



GRASP

APPROFONDIMENTO

Tecniche statistiche per i confronti indiretti

Paolo Bruzzi, Genova

Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ **Confronto “crudo”**
- ▶ **Analisi multivariata**
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ **Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)**
- ▶ **Simulated treatment comparison (STC)**
- ▶ **Network meta-analisi/Meta-regressione**
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ **Confronto “crudo”**
- ▶ **Analisi multivariata**
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ **Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)**
- ▶ **Simulated treatment comparison (STC)**
- ▶ **Network meta-analisi/Meta-regressione**
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



Confronto “crudo”

In due gruppi di pazienti COVID19, trattati uno con il farmaco A e l'altro con il farmaco B, ho osservato rispettivamente 40/200 (20%) e 40/100 (40%) “guarigioni”

Cosa concludo?

POCO O NULLA



Confronto “crudo”

In due STUDI RANDOMIZZATI su pazienti COVID19, che valutano contro placebo uno il farmaco A e l'altro il farmaco B, ho osservato:

- ▶ **Farmaco A (decessi):** 40/200 (20%) vs 60/200 (30%) **RR=0.66**
- ▶ **Farmaco B (decessi):** 30/100 (30%) vs 60/100 (60%) **RR=0.5**

Cosa concludo?

POCO O NULLA



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ Confronto “crudo”
- ▶ **Analisi multivariata**
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)
- ▶ Simulated treatment comparison (STC)
- ▶ Network meta-analisi/Meta-regressione
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



Analisi multivariata

- ▶ **Diretta/via propensity score? Fa poca differenza**
- ▶ **Requisito: disponibilità dei dati individuali su tutti i pazienti (IPD) di tutti gli studi**
- ▶ **Vantaggi:**
 - rimozione differenze fattori prognostici/predittivi **noti**
 - possibilità di usare IPD da studi non controllati
 - Trial
 - Studi osservazionali (**Qualità?**)
- ▶ **Equivale a uno studio osservazionale**



Analisi multivariata e possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	PROBLEMI
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Fattori ignoti o non misurati Fattori ignoti o non misurati Grave specie se tempi diversi
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	?
ASSESSMENT	Methods Bias	???
ANALYSIS	Multiplicity	?



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ Confronto “crudo”
- ▶ Analisi multivariata
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ **Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)**
- ▶ Simulated treatment comparison (STC)
- ▶ Network meta-analisi/Meta-regressione
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



MAIC unanchored

- ▶ **Requisito: disponibilità dei dati individuali su tutti i pazienti (IPD) di almeno 1 trial**
 - se RCT con terapie di controllo differenti = unanchored
- ▶ **Si considerano solo i bracci sperimentali = MAIC di studi osservazionali**
- ▶ **Con un propensity score si estraggono dal braccio sperimentale con IPD gruppi di pazienti confrontabili con quelli di ognuno dei trial (aggiustamento approssimato)**



MAIC unanchored e possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	PROBLEMI
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	Fattori ignoti non misurati Fattori ignoti non misurati Grave specie se tempi diversi
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	?
ASSESSMENT	Methods Bias	?
ANALYSIS	Multiplicity	?



MAIC anchored

- ▶ **Requisito: disponibilità dei dati individuali su tutti i pazienti (IPD) di almeno 1 trial**
 - se RCT con stessa terapia di controllo = MAIC anchored
- ▶ **Si considerano entrambi i bracci mantenendo il random**
- ▶ **Con un propensity score si estraggono dal trial con IPD gruppi di trattati e controlli confrontabili con quelli di ognuno dei trial (aggiustamento approssimato)**
- ▶ **Stessa metodologia di network meta-analisi (confronti di HR, non di pazienti) con il vantaggio di aggiustamenti più precisi**
- ▶ **Confronto separato con ogni trial**



MAIC anchored e possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	PROBLEMI
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	OK Fattori ignoti ? non misurati OK
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	OK
ASSESSMENT	Methods Bias	OK
ANALYSIS	Multiplicity	?



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ Confronto “crudo”
- ▶ Analisi multivariata
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)
- ▶ **Simulated treatment comparison (STC)**
- ▶ Network meta-analisi/Meta-regressione
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



Simulated treatment comparison (STC)

Simile al MAIC anchored ma utilizza tecniche statistiche di regressione multipla

Stessi requisiti, vantaggi e svantaggi



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ Confronto “crudo”
- ▶ Analisi multivariata
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)
- ▶ Simulated treatment comparison (STC)
- ▶ **Network meta-analisi**/Meta-regressione
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



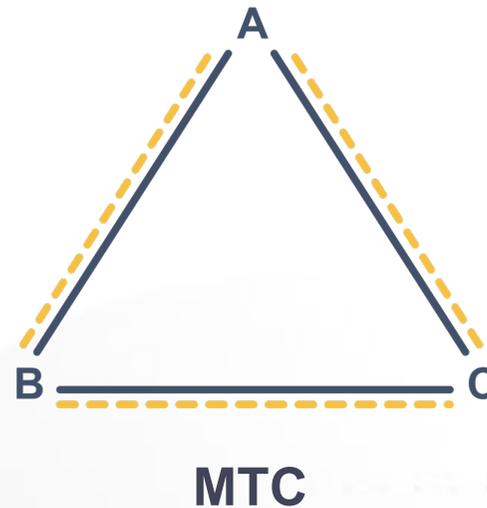
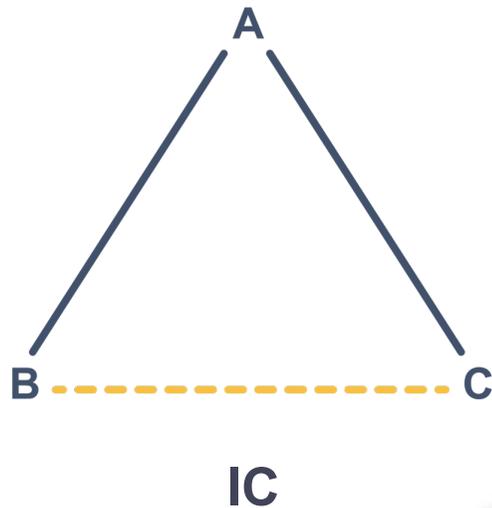
Network meta-analisi

- ▶ **Requisiti: 2+ trial randomizzati sulla stessa patologia, con collegamenti tra trial per gruppi di controllo o sperimentali comuni**
- ▶ **Può utilizzare solo indicatori riassuntivi (es. HR), o IPD da tutti gli studi**
- ▶ **Analizza tutti i trial contemporaneamente (network)**

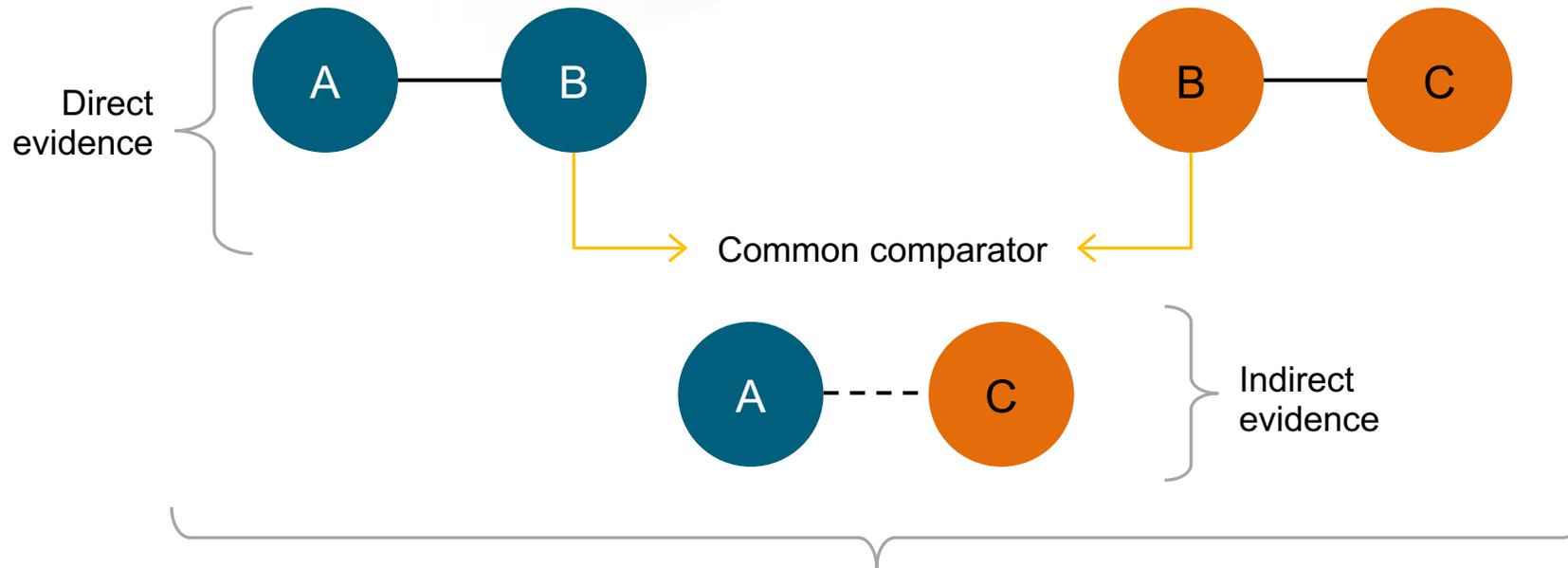


Idea

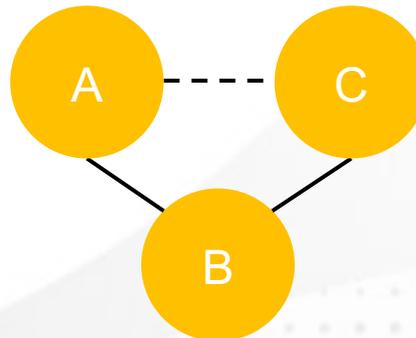
- ▶ Indirect comparison: IC
- ▶ Effect of intervention C relative to B: $d_{BC} = d_{AC} - d_{AB}$
- ▶ Mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis
(Also called: Multiple treatment meta-analysis, Network meta-analysis)



Direct and indirect evidence



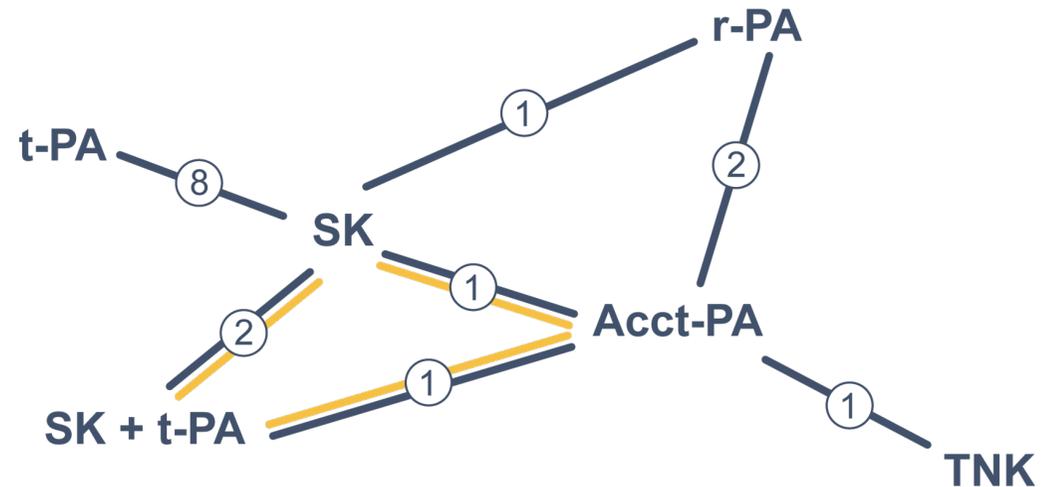
Network meta-analysis combining direct and indirect evidence



Example: Thrombolysis

6 treatments for acute myocardial infarction:

1. Streptokinase (SK)
2. Tissue plasminogen activator (t-PA)
3. Accelerated alteplase (Acct-PA)
4. Tenecteplase (TNK)
5. Reteplase (r-PA)
6. SK-t-PA



14 studies, 15 possible pairwise comparisons

Requisiti per confronti indiretti

	RCT	Stesse terapie di controllo	IPD	Affidabilità dei risultati
Confronto "crudo"	NO	NO	NO	-----
Analisi multivariata	NO	▶ NO	▶ SÌ	+
MAIC unanchored	NO	NO	1 TRIAL	--
MAIC anchored/STC	SÌ	SÌ	1 TRIAL	+++
Network meta-analisi	SÌ	ALCUNE	NO	++
Meta-regressione				
• Aggregate data	SÌ	ALCUNE	NO	++
• IPD			SÌ	++++



Metodi statistici per confronti indiretti

- ▶ Confronto “crudo”
- ▶ Analisi multivariata
 - Diretta
 - Tramite propensity score
- ▶ Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)
- ▶ Simulated treatment comparison (STC)
- ▶ Network meta-analisi/**Meta-regressione**
 - Aggregate data
 - Individual patient data (IPD)



(Network)meta-regressione

Serve a valutare se l'effetto di un intervento è correlato con una variabile continua o ordinata

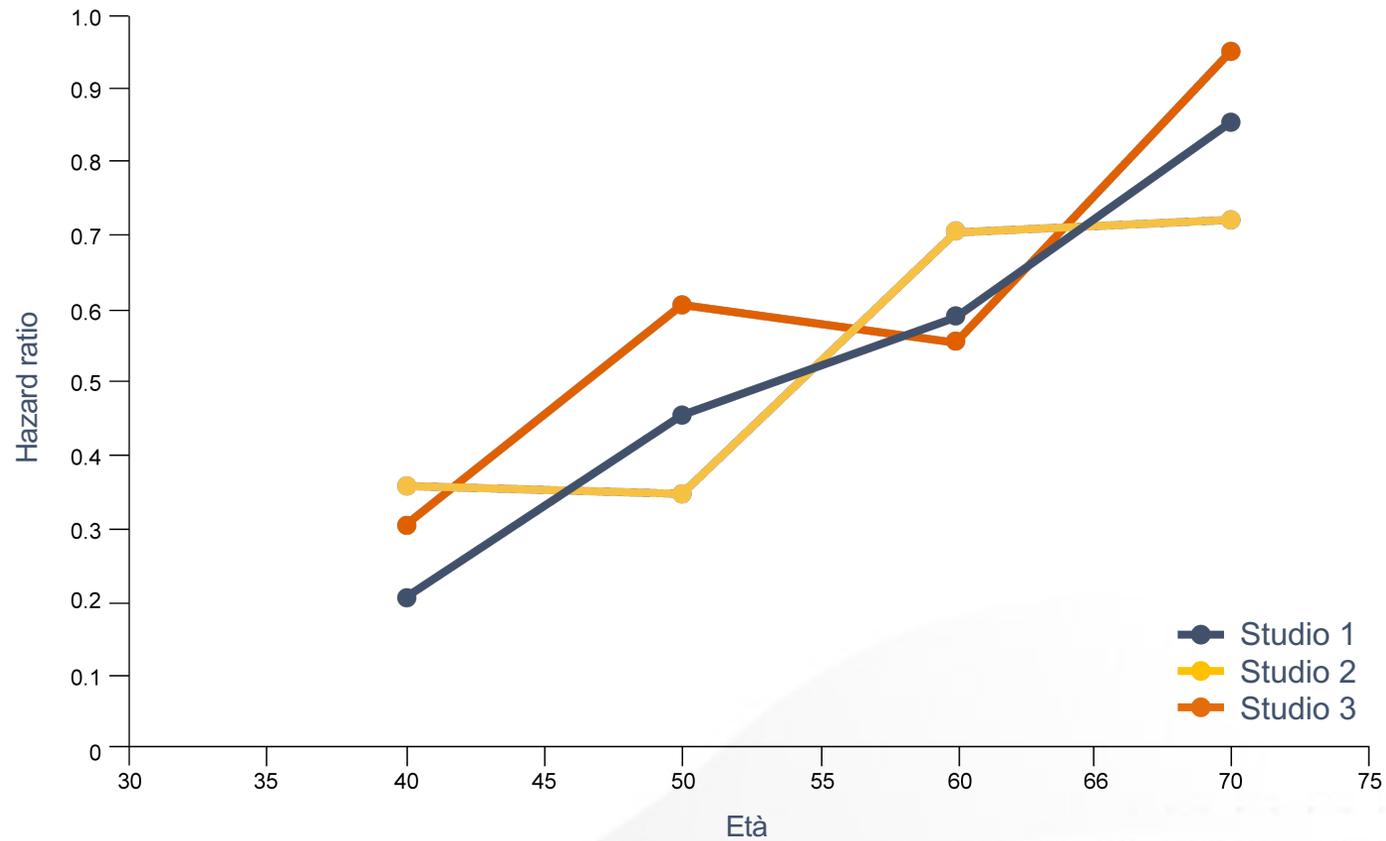
EFFICACIA DI UNA TERAPIA ED ETÀ

Dati pubblicati	Età media	Hazard ratio
Studio 1	48	0.3
Studio 2	60	0.6
Studio 3	71	0.9



(Network)meta-regressione

IPD



Network meta-analisi e possibili bias

BIAS	DIFFERENCE IN	PROBLEMI
SELECTION	Prognostic factors Predictive factors Will Rogers	OK Fattori ignoti ? non misurati OK
ATTRITION	Lost to follow-up Not evaluated	OK
ASSESSMENT	Methods Bias	OK
ANALYSIS	Multiplicity	?



NOTA BENE

- ▶ Le metodologie statistiche di meta-analisi, network meta-analisi e meta-regressione **possono essere (e sono) applicate a qualsiasi tipo di:**
 - studio: osservazionale/sperimentale NC/RCT
 - endpoint: OS, PFS, ORR, QoL score, glicemia, ecc.
 - parametro:
 - relativi: HR, delta, odds ratio, differenza tra medie, ecc.
 - assoluti: % survival at 3yrs, ORR, QoL dopo x yrs, glicemia media, ecc.



NOTA BENE

- ▶ Le metodologie statistiche di meta-analisi, network meta-analisi e meta-regressione **possono essere (e sono) applicate a qualsiasi tipo di studio, endpoint, parametro**
- ▶ In questo contesto si fa però riferimento a meta-analisi e network **meta-analisi di studi randomizzati**, che danno complete (meta-analisi) e parziali (network meta-analisi, meta-regressione) garanzie di protezione dai bias



Requisiti per confronti indiretti

	RCT	Stesse terapie di controllo	IPD	Affidabilità dei risultati
Confronto "crudo"	NO	NO	NO	-----
Analisi multivariata	NO	NO	SÌ	+
MAIC unanchored	NO	NO	1 TRIAL	--
MAIC anchored/STC	SÌ	SÌ	1 TRIAL	+++
Network meta-analisi	SÌ	ALCUNE	NO	++
Meta-regressione				
• Aggregate data	SÌ	ALCUNE	NO	++
• IPD			SÌ	++++



Conclusioni

- ▶ **I confronti indiretti sono strumenti utili a scopo**
 - esplorativo (per generare ipotesi)
 - confermativo (per confermare opinioni, formalizzare confronti già fatti, ecc.)

- ▶ **Non sono utili per**
 - dimostrare effetti non noti (es. in sottogruppi)
 - sconfessare evidenze consolidate



Referenze

- *Dias S, et al.* Evidence synthesis for decision making 2: A generalized linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 2013; 33: 607–617.
- *Signorovitch JE, et al.* Matching-adjusted indirect comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15: 940–947.
- *Phillippo DM, et al.* NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. NICE Decision Support Unit, 2016.
- *Phillippo DM, et al.* Methods for population-adjusted indirect comparisons in health technology appraisal. *Med Decis Making* 2018; 38: 200–211.

