



**GRASP**

APPROFONDIMENTO

---

## **Confronti indiretti**

---

Paolo Bruzzi, Genova

# Evidence Based Medicine

---

The integration of best research evidence with  
clinical expertise and patient values

---

*Sackett DL, et al.*





# Evidence Based Medicine

The integration of **best research evidence** with clinical expertise and patient values



RCT, revisione  
sistematica di RCT



Prove di “efficacia”



# Evidence (prova di efficacia)

Risultati di uno o più **studi** che permettono di valutare se e in che misura un intervento (trattamento, terapia, atto diagnostico, ecc.) rappresenta un'opzione valida per un paziente, in termini di rapporto tra probabilità di beneficio e probabilità di danno, rispetto alle migliori scelte disponibili

**ELEMENTO CRUCIALE: CONFRONTO!**



# Fonti di informazione per confronti terapeutici

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi sperimentali non controllati

**Presuppongono che l'esito (senza il trattamento sperimentale) sia determinato**

## ▶ STUDI CONTROLLATI

- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali randomizzati (RCT)

**Permettono solo confronti interni**



# Fonti di informazione per confronti terapeutici

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali non controllati
- Studi sperimentali randomizzati (RCT)

## ▶ ANALISI

- Analisi univariate
- Analisi multivariate
- Meta-analisi (sintesi di studi)
- Meta-regressioni
- Network metanalisi
- MAIC



# Fonti di informazione per confronti terapeutici

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali non controllati
- **Studi sperimentali randomizzati (RCT)**

## ▶ ANALISI

- **Analisi univariate**
- **Analisi multivariate**
- **Meta-analisi (sintesi di studi)**
- Meta-regressioni
- Network metanalisi
- MAIC



# E se non esiste un RCT che affronta il quesito di interesse?

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali non controllati
- ~~Studi sperimentali randomizzati (RCT)~~

## ▶ ANALISI

- **Analisi univariate**
  - **Analisi multivariate**
  - **Meta-analisi (sintesi di studi)**
- 
- Meta-regressioni
  - Network metanalisi
  - MAIC



# E se non esiste un RCT che affronta il quesito di interesse?

## ► DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali non controllati
- Studi sperimentali randomizzati (RCT)

## ► ANALISI

- Analisi univariate
- Analisi multivariate
- Meta-analisi (sintesi di studi)
- Meta-regressioni
- Network metanalisi
- MAIC

**CONFRONTI INDIRETTI!**



# Confronti indiretti

## Studi nei quali si confrontano

- esiti/incidenze di eventi clinici
- effetti di un trattamento/intervento in gruppi di pazienti inclusi in studi diversi.

Lo scopo solitamente è la valutazione comparativa dell'efficacia e/o della tossicità di differenti trattamenti o strategie di intervento

**SONO AFFIDABILI?**



# E se non esiste un RCT che affronta il quesito di interesse?

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- Studi osservazionali con confronti
- Studi sperimentali non controllati
- Studi sperimentali randomizzati (RCT)

## ▶ ANALISI

### Disponibili solo dati pubblicati

- Analisi univariate (meta-analisi, meta regressioni)

### Disponibili IPD

- Analisi multivariate (meta-analisi, meta-regressioni)



# E se non esiste un RCT che affronta il quesito di interesse?

## ▶ DISEGNI DI STUDIO

- Studi osservazionali senza confronti
- **Studi osservazionali con confronti**
- Studi sperimentali non controllati
- **Studi sperimentali randomizzati (RCT)**

## ▶ ANALISI

### Disponibili solo dati pubblicati

- Analisi univariate
- Network meta-analisi

### Disponibili IPD

- Analisi multivariate

### Disponibili IPD solo per uno studio

- MAIC
- Altre



# Confronti terapeutici: possibili bias

**BIAS**

**SELECTION**

**ATTRITION**

**ASSESSMENT**

**ANALYSIS**

---



# Confronti terapeutici: possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
<b>SELECTION</b>	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
<b>ATTRITION</b>	Lost to follow-up Not evaluated	

---



# Attrition bias

**Luigi Di Bella:** *“Tutti i pazienti che continuano a fare la mia terapia sono vivi, anche dopo anni di terapia”*

(IMMORTAL TIME BIAS)

I pazienti drop-out, persi al follow-up, non valutabili, sono un campione random?  
Sono confrontabili nei due gruppi?

(ATTRITION BIAS)

▶ **TRATTAMENTO A:** 200 trattati → 40 guariti = 20%

▶ **TRATTAMENTO B:** 200 trattati → 100 valutati → 40 guariti = ?



# Confronti terapeutici: possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
<b>SELECTION</b>	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
<b>ATTRITION</b>	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
<b>ASSESSMENT</b>	Methods Bias	



# Assessment bias

- ▶ **Guarigione**
  - Definizione (Clinica/strumentale? Tempo? ecc.)
  
- ▶ **Risposta**
  - Definizione → Dimensioni, timing, ecc. (RECIST)
  - Strumenti (clinica, RX, TC, MRI, ecc.)
  - Valutatore (esperienza, standardizzazione, ecc.)
  
- ▶ **PFS** (come per risposta)
  
- ▶ **OS** vs mortalità specifica per causa
  
- ▶ **Bias** (Blinding? Revisione centralizzata?)



# Confronti terapeutici: possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
<b>SELECTION</b>	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
<b>ATTRITION</b>	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
<b>ASSESSMENT</b>	Methods Bias	Blinding Hard endpoints
<b>ANALYSIS</b>	Multiplicity	

---



# Molteplicità

▶ ***“Se torturo i dati abbastanza a lungo, prima o poi confesseranno”***

- Endpoints → numero (OS, PFS, ORR, QoL, ecc.) e trasformazioni (OS curva KM, HR Cox, % vivi a 1, 2, 3, +anni, altri modelli)
- Interim analyses
- Analisi per sottogruppi
- Altri



# Confronti terapeutici: possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
<b>SELECTION</b>	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
<b>ATTRITION</b>	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
<b>ASSESSMENT</b>	Methods Bias	Blinding Hard endpoints
<b>ANALYSIS</b>	Multiplicity	Predefined statistical plan

---



# Soluzione!

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
ASSESSMENT	Methods Bias	Blinding Hard endpoints
ANALYSIS	Multiplicity	Predefined statistical plan

**Randomized  
controlled  
double-blind  
trial**



# Confronti terapeutici: possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	SOLUTION
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	<del>Randomization</del> ITT
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
ASSESSMENT	Methods Bias	Blinding Hard endpoints
ANALYSIS	Multiplicity	Predefined statistical plan

**Le tecniche  
statistiche non  
possono rimuovere  
tutti questi bias**



# Confronti indiretti

L'entusiasmo verso le tecniche statistiche da utilizzare per i confronti indiretti rischia di nascondere una semplice verità:

**SE QUESTE FOSSERO EFFICACI,  
NON AVREMMO PIÙ BISOGNO DI STUDI RANDOMIZZATI**

