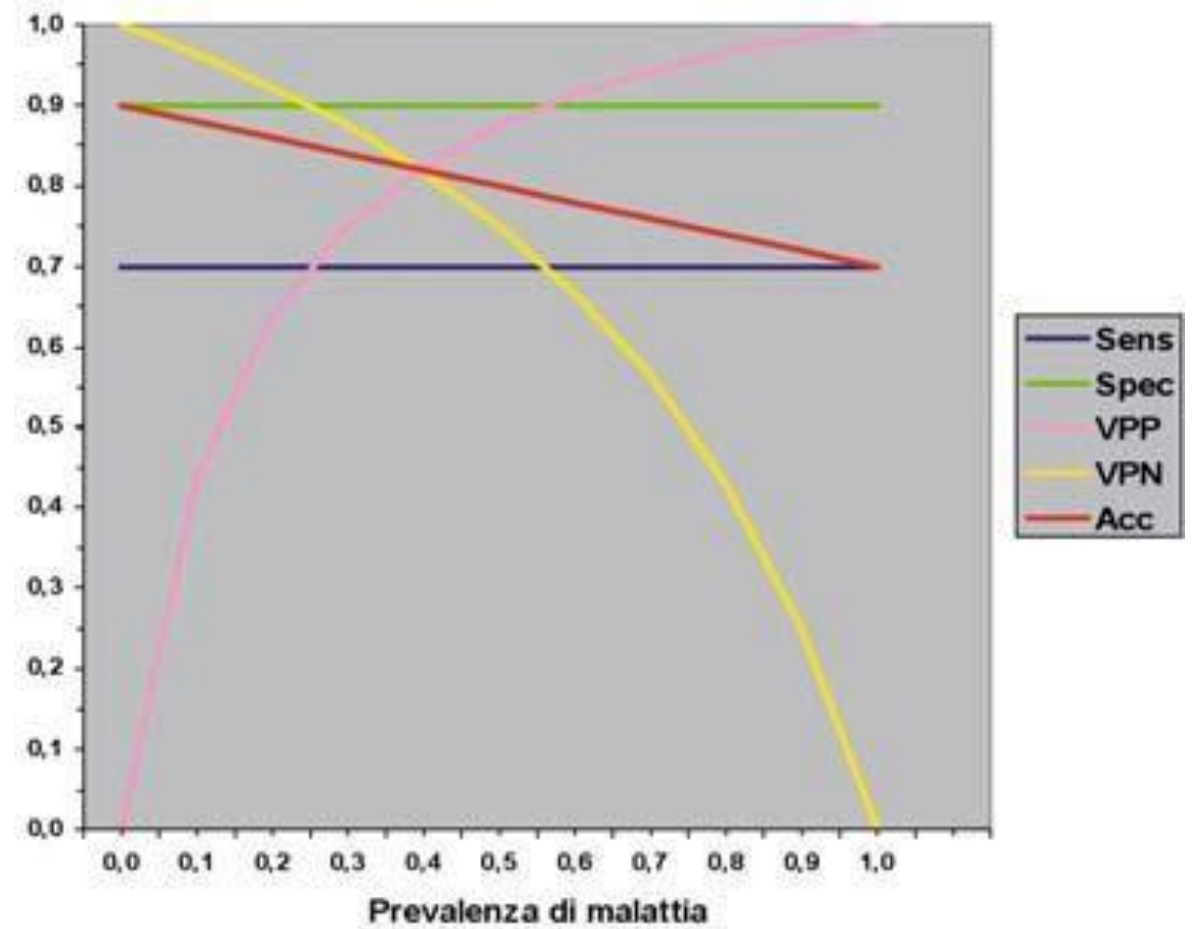
ACC = veri positivi+veri negativi/totale sottoposti a test

		Malattia		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	Veri Positivi (VP)	Falsi Positivi (FP)	Totali test positivi
	Negativo	Falsi Negativi (FN)	Veri Negativi (VN)	Totali test negativi
Totale		Totale malati	Totale sani	Totale sottoposti al test

Indici test



SE=0.6
SP=0.4



SE=0.7
SP=0.9

Esempio: Valori predittivi in mammografia clinica e di screening.

Con una **sensibilità del 65%** e una **specificità dell'80%** applicate a **10.000** donne **sintomatiche** con nodulo palpabile, supponendo una **prevalenza** di malattia del **50%**, avremo:

		Carcinoma		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	4750	1000	5750
	Negativo	250	4000	4250
Totale		5000	5000	10000

$$VPP = 4750 / (4750 + 1000) = 0.826 = 82.6\%$$

$$VPN = 4000 / (4000 + 250) = 0.941 = 94.1\%$$

IMPATTO:

Avremo così mediamente solo un approfondimento diagnostico con eventuale **biopsia in una donna sana ogni quasi 5 donne con carcinoma** ($4750/1000 = 4.75$).

La donna con un nodulo palpabile che alla fine si dimostrerà benigno non riterrà inutili o pericolosi approfondimenti diagnostici anche invasivi.

Esempio: Valori predittivi in mammografia clinica e di screening.

Con una **sensibilità del 65%** e una **specificità dell'80%** applicate a **10000** donne **asintomatiche**, supponendo una **prevalenza** di malattia del **0.3%**, avremo:

		Carcinoma		
		Presente	Assente	Totale
Risultato del test	Positivo	285	1940	2225
	Negativo	15	7760	7775
Totale		300	9700	10000

$$VPN = 7760 / (7760 + 15) = 0.998 = 99.8\%$$

$$VPP = 285 / (285 + 1940) = 0.128 = 12.8\%$$



IMPATTO:

In pratica, dovremo mediamente richiamare per approfondimenti con eventuale biopsia quasi **7 donne sane** ($1940/285 = 6.8$) **prima di arrivare a diagnosticare un carcinoma**. Il tasso di richiamo sarà molto elevato, pari al **22.25%** ($2225/10000$).

L'effetto sarà quello del falso allarme (se a ogni round si richiama il 20-25% delle donne, in 4-5 round tutte le donne saranno mediamente richiamate).

Oltre la considerazione sul carico di lavoro e sui costi economici derivati, le donne perderanno fiducia nel programma di screening.

Sensibilità e specificità assumono rilevanza diversa secondo la prevalenza e la gravità di malattia della popolazione indagata.

Nello studio di **soggetti sintomatici** cercheremo di avvalerci di indagini ad **alta sensibilità** e saremo disposti ad accettare una specificità non elevata che potrà essere controbilanciata da ulteriori passi dell'iter diagnostico.

Viceversa, nello studio di **soggetti asintomatici** (screening) cercheremo di avvalerci di indagini ad **alta specificità**, accettando anche il prezzo di una minore sensibilità.

Infatti, mentre nel primo caso l'obiettivo prioritario è diagnosticare la presenza di malattia sintomatica, potenzialmente avanzata, nel secondo caso l'obiettivo della diagnosi di malattia asintomatica deve essere controbilanciato dalla limitazione del numero di accertamenti inutili in quote rilevanti della popolazione sottoposta a screening.

Una visione generale della dipendenza dei valori predittivi dalla prevalenza di malattia può essere ottenuta rappresentando la probabilità **post-test di malattia** (ovvero la probabilità di malattia dopo l'esecuzione dell'indagine con risultato positivo o negativo) in funzione della probabilità **pre-test di malattia** (ovvero la prevalenza di malattia).

La **probabilità post-test** di malattia nel caso di **risultato positivo** dell'indagine equivale al **VPP**,

mentre la probabilità post-test di malattia nel caso di **risultato negativo** dell'indagine equivale al **complemento a 1 del VPN**.

Probabilità pre-test di malattia: probabilità che il paziente sia affetto dalla malattia.

Assenza di altre informazioni → **prevalenza di malattia**

Es. programmi di screening la probabilità pre-test sarà equivalente alla prevalenza di malattia nella popolazione generale

In diagnostica clinica, la **probabilità pre-test** → **prevalenza nella popolazione generale modificata** dai criteri selettivi del medico richiedente l'indagine, sulla base della sequenza anamnestico-clinica

Teorema di Bayes

la probabilità che il risultato di un'indagine corrisponda o meno alla presenza di malattia dipende dalla **probabilità pre-test** e dalla **potenza dell'indagine**

$$\text{odds di malattia post-test} = \text{LR positivo} \times \text{odds di malattia pre-test}$$

ODDS

Valutando la probabilità di malattia in un campione di 10 soggetti che include 3 malati, diremo che la *frequenza di malattia rispetto al campione* è di 3/10, ovvero di 0.3 (pari al 30%), mentre l'odds di malattia è 3/7, ovvero 0.43.

L'odds rappresenta quindi il rapporto tra malati e sani, ossia quanti malati ci sono per ogni sano.

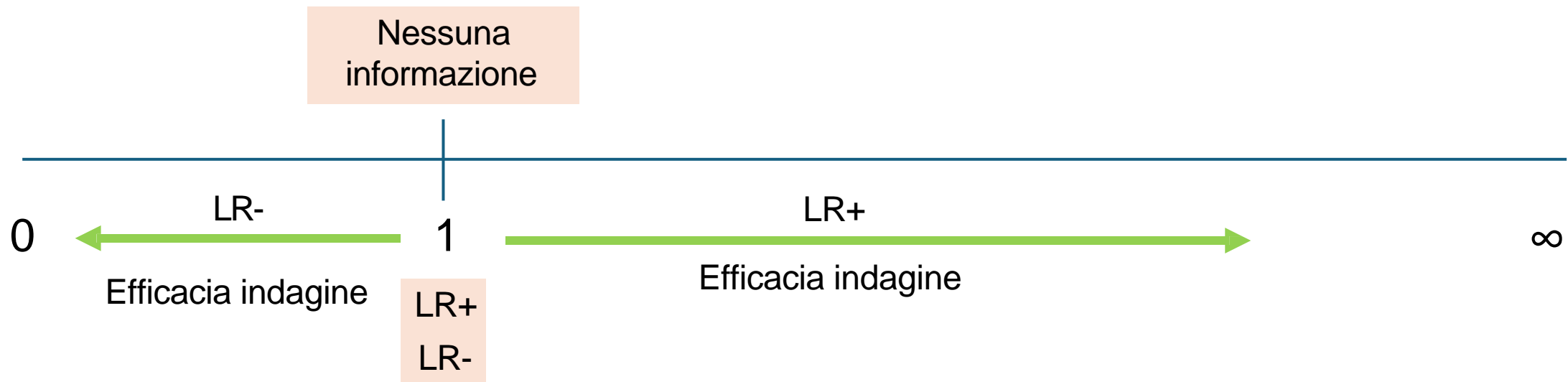
Indici test

Likelihood positivo (LR +)=sensibilità/(1 –specificità)

“di quanto il risultato positivo dell’indagine incrementa la probabilità di malattia ?“

Likelihood negativo (LR -)=(1 –sensibilità)/specificità

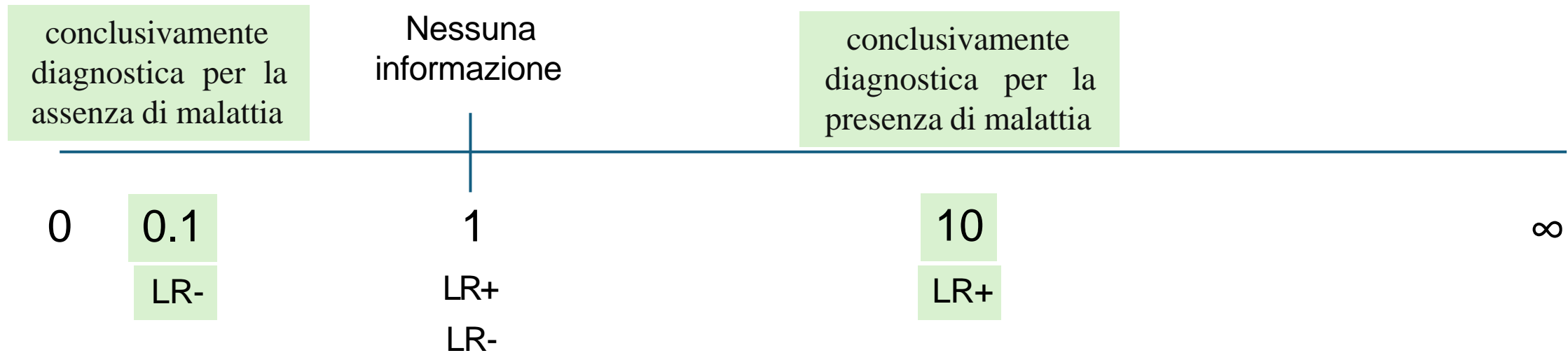
“di quanto il risultato negativo dell’indagine riduce la probabilità di malattia ?“



Indici test

Likelihood positivo (LR +)=sensibilità/(1 –specificità)

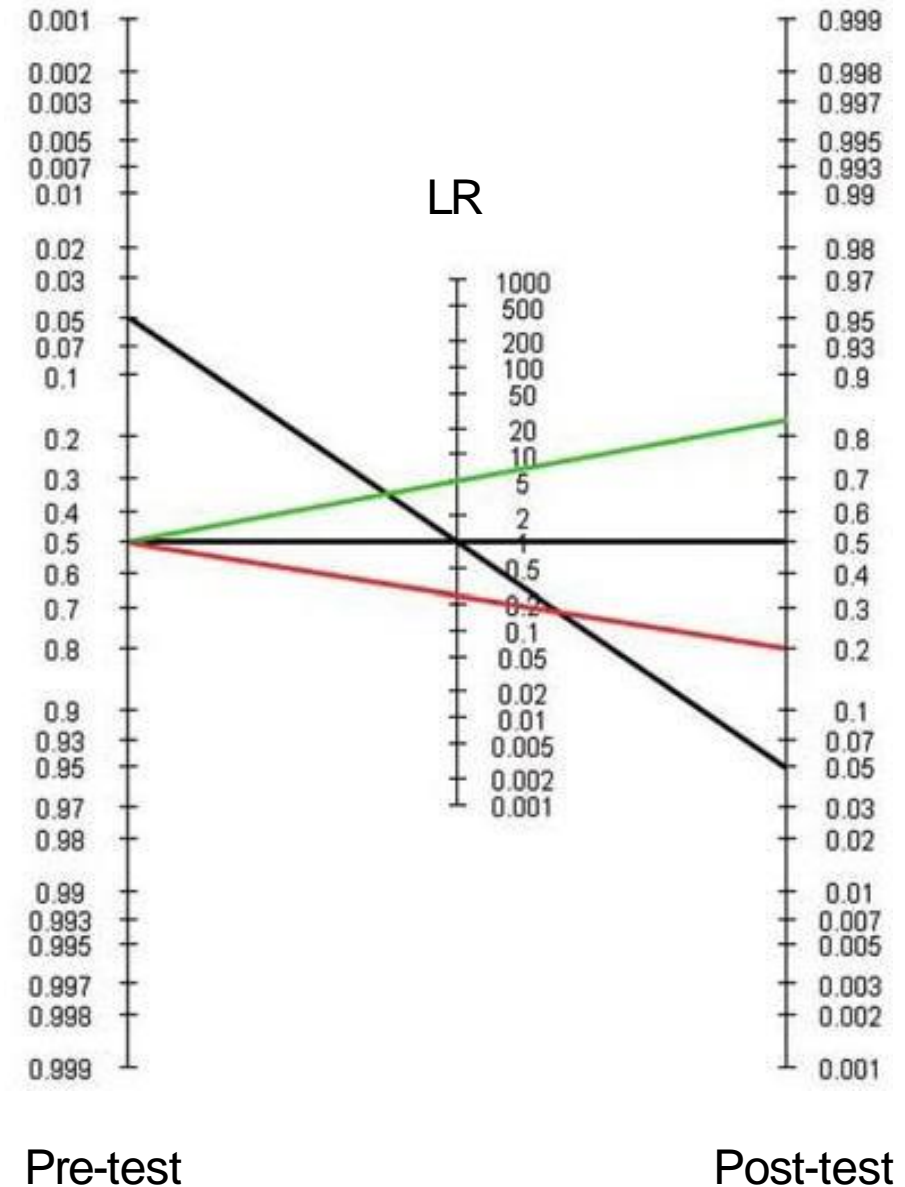
Likelihood negativo (LR -)=(1 –sensibilità)/specificità



Nomogramma di Fagan

Il *nomogramma bayesiano di Fagan* trasforma la probabilità pre-test in quella post-test mediante semplice proiezione geometrica, senza necessità di calcoli. La pendenza della retta sul nomogramma consente di *vedere* graficamente la potenza dell'indagine.

- Con una $LR+=5$ trasforma $P_{pre-test}=0.5$ (incertezza assoluta) in $P_{post-test}=0.8$ (alta probabilità di malattia)
- $LR- =0.35$ trasforma $P_{pre-test} = 0.5$ in $P_{post-test}=0.2$.
- $LR=1$ non cambia la P



Riassunto indici

Tabella 1.3. Indici che misurano la performance di un'indagine diagnostica

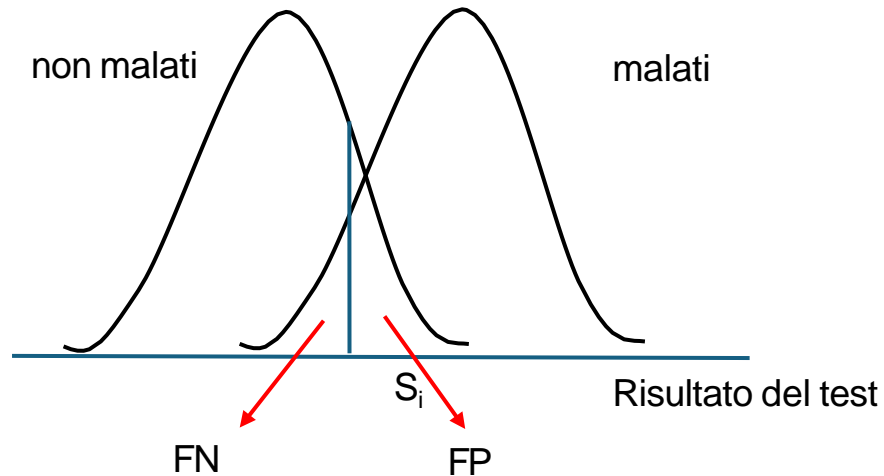
Indice	Definizione	Formula	Dipendenza dalla prevalenza di malattia
1. Sensibilità (o frazione dei VP)	Capacità dell'indagine di individuare la malattia	$VP/(VP + FN)$	No
2. Specificità (o frazione dei VN)	Capacità dell'indagine di individuare l'assenza della malattia	$VN/(VN + FP)$	No
3. Valore predittivo positivo	Attendibilità del risultato positivo	$VP/(VP + FP)$	Sì
4. Valore predittivo negativo	Attendibilità del risultato negativo	$VN/(VN + FN)$	Sì
5. Accuratezza diagnostica	Attendibilità globale dell'indagine	$(VP + VN)/(VP + VN + FP + FN)$	Sì
6. Frazione dei FN	Peso dei FN rispetto agli affetti dalla malattia	$FN/(FN + VP) = (1 - \text{Sensibilità})$	No
7. Frazione dei FP	Peso dei FP rispetto ai non affetti dalla malattia	$FP/(FP + VN) = (1 - \text{Specificità})$	No
8. Rapporto di verosimiglianza del risultato positivo (LR positivo)	Incremento della probabilità di malattia in presenza di risultato positivo	$\text{Sensibilità}/(1 - \text{Specificità})$	No
9. Rapporto di verosimiglianza del risultato negativo (LR negativo)	Riduzione della probabilità di malattia in presenza di risultato negativo	$(1 - \text{Sensibilità})/\text{Specificità}$	No

LR = *likelihood ratio*.

La *prevalenza di malattia*, essendo il rapporto tra il numero di soggetti affetti e il totale del campione studiato, è pari a $(VP + FN)/(VP + VN + FP + FN)$.

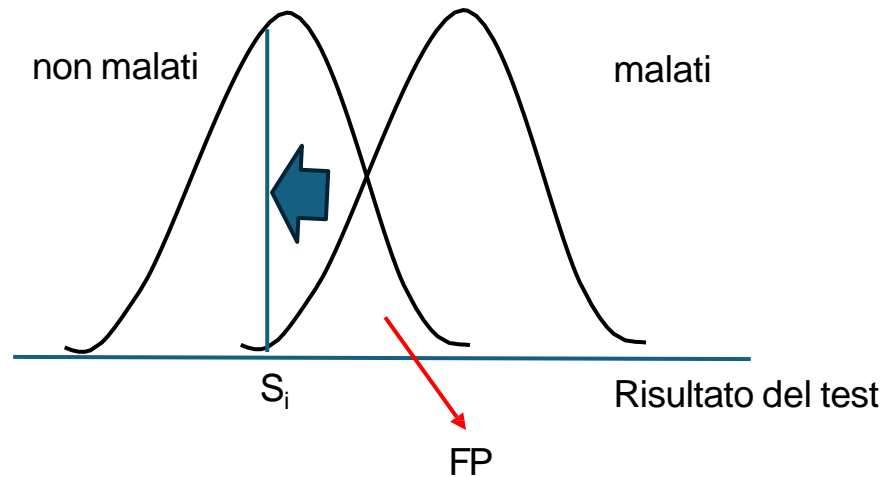
Indici test

Molti test forniscono dati su una scala numerica continua



Qualsiasi soglia scelta (S_i) comporta una quota di diagnosi errate (FP o FN)

Indici test



Per massimizzare SE basterebbe stabilire una soglia molto bassa

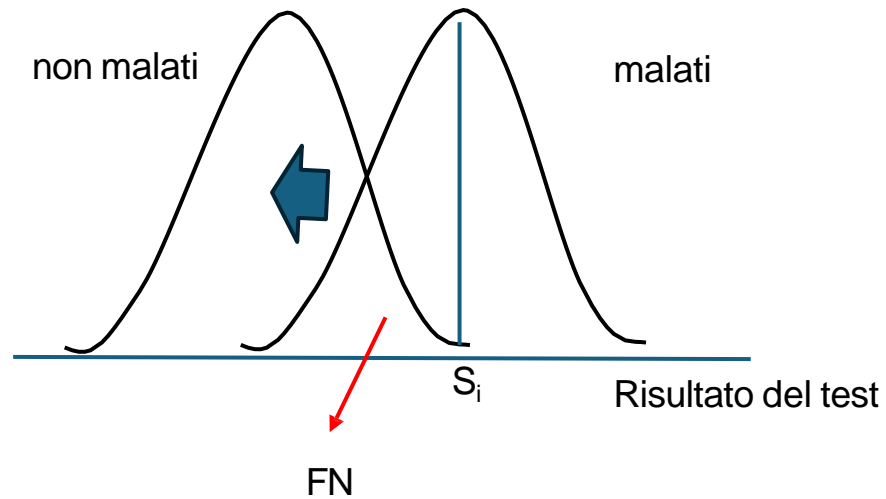
nessun FN \rightarrow SE=100%

Es. pressione sistolica per definire ipertensione.

Se stabilisco soglia a 100 mm Hg, certezza che tutti gli ipertesi sono diagnosticati

Ma... diagnosi di ipertensione nella maggior parte dei normotesi.

Indici test



Per massimizzare SP basterebbe stabilire una soglia molto alta

nessun FP \rightarrow SP=100%

Es. pressione sistolica per definire ipertensione.

Se stabilisco soglia a 200 mm Hg, certezza che tutti i normotesi siano identificati come tali dal test

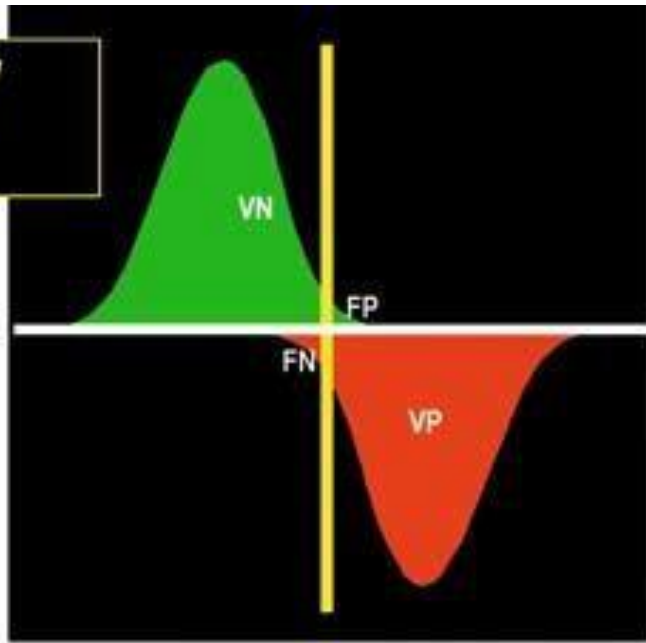
Ma... esclusione dalla diagnosi di ipertensione nella maggior parte degli ipertesi.

Ottimizzazione del cutoff

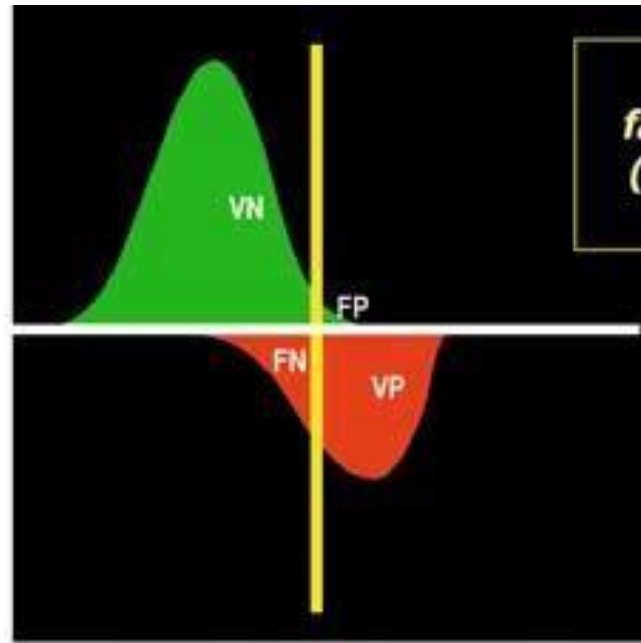
La soglia potrà essere **ottimizzata** → minimizzare gli errori → **minor numero di falsi positivi e negativi**

Tuttavia, la selezione di casi da sottoporre ai test modifica l'impatto di tale soglia.

**Standard
(clinica)**

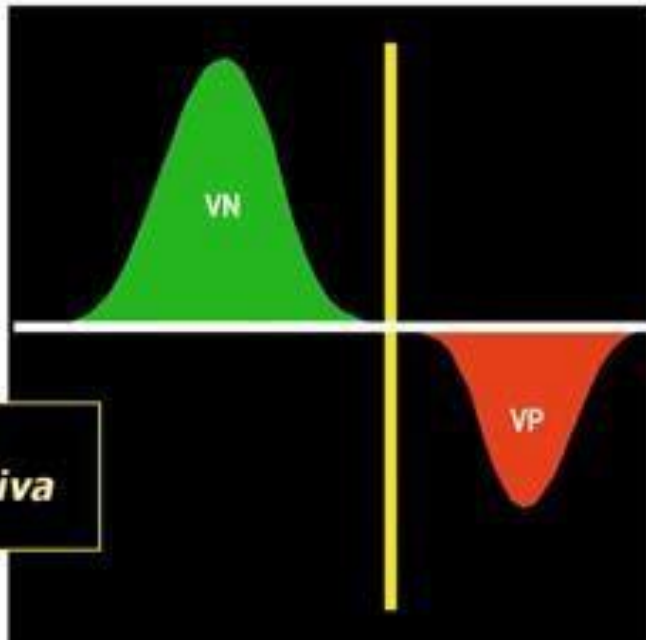


**Malati in
fase iniziale
(screening)**

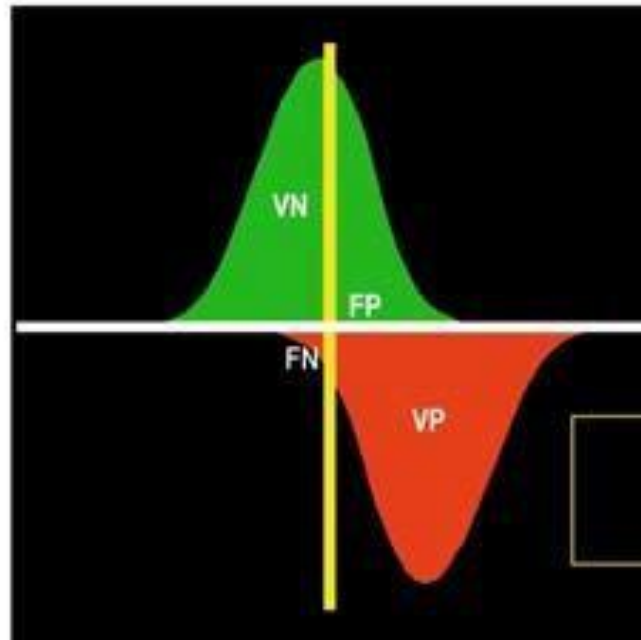


Effetto della modificazione
dello spettro di malati e di
sani sottoposti a un'indagine
diagnostica per una data
malattia

**Malati in
fase tardiva**



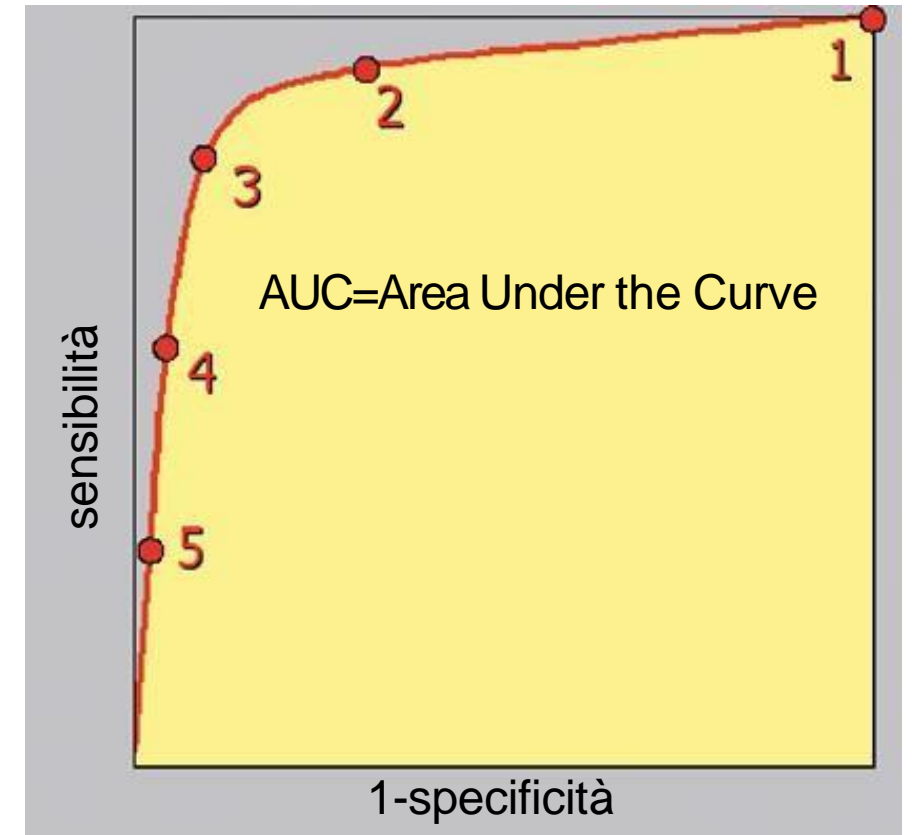
**Sani più
vecchi**



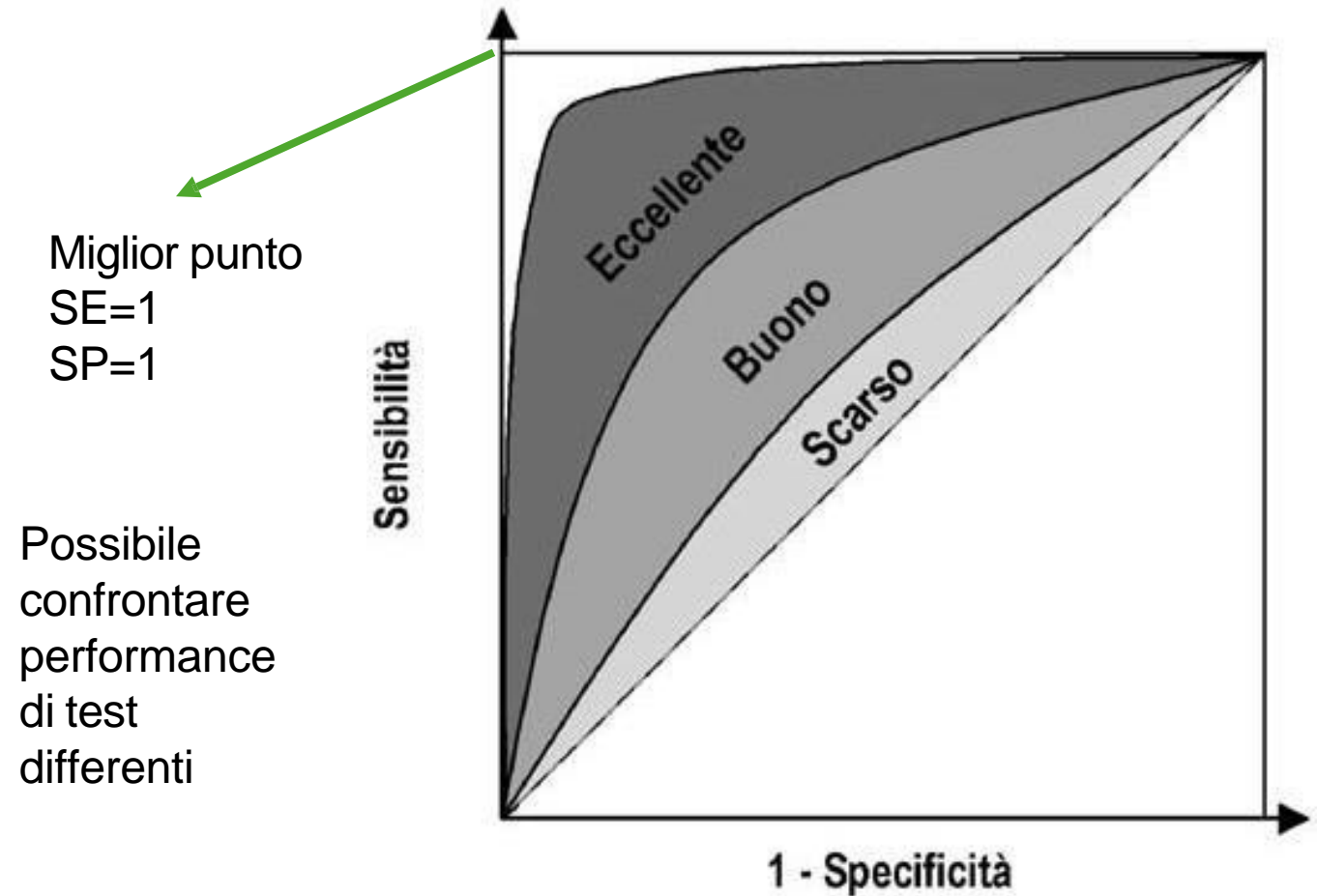
CURVA ROC (Receiver Operating Characteristics)

Valutazione grafica e matematica della performance complessiva del test e del cut-off che fornisce il risultato migliore e/o più appropriato alla situazione clinica specifica

Grafico di sensibilità e 1-specificità ad ogni possibile soglia del test.



CURVA ROC (Receiver Operating Characteristics)



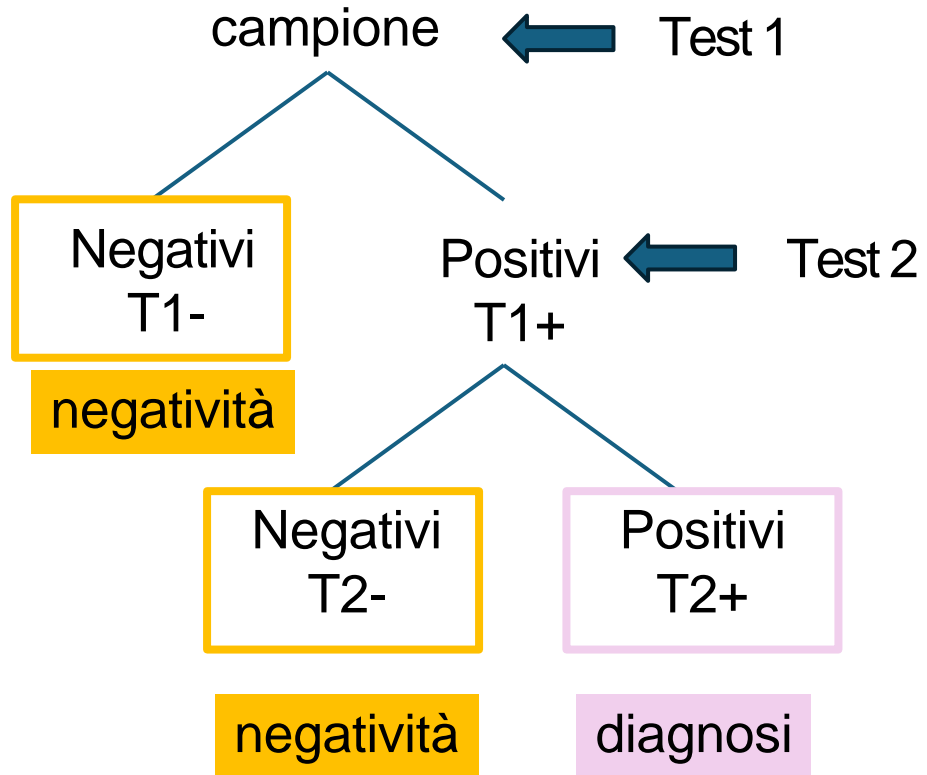
Tipologie di studi

Anche se il focus di questi studi è sulla validazione, i disegni possono variare

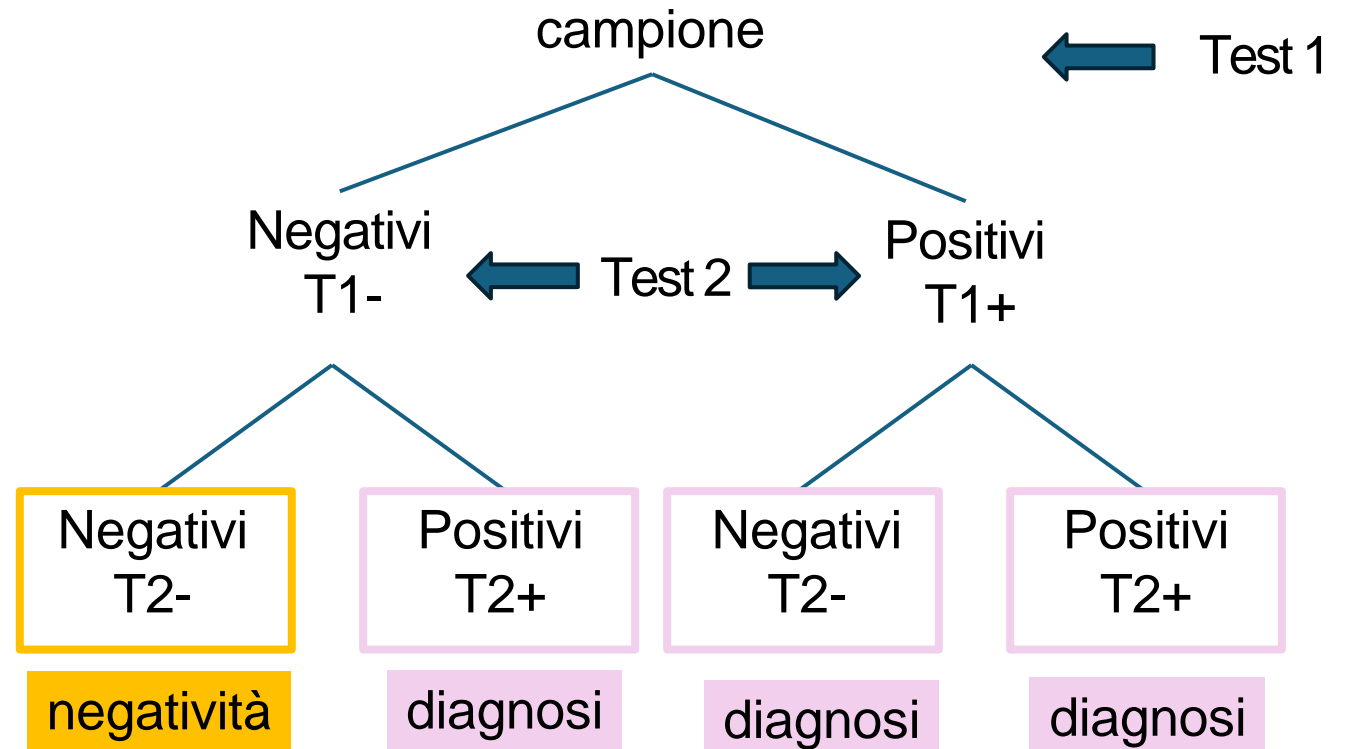
- Possibili obiettivi
 - Determinare le performance di un test
 - Ex: to assess the accuracy of V/Q scans for acute pulmonary embolism
 - Comparare le performance di vari test
- I test possono essere comparati testa a testa o valutati in aggiunta
- È possibile anche estendere l'obiettivo oltre la validazione clinica, guardando all'utilità clinica

Impatto su aggiunta di un test

In serie



In parallelo



Tipologie di studi

- Molti test coinvolgono un valutatore che deve dare un'interpretazione
- Multi-reader, multi-case sono lo scenario più comune
- Quando più lettori sono coinvolti in uno studio che confronta due test, ci sono vari approcci.

Appaiato e non appaiato

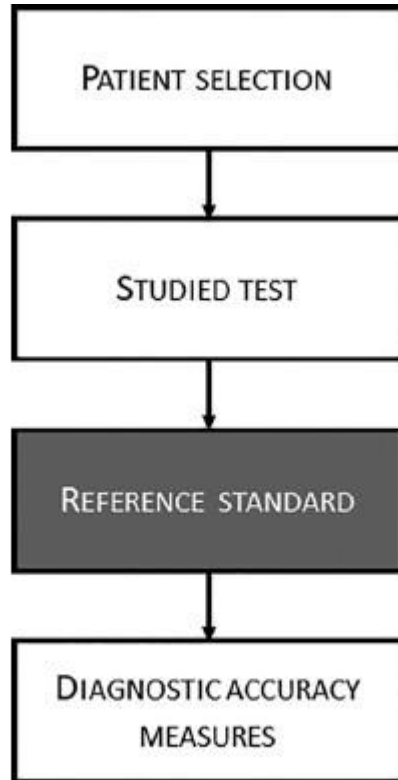
DISEGNO APPAIATO

- I valutatori forniscono interpretazioni per entrambi i test medici.
- I pazienti ricevono ogni test medico.
- vantaggio: maggiore potenza statistica perché i valutatori e i pazienti stanno agendo come propri controlli.

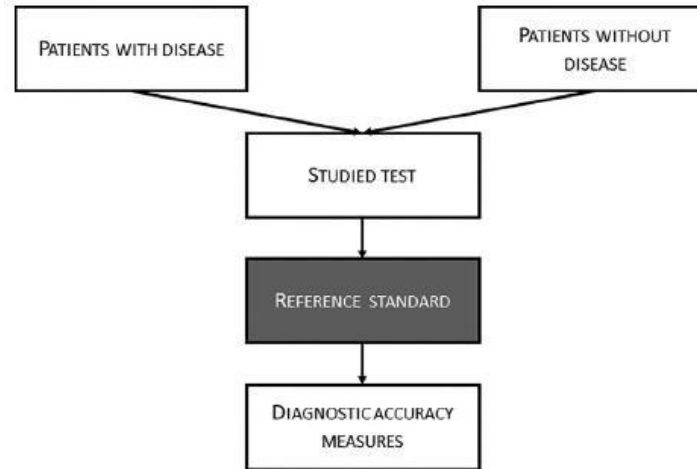
DISEGNO NON APPAIATO

- un diverso insieme di valutatori fornisce interpretazioni per ogni test.
- un insieme differente dei pazienti riceve ogni prova medica.

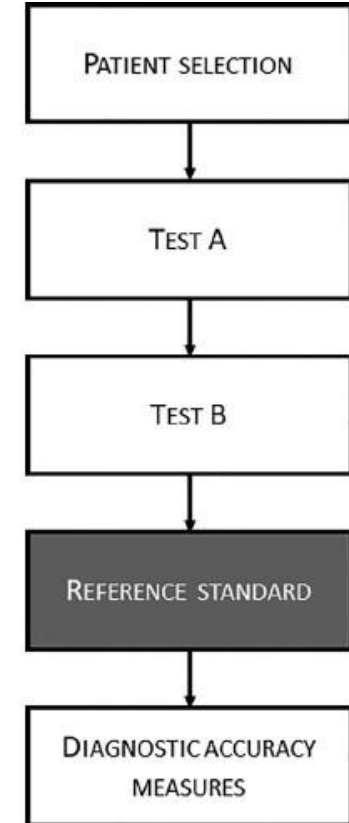
Esempi di disegni di studi



Diagnostic accuracy cross-sectional studies.

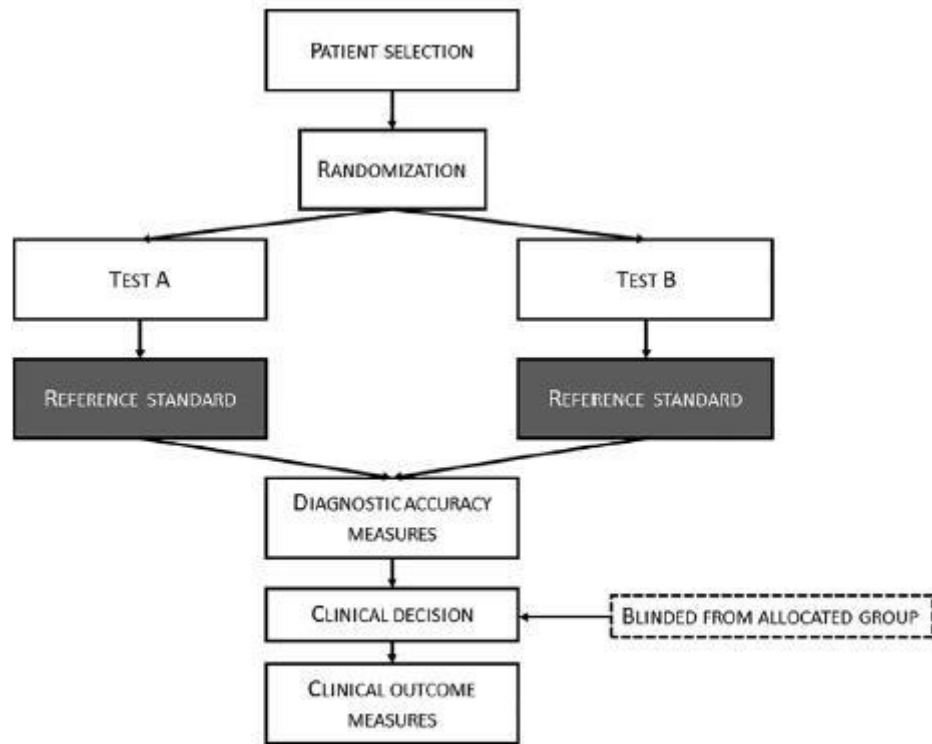


Diagnostic accuracy case-control studies.

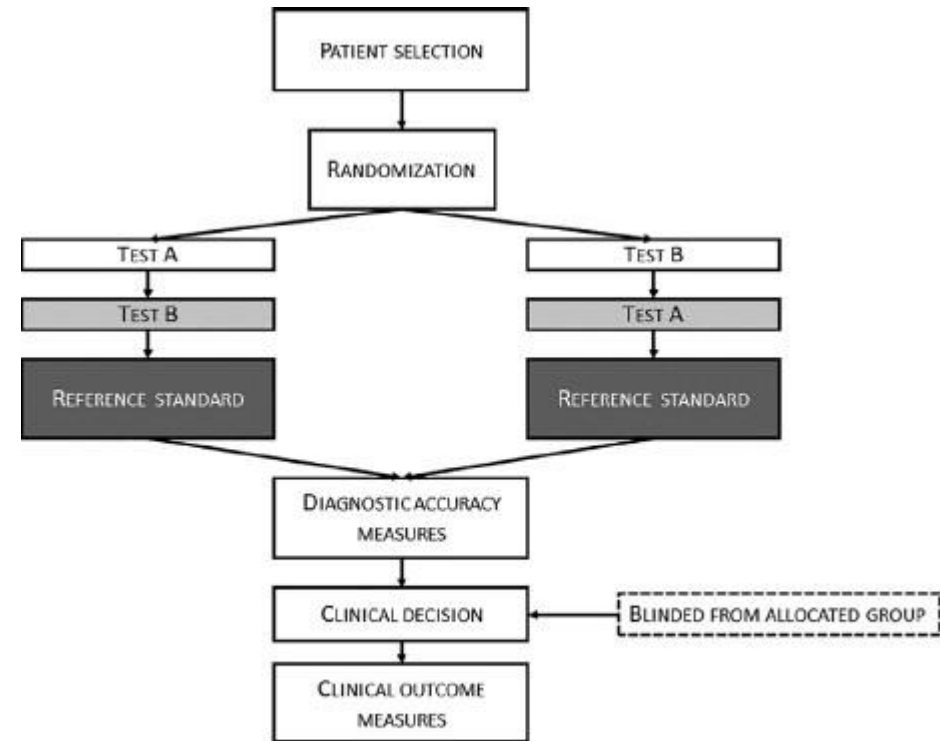


Nonrandomized comparative diagnostic accuracy study.

Esempi di disegni di studi



Randomized diagnostic accuracy study—option 1.



Randomized diagnostic accuracy study—option 2.

Impatto dei disegni

Valutare l'accuratezza dei test medici è una parte fondamentale del processo decisionale nel mondo dell'assistenza sanitaria.

Gli studi di accuratezza consentono di valutare le caratteristiche del test come

- sensibilità,
- specificità
- i valori predittivi negativi e positivi.

Gli studi di accuratezza consentono ai ricercatori di descrivere i tipi di errori che un test può essere incline a fare e quanto spesso accadono.

Questo tipo di informazioni è fondamentale per i medici che devono in ultima analisi, integrare i risultati dei test medici nella gestione del paziente

Valutazione dei risultati degli studi

Come applicare il test diagnostico a un paziente specifico

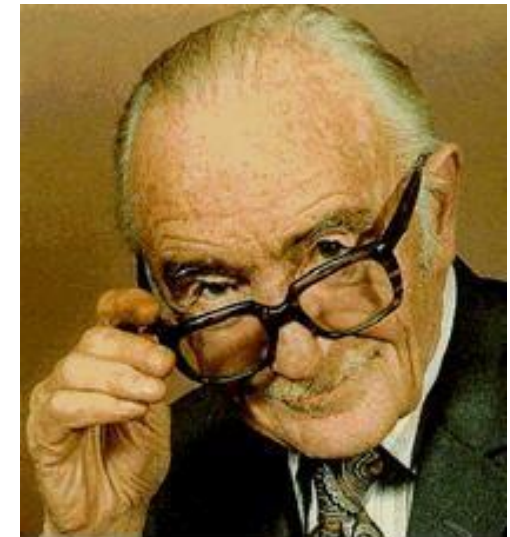
- Il test è disponibile, conveniente e accurato nel setting di applicazione?
- Una stima clinicamente ragionevole delle probabilità pre-test del paziente può essere fatta dall'esperienza personale, dalle statistiche sulla prevalenza, dai database di pratica o dagli studi primari?
- I pazienti dello studio sono simili ai pazienti della pratica clinica?
- Quanto è attuale lo studio che stiamo analizzando
 - Dopo la pubblicazione dello studio, sono state apportate modifiche?

Valutazione dei risultati degli studi

La probabilità post-test influenzerà la gestione del paziente specifico?

- Il risultato potrebbe spostare il giudizio del clinico : per esempio, i risultati del test potrebbero fermare tutti i test ulteriori? Cioè, escludere la malattia, o al contrario permettere di fare una diagnosi definitiva del disturbo e passare alla scelta di opzioni di trattamento appropriate.
- Il paziente sarà disposto ad effettuare il test?
- I risultati del test aiuteranno il paziente a raggiungere i propri obiettivi?

*Before ordering a test,
decide what you will do
if it is positive or negative.
If both answers are the same
don't do the test*



Archie Cochrane



SCUOLA DI METODOLOGIA DELLA RICERCA CLINICA

2024 - 10^a EDIZIONE

MODULI SPECIALISTICI - S4



VENERDÌ 10 - SABATO 11 MAGGIO 2024

NEGRAR DI VALPOLICELLA (VR)

Centro Formazione IRCCS "Sacro Cuore - Don Calabria"

Sviluppo e validazione
di un modello prognostico

(E. Rulli)

Cosa significa prognosi?

Prognosi significa semplicemente prevedere, predire o stimare la probabilità o il rischio di condizioni future

In medicina, la prognosi si riferisce comunemente alla probabilità o al rischio di un individuo che sviluppa un particolare stato di salute (outcome) a un determinato tempo, in base al suo profilo clinico e non clinico.

Outcome → decesso, complicanze, progressione, cambiamento nella QoL, dolore

→ Insorgenza malattia (nella popolazione generale)

Approccio multivariato

Data la variabilità tra i pazienti e nella eziologia, presentazione e trattamento di malattie e altri stati di salute, un unico predittore o variabile raramente dà una stima adeguata della prognosi.

Studi prognostici impiegano un approccio multivariato nella progettazione e nell'analisi al fine di determinare gli importanti predittori degli outcome studiati e di fornire probabilità di esito per diverse combinazioni di predittori oppure per fornire strumenti per stimare tali probabilità.

Modelli prognostici

Scopo dei modelli prognostici

- Scopo principale è di informare i pazienti sul corso della loro malattia (o il rischio di svilupparla) e per guidare i medici e i pazienti nelle decisioni congiunte su ulteriori trattamenti
- Per indentificare categorie di pazienti

Ogni anno sono pubblicati molti modelli prognostici, ma pochi sono sufficientemente validati e ancora meno trovano un loro spazio nella pratica clinica.

Perchè?

Insufficiente credibilità clinica

Problemi nello sviluppo

Insufficiente dimostrazione dell'utilità del modello prognostico

Problemi nella validazione

- accuratezza
- generalizzabilità
- efficacia

Come costruire un modello prognostico

Tre step

- Sviluppare un modello prognostico
- Validare la sua performance in nuovi pazienti
- Studiare l'impatto clinico

Box Consecutive phases in multivariable prognostic research

- *Development studies*—Development of a multivariable prognostic model, including identification of the important predictors, assigning relative weights to each predictor, and estimating the model's predictive performance through calibration and discrimination and its potential for optimism using internal validation techniques, and, if necessary, adjusting the model for overfitting
- *Validation studies*—Validating or testing the model's predictive performance (eg, calibration and discrimination) in new participants. This can be narrow (in participants from the same institution measured in the same manner by the same researchers though at a later time, or in another single institution by different researchers using perhaps slightly different definitions and data collection methods) or broad (participants obtained from various other institutions or using wider inclusion criteria)
- *Impact studies*—Quantifying whether the use of a prognostic model by practising doctors truly improves their decision making and ultimately patient outcome, which can again be done narrowly or broadly.

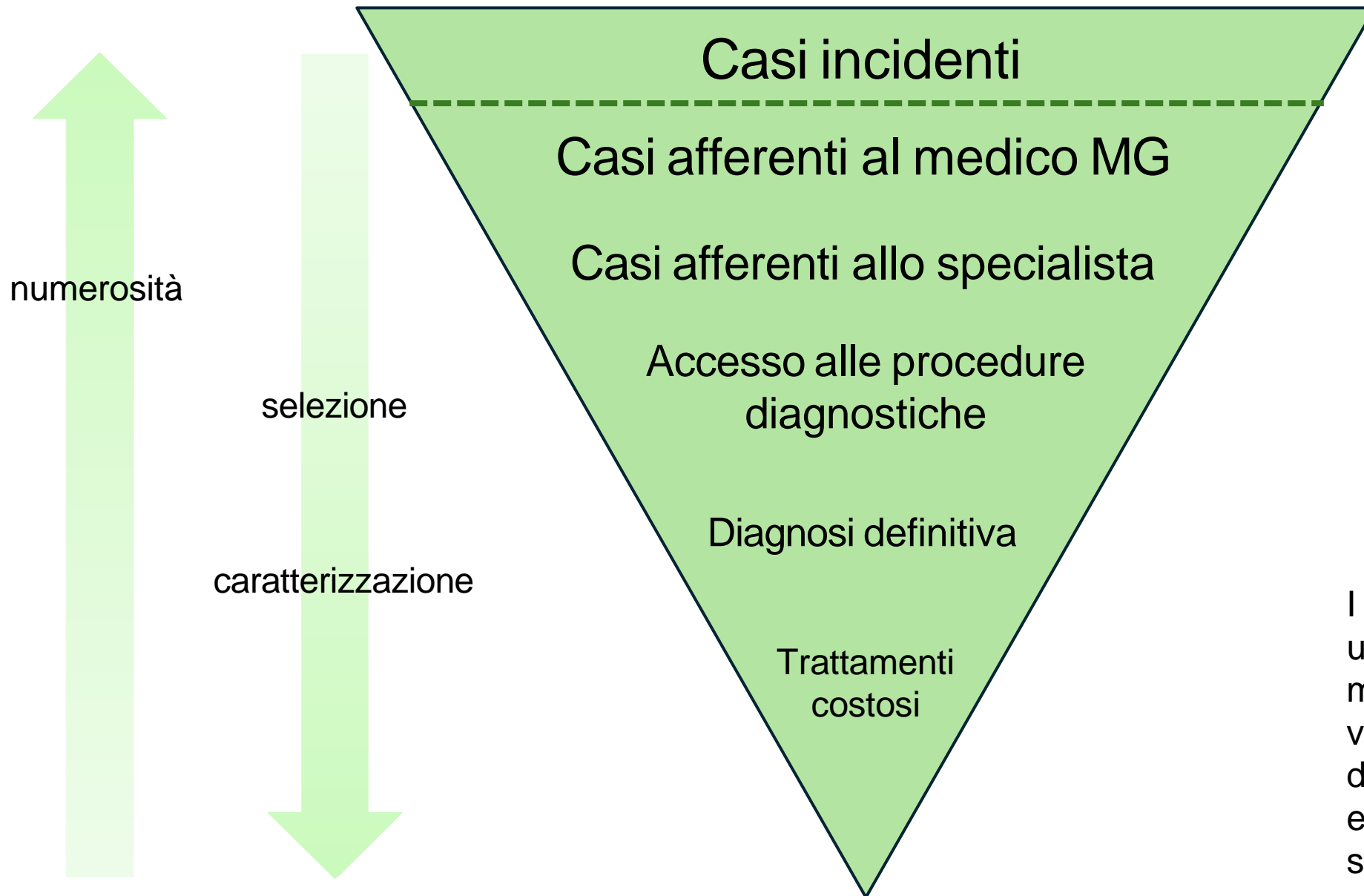
1.Sviluppare un modello prognostico: *Definizione disegno*

Obiettivo

L'obiettivo principale di uno studio prognostico è determinare la probabilità di un outcome specifico con diverse combinazioni di predittori in una popolazione ben definita

Popolazione

La popolazione in studio include pazienti a rischio di sviluppare l'evento di interesse, definite come la presenza di una particolare condizione (una malattia, sottoporsi a chirurgia..)



I pochi pazienti ad uno stadio più avanzato di malattia hanno una valutazione più accurata dei fattori prognostici; gli esiti sono più prossimi e sono meglio predetti

1.Sviluppare un modello prognostico: *Definizione disegno*

Disegno

Studio prospettico preferibile

Caso-controllo frequentemente usato: non permette stima del rischio assoluto

Randomised trials o possono essere usati:

Se trattamento non efficace gruppi possono essere uniti, altrimenti il trattamento deve essere considerato nei predittori

validità esterna limitata per criteri restrittivi

1.Sviluppare un modello prognostico: *Definizione disegno*

Predittori

I predittori del modello possono essere scelti da:

caratteristiche demografiche, storia clinica, esami, caratteristiche della malattia, risultati da test, trattamenti precedenti

Devono essere riproducibili

Devono usare metodi applicabili nella pratica clinica

Se richiedono un'interpretazione soggettiva: rischio di valutare l'abilità predittiva di chi valuta invece che del predittore

Usare predittori disponibili al momento di quando si vuole applicare il modello (es modello da usare alla diagnosi)

1.Sviluppare un modello prognostico: *Definizione disegno*

Outcome

Scegliere un outcome rilevante per il paziente

Es. Insorgenza o remissione malattia, decesso, complicanze, crescita tumore, dolore, risposta alla terapia, QoL

Definizione del periodo temporale e dei metodi di misurazione

1.Sviluppare un modello prognostico: *Definizione disegno*

Numero di soggetti

- Quando il numero di predittori è elevato rispetto al numero di eventi osservato → rischio di over stima della performance predittiva del modello
- Vari studi hanno suggerito che per ogni predittore studiato sono necessari 10 eventi

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Obiettivo: costruzione di un modello **accurato** e **capacità di discriminazione**

Modelli costruiti come funzioni complesse delle variabili

Ma devono essere applicabili nella clinica → **semplice** e **interpretabile**

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- decisioni sulla gestione delle variabili
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- Decisione di come modellare le variabili continue
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Studi valutano numero alto di fattori

Partire dai fattori noti

Fattori troppo correlati da escludere

Valutare misurazione fattori se sono comparabili tra centri e clinici

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- decisioni sulla gestione delle variabili
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- Decisione di come modellare le variabili continue
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Valutare missing

Metodi di multiple imputation

Non escludere pazienti

Se numero elevato escludere variabile

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- **decisioni sulla gestione delle variabili**
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- Decisione di come modellare le variabili continue
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Variabili continue
non vanno
categorizzate

Perdita
informazioni

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- decisioni sulla gestione delle variabili
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- Decisione di come modellare le variabili continue
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Full model



Ottimale ma non sempre possibile

Backward



Da tutte le variabili processo di eliminazione sulla base del livello di significatività

Forward



Dalla variabile più influente vengono aggiunte le altre

livello di significatività

Overfitting
Selection Bias
optimism

Akaiake information criteria (misura del fitting del modello, penalizzato per il numero di var)

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- decisioni sulla gestione delle variabili
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- **Decisione di come modellare le variabili continue**
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Assumere linearità
Modellare altre forme

1.Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Prime considerazioni:

- Selezione dei candidati a predittori clinicamente rilevanti da inserire nel modello
- Valutazione qualità dati e missing data
- decisioni sulla gestione delle variabili
- scelta della strategia di selezione delle variabili nel modello finale
- Decisione di come modellare le variabili continue
- Selezionare le misure sulla performance e accuratezza del modello

Calibrazione e
discriminazione

1. Sviluppare un modello prognostico: *metodi statistici*

Calibrazione

Plot eventi osservati vs probabilità di rischio predetto

Creare 10 gruppi di rischio di uguale dimensione

Se accordo per tutte le classi di rischio il grafico mostra una linea a 45°

Test Hosmer-Lemeshow

Quanto concordano le probabilità predette con gli esiti realmente osservati?

Discriminazione

Tra individui con e senza evento

AUC (o C index) è la probabilità che dati due individui uno con e uno senza evento il modello assegni una probabilità di evento più alta al primo.

R^2 (per modello logistico) spiega la variazione del rischio, è il quadrato della correlazione tra l'outcome osservato (0 o 1) e il rischio predetto.

Quanto è capace il modello di separare i soggetti che presentano l'esito da quelli che non lo hanno?

esempio

We measured 10 biomarkers in 3209 participants attending a routine examination cycle of the Framingham Heart Study (the levels of C-reactive protein, B-type natriuretic peptide, N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, aldosterone, renin, fibrinogen, D-dimer, plasminogen-activator inhibitor type 1, and homocysteine; and the urinary albumin-to-creatinine ratio.)

Ten biomarkers were selected because of reported associations with death or cardiovascular events, biologic plausibility, and availability at the sixth examination cycle.

ORIGINAL ARTICLE

Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death

Thomas J. Wang, M.D., Philimon Gona, Ph.D., Martin G. Larson, Sc.D., Geoffrey H. Tofler, M.D., Daniel Levy, M.D., Christopher Newton-Cheh, M.D., M.P.H., Paul F. Jacques, D.Sc., Nader Rifai, Ph.D., Jacob Selhub, Ph.D., Sander J. Robins, M.D., Emelia J. Benjamin, M.D., Sc.M., Ralph B. D'Agostino, Ph.D., and Ramachandran S. Vasan, M.D.

Fattori noti

Biologicamente plausibili

disponibili

Two outcomes were assessed for inclusion in the prediction analysis — death from any cause and major cardiovascular events

Logarithmic transformation was performed to normalize the distribution of the biomarkers.

a parsimonious set of biomarkers was selected with the use of backward elimination (retention threshold, $P < 0.05$)

we used the following equation to construct a multimarker score (H) based on the biomarkers chosen from the previous step: $H = (\beta_1 \times \text{biomarker A}) + (\beta_2 \times \text{biomarker B}) + (\beta_3 \times \text{biomarker C})$, and so on, where β_1 , β_2 , and β_3 denote the estimates of beta coefficients for biomarkers A, B, and C and were obtained by fitting the multivariable Cox model for the outcome of interest.

Participants were categorized according to quintiles of the multimarker score, with the lowest two quintiles labeled low risk, the third and fourth quintiles labeled intermediate risk, and the top quintile labeled high risk

Clinicamente rilevanti

Trasformazione variabili

Metodo di selezione

Equazione per costruzione score

Categorie rischio

the final model contained the following biomarkers:
B-type natriuretic peptide level (adjusted hazard ratio, 1.40 per 1 SD increment in the log value)
C-reactive protein level (1.39)
urinary albumin-to-creatinine ratio (1.22)
homocysteine level (1.20)
renin level (1.17)

Modello finale

Costruzione categorie di rischio

Table 2. Multimarker Scores for the Prediction of Death and Major Cardiovascular Events, with Cutoff Points Distinguishing Low, Intermediate, and High Risk.*

Risk Level	Multimarker Score for Death [†]	Multimarker Score for Cardiovascular Events [‡]
Low	<2.79	<0.67
Intermediate	2.79 to <3.45	0.67 to <1.03
High	≥3.45	≥1.03

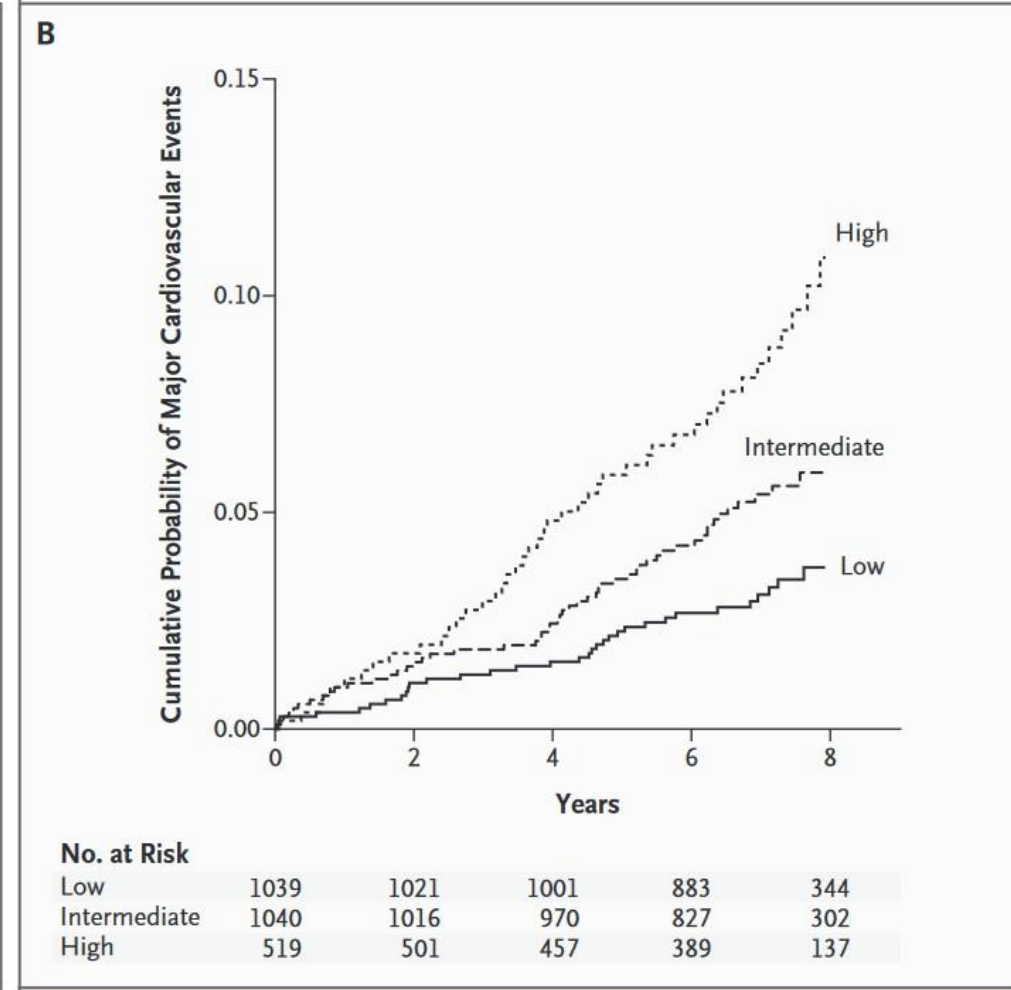
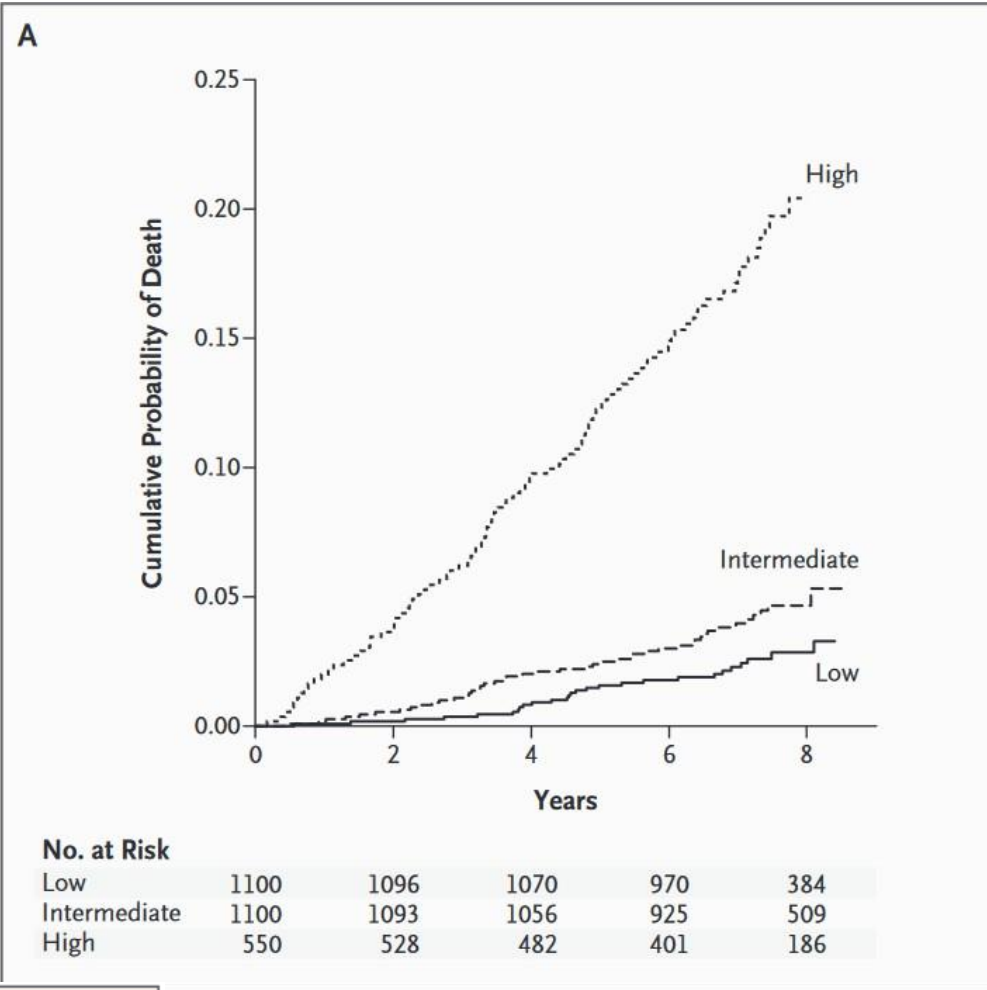


Table 3. Relation of Multimarker Risk Score to Outcomes.*

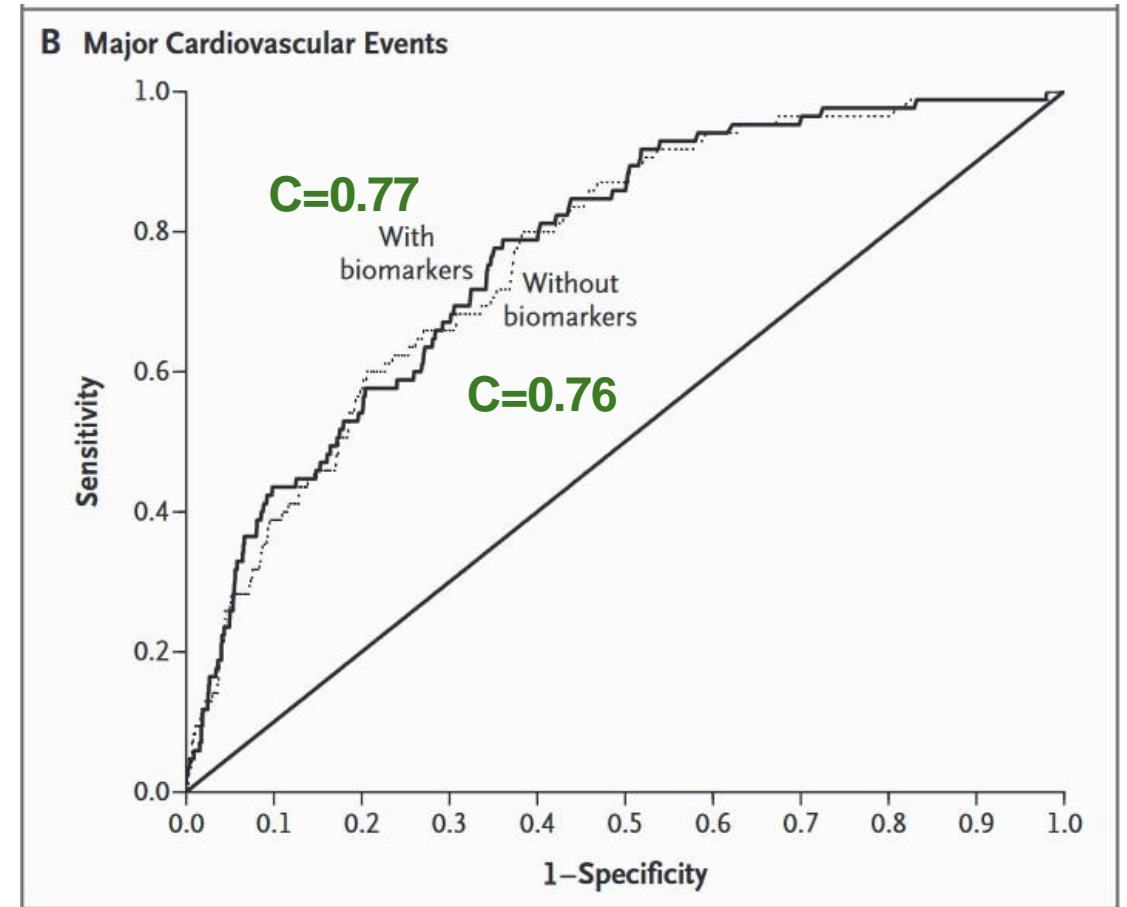
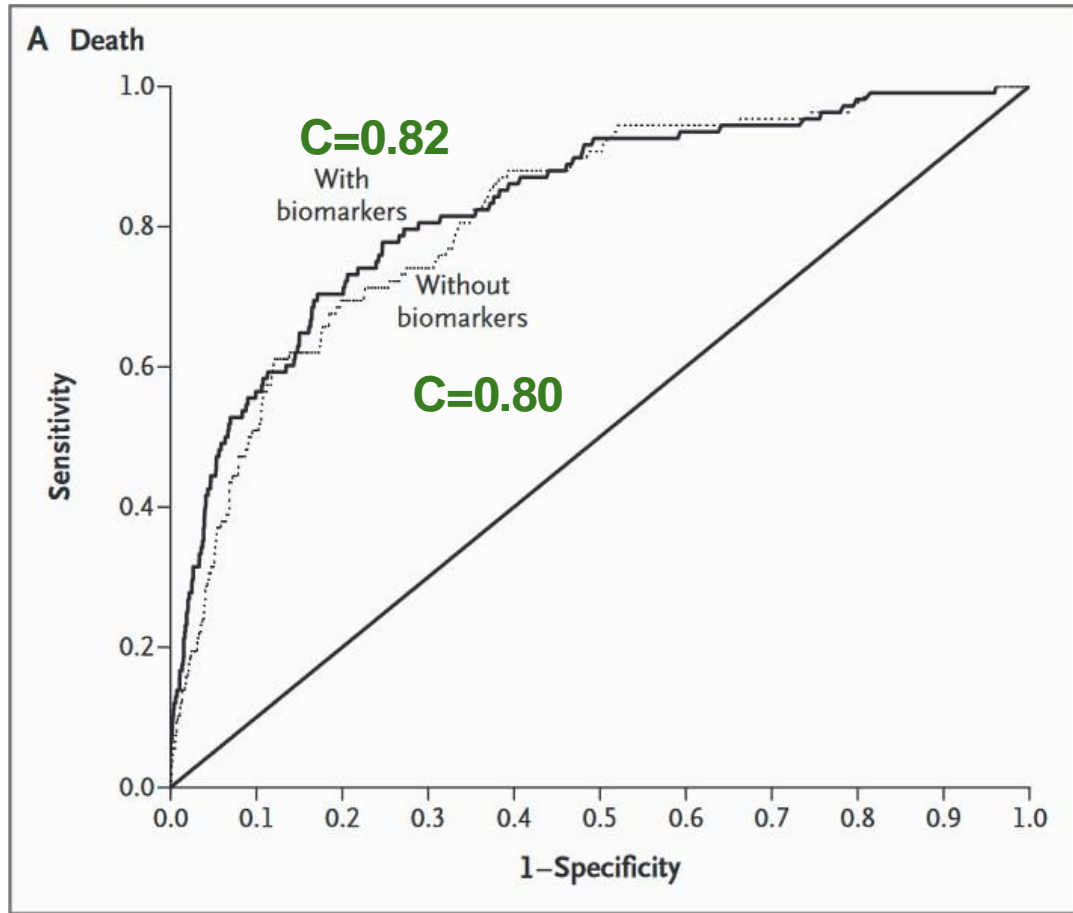
Multimarker Score	Death	Major Cardiovascular Events
	<i>adjusted hazard ratios (95% CI)</i>	
Low	1.0 (reference group)	1.0 (reference group)
Intermediate	1.34 (0.83–2.18)	1.54 (0.98–2.40)
High	4.08 (2.51–6.62)	1.84 (1.11–3.05)
P value for trend	<0.001	0.02

Figure 1. Kaplan–Meier Curves of the Cumulative Probability of Death (Panel A) and Major Cardiovascular Events (Panel B), According to Category of Multimarker Score.

Confronto modello con biomarkers e altri modelli per valutarne utilità

Age sex	0.75
age, sex, and multimarker score	0.79
age, sex, and conventional risk factors*	0.80
All predictors	0.82

Age sex	0.68
age, sex, and multimarker score	0.70
age, sex, and conventional risk factors*	0.76
All predictors	0.77



*smoking status, categories of blood pressure, total cholesterol, HDL cholesterol; presence or absence of diabetes, body-mass index, serum creatinine level, presence or absence of prevalent cardiovascular disease

The addition of biomarkers to conventional risk factors resulted in **significant increases in the hazard ratios** for death and major cardiovascular events but only **small increases in the C statistic** for each end point

The **incremental value** of the assessment of biomarkers to the evaluation of established risk factors appears to be modest

Anche se il modello è costruito tenendo conto dei criteri citati e quindi la sua **qualità è alta** non è garantita la sua **VALIDITA' ESTERNA** e la sua **UTILITA'**

Perché un modello può non funzionare fuori dal setting in cui è stato sviluppato?

- Problemi di sviluppo (overfitting, omissione di fattori importanti)
- Differenze tra pazienti in cui è stato sviluppato e nuovi i termini di :
 - Metodi di misurazione
 - Caratteristiche pazienti
 - Sistemi sanitari differenti

Necessaria la dimostrazione che il modello funzioni in altri gruppi di pazienti



Necessaria la validazione del modello

2. Validazione di un modello prognostico

Validazione → valutare calibrazione discriminazione in un campione diverso da quello in cui è stato sviluppato il modello

Tre approcci:

-Validazione interna

-Validazione temporale

-Validazione esterna

2. Validazione di un modello prognostico: **Validazione interna**

Divisione del campione random 2:1

Modello sviluppato sul *training set*

Valutazione accuratezza predittiva sul *validation set*

Misure over-ottimistiche

Alternativa divisione campione non random (esempio in base al centro)

Se dati limitati

Metodi per il ri-uso dei dati

Cross-validazione, bootstrapping

No informazione sulla generalizzabilità

2. Validazione di un modello prognostico: **Validazione temporale**

Valutazione accuratezza predittiva su pazienti consecutivi

Campioni simili di pazienti

Stesse tecniche (esami laboratorio, cliniche)

Considerata validazione esterna per il tempo

Intermedia tra validazione interna ed esterna

2. Validazione di un modello prognostico: **Validazione esterna**

Valutazione su nuovi dati ottenuti da un campione adeguato

- *caratteristiche pazienti simili*
- *centro diverso*

Unica che valuta la generalizzabilità del modello

2. Validazione di un modello prognostico: **Validazione esterna**

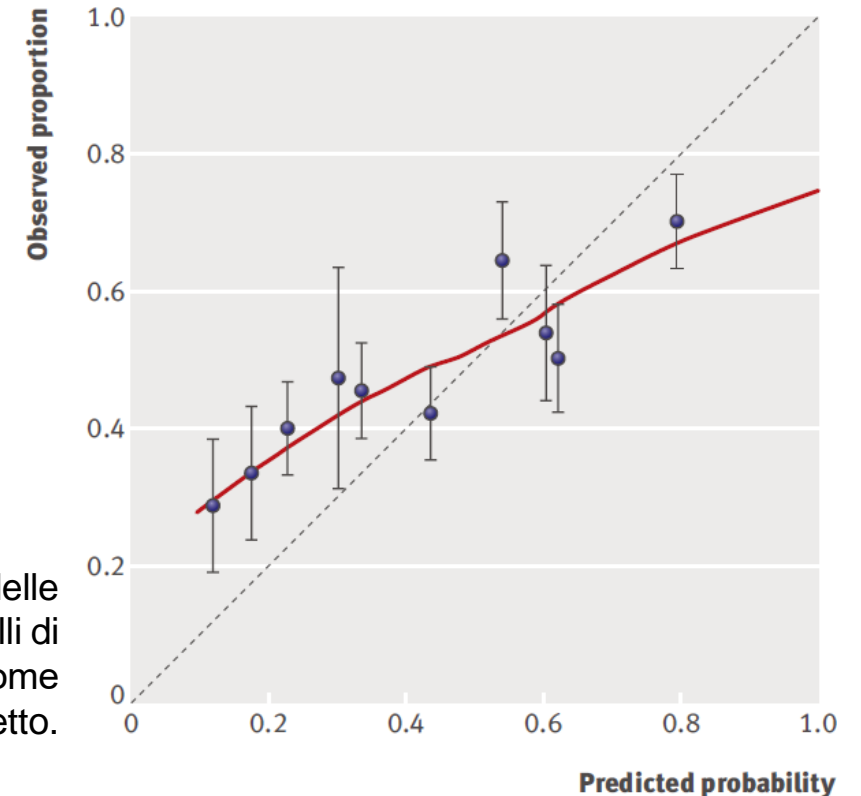
Valutare intero modello prognostico

Valutazione calibrazione e discriminazione

Esempio di un modello con una
bassa calibrazione

Bassa discriminazione
C-index=0.63
nel campione di sviluppo 0.75

Pallini indicano le frequenze osservate di eventi per ognuna delle 10 categorie di rischio, la linea verticale sono gli intervalli di confidenza al 95%. La linea rossa mostra la relazione tra l'outcome osservato e il rischio predetto.



esempio

Predicting 10-year breast cancer mortality risk in the general female population in England: a model development and validation study

Ash Kieran Clift, Gary S Collins, Simon Lord, Stavros Petrou, David Dodwell, Michael Brady, Julia Hippisley-Cox

We present a new model that directly estimates the risk of 10-year breast cancer mortality in the general population of females without breast cancer.

In this model development and validation study, we explored **two regression** (ie, Cox proportional hazards and competing risks), and **two machine learning approaches** (ie, XGBoost and a feed forward neural network) to predict the **10 year risk of breast cancer death** in females without breast cancer.

Data were obtained from the QResearch database between Jan 1, 2000, and Dec 31, 2020

Outcome: morte cancro-specifica

Coorte retrospettica da registri

We identified candidate predictor variables associated with the risk of breast cancer diagnosis or mortality in clinical or epidemiological literature

Identificazione potenziali predittori

Fractional polynomials (a maximum of two powers) were explored for age, BMI...

Definizione di come gestire le variabili continue

Two way interaction terms between age and family history of breast cancer were explored in the regression models

Valutazione interazioni

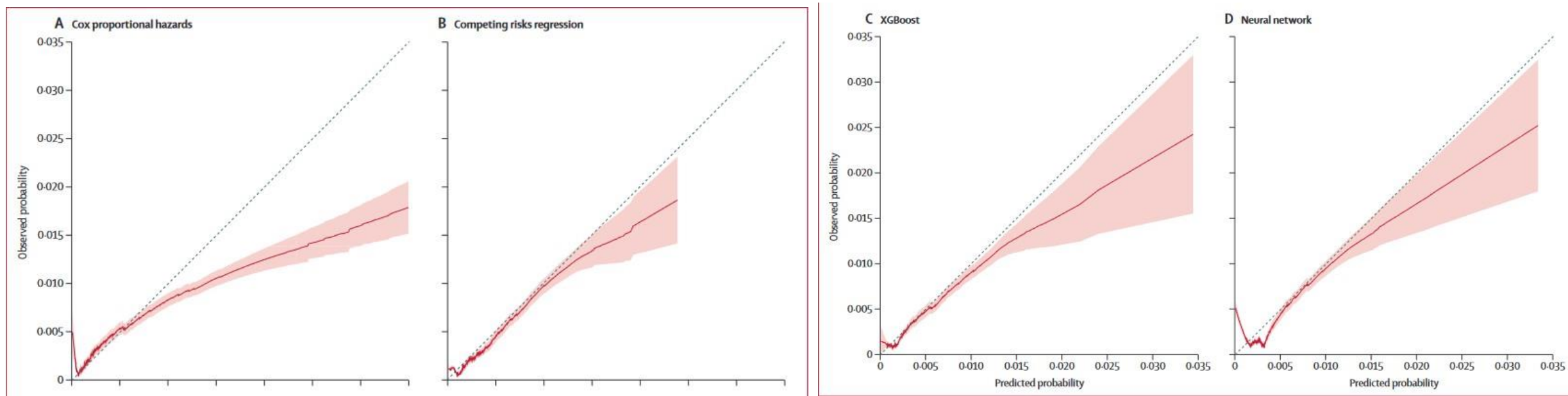
Before model development, data for the entire study cohort was multiply imputed to handle missing data for alcohol intake, smoking status, BMI, Townsend deprivation score, and ethnicity

Valutazione missing data

Each model was fit to the entire cohort, and their respective performance was estimated using **internal–external cross validation** involving non random splitting by decade of entry (ie, period 1 and period 2) and geographical region. Splitting the dataset into structurally distinct subunits in terms of location and time is a form of external validation.

Validazione temporale

all models tended towards **overestimation** at the very highest range of the predicted risk spectrum; miscalibration of the Cox model began at a lower range than the other models

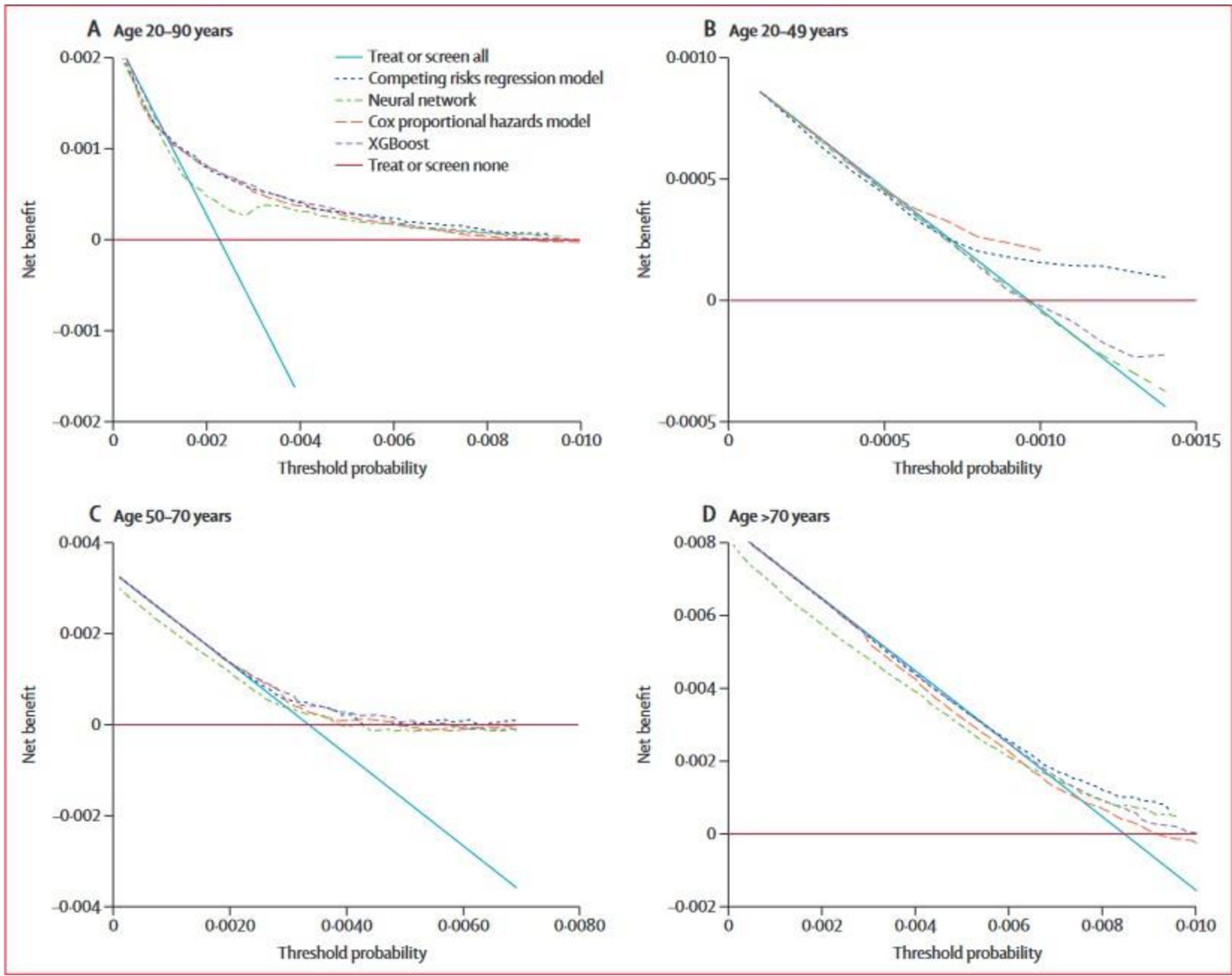


Smoothed **calibration** plots of the alignment between predicted and observed risks for each of the models. The red lines correspond to the calibration curve, with the red shaded area corresponding to the 95% CI. The dotted lines are a reference for perfect calibration (ie, perfect alignment between the observed and predicted probabilities).

	Cox proportional hazards model		Competing risks model		XGBoost		Neural network	
	Estimate (95% CI)	95% prediction interval	Estimate (95% CI)	95% prediction interval	Estimate (95% CI)	95% prediction interval	Estimate (95% CI)	95% prediction interval
Harrell's C index	0.854 (0.842 to 0.865)	0.822 to 0.885	0.932 (0.917 to 0.946)	0.886 to 0.977	0.839 (0.805 to 0.873)	0.737 to 0.942	0.771 (0.751 to 0.792)	0.718 to 0.792
Calibration slope	1.091 (0.991 to 1.191)	0.787 to 1.395	1.011 (0.978 to 1.044)	0.913 to 1.110	1.021 (0.989 to 1.052)	0.926 to 1.116	1.037 (1.003 to 1.071)	0.935 to 1.140
Calibration in the large	0.091 (-0.009 to 0.191)	-0.213 to 0.395	0.011 (-0.022 to 0.044)	-0.087 to 0.110	0.021 (-0.011 to 0.052)	-0.074 to 0.116	0.037 (0.003 to 0.071)	-0.065 to 0.140
Royston and Sauerbrei's D Statistic	2.397 (2.288 to 2.506)	2.117 to 2.677
Royston and Sauerbrei's R ²	0.579 (0.557 to 0.601)	0.523 to 0.636
Brier score	0.003 (0.002 to 0.003)	0.001 to 0.004

Royston and Sauerbrei's D Statistic and R² and Brier score are not estimable for the competing risks regression and machine learning models. Harrell's C ranges between 0.5 and 1, with the ideal value being 1 (denoting perfect discrimination between individuals who had the event and those who did not). Calibration slope measures whether or not risk predictions are too extreme or too moderate and has an ideal value of 1. Calibration in the large measures whether a model systematically overpredicts or underpredicts risk and has an ideal value of 0. The D statistic is a measure of discrimination and can be interpreted as the hazard ratio when the sample is split at the median of predicted risk. The R² is a measure of the variation in the time to event explained by a model (eg, 0.5 means 50%). The Brier score is a measure of prediction accuracy, which is the mean squared error between predictions and outcomes, and lower values are better.

Table 2: Performance metrics for the four developed models



Clinical utility of each model assessed using net benefit
 Clinical utility was assessed using decision curve analysis, which was done overall (ie, all individuals in period 2), and across age-related subgroups

Modello per rischi competitivi

Parameter	Category/description	Coefficient
Age at entry(years) – FP term 1	X – 4.24567277 X = age/10	1.0099973
Age at entry (years) – FP term 2	X ² – 18.02573727 X = age/10	-0.04055561
BMI (kg/m ²)	(linear)	0.0248805
Past use of oestrogen-only HRT (5+ years since last prescription)	None (reference)	0
	<1 year duration	-0.42811746
	1-2.9 years duration	-0.80836627
	3 – 4.9 years duration	-0.41595355
	5 – 9.9 years duration	-0.68563903
	10+ years duration	-0.68148758
Past use of combined HRT (5+ years since last prescription)	None (reference)	0
	<1 year duration	-0.64970264
	1-2.9 years duration	-0.27761333
	3 – 4.9 years duration	-0.77160656
	5 – 9.9 years duration	-0.50290198
	10+ years duration	-0.8714718
Family history of breast cancer	No (reference)	0
	Yes	0.42068759
Smoking status	Non-smoker (reference)	0
	Ex-smoker	-0.03117927
	Light smoker (1-9/day)	0.19969482
	Moderate smoker (10-19/day)	0.23555489
	Heavy smoker (20+/day)	0.23148372
History of ischaemic heart disease	No (reference)	0
	Yes	-0.13037047
Vasculitis	No (reference)	0
	Yes	-0.37358314
SSRI use	No (reference)	0
	Yes	-0.2617108
Interaction: age (FP term 1) * family history of breast cancer		-1.0437374
Interaction: age (FP term 2) * family history of breast cancer		0.07335707
Constant term		-7.0619127

Supplementary Table 4. Final competing risks regression model coefficients and constant term. FP = fractional polynomial, BMI = body mass index (kg/m²), HRT = hormone replacement therapy, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor use.

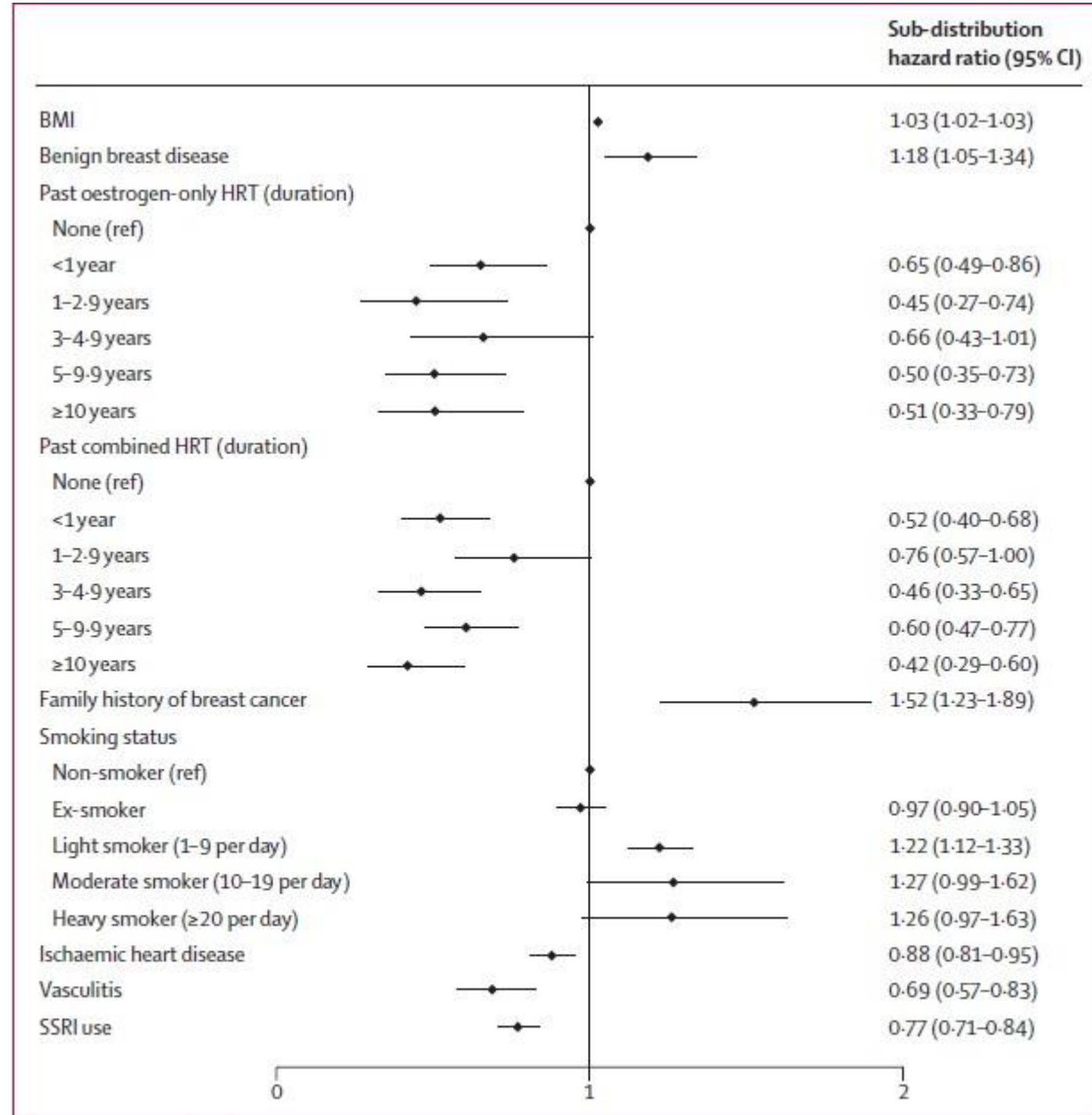


Figure 2: 10-year risk of breast cancer mortality in the competing risks regression model
Forest plot showing the final competing risks regression model as its exponentiated coefficients with 95% CIs. Fractional polynomial terms for age and the constant term are not included due to scaling. SSRI=selective serotonin reuptake inhibitor.

The top 1% of predicted risks from each model captured at least 8% of all breast cancer deaths, and the highest 10% of predicted risks from each model captured at least 49% of all breast cancer deaths, suggesting potential for population stratification

Group of predicted risk (highest)	Cox model		Competing risks regression		XGBoost		Neural network	
	Total breast cancer-related deaths in risk group	Cumulative % of total breast cancer-related deaths	Total breast cancer-related deaths in risk group	Cumulative % of total breast cancer-related deaths	Total breast cancer-related deaths in risk group	Cumulative % of total breast cancer-related deaths	Total breast cancer-related deaths in risk group	Cumulative % of total breast cancer-related deaths
1%	244	9.02%	265	9.80%	232	8.58%	251	9.28%
2%	431	15.94%	491	18.16%	453	16.75%	453	16.75%
3%	620	22.93%	666	24.63%	644	23.82%	602	22.26%
4%	788	29.14%	846	31.29%	808	29.88%	765	28.29%
5%	927	34.28%	994	36.76%	952	35.21%	892	32.99%
10%	1,450	53.62%	1,481	54.77%	1,468	54.29%	1,349	49.89%
15%	1,734	64.13%	1,746	64.57%	1,756	64.94%	1,600	59.17%
20%	1,972	72.93%	1,955	72.30%	1,953	72.23%	1,766	65.31%
25%	2,147	79.40%	2,120	78.40%	2,106	77.88%	1,846	68.27%
50%	2,570	95.04%	2,561	94.71%	2,317	85.69%	2,181	80.66%

Supplementary Table 12. Proportion of breast cancer-related deaths captured by varying groups of predicted risks, for each of the 4 models.

Accurate tools that can identify female **individuals at increased risk** of developing life-threatening breast cancers could inform efficient targeting of individuals most likely **to benefit from chemoprevention, novel screening approaches, or recruitment into trials.**

This study provides evidence regarding the statistical performance of a new model, **but the clinical effect of using this model** (and the ways it should be used) to inform risk-based screening or prevention needs further assessment

Anche se il modello è costruito tenendo conto dei criteri citati e quindi la sua **qualità è alta** e ha dimostrato di **cl clinicamente credibile e accurato** (ben calibrato e con una buona abilità discriminatoria)

Dovrebbe dimostrare di essere EFFICACE



Fornire informazioni aggiuntive al clinico per migliorare le decisioni terapeutiche (o diagnostiche) e quindi incidere positivamente sull'outcome del paziente

3. Studiare l'impatto clinico

- Gruppo di controllo
- Studio randomizzato

- Approccio di «assistenza» → il modello fornisce una probabilità di outcome tra 0 e 100

- Approccio decisionale → modello fornisce un suggerimento esplicito per ogni categoria di rischio predetta

3. Studiare l'impatto clinico

- Randomizzazione individui non efficace → curva di apprendimento
- Randomizzazione **cluster** → medici o centri
- Fornisce anche informazioni che possono influenzare implementazione modello (accettabilità, facilità utilizzo)

3. Studiare l'impatto clinico

Comparison of characteristics of validation study and impact study for prognostic models

Characteristic	Validation study ⁷	Impact study
Control group	No	Yes. Index group includes doctors exposed to or using the prognostic model; control group is usual care (without using the model)
Design	Prospective cohort (preferred); retrospective cohort	Cluster randomisation (preferred); before and after
Outcome	Usually occurrence of event (eg, death, complication, treatment response) after a certain time or follow-up period	(Change in) doctors' decisions or behaviour Patient outcome (eg, events, pain, quality of life) Cost effectiveness of care
Follow-up	Yes	No, if outcome is doctors' decisions or behaviour Yes, if outcome is patient outcome or cost effectiveness of care
Statistical analysis and reporting	Model's calibration and discrimination Defining particular risk groups by introducing thresholds Improving or updating a model (if needed)	Comparison of outcome between index and control group—eg, using relative risks, odds ratios, or difference in means

Final remarks

I modelli prognostici non hanno lo scopo di sostituire il lavoro del medico. Hanno lo scopo di aiutare i medici a prendere decisioni fornendo stime più oggettive della probabilità come aggiunta ad altre informazioni cliniche rilevanti.

Fondamentale una pianificazione nello sviluppo di un modello da valutare anche se esiste già un modello (è possibile aggiornarlo!)

Fondamentale la sua validazione e una valutazione dell'utilità