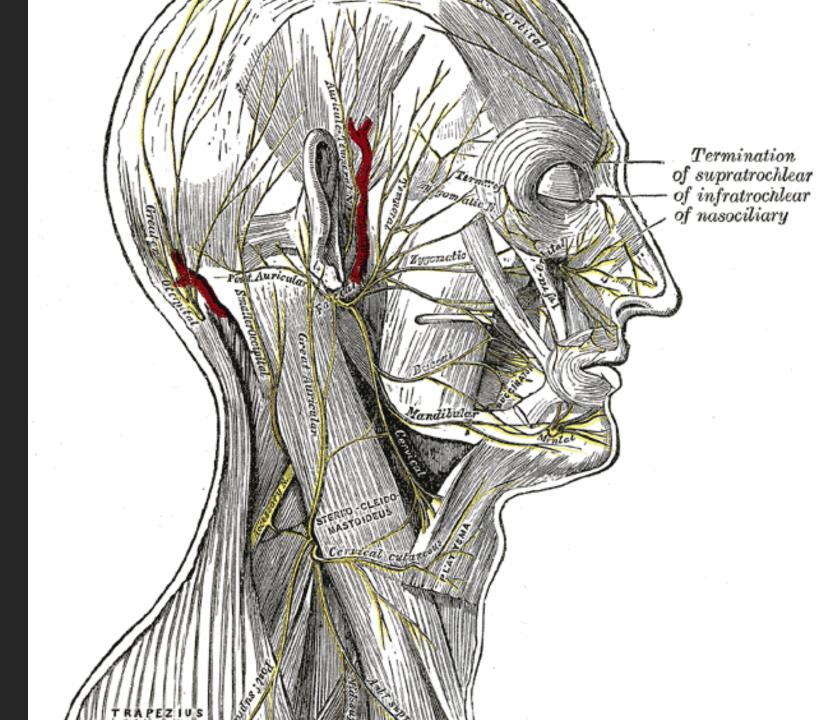
STUDIO CLINICO SU NUOVI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA PARALISI DI BELL

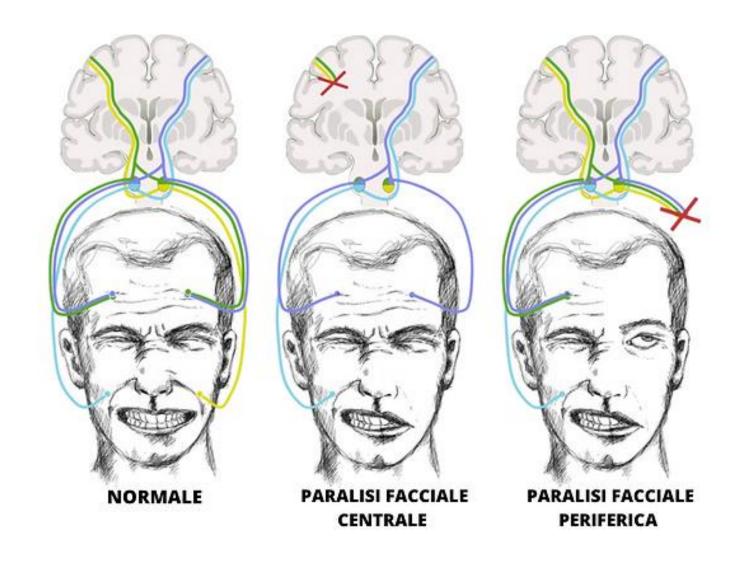
Statistical Learning in Epidemiology

Tommaso Mingrone



LA PARALISI DI BELL

- Causata dall'infiammazione o compressione del nervo facciale, legata a infezioni virali, tumori, traumi cranici, malattie autoimmuni o condizioni come il diabete
- Provoca la paresi di tutti i muscoli mimici della metà del viso colpita da lesione



GRADO	DEFICIT	CARATTERISTICHE
I	Assente	Normale funzione della muscolatura facciale in tutte le aeree.
II	Lieve	Deficit molto lievi, visibili solo con un'accurata ispezione. Possibili sincinesie molto leggere. A riposo: simmetria e tono normali. In movimento: - fronte: funzione buona-moderata - occhio: chiusura completa con sforzo minimo - bocca: leggera asimmetria.
III	Medio	Asimmetria fra i due lati evidente ma non sfigurante. Sincinesie, contratture e/o spasmi emifacciali evidenti ma non severi. A riposo: simmetria e tono normali. In movimento: - fronte: movimento lieve-moderato - occhio: chiusura completa con sforzo - bocca: leggera debolezza con sforzo massimale.
IV	Medio-grave	Debolezza evidente e/o asimmetria sfigurante. A riposo: simmetria e tono normali. In movimento: - fronte: nessun movimento - occhio: chiusura incompleta - bocca: asimmetria con sforzo massimale.
V	Grave	Movimento solo appena percettibile. A riposo: asimmetria. In movimento: - fronte: nessun movimento - occhio: chiusura impossibile - bocca: movimento leggero.
VI	Paralisi completa	Nessun movimento

SCALA DI HOUSE-BRACKMANN

- Tipologia: trial clinico randomizzato in doppio cieco, le analisi si sono basate sul principio Intention-To-Treat
- Periodo di studio: giugno 2004 giugno 2006, follow-up fino a marzo 2007
- Luogo: Scozia, 17 ospedali, copertura dell'88% della popolazione (5,1 milioni)
- Numero di pazienti: 494
- Gruppi di trattamento: Placebo-Placebo, Placebo-Acyclovir, Placebo-Prednisolone, Acyclovir-Prednisolone
- Misurazioni degli esiti: scala di House–Brackmann, foto digitali in quattro pose standard
- Periodo di misurazioni: immediatamente dopo la diagnosi della malattia, dopo 3 e 9 mesi di trattamento

STUDY DESIGN

OBBIETTIVI DELLO STUDIO

Principale:

 Valutare l'efficacia di nuovi farmaci nel trattamento della paralisi di Bell

Complementare:

 Analizzare quali caratteristiche e in che modo influenzano la riuscita o meno dei trattamenti

- Patient ID
- Sex
- Age
- Baseline Score on House–Brackmann scale
- Time between onset of symptoms and start of treatment
- Treatment Group
- Received Prednisolone
- Received Acyclovir
- 3-Month Score on House–Brackmann scale
- Full Recovery in 3 Months
- 9-Month Score on House—Brackmann scale
- Full Recovery in 9 Months

VARIABILI DEL DATASET

⊢onte.

https://www.kaggle.com/datasets/dillonmyrick/bells-palsy-clinical-trial

DATA PROCESSING

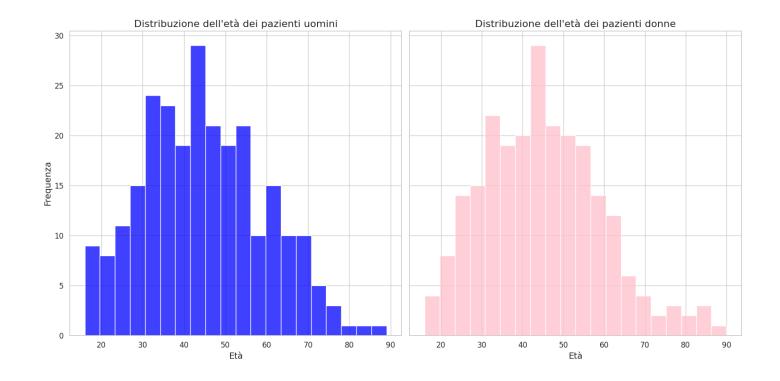
- Rimossi dati mancanti:
 "0", "-", "?", "Unknown»
- Rinominato la colonna: Time between onset of symptoms and start of treatment in Time to Treatment
- Conversione di alcune variabili categoriche in numeriche

```
Numero di valori mancanti in Patient ID: 0
Numero di valori mancanti in Sex: 0
Numero di valori mancanti in Age: 0
Numero di valori mancanti in Baseline Score on House—Brackmann scale: 0
Numero di valori mancanti in Time between onset of symptoms and start of treatment: 1
Numero di valori mancanti in Treatment Group: 0
Numero di valori mancanti in Received Prednisolone: 0
Numero di valori mancanti in Received Acyclovir: 0
Numero di valori mancanti in 3—Month Score on House—Brackmann scale: 0
Numero di valori mancanti in Full Recovery in 3 Months: 0
Numero di valori mancanti in 9—Month Score on House—Brackmann scale: 0
Numero di valori mancanti in Full Recovery in 9 Months: 0
```

Numero di pazienti attuale: 493

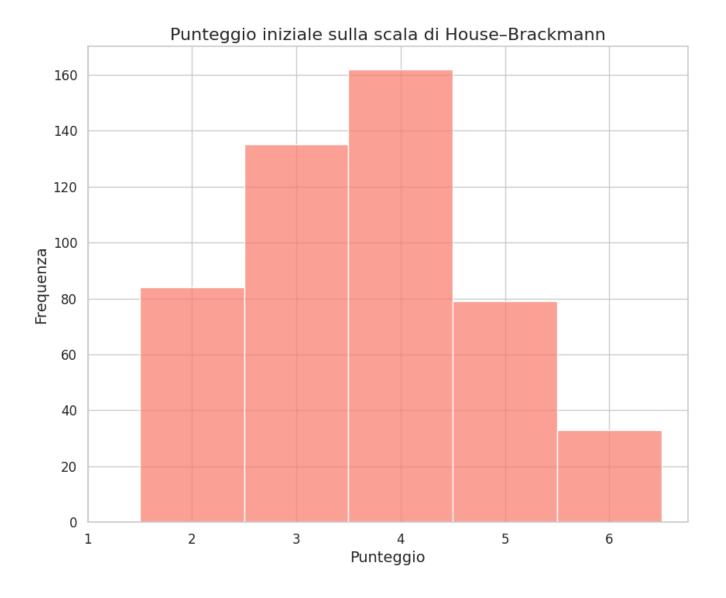
DISTRIBUZIONE DELL' ETA'

- L'intervallo dell'età: 16-90 anni
- Similmente distribuiti fra uomini e donne
- Età media uguale fra i due gruppi: 45 anni



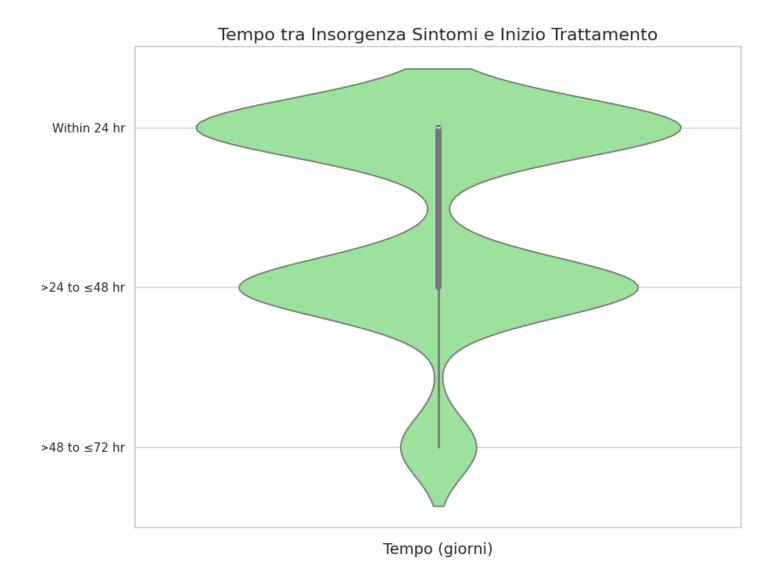
PUNTEGGIO INIZIALE

 La maggioranza dei pazienti comincia il trattamento da uno stato iniziale Medio e Medio-Grave

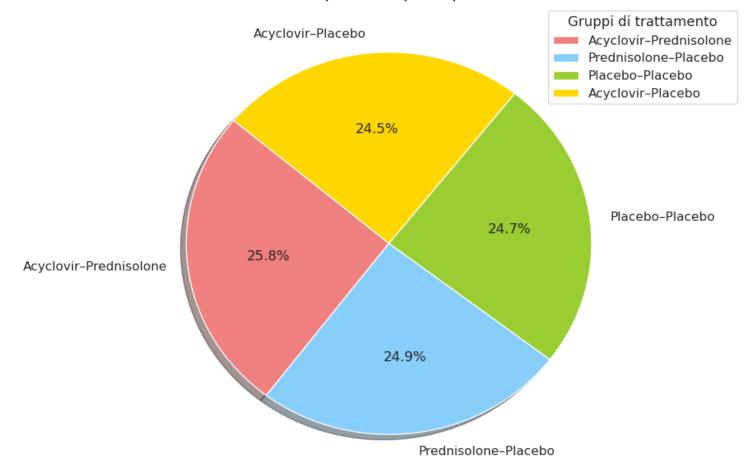


INIZIO DEL TRATTAMENTO

 Prevalentemente, i pazienti iniziano il trattamento entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi



Distribuzione dei pazienti per tipo di trattamento

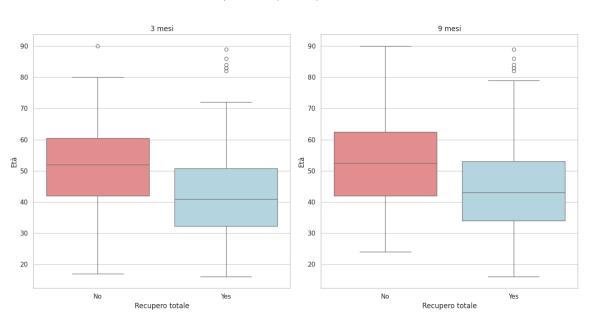


GRUPPI DI TRATTAMENTO

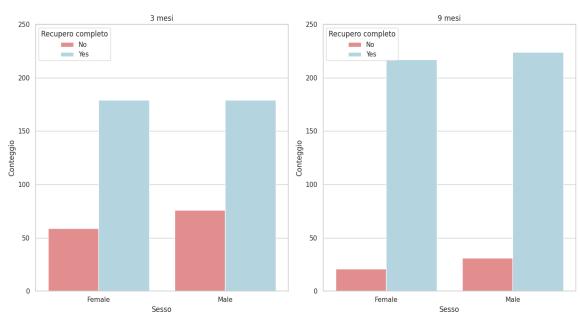
 I gruppi di trattamento sono distribuiti uniformemente

INCIDENZA DELL' ETA' E DEL GENERE

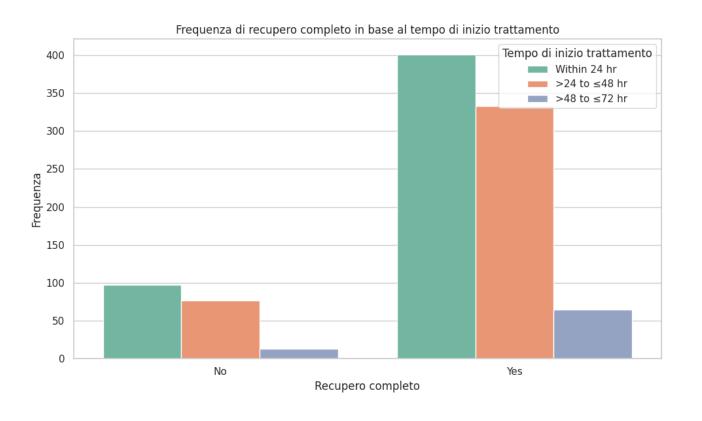




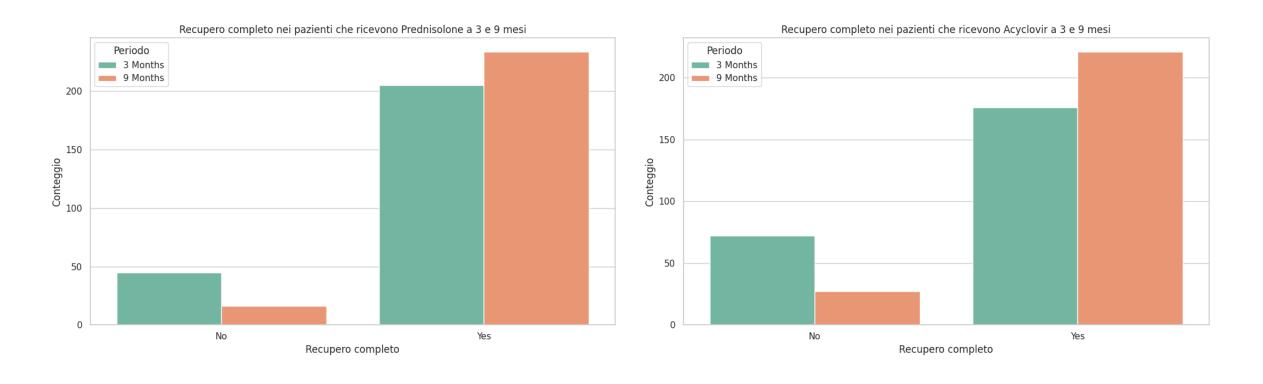
Genere rispetto al recupero completo in 3 e 9 mesi

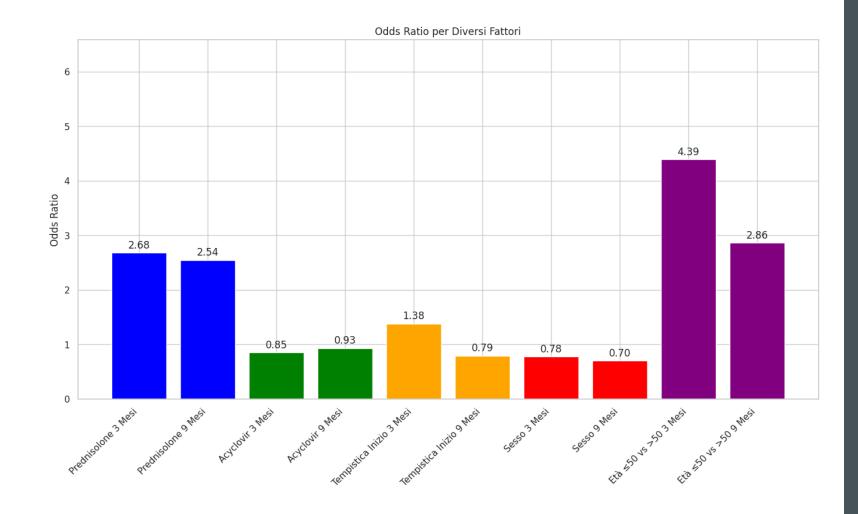


IMPATTO DEL TEMPO



EFFICACIA DEI NUOVI TRATTAMENTI





ODDS RATIO

$$OR = \frac{Odds_1}{Odds_2} = \frac{\frac{p_1}{1-p_1}}{\frac{p_2}{1-p_2}}$$

Esempio per i nuovi trattamenti:

- p₁: casi con trattamento e
 recupero completo
- 1-p₁: casi con trattamento ma senza recupero completo
- p₂: casi senza trattamento ma
 con recupero completo
- 1-p₂: casi senza trattamento e senza recupero completo

TEST D'IPOTESI

PREDNISOLONE VS PLACEBO

- H₀: L' efficacia del Prednisolone è maggiore del placebo.
- **H**₁: L' efficacia del Prednisolone è minore o uguale al placebo.

Punteggi a 3 mesi

α	P-value	Risultato
0,05	0,999349	Accetto H ₀

Punteggi a 9 mesi

α	P-value	Risultato
0,05	0,993053	Accetto H ₀

Test esatto di *Fisher*

TEST D'IPOTESI

ACYCLOVIR VS PLACEBO

- H₀: L' efficacia dell'
 Acyclovir è maggiore del placebo.
- H₁: L' efficacia dell'
 Acyclovir è minore o uguale al placebo.

Punteggi a 3 mesi

α	P-value	Risultato
0,05	0,813969	Accetto H₀

Punteggi a 9 mesi

α	P-value	Risultato
0,05	0,725646	Accetto H ₀

Test esatto di *Fisher*

TEST D'IPOTESI

ACYCLOVIR-PREDNISOLONE VS PREDNISOLONE

- H₀: L' efficacia del combinato Acyclovir-Prednisolone è minore o uguale del solo Prednisolone
- H₁: L' efficacia del combinato
 Acyclovir-Prednisolone è
 maggiore al solo Prednisolone

Punteggi a 3 mesi

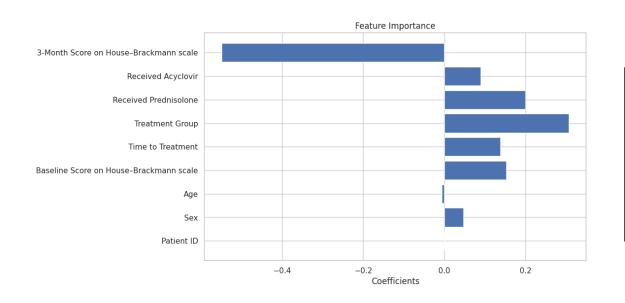
α	P-value	Risultato
0,05	0,934822	Accetto H ₀

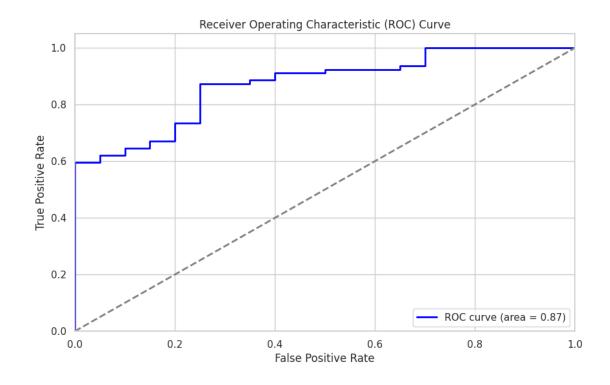
Punteggi a 9 mesi

α	P-value	Risultato
0,05	0,870433	Accetto H ₀

Test esatto di *Fisher*

PREDIZIONE FULL RECOVERY IN 3 MONTHS

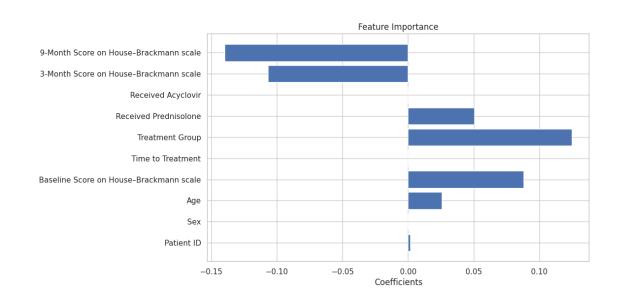


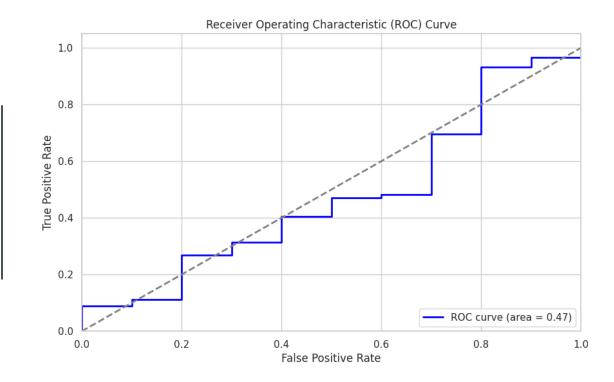


LOGISTIC REGRESSION MODELLO 1

Co	rrezioni	Risultati
• ;	Penalty: Elasticnet (norma L1+L2) Solver: Saga, Max Iter: 1000 Migliori parametri: 'C': 1, 'I1_ratio': 0,1	Best Train Accuracy: 0,751Test Set Accuracy: 0,859

PREDIZIONE FULL RECOVERY IN 9 MONTHS





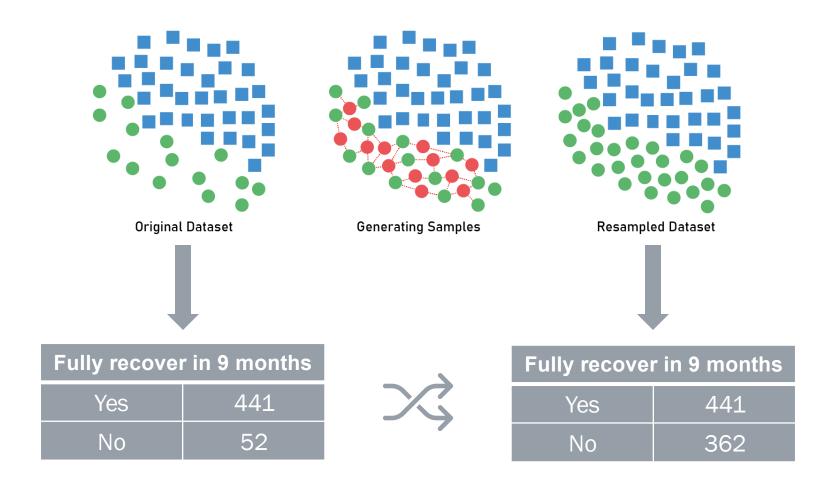
,893

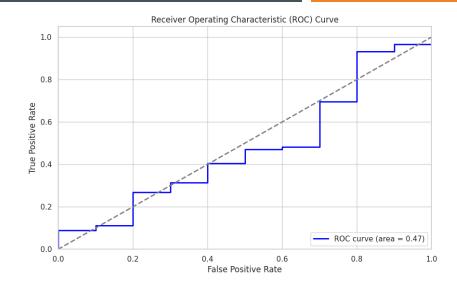
LOGISTIC REGRESSION MODELLO 2

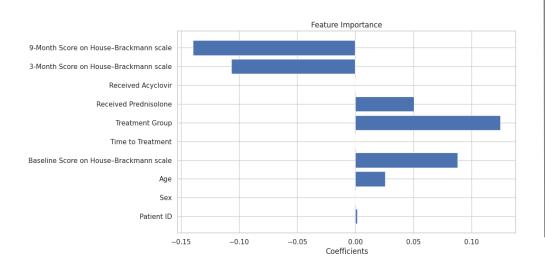
Correzioni	Risultati
 Penalty: Elasticnet (norma L1+L2) Solver: Saga, Max Iter: 1000 Migliori parametri: 'C': 0,01, 'I1_ratio': 0,1 	Best Train Accuracy: 0,Test Set Accuracy: 0,89

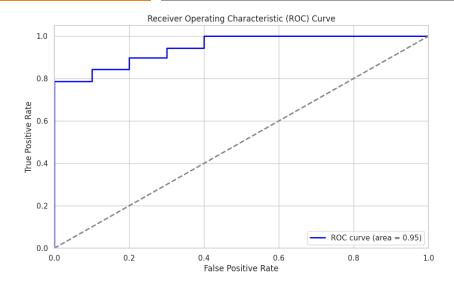
POSSIBILE SOLUZIONE: SMOTE

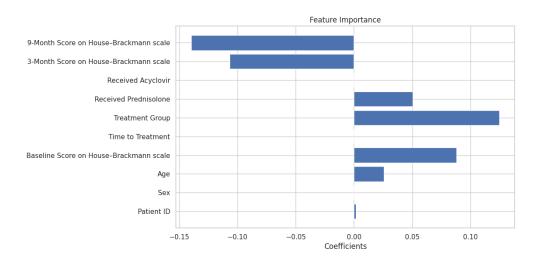
Synthetic Minority Oversampling Technique

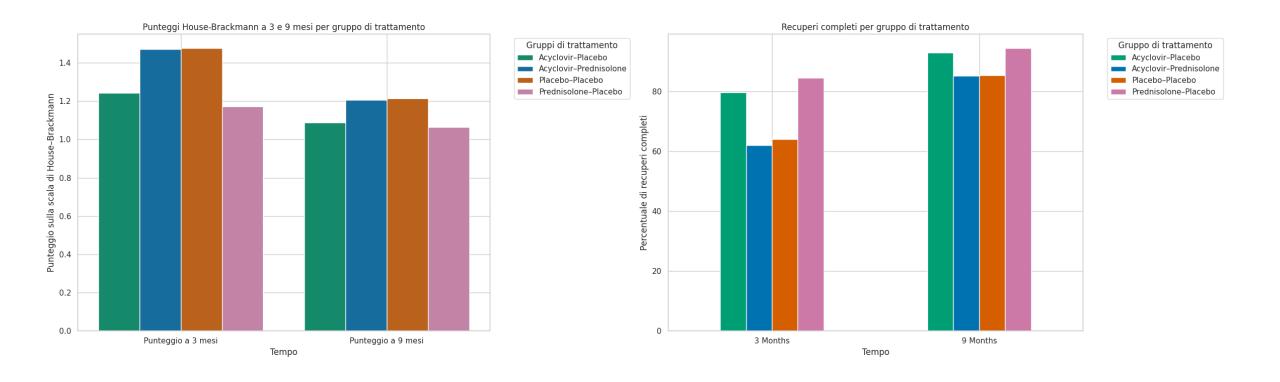




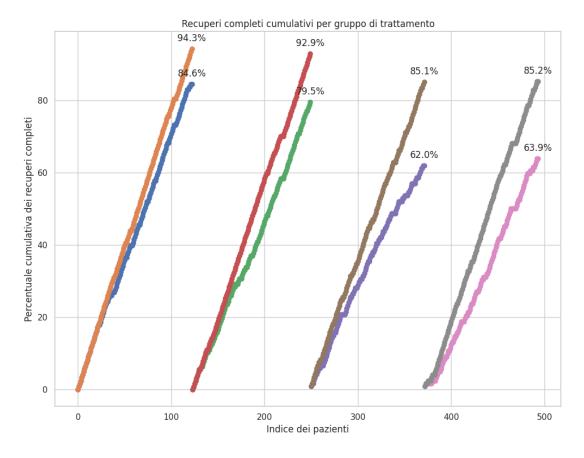








IL SUCCESSO DEL PREDNISOLONE





CONCLUSIONE

- Il Prednisolone migliora significativamente la guarigione ed è quindi consigliabile
- Il trattamento combinato
 Acyclovir-Prednisolone risulta
 meno efficace nel migliorare la
 guarigione, se paragonato al
 Prednisone da solo
- I nuovi farmaci hanno portato a risultati migliori rispetto ai trattamenti precedenti