



GRASP

APPROFONDIMENTO

Confronti indiretti

Paolo Bruzzi, Genova

Evidence Based Medicine

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

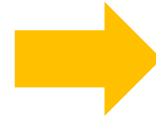
Sackett DL, et al.





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
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
ATTRITION	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
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Randomization ITT
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	ITT Blinding
ASSESSMENT	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
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	



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
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



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	Randomization 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**

