

Valutazione di impatto e trasferimento dell'informazione scientifica

Annibale Biggeri, Dolores Catelan,
Gabriele Accetta, Giulia Carreras

Dipartimento di Statistica “G. Parenti” – Università di Firenze
UO Biostatistica, ISPO Istituto per lo studio e la prevenzione
oncologica

schema

il punto di vista è metodologico. Introduciamo nuove misure di impatto, nuove modalità di trattare l'incertezza e un nuovo approccio alla valutazione costo-efficacia.

- Carico di malattia attribuibile

(Valent Lancet 2004; Danaei Lancet 2005; Steenland Epidemiology 2007)

- Probabilità a posteriori

(q-values; Storey Ann Stat 2003; Jones J Clin Epidemiol 2007)

- Piano costo-disutilità

(Eckermann Med Decis Making 2008)

carico di malattia attribuibile

- Nei processi decisionali in Sanità Pubblica si utilizzano misure di impatto, in quanto tengono conto della frequenza di malattia.
- In ambito clinico, viene usato il reciproco della differenza assoluta di rischio (NNT), mentre raramente in Sanità Pubblica sono usate misure assolute.
- Misure di mortalità e morbosità possono essere combinate in misure di carico di malattia (BoD, DALY) e possiamo calcolarne la quota attribuibile

frazione attribuibile con esposizione a più livelli

Se l'esposizione è a diversi livelli (es: nessuna, bassa, medio, alta):

$$AF_{\text{pop}} = \frac{\sum p_{i,\text{pop}} RR_i - \sum p_{i,\text{pop}}^C RR_i}{\sum p_{i,\text{pop}} RR_i}$$

$p_{i,\text{pop}}$ prevalenza di esposti (i - esima categoria) nella popolazione e $p_{i,\text{pop}}^C$ controfattuale

frazione attribuibile con più esposizioni

AF per diversi fattori di rischio riferiti ad una malattia possono essere combinati fra loro per ottenere un AF

$$AF_{\text{globale}} = 1 - (1 - AF_1) (1 - AF_2) (1 - AF_3)$$

esempio: Toscana 2006

- 8 classi di età (0-4, 5-14, 15-29, 30-44, 45-59, 60-69, 70-79, 80+)
- separato per sesso

- Life Table dalle statistiche ISTAT per la Regione Toscana 2005
- Mortalità ISTAT residenti anno 2006

- AF_{pop} per la regione europea da Lopez et al 2005
- Controfattuali da Lopez et al 2005

controfattuali (Lopez et al 2005)

	Exposure variable	Theoretical-minimum-risk exposure distribution	Cancer sites affected (age groups assessed)†
Diet and physical inactivity			
Overweight and obesity (high BMI) ²³	BMI (kg/m ²)	21 SD 1 kg/m ²	Corpus uteri cancer, colorectal cancers (≥30 years), post-menopausal breast cancer (≥45 years), <i>gallbladder cancer, kidney cancer</i>
Low fruit and vegetable intake ₂₄	Fruit and vegetable intake per day	600 SD 50 g intake per day for adults	Colorectal cancer, stomach cancer, lung cancer, oesophageal cancer (≥15 years)
Physical inactivity ²⁵	Three categories: inactive, insufficiently active (<2.5 h per week of moderate-intensity activity, or <4000 KJ per week), and sufficiently active. Activity in spare time, work, and transport considered	≥2.5 h per week of moderate-intensity activity or equivalent (400 KJ per week)	Breast cancer, colorectal cancer (≥15 years), <i>prostate cancer</i>
Addictive substances			
Smoking ²⁶	Current levels of smoking impact ratio (indirect indicator of accumulated smoking risk based on excess lung-cancer mortality)	No smoking	Lung cancer, mouth and oropharynx cancer, oesophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, pancreatic cancer, cervix uteri cancer, bladder cancer, leukaemia (≥30 years)
Alcohol use ²⁷	Current alcohol consumption volumes and patterns	No alcohol use‡	Liver cancer, mouth and oropharynx cancer, breast cancer, oesophageal cancer, selected other cancers (≥15 years)
Sexual and reproductive health			
Unsafe sex ²⁸	Sex with an infected partner without any measures to prevent infection	No unsafe sex	Cervix uteri cancer (all ages)§
Environmental risks			
Urban air pollution ²⁹	Estimated yearly average particulate matter concentration for particles with aerodynamic diameters <2.5 microns or 10 microns (PM _{2.5} or PM ₁₀)	7.5 µg/m ³ for PM _{2.5} 15 µg/m ³ for PM ₁₀	Lung cancer (≥30 years)
Indoor smoke from household use of solid fuels ³⁰	Household use of solid fuels	No household solid fuel use with limited ventilation	Lung cancer (coal) (≥30 years)
Other selected risks			
Contaminated injections in health-care settings ³¹	Exposure to ≥1 contaminated injection (contamination refers to potential transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus)	No contaminated injections	Liver cancer (all ages)

decessi attribuibili. Toscana 2006

(totale decessi per cancro: 4832)

Labbra, cavità orale e faringe	140-149	71	fumo: 30 (42%)	alcool: 24 (33.3%)	
<i>Esofago</i>	150	50	<i>fumo: 21 (42%)</i>	<i>alcool: 21 (41.1%)</i>	<i>dieta: 9 (18.0%)</i>
Stomaco	151	389	fumo: 77 (19.9%)	dieta: 63 (16.1%)	
<i>Colon e retto</i>	153-154	559	<i>inattività: 84 (15.0%)</i>	<i>obesità: 81 (14.6%)</i>	<i>dieta: 10 (1.7%)</i>
Fegato e dotti intraepatici	155	234	alcool: 75 (32%)	fumo: 58 (24.6%)	iniezioni: 12 (5.2%)
<i>Pancreas</i>	157	267	<i>fumo: 53 (19.9%)</i>		
Trachea, bronchi e polmone	162	911	fumo: 724 (79.5%)	dieta: 104 (11.4%)	inquinamento: 35 (3.9%)
<i>Mammella</i>	174	318	<i>obesità: 48 (15.2%)</i>	<i>inattività: 30 (9.5%)</i>	<i>alcool: 29 (9.2%)</i>
Cervice uterina	180	10	Sesso non protetto: 10 (100%)	fumo: 0.4 (3.7%)	
<i>Corpo dell'utero</i>	182	13	<i>obesità: 6 (48.5%)</i>		
Vescica	188	161	fumo: 51 (32%)		
<i>Leucemie</i>	204-208	171	<i>fumo: 21 (12.4%)</i>		

YLL attribuibili. Toscana 2006

(totale YLL per cancro: 64553)

Labbra, cavità orale e faringe	140-149	1108	fumo: 465 (42%)	alcool: 389 (35.1%)	
<i>Esofago</i>	150	731	<i>fumo: 181 (42%)</i>	<i>alcool: 305 (41.7%)</i>	<i>dieta: 143 (19.5%)</i>
Stomaco	151	4847	fumo: 1142 (23.6%)	dieta: 877 (18.1%)	
<i>Colon e retto</i>	153-154	6951	<i>inattività: 1152 (16.6%)</i>	<i>obesità: 1000 (14%)</i>	<i>dieta: 167 (2.4%)</i>
Fegato e dotti intraepatici	155	3071	alcool: 1040 (33,9%)	fumo: 902 (29.4%)	health care: 161 (5.2%)
<i>Pancreas</i>	157	3538	<i>fumo: 807 (22.8%)</i>		
Trachea, bronchi e polmone	162	12481	fumo: 9801 (78.5%)	dieta: 1537 (11.3%)	inquinamento: 485 (3.9%)
<i>Mammella</i>	174	5415	<i>obesità: 757 (14%)</i>	<i>inattività: 562 (10%)</i>	<i>alcool: 480 (8.9%)</i>
Cervice uterina	180	296	Sesso non protetto: 296 (100%)	fumo: 10 (3.4%)	
<i>Corpo dell'utero</i>	182	195	<i>obesità: 100 (51.3%)</i>		
Vescica	188	1622	fumo: 574 (35,4%)		
<i>Leucemie</i>	204-208	2405	<i>fumo: 320 (16.3%)</i>		

decessi e YLL attribuibili all'insieme dei fattori modificabili. Toscana 2006

	AD		A-YLL		
Labbra, cavità orale e faringe	43	61%	691	62%	fumo+alcol
<i>Esofago</i>	36	72%	532	73%	fumo+alcol+dieta
Stomaco	127	33%	1807	37%	fumo+dieta
<i>Colon e retto</i>	213	38%	2847	41%	inattività+obesità+dieta
Fegato e dotti intraepatici	118	51%	1683	55%	alcol+fumo+iniezioni
<i>Pancreas</i>	53	20%	807	23%	fumo
Trachea, bronchi e polmone	752	83%	10229	82%	fumo+dieta+inquinamento
<i>Mammella</i>	96	30%	1597	30%	obesità+inattività+alcol
Cervice uterina	10	100%	296	100%	fumo+ sesso non protetto
<i>Corpo dell'utero</i>	6	49%	100	51%	obesità
Vescica	51	32%	574	35%	fumo
<i>Leucemie</i>	21	12%	320	13%	fumo

l'incertezza

- L'intervallo di confidenza è appropriato nel contesto tecnico, quando si quantifica l'effetto. Nello stesso contesto è ritenuto non opportuno l'uso di termini come "statisticamente significativo".
- Nel trasferimento dei risultati scientifici è ancora richiesta la valutazione dell'incertezza statistica e il valore di probabilità di errore di primo tipo. È però spesso non compreso.
- È più chiaro riportare la probabilità di un risultato falsamente positivo.

Possible outcomes from m hypothesis tests

	Accept null	Reject null	Total
Null true	U	V	m_0
Alternative true	T	S	m_1
	W	R	m

FWER family wise error rate
(Bonferroni, 1936):

$$\Pr(V \geq 1)$$

False Discovery Rate
(Benjamini & Hochberg, 1995)

$$E\left(\frac{V}{R \cup 1}\right) = \Pr(R > 0) E\left(\frac{V}{R} \mid R > 0\right)$$

positive FDR
(Storey, 2003)

$$E\left(\frac{V}{R} \mid R > 0\right)$$

pFDR ha una **interpretazione Bayesiana**

$$\Pr(H_0|Test) = \frac{\pi_0 \Pr(Test|H_0)}{\pi_0 \Pr(Test|H_0) + \pi_1 \Pr(Test|H_1)}$$

$$\Pr(Test) = \pi_0 \Pr(Test|H_0) + \pi_1 \Pr(Test|H_1)$$

probability to observe a certain value for the test is given by the **mixture** of the distribution H0 and H1

pFDR suggerisce una **alternativa Bayesiana al p-value**

p - value = $\text{Prob}(Test \geq Test_{obs} | H_0)$ **è la probabilità di errore di I tipo** quando rifiutiamo l'ipotesi nulla sulla base del valore osservato della statistica test

q - value = $\text{Prob}(H_0 | Test \geq Test_{obs})$ **è il pFDR** quando rifiutiamo l'ipotesi nulla sulla base del valore osservato della statistica test (also for exploratory use, Jones 2008)

Nel caso di un singolo p-value si possono usare le approssimazioni per il Bayes Factor a partire dal rapporto di verosimiglianza
(Goodman Epidemiology 2001)

$$BF = \exp\left\{-\frac{[\Phi^{-1}(\alpha/2)]^2}{2}\right\}$$

$$postODDS = priorODDS \times BF$$

$$q\text{-value} = \frac{postODDS}{1 + postODDS}$$

1. Let $P_{(1)}, P_{(2)}, \dots, P_{(m)}$ be the ordered P -values and $H(i)$ be the null hypothesis corresponding to $P_{(i)}$, where $i = 1, \dots, m$.
2. Identify k as the largest i such that $P_{(i)} \leq (i/m)\alpha^*$.
3. Then reject all $H_{(i)}$, $i = 1, \dots, k$.

$$P_{(i)} \leq \binom{i}{m} \left(\frac{\alpha^*}{\pi_0} \right) \quad (3)$$

The Q -values are calculated directly from the ordered P -values as follows [8]:

1. $Q(P_{(m)}) = \pi_0 P_{(m)}$
2. $Q(P_{(i)}) = \min \left(\frac{\pi_0 m P_{(i)}}{i}, Q(P_{(i+1)}) \right);$
 $i = m - 1, m - 2, \dots, 1$

We recommend taking π_0 to be 1, as described in Section

esempio: Sarroch 2008

studio	esito	valore di p	Minimo Fattore di Bayes	a priori in favore dell'ipotesi nulla		
				25%	50%	75%
Sarroch- Burcei	Sintomi	0.110	0.278	8%	22%	45%
	FEV1	0.0002	0.001	0.04%	0.1%	0.3%
	FeNO	0.088	0.228	6%	19%	36%
Addotti DNA		0.043	0.120	4%	11%	26%
Panel 5	FEV1	0.003	0.012	0.4%	1.2%	3.4%
Panel 19	FEV1	0.0004	0.002	0.06%	0.2%	0.5%
	FeNO	0.014	0.048	1.5%	4.6%	12%

esempio: i test multipli

Portoscuso, maschi 1997-2001

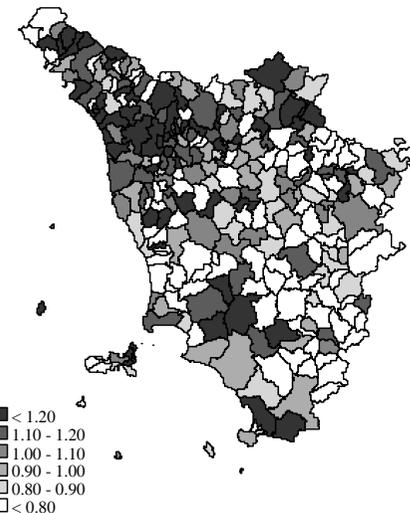
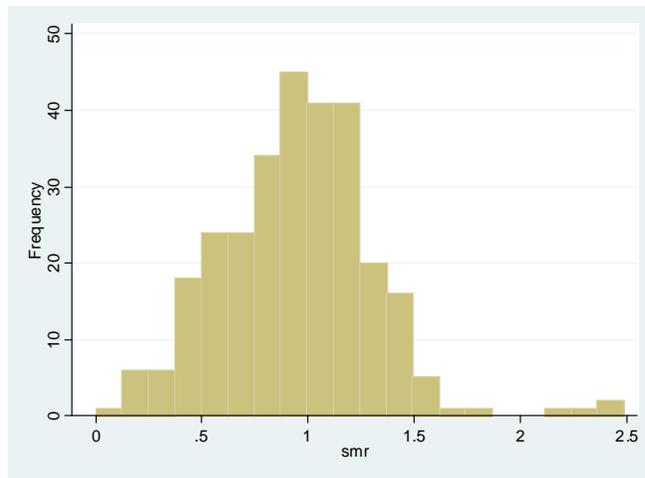
Malattia	Casi	Attesi	p-value	probabilità a posteriori (prior≈1)
Pneumoconiosi	112	30.466	6.26×10⁻³⁰	1.82×10⁻²⁸
Diabete	15	33.091	0.00053	0.00661
Tumore prostata	15	32.630	0.00068	0.00661
CHD	126	155.364	0.01613	0.09790
Tumore polmone	136	109.633	0.01688	0.09790
Respiratorie acute	48	33.854	0.02500	0.10947
Cirrosi	30	44.027	0.02916	0.10947
Mal definite	10	18.986	0.03020	0.10947
M.croniche app. Resp.	45	60.451	0.04031	0.12988
Melanoma	0	3.000	0.05359	0.15541

Esempio

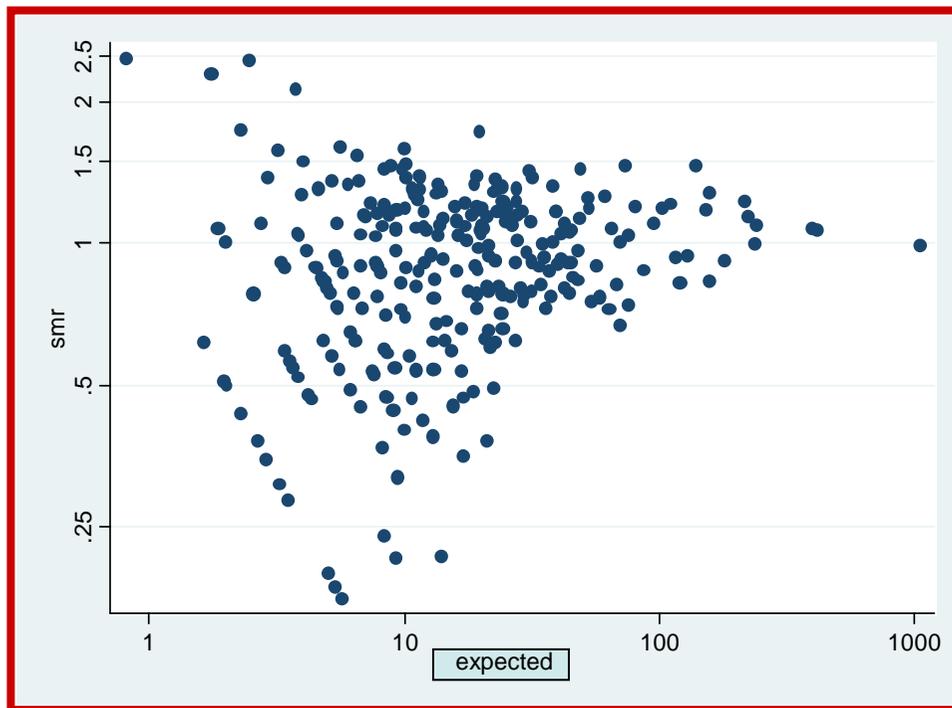
Tumore al polmone, maschi, Toscana, 1995-1999

Internal Standardized Mortality Ratios (SMR) mostrano un'elevata variabilità, e la presenza di aree ad alto/basso rischio

obiettivo: identificare i comuni con rischio "significativamente" diverso dalla media regionale



Rifiutare erroneamente l'ipotesi nulla per alcuni comuni non inficia i risultati dell'intera analisi descrittiva il cui scopo è valutare l'eterogeneità del rischio di malattia nell'intera regione in studio

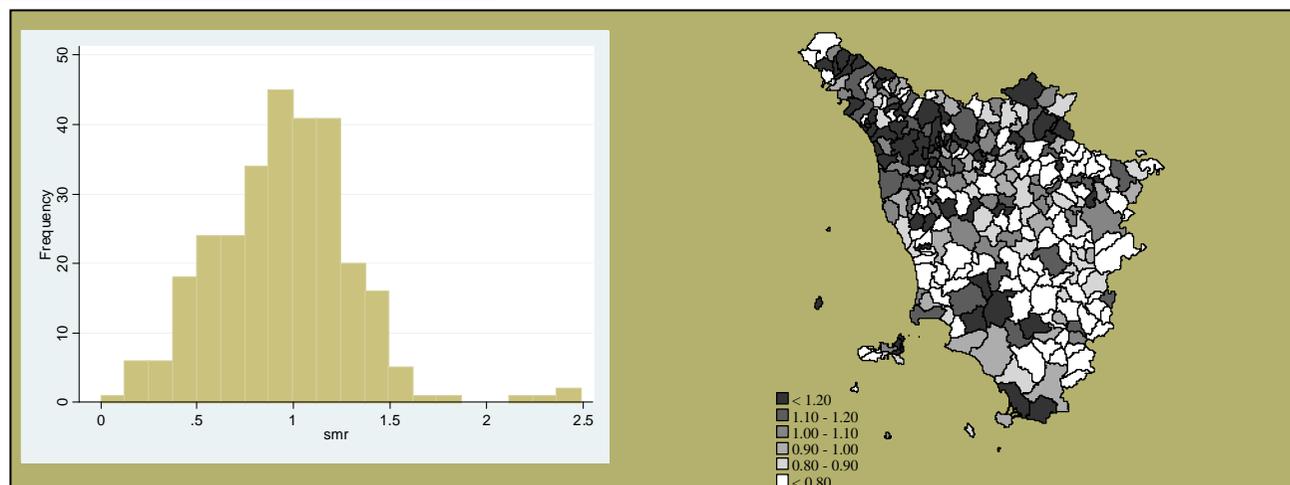


Tumore del polmone, maschi
Toscana 1995-1999

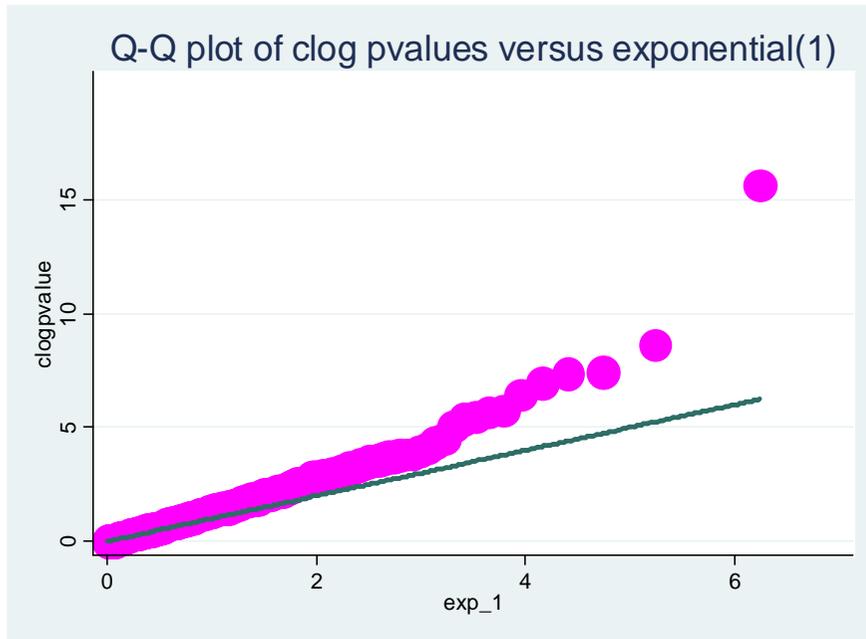
Funnel plot

SMR vs casi attesi

Ampia sovra dispersione-
Poissoniana per bassi
conteggi di eventi



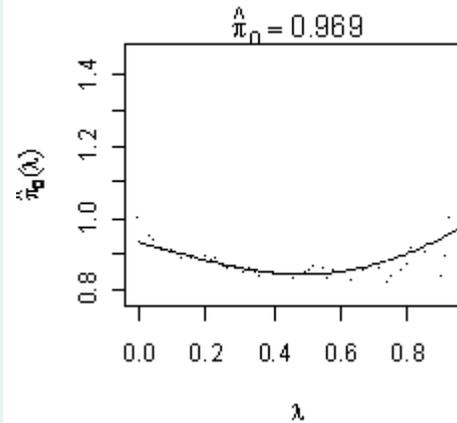
L'uso del FDR è stato proposto in Catelan and Biggeri (2009).



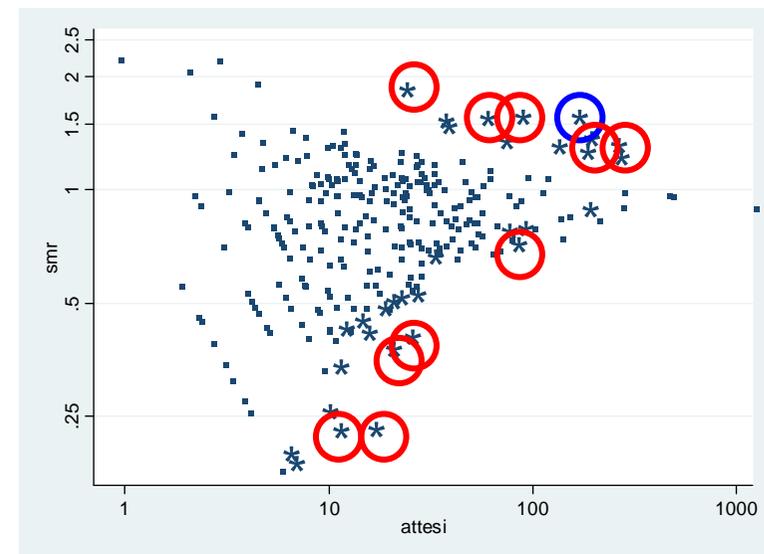
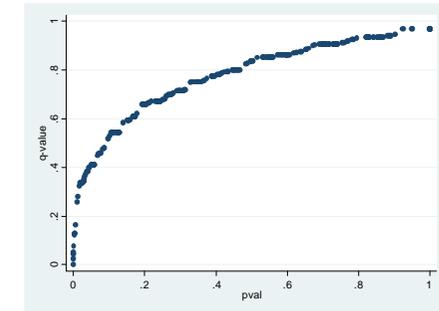
La distribuzione empirica dei pvalue indica l'allontanamento dall'ipotesi nulla.

32 comuni hanno pvalue<0.05 (*)stars
 1 comuni utilizzando il controllo FWER **blu**
 11 (4) comuni sono selezionati con FDR 20%(5%)
red

Veri negativi



qvalue vs pvalue



le analisi costo-efficacia

- Le valutazioni di impatto di differenti strategie vengono riportate sul piano definito dai costi e QALY differenziali. Sul piano viene tracciata la frontiera di efficacia.
- In alternativa invece possiamo utilizzare il piano definito dai costi e disutilità differenziali. L'origine degli assi viene così ad avere un significato ed è possibile quantificare il grado di dominanza di una strategia rispetto alle altre.

esempio: la vaccinazione HPV e l'integrazione con i programmi di screening in Italia

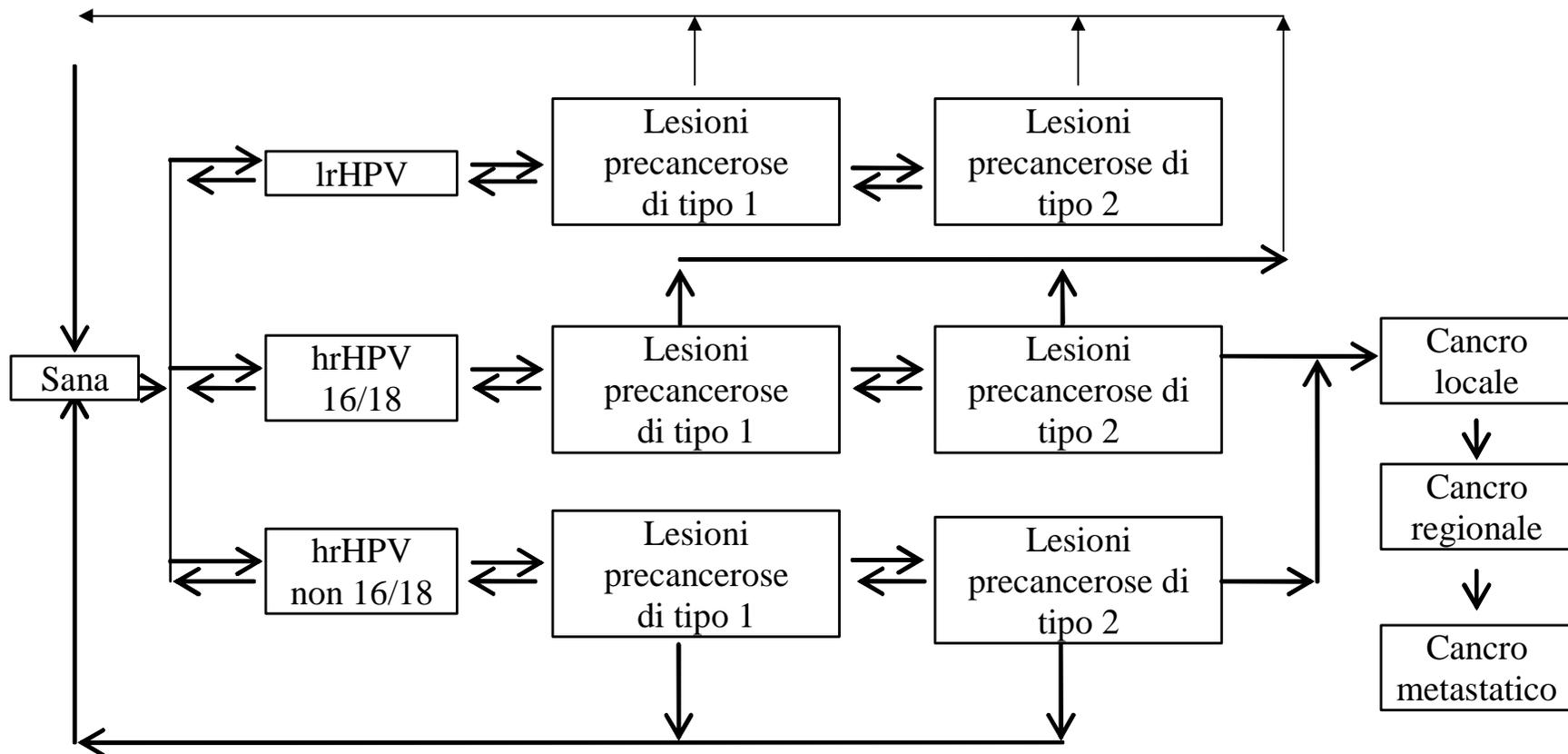
id	Scenario	Life time cost	Discounted QALY per donna	Additional QALY relative to the lowest cost strategy (id=1)	Additional QALY relative to the most effective strategy (id=13)	Additional cost relative to least expensive strategy (id=1)	Degree of dominance (technical inefficiency)
1	Nessun intervento	51	29.41227	0	0.02566	0	0
2	Pap Test 3yrs	160	29.42822	0.01595	0.00971	109	0.192
3	Pap Test 5yrs	120	29.42631	0.01404	0.01162	69	0.043
4	Test HPV 3yrs	228	29.43042	0.01815	0.00751	177	0.226
5	Test HPV 5yrs	176	29.42958	0.01731	0.00835	125	0.151
6	Pap Test e Test HPV 3yrs	149	29.42803	0.01576	0.00990	97	0.155
7	Pap Test e Test HPV 5yrs	113	29.42594	0.01367	0.01199	61	0
8	Test HPV e Pap Test 3yrs	175	29.43048	0.01821	0.00745	123	0.084
9	Test HPV e Pap Test 5yrs	136	29.42991	0.01764	0.00802	84	0
10	Vaccine @12yrs	238	29.43035	0.01808	0.00758	187	0.251
11	Vaccine, Pap Test 3yrs	352	29.43660	0.02433	0.00133	301	0.171
12	Vaccine, Pap Test 5yrs	312	29.43587	0.02360	0.00206	260	0.108
13	Vaccine, Test HPV 3yrs	396	29.43793	0.02566	0.00000	344	0
14	Vaccine, Test HPV 5yrs	346	29.43725	0.02498	0.00068	295	0.113
15	Vaccine, Pap HPV 3	338	29.43689	0.02462	0.00104	287	0.115
16	Vaccine, Pap HPV 5yrs	302	29.43587	0.02360	0.00206	251	0.081
17	Vaccine, HPV Pap 3yrs	355	29.43777	0.02550	0.00016	303	0
18	Vaccine, HPV Pap 5yrs	316	29.43743	0.02516	0.00050	264	0

Le analisi costo-efficacia si basano su **microsimulazioni MonteCarlo**.

Per tener conto della variabilità nella popolazione oggetto della valutazione si specifica un modello matematico di storia naturale della malattia e si simula un numero molto grande di storie di vita con procedure probabilistiche (Myers *AJE* 2000; Van de Velde *AJE* 2007; Kim *AJE* 2007)

Il modello matematico consiste nella specificazione di una serie di stati (salute/malattia) e delle probabilità di transizione tra stato. Il passaggio di stato dipende solo dallo stato precedente (assunzione di Markov). Modelli dinamici sono stati proposti per la storia naturale dell'infezione (Goldhaber-Fiebert *Pop Hlth Metr* 2007).

il modello di storia naturale del cervicocarcinoma



Kim *JNCI* 2005 non differenzia tipi di HPV

Kim *AJE* 2007, Jit *BMJ* 2008 separano il tipo 16 dal tipo 18

Misura di costo-efficacia

Incremental cost-effectiveness ratio ICER

$$\text{ICER} = \frac{\text{COSTI}_1 - \text{COSTI}_2}{\text{dQALY}_1 - \text{dQALY}_2}$$

Vengono eliminate le strategie dominate:

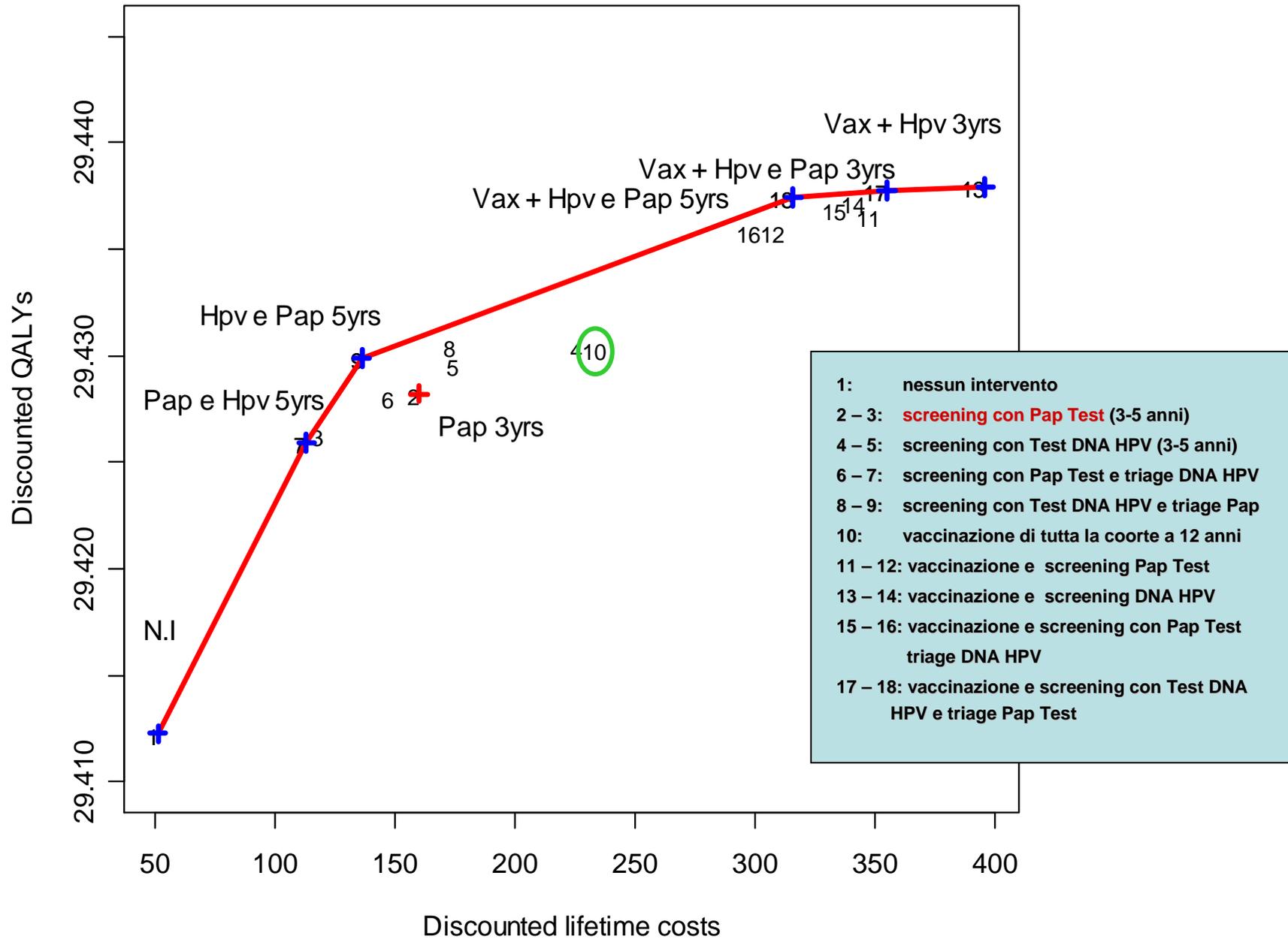
- **Strongly dominated:**

se esiste una strategia meno costosa e più efficace

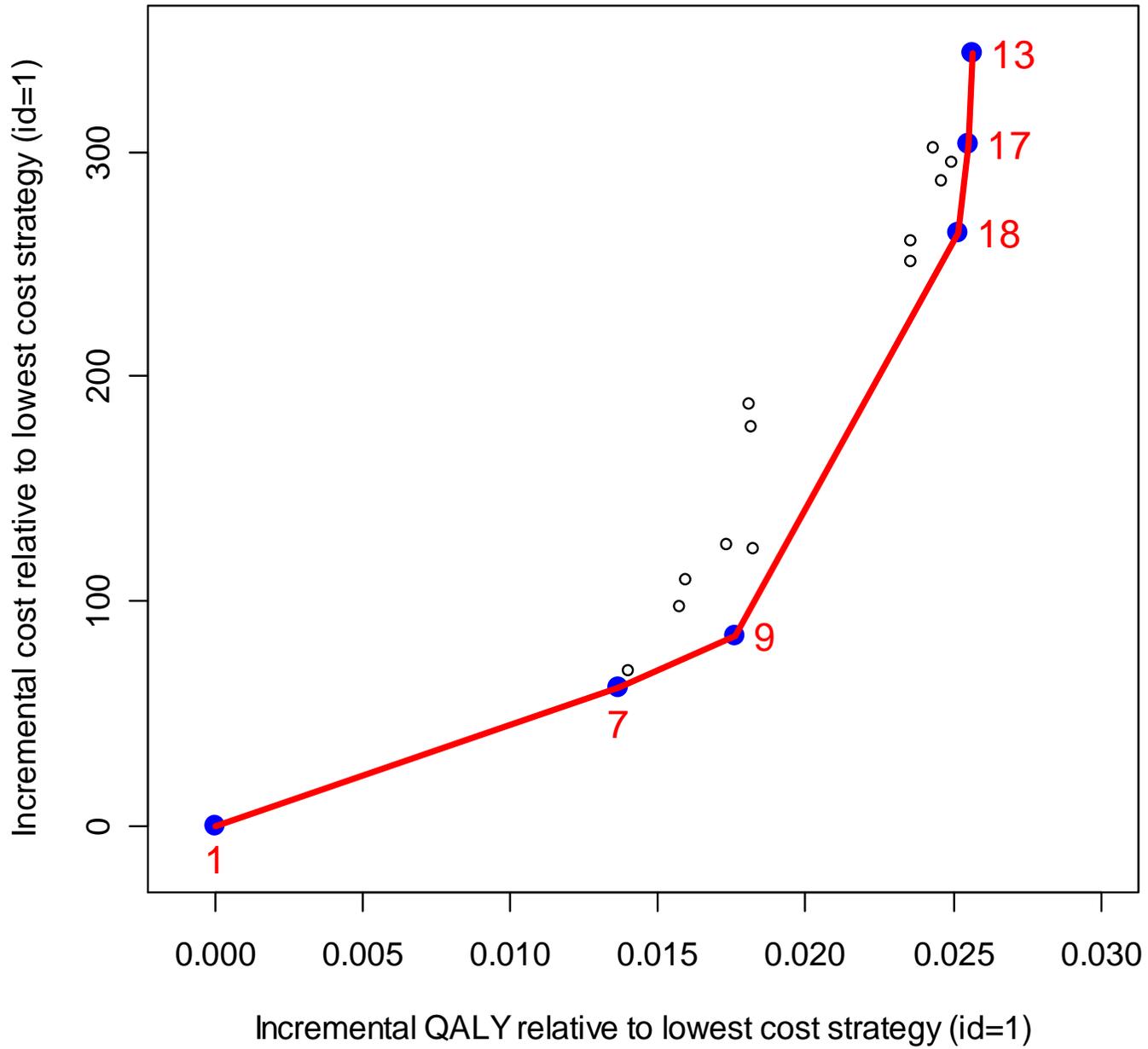
- **Weakly dominated:**

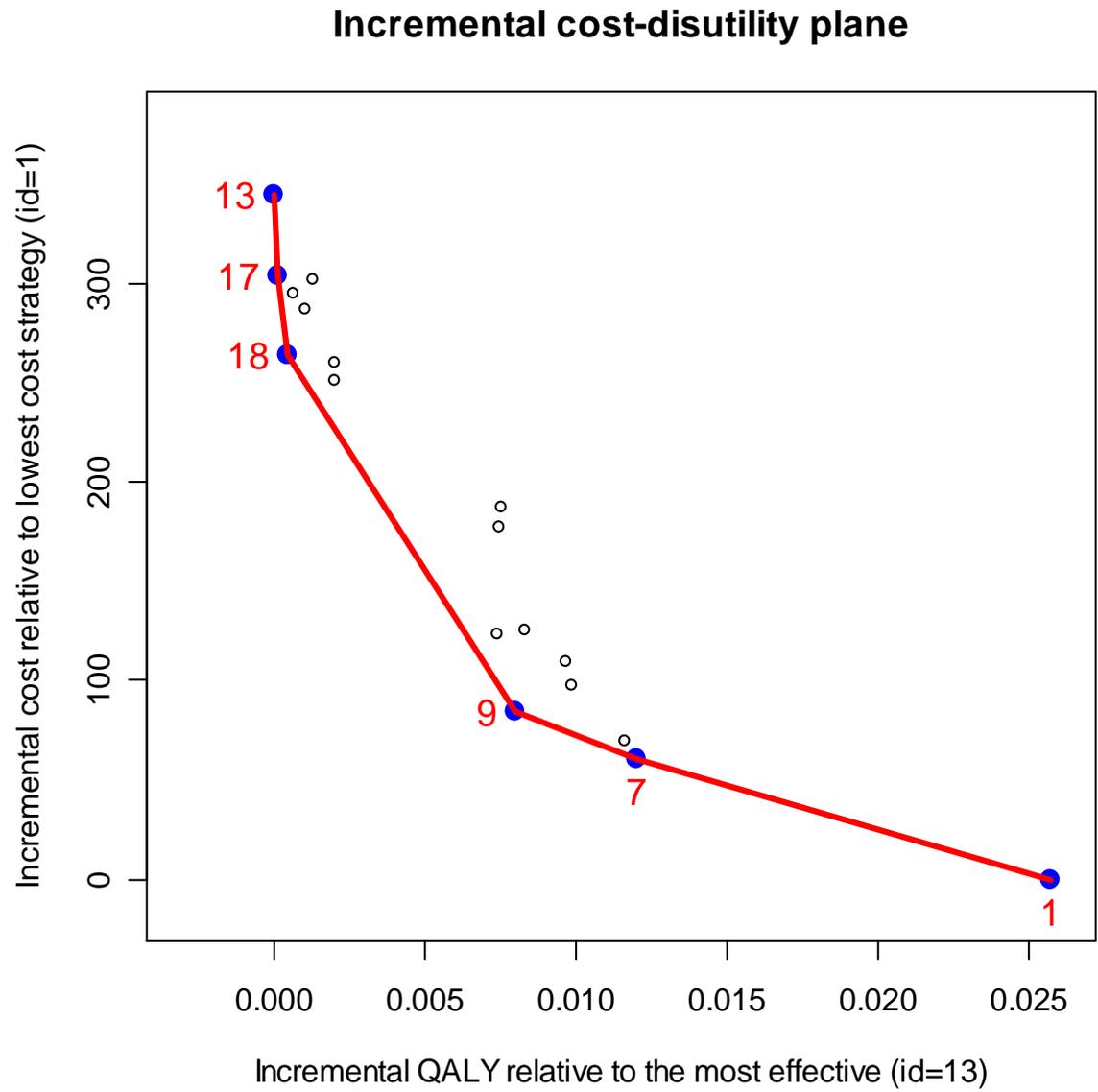
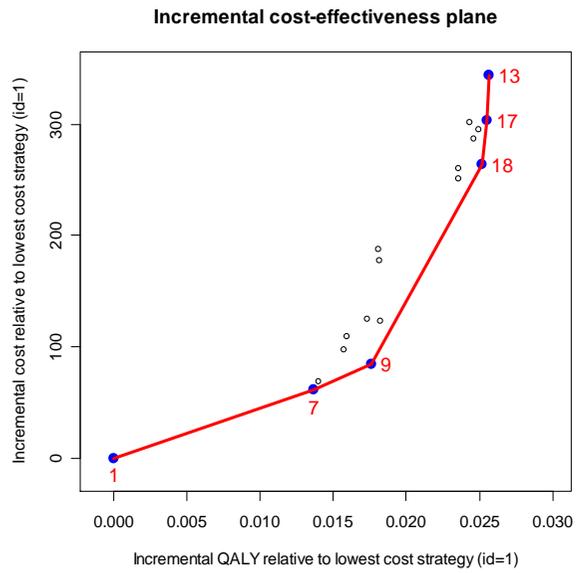
se esiste una combinazione di due strategie meno costosa e più efficace

cost-effectiveness frontier

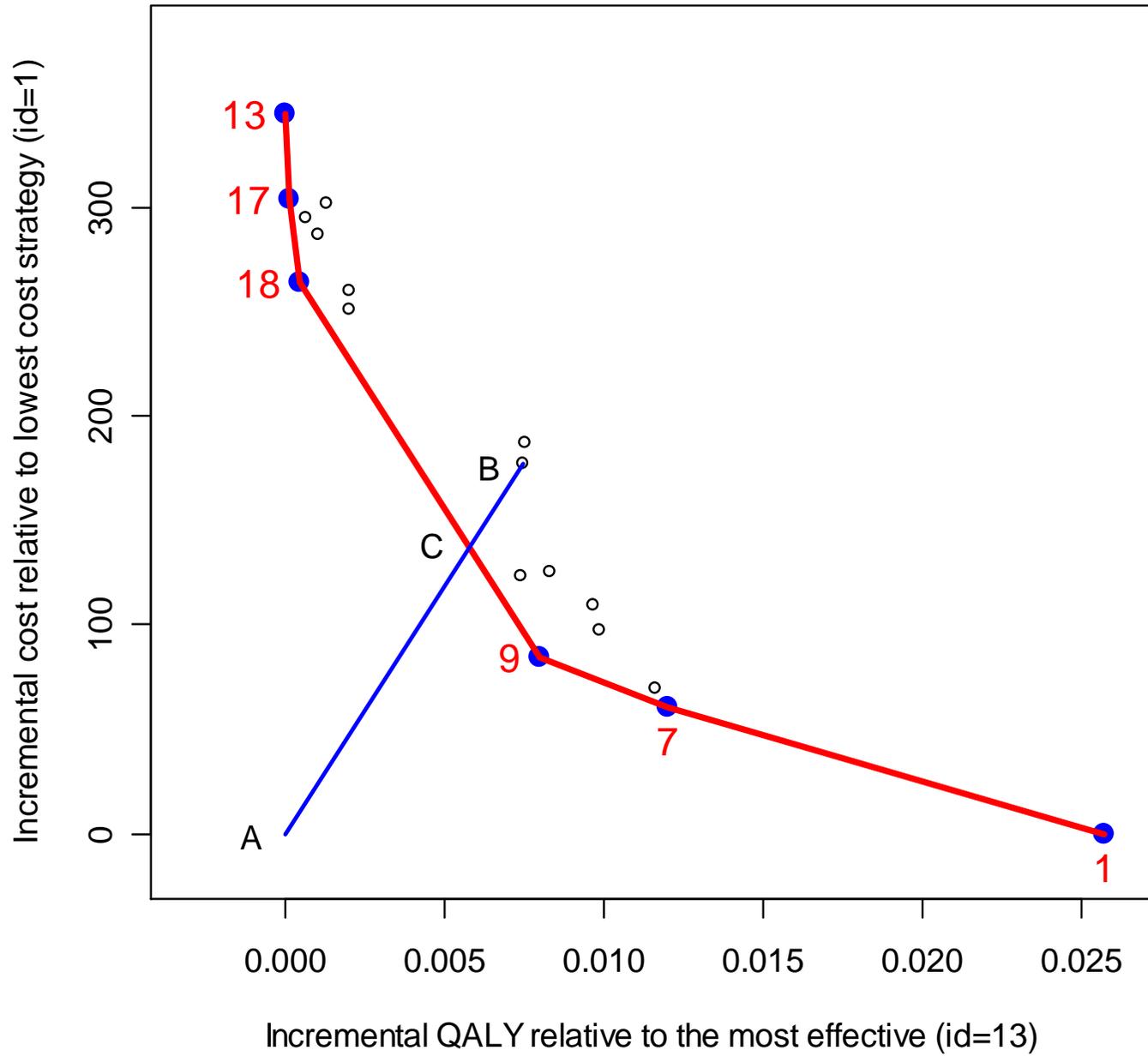


Incremental cost-effectiveness plane





Incremental cost-disutility plane



esempio: la vaccinazione HPV e l'integrazione con i programmi di screening in Italia

id	Scenario	Life time cost	Discounted QALY per donna	Additional QALY relative to the lowest cost strategy (id=1)	Additional QALY relative to the most effective strategy (id=13)	Additional cost relative to least expensive strategy (id=1)	Degree of dominance (technical inefficiency)
1	Nessun intervento	51	29.41227	0	0.02566	0	0
2	Pap Test 3yrs	160	29.42822	0.01595	0.00971	109	0.192
3	Pap Test 5yrs	120	29.42631	0.01404	0.01162	69	0.043
4	Test HPV 3yrs	228	29.43042	0.01815	0.00751	177	0.226
5	Test HPV 5yrs	176	29.42958	0.01731	0.00835	125	0.151
6	Pap Test e Test HPV 3yrs	149	29.42803	0.01576	0.00990	97	0.155
7	Pap Test e Test HPV 5yrs	113	29.42594	0.01367	0.01199	61	0
8	Test HPV e Pap Test 3yrs	175	29.43048	0.01821	0.00745	123	0.084
9	Test HPV e Pap Test 5yrs	136	29.42991	0.01764	0.00802	84	0
10	Vaccine @12yrs	238	29.43035	0.01808	0.00758	187	0.251
11	Vaccine, Pap Test 3yrs	352	29.43660	0.02433	0.00133	301	0.171
12	Vaccine, Pap Test 5yrs	312	29.43587	0.02360	0.00206	260	0.108
13	Vaccine, Test HPV 3yrs	396	29.43793	0.02566	0.00000	344	0
14	Vaccine, Test HPV 5yrs	346	29.43725	0.02498	0.00068	295	0.113
15	Vaccine, Pap HPV 3	338	29.43689	0.02462	0.00104	287	0.115
16	Vaccine, Pap HPV 5yrs	302	29.43587	0.02360	0.00206	251	0.081
17	Vaccine, HPV Pap 3yrs	355	29.43777	0.02550	0.00016	303	0
18	Vaccine, HPV Pap 5yrs	316	29.43743	0.02516	0.00050	264	0

conclusioni

- Carico di malattia attribuibile vs misure prive di dimensione
- Probabilità di falsi positivi vs probabilità di errore di primo tipo
- Costo-disutilità vs costo-efficacia

Sono tre aspetti di una tendenza a cambiare il modo in cui l'informazione scientifica relativamente alle valutazioni di impatto è trasferita al contesto decisionale.