

## OBIETTIVO DEL CORSO

---

L'analisi classica dei dati di sopravvivenza standard presuppone che i soggetti siano esposti al rischio di un solo tipo di evento nel corso del *follow-up*, come per esempio la manifestazione di un evento serio di tipo cardiovascolare. Tale evento, è spesso di tipo composto in quanto definito come la manifestazione di almeno un evento all'interno di un insieme di eventi semplici, distinguendo nel caso in esame, ad esempio, tra evento serio cardiovascolare di tipo fatale e non fatale. In caso di analisi classica gli eventi semplici sono considerati equivalenti, pur comportando conseguenze ed interpretazioni nel contesto di analisi molto diverse.

La reinterpretazione di eventi semplici in competizione tra loro nell'originare l'evento composto, ha portato: i) da un lato all'applicazione degli strumenti tradizionali per descrivere il processo di sopravvivenza, quali ad esempio il metodo Kaplan Meier ed il modello di Cox, nascondendo errori grossolani; ii) dall'altro lato una richiesta da parte di revisori di manoscritti di analisi che tenessero conto di rischi competitivi anche in situazioni dove questo non risponda a delle domande a monte o sia poco realistico da considerarsi.

L'analisi dei dati in presenza di rischi competitivi include sia strumenti di analisi dedicati, che ad esempio vanno oltre dell'approccio basato sulla funzione azzardo attraverso il concetto di *restricted mean model*, che chiarisce sotto quali assunti si possano utilizzare gli strumenti standard e a quali domande di ricerca rispondano. L'analisi per rischi competitivi basata sulle incidenze osservate dei singoli eventi tiene conto della protezione indiretta che ogni evento semplice genera rispetto agli eventi rimanenti e conduce all'analisi attraverso il modello multi-stato che

ne costituisce una interessante generalizzazione al caso di eventi successivi al primo trovando grande utilità come modello descrittivo in epidemiologia. Per converso, nell'analisi per rischi competitivi basata sui tempi potenziali dei singoli eventi (tempi latenti) l'effetto di protezione indiretta viene invece artificialmente rimosso. Quest'ultimo approccio sta ricevendo sempre più attenzione nell'analisi in medicina ed epidemiologia sulla manifestazione degli eventi avversi al trattamento in presenza di un evento di primario interesse. E' il caso ad esempio degli eventi competitivi ricaduta e tossicità in un trial clinico.

Il corso "Analisi dei Rischi Competitivi" offre una panoramica teorica e applicata degli strumenti per gli studi di sopravvivenza nella presenza di rischi competitivi. Dopo una discussione della notazione per il dato di sopravvivenza in presenza di rischi competitivi, la distinzione tra censura e rischio competitivo ed il lessico generalmente utilizzato in letteratura, il corso si dipana in una serie di esempi illustrativi sugli strumenti per l'analisi di rischi competitivi basati sulle incidenze osservate e gli azzardi causa specifica e sui tempi potenziali dei singoli eventi (tempi latenti). Gli strumenti ed approcci all'analisi discussi considereranno la domanda clinica/epidemiologica come punto di partenza nell'individuare il tipo di analisi necessaria al contesto in esame, rispondendo in particolare a specifiche domande clinico/epidemiologiche e guidando sia alla tipologia di analisi adottata sia all'interpretazione dei risultati.

In linea con la filosofia generale dei nostri corsi di formazione, ogni sessione è composta sia da una componente teorica sia da un segmento applicato (*hands-on*), durante il quale i partecipanti hanno l'opportunità di implementare le tecniche illustrate sotto l'occhio vigile del tutor del corso. Le sessioni teoriche sono rafforzate da esempi di casi di studio, in cui il tutor del corso discute gli attuali problemi di ricerca, evidenziando potenziali insidie e i vantaggi delle singole tecniche. L'intuizione dietro la scelta e l'implementazione di una tecnica specifica è della massima importanza. In questo modo, i docenti dei corsi sono in grado di colmare il divario tra le metodologie teoriche astratte e le questioni pratiche che si incontrano quando si tratta di dati reali. Alla fine del corso, i partecipanti saranno in grado, con l'aiuto delle routine di Stata sviluppate durante le sessioni, di implementare autonomamente le metodologie utilizzate, nel proprio specifico contesto di ricerca.

## DESTINATARI

---

Il corso è rivolto a ricercatori clinico-epidemiologici interessati ai principi di analisi e all'applicazione della metodologia per lo studio dei rischi competitivi comprendendo anche gli errori comunemente presenti in letteratura, utilizzando il software Stata. E' disegnato per medici ed operatori in sanità pubblica provenienti da istituzioni pubbliche e private ma è anche indicato per Studenti, Dottorandi, Specializzandi e Assegnisti di Ricerca.

## REQUISITI RICHIESTI

---

Conoscenza adeguata dei principi di base della biostatistica, della statistica e degli strumenti di base dell'analisi della sopravvivenza, nonché una conoscenza base del Software Stata.

## PROGRAMMA

---

### SESSIONE I

1. *Censoring* e troncamento
2. Presenza di rischio competitivo
3. *censoring* informativo da rischio competitivo
4. Funzione di sopravvivenza
5. Incidenza cumulativa
6. Azzardo istantaneo
7. Azzardo cumulativo
8. Interpretazione del valore numerico della funzione azzardo
9. Legame con il tasso epidemiologico
10. Metodi Kaplan-Meier, Aalen-Nelson, Log-rank. Possiamo estenderli al caso dei rischi competitivi?
11. Modello di regressione di Cox. Possiamo estenderlo al caso dei rischi competitivi?

### SESSIONE II

1. Funzioni di incidenza cumulativa grezza
2. Azzardo istantaneo causa specifica
3. Azzardo cumulato causa specifica in presenza di rischi competitivi
4. Metodo Aalen-Johansen, Aalen-Nelson, Log-rank in presenza di rischi competitivi. Relazioni teoriche e pratiche con l'analisi della sopravvivenza classica.
5. Calcolo dei tassi in presenza di rischi competitivi e loro potenzialità.

### SESSIONE III

1. Modello di Fine e Gray
2. Modelli di Andersen basato sugli pseudo valori
3. *restricted mean models* per rischi competitivi.

### SESSIONE IV

1. Funzioni di sopravvivenza
2. Incidenza cumulativa
3. Azzardo istantaneo
4. Azzardo cumulativo - per variabile latente
5. Esempi motivanti (reazioni avverse in ambito clinico).

## LETTURE CONSIGLIATE

---

Lau B., Cole S.R., Gange S.J.- Competing risk regression models for epidemiologic data. *American Journal of Epidemiology* 2009; 170:244-256.

Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, Labopin M, Fine JP. - A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jun;66(6):648-53. Epub 2013 Feb 14. Review.

Bernasconi D.P., Antolini L. - Description of survival data extended to the case of competing risks: a teaching approach based on frequency tables. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* 2014; 11.

Putter H., Fiocco M., Geskus R.B. - Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine* 2007; 26(11):2389-430.

Bernasconi DP, Rebora P, Iacobelli S, Valsecchi MG, Antolini L. Survival probabilities with time-dependent treatment indicator: quantities and non-parametric estimators. *Statistics in Medicine* 2015 Oct 26.

Allignol A, Beyersmann J, Schmoor C. Statistical issues in the analysis of adverse events in time-to-event data. *Pharm Stat.* 2016 Jul;15(4):297-305. doi: 10.1002/pst.1739. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26929180.

Remdesivir Use in Patients Requiring Mechanical Ventilation due to COVID-19. Lapadula, Giuseppe; Bernasconi, Davide Paolo; Bellani, Giacomo; Soria, Alessandro; Rona, Roberto; Bombino, Michela; Avalli, Leonello; Rondelli, Egle; Cortinovis, Barbara; Colombo, Enrico; Valsecchi, Maria Grazia; Migliorino, Guglielmo Marco; Bonfanti, Paolo; Foti, Giuseppe. *Open Forum Infect Dis* ; 7(11): ofaa481, 2020 Nov.



## DATA E ISCRIZIONE

---

L'edizione 2023 di questo corso di formazione verrà offerta **ONLINE**. Il programma del corso si articola su 4 moduli della durata di 3 ore ciascuno, per complessive 12 ore di lezione oltre 30 minuti di pausa per ciascun modulo. Le lezioni si svolgeranno nelle mattine del 9-10 e 16-17 Febbraio dalle ore 9.30 alle ore 13.00.

La partecipazione al corso è soggetta al pagamento della seguente quota di iscrizione:

Studenti\*: € 710.00  
Dottorandi: € 910.00  
Università: € 1010.00  
Commerciale: € 1345.00

\*La nostra politica standard è quella di fornire l'accesso alla tariffa "*studenti a tempo pieno*", a studenti di laurea o master. E' necessario pertanto presentare copia del libretto universitario o un certificato di iscrizione (in carta semplice) all'Università che ne attesti lo status.

Studenti di master e dottorandi *part-time*, occupati, dovranno considerare la tariffa riservata alle Università.

I prezzi si intendono IVA 22% esclusa. L'aliquota IVA non sarà applicata per Enti Pubblici soggetti ad esenzione a norma dell'art. 14 c. 10 della L. 537/93 per la partecipazione a corsi di formazione dei propri dipendenti.

La quota di iscrizione include il materiale didattico e una licenza temporanea del software Stata. Dà inoltre diritto ad uno sconto sull'acquisto di una nuova licenza perpetua per singolo utente del Software Stata (ad esclusione della versione per Studenti e Prof+ Plan).

L'iscrizione al corso dovrà avvenire tramite lo specifico modulo di registrazione e pervenire a TStat S.r.l. entro il **30 Gennaio 2023**. Lo svolgimento è condizionato dal raggiungimento di un numero minimo di 5 partecipanti ed un numero massimo di 8.



**PER ULTERIORI INFORMAZIONI RIVOLGERSI A:**

**Monica Gianni**

TStat S.r.l. | Via Rettangolo, 12-14  
I-67039 Sulmona (AQ)  
T. +39 0864 210101

TStat Training | Kleebergstraße, 8  
D-60322 Frankfurt am Main

[www.tstat.it](http://www.tstat.it) | [www.tstattraining.eu](http://www.tstattraining.eu) | [formazione@tstat.it](mailto:formazione@tstat.it)