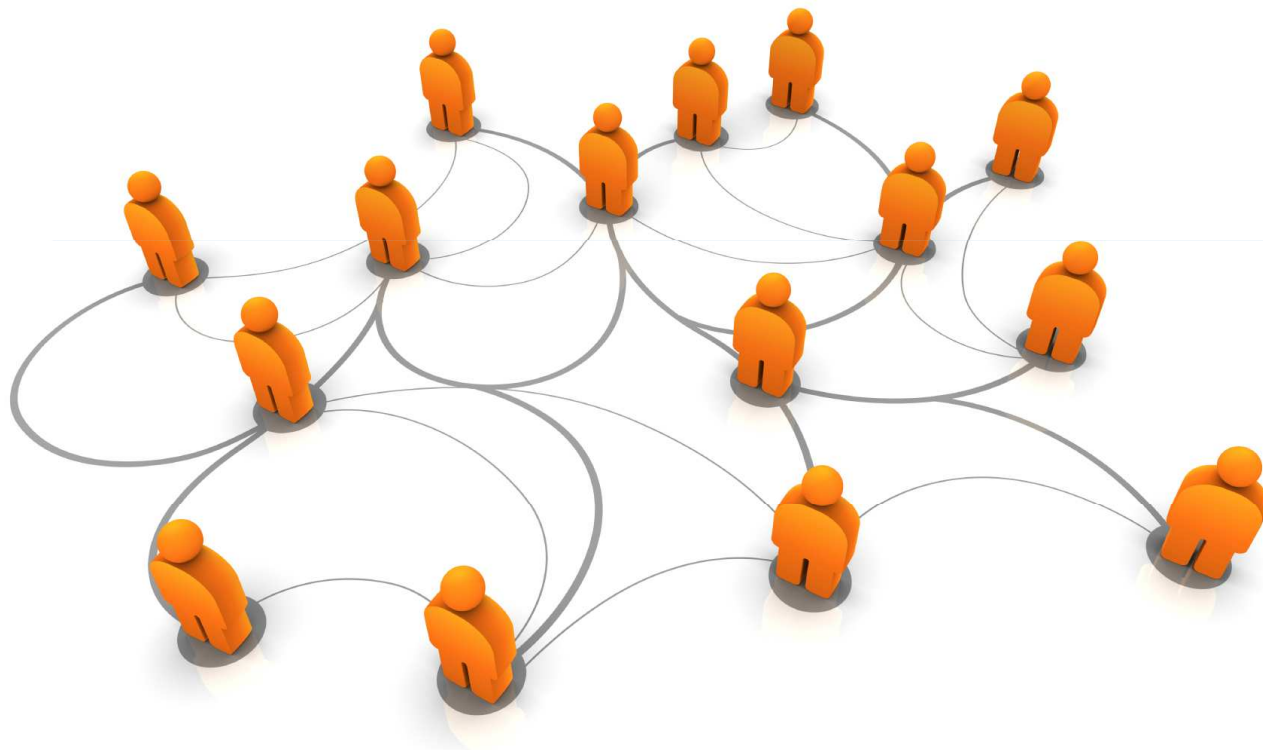


LE NETWORK META-ANALISI

Franco De Crescenzo, Francesca Foti, Marco Sciannamea



Di cosa parleremo...

- Flash back al concetto di Revisioni Sistematiche e Meta-Analisi
- Il concetto di confronto indiretto
- Calcolo della stima indiretta
- Definizione di Network Meta-Analisi (NMA)
- Assunzioni e descrizione della metodologia
- Risultati ottenuti dalla NMA
 - stime di efficacia
 - stime di accettabilità
 - ranking
- Raccomandazioni per la conduzione di una NMA



Revisioni Sistematiche e Meta-Analisi

Le Revisioni Sistematiche (RS)

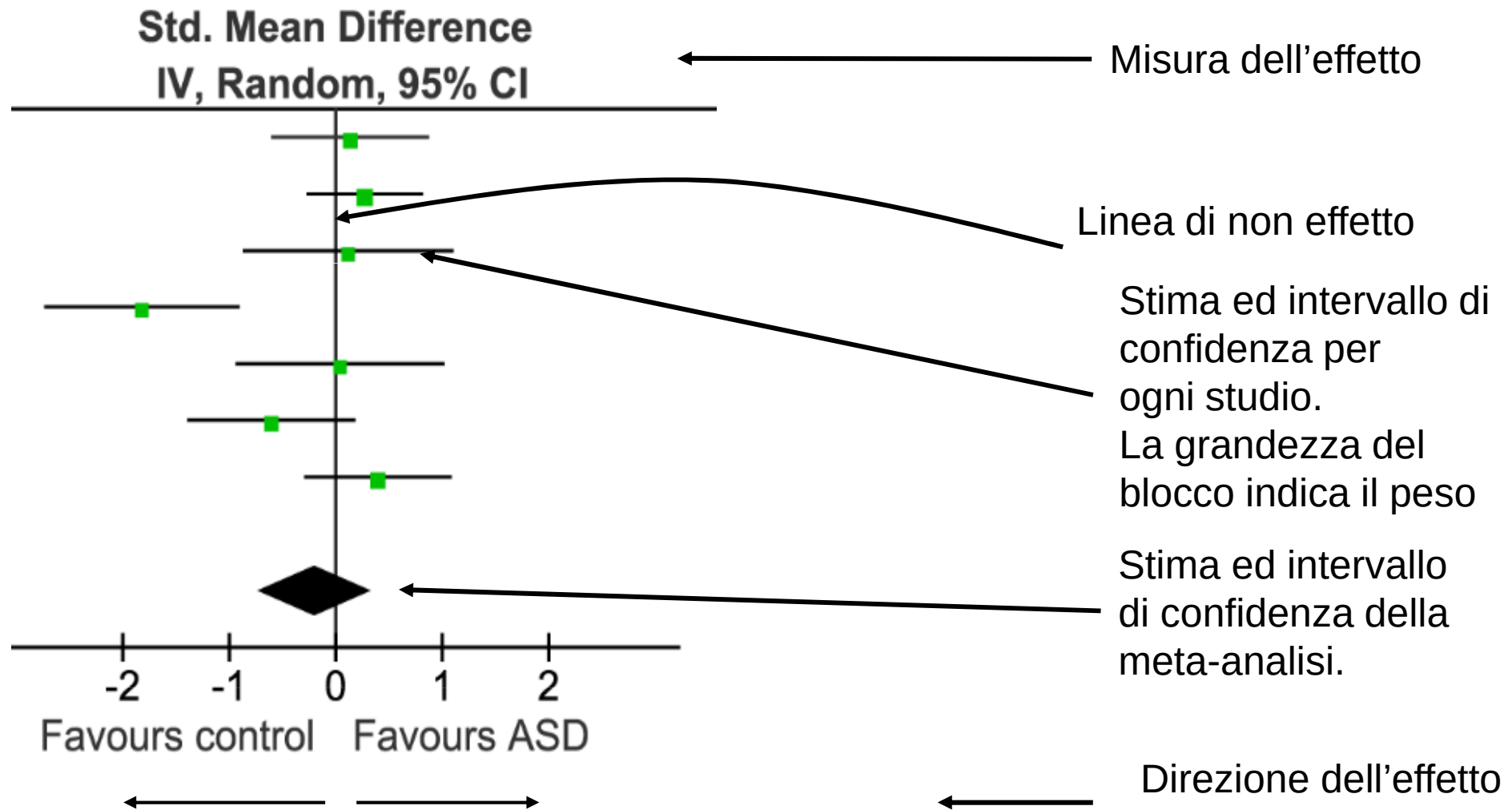
- Sono un progetto di ricerca il cui obiettivo è quello di riassumere dati sull'**efficacia di un intervento sanitario rispetto ad un controllo** provenienti da studi clinici condotti su una specifica patologia

- La Meta-Analisi (MA)

- E' una metodologia statistica che combina quantitativamente i risultati sull'**efficacia di un intervento sanitario rispetto ad un controllo** provenienti da studi clinici condotti su una specifica patologia



Meta-analisi: il forest plot



Come si calcola il diamante

metodo dell'inverso della varianza

- Per ogni studio è richiesta
 - stima dell'effetto del trattamento (RR, MD)
 - varianza della stima
 - peso=1/varianza
- Combinazione delle stime dell'effetto attraverso una media pesata:

$$\begin{aligned}\text{stima combinata} &= \frac{\text{somma delle (stime} \times \text{peso)}}{\text{somma dei pesi}} \\ \text{con varianza} &= \frac{1}{\text{somma dei pesi}}\end{aligned}$$



Nella Schizofrenia:

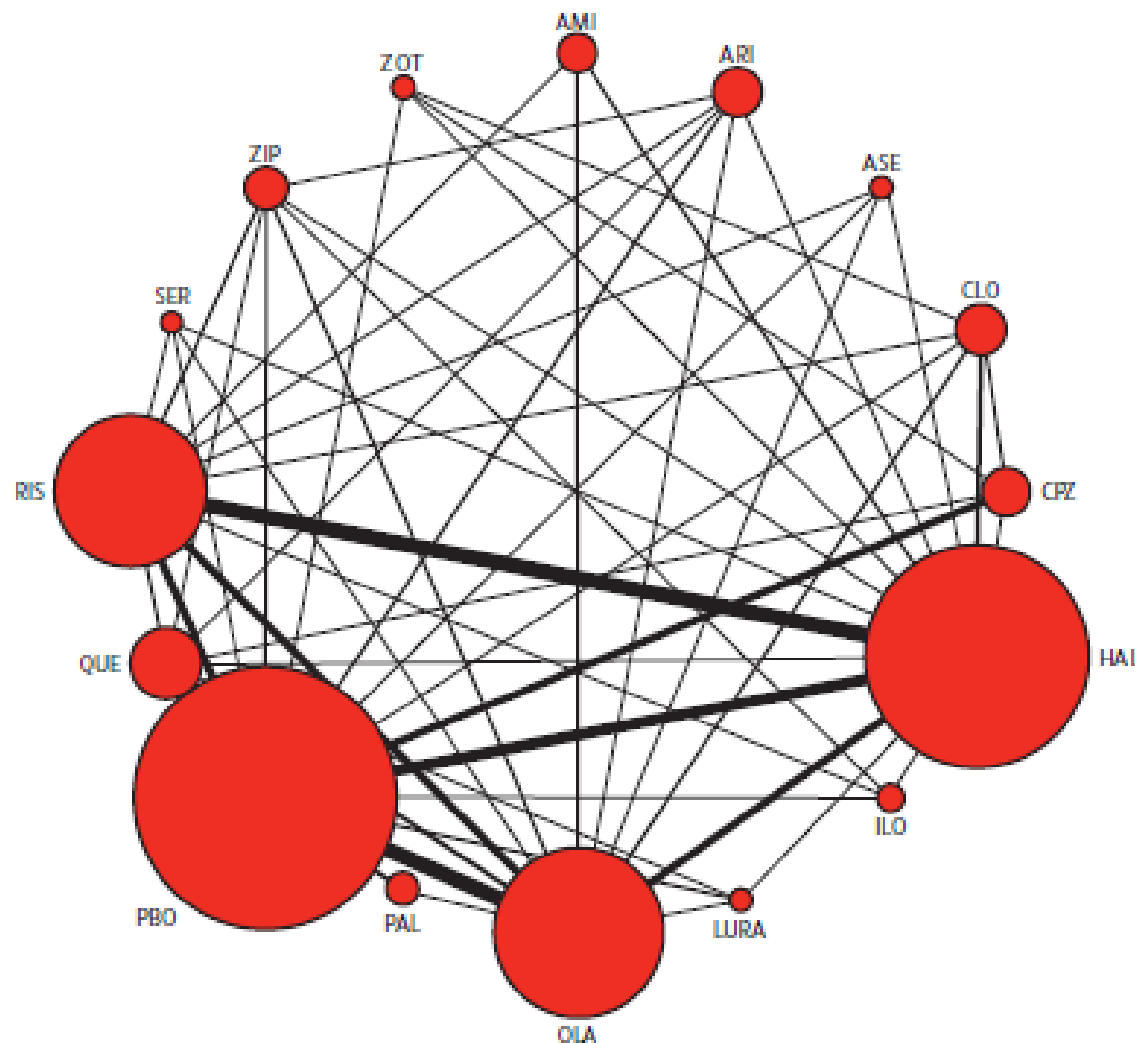
più di 15 antipsicotici sono disponibili nella pratica clinica per il suo trattamento

- Clozapina
- Amisulpride
- Olanzapina
- Risperidone
- Paliperidone
- Zotepina
- Aloperidolo
- Quetiapina
- Aripiprazolo
- Sertindolo
- Ziprasidone
- Clorpromazina
- Asenapina
- Lurasidone
- Iloperidone



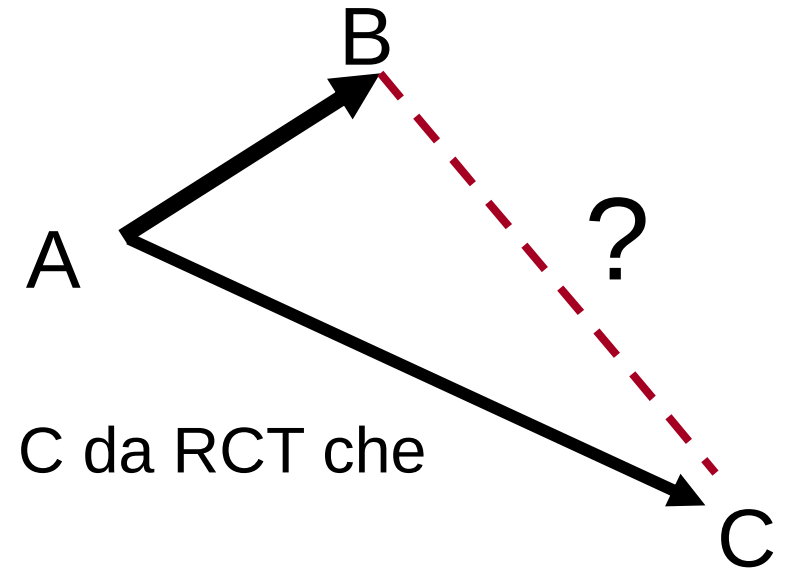
Network degli interventi

Antipsicotici studiati per la riduzione della sintomatologia a 6 settimane in pazienti con schizofrenia.



Calcolo delle stime indirette

BC è un confronto indiretto



Si possono ottenere stime indirette per B vs C da RCT che confrontano A vs B e A vs C

$$DM_{BC} = DM_{CA} - DM_{BA}$$

$$Var(DM_{BC}) = Var(DM_{CA}) + Var(DM_{BA})$$

DM=differenze tra medie



Network Meta-Analisi (NMA)

- Metodologia statistica che combina dati da un network di confronti di interventi, anche quando alcuni di questi non sono stati direttamente valutati in un singolo studio
- Obiettivo: Stimare l'efficacia relativa degli interventi inclusi nel network utilizzando le evidenze provenienti da **confronti diretti e indiretti**



Combinazione delle stime dirette e indirette per ciascun confronto

- Metodo dell'inverso della varianza
- Ciascuna stima è “pesata” dall'inverso della varianza
- Un risultato “misto” è ottenuto!

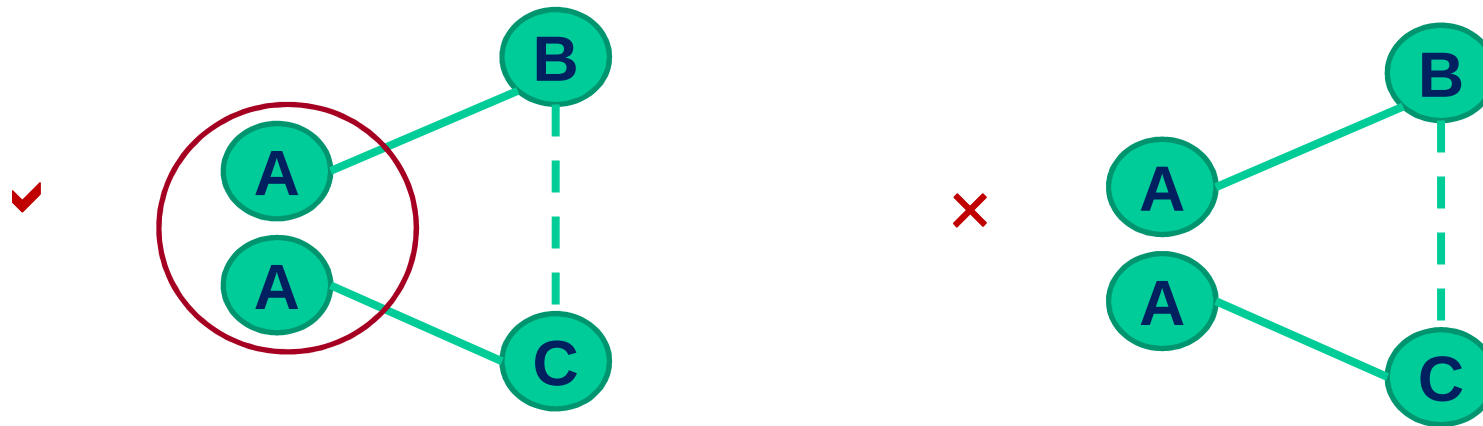
$$\text{'mixed' MD} = \frac{\frac{1}{\text{var}_{\text{Direct}}} MD_{\text{Direct}} + \frac{1}{\text{var}_{\text{Indirect}}} MD_{\text{Indirect}}}{\frac{1}{\text{var}_{\text{Direct}}} + \frac{1}{\text{var}_{\text{Indirect}}}}$$



Validita' del confronto indiretto

Dipende dalla **assunzione di transitività**:

- Quando il comparatore comune A è 'transitivo' il confronto dei trattamenti a cui è collegato è valido



Inoltre dipende dalla popolazione, dall'intervento e dagli outcomes che devono essere simili.

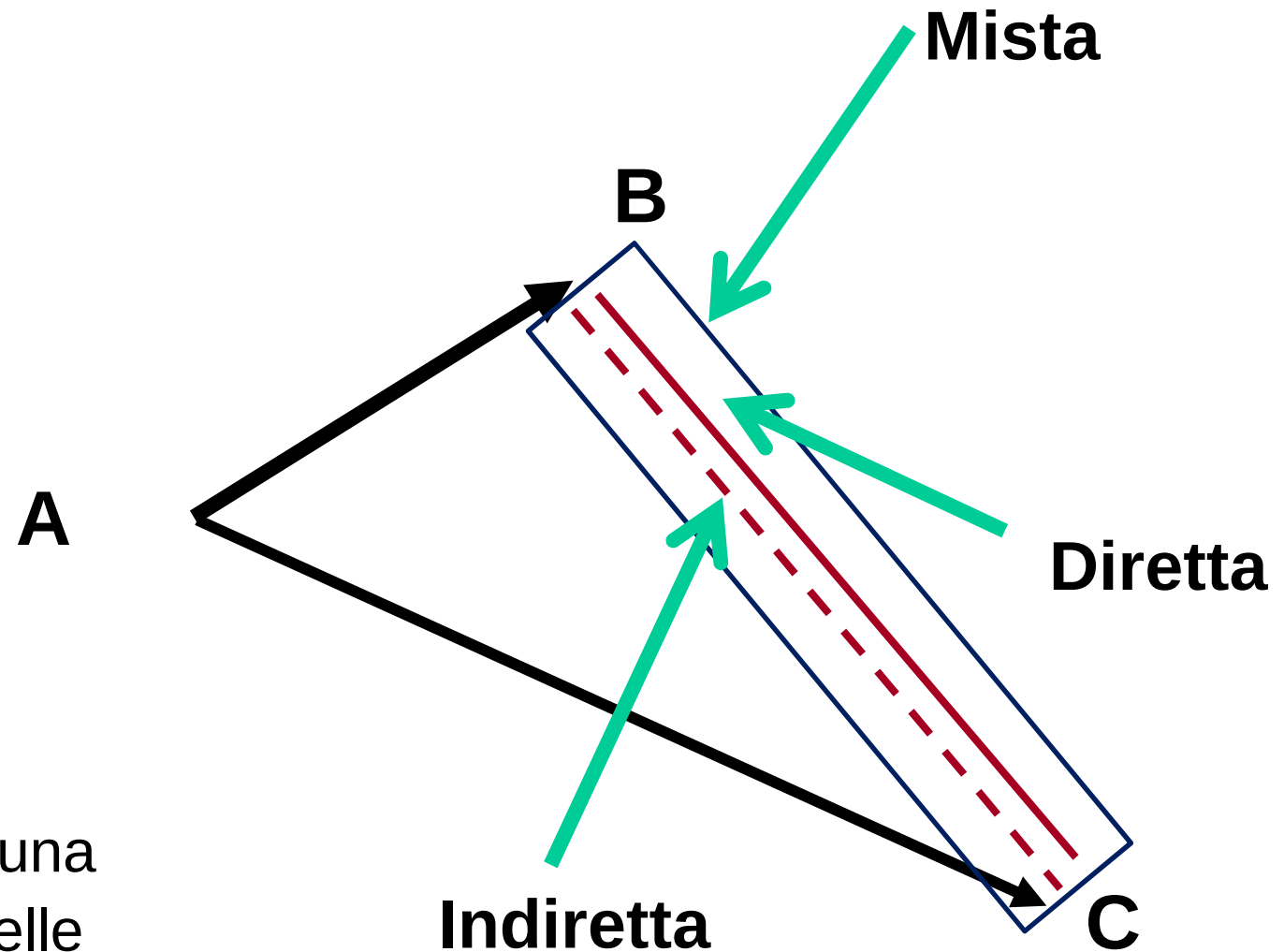


Validita' del confronto indiretto

- Studi AC non hanno il braccio B e studi AB non hanno il braccio C: “*missing arms as missing at random*”
- Studi AC e AB non differiscono rispetto alla distribuzione degli effetti modificatori (es. anno di randomizzazione, lunghezza del follow-up, dosaggio, ecc...)
- L'assunzione potrebbe essere violata se gli interventi differiscono per alcune caratteristiche
 - Esempio: Trattamento in pazienti con malattia recidivante rispetto a primo episodio



Stima mista

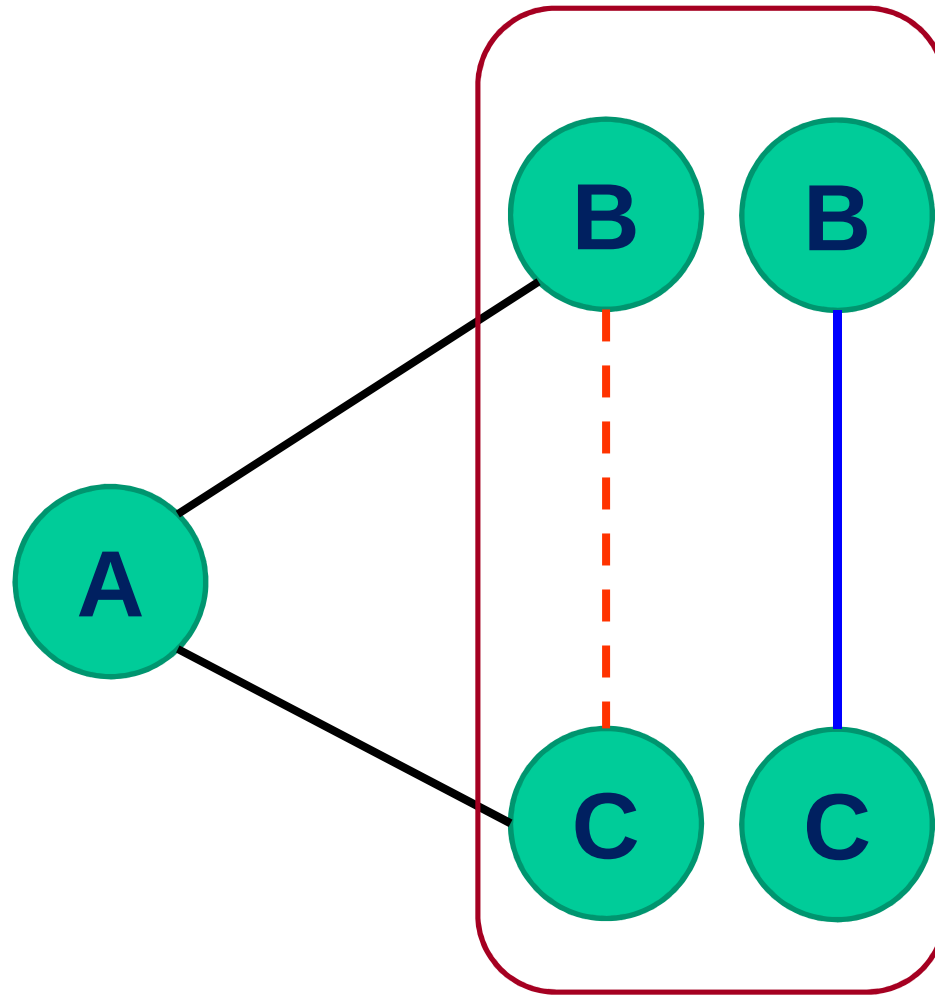


La stima mista è una media 'pesata' delle stime dirette e indirette



Consistenza

Evidenze
diretta e
indiretta
concordano



Cosa può causare inconsistenza?

- Comparatore comune inappropriato (non transitivo)
- Differenze nelle caratteristiche degli studi



Eterogeneita'

- Si riferisce alle differenze tra studi (per uno specifico confronto) rispetto a:
 - Metodi,
 - Disegno di studio,
 - Popolazione,
 - Definizione del quesito clinico,
 - Misura dell'outcome, follow-up, co-interventi, ecc...
- E' valutata nella NMA nello stesso modo della MA
- Nella NMA sono presenti confronti multipli quindi l'eterogeneità dovrebbe essere valutata sia in ogni confronto che tra confronti
- Eterogeneità tra confronti può comportare inconsistenza



Surface under the cumulative ranking curve

Use posterior probabilities for each treatment to be among the n -best options

Cumulative ranking curve

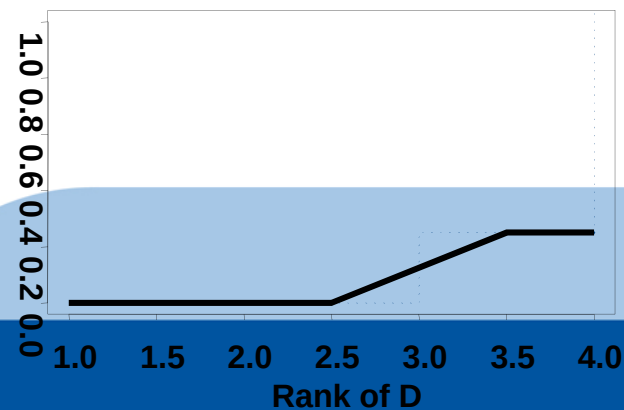
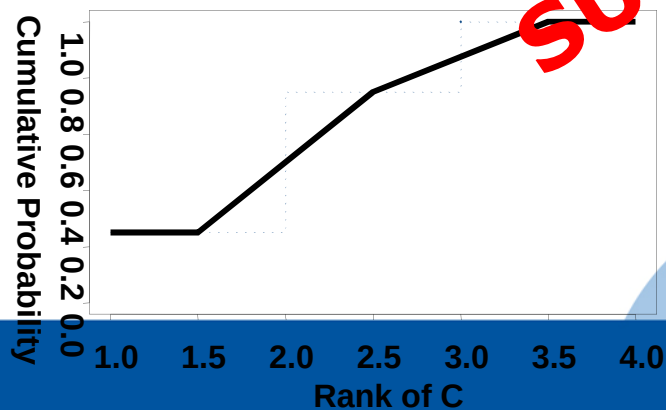
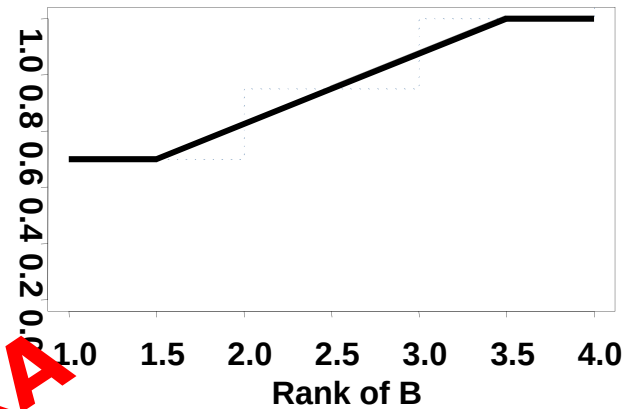
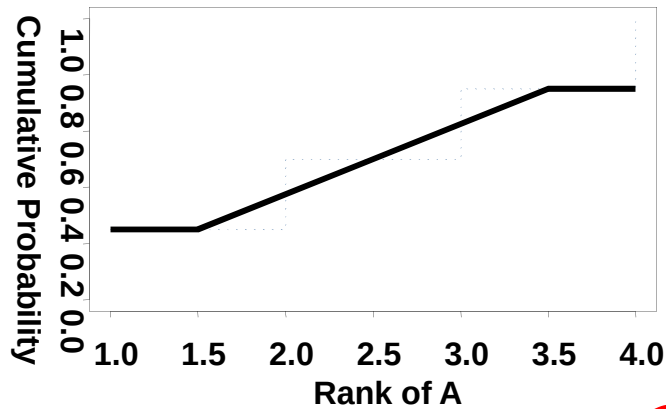
$$j = \frac{\sum_{l=1}^{T-1} p_{j,l}}{T-1}$$

Treatments j, l

T Total number of treatments

% probabilità	A	B	C	D
$j=1$	25%	50%	25%	0
$j=2$	25%	25%	50%	0
$j=3$	25%	25%	25%	25%
$j=4$	25%	0	0	75%

% probabilità	A	B	C	D
$j=1$	25%	50%	25%	0
$j=2$	25%	25%	50%	0
$j=3$	25%	25%	25%	25%
$j=4$	25%	0	0	75%



Le aree sotto le curve
(cumulative) per i 4
trattamenti sono:

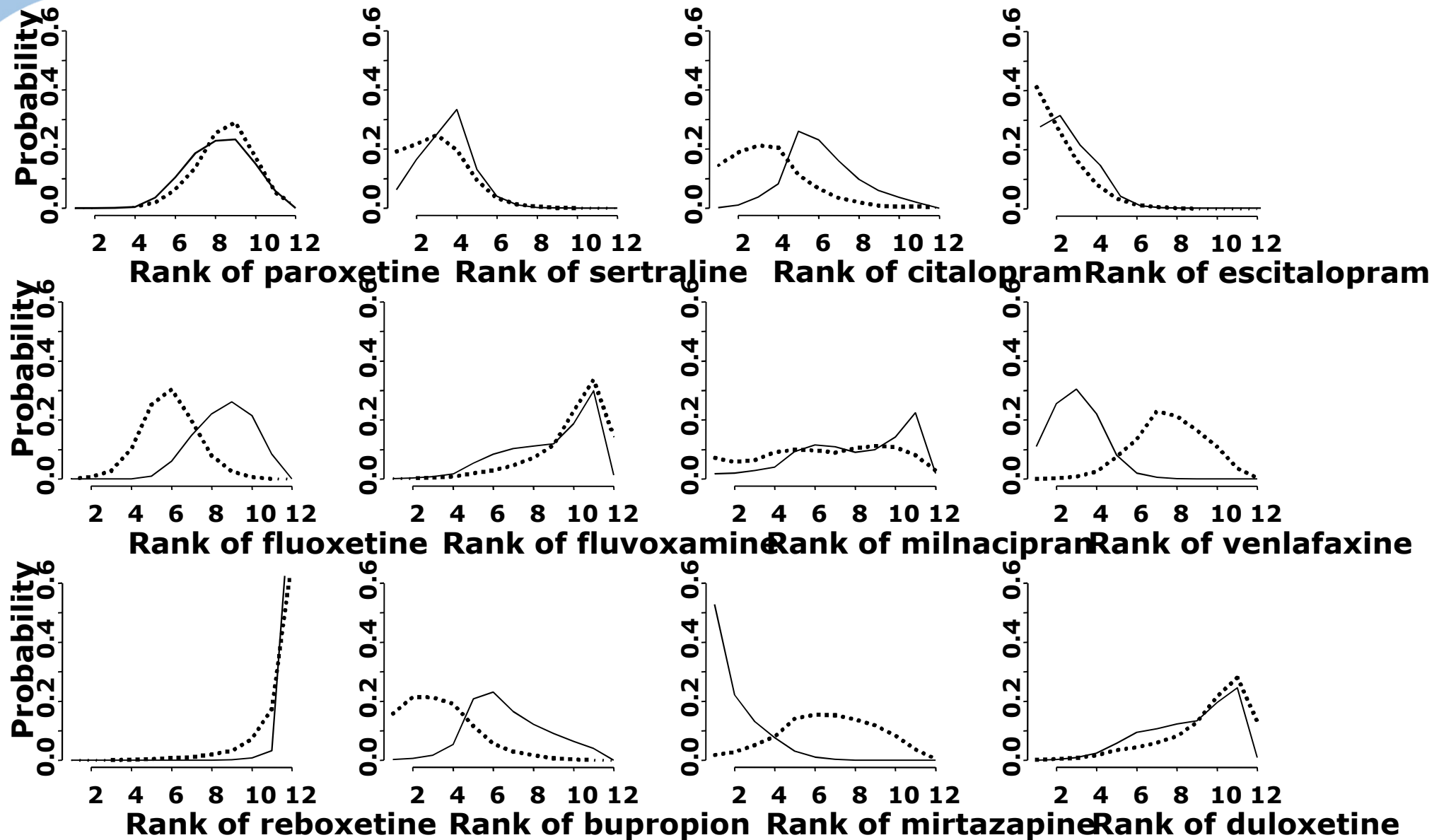
A=50%

B=75%

C=67%

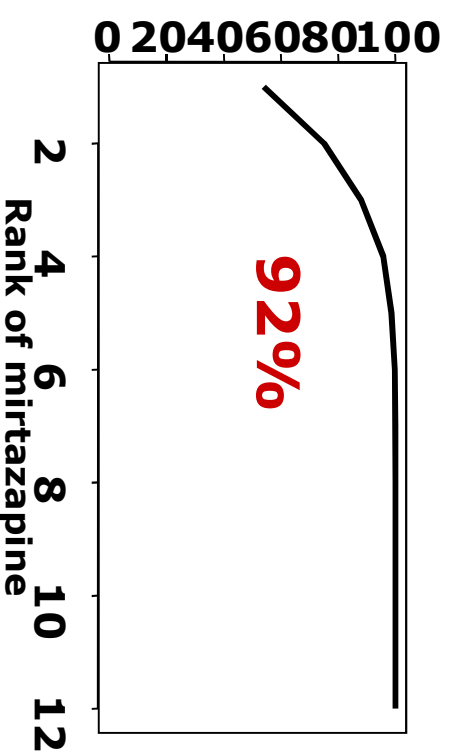
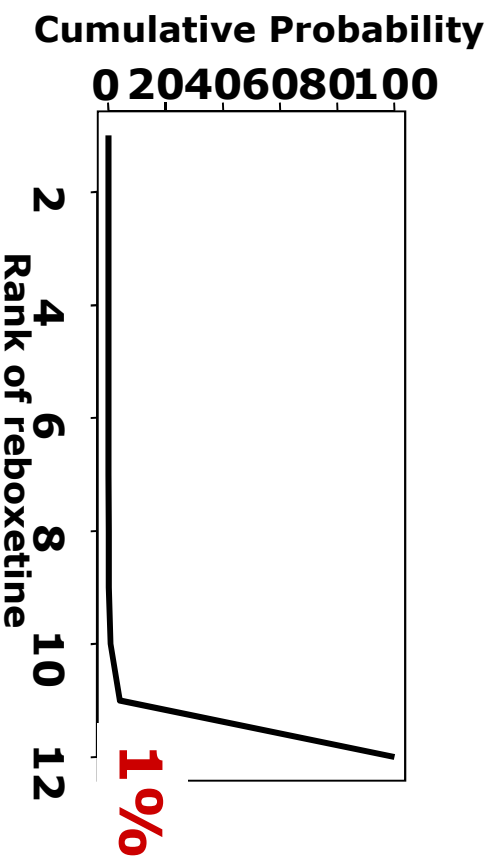
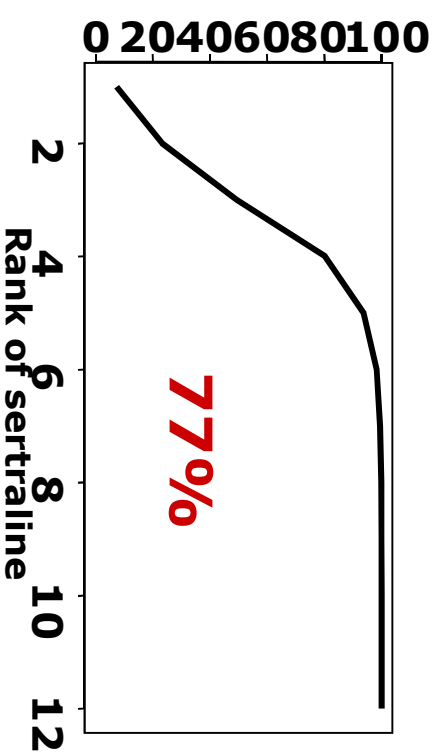
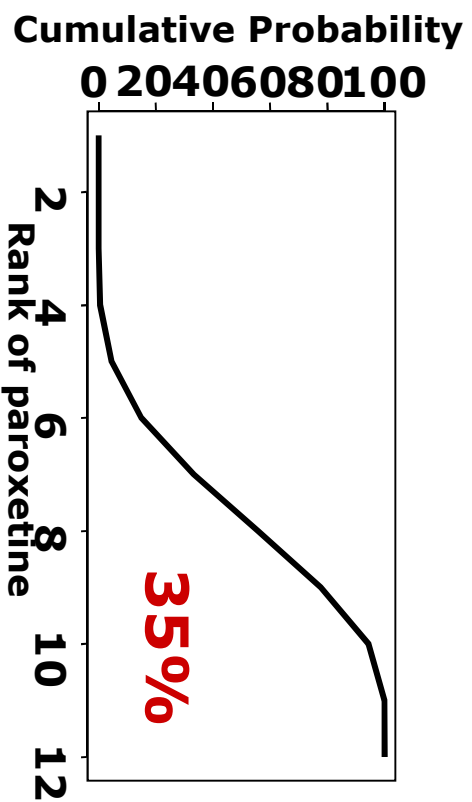
D=8%





Ranking for efficacy (solid line) and acceptability (dotted line). Ranking: probability to be the best treatment, to be the second best, the third best and so on, among the 12 comparisons).

Esempio di ordinamento

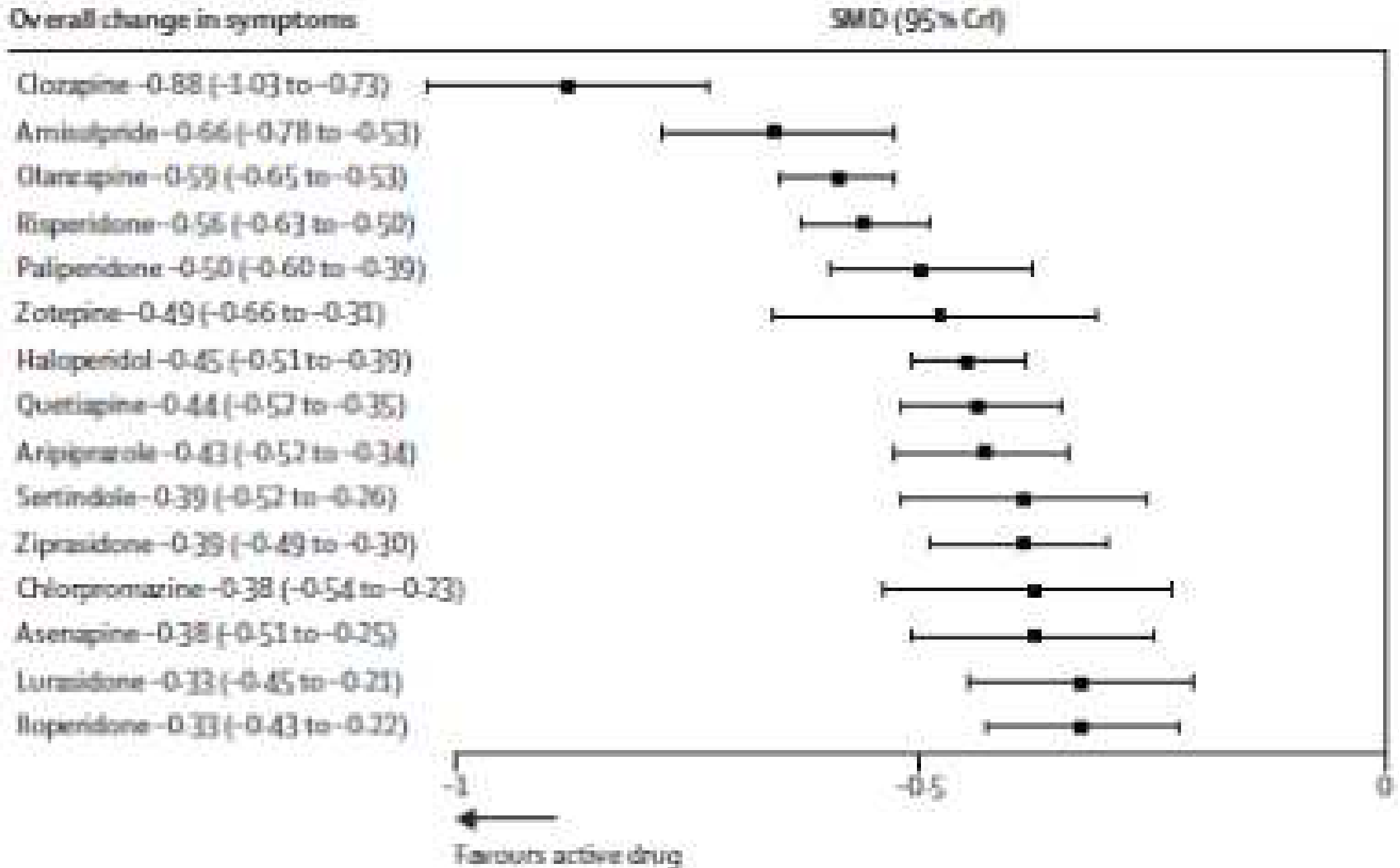


Risultati della NMA

- Misura relativa dell'effetto di ogni intervento per tutti i confronti o di ciascun intervento rispetto ad un comparatore comune
 - OR, RR, MD, SMD, Risk Rate
- Ordinamento degli interventi rispetto all'efficacia/sicurezza
 - Per ciascun intervento incluso nel network posso stimare la **probabilità di essere il migliore**



Risultati di stime miste di efficacia comparati con placebo

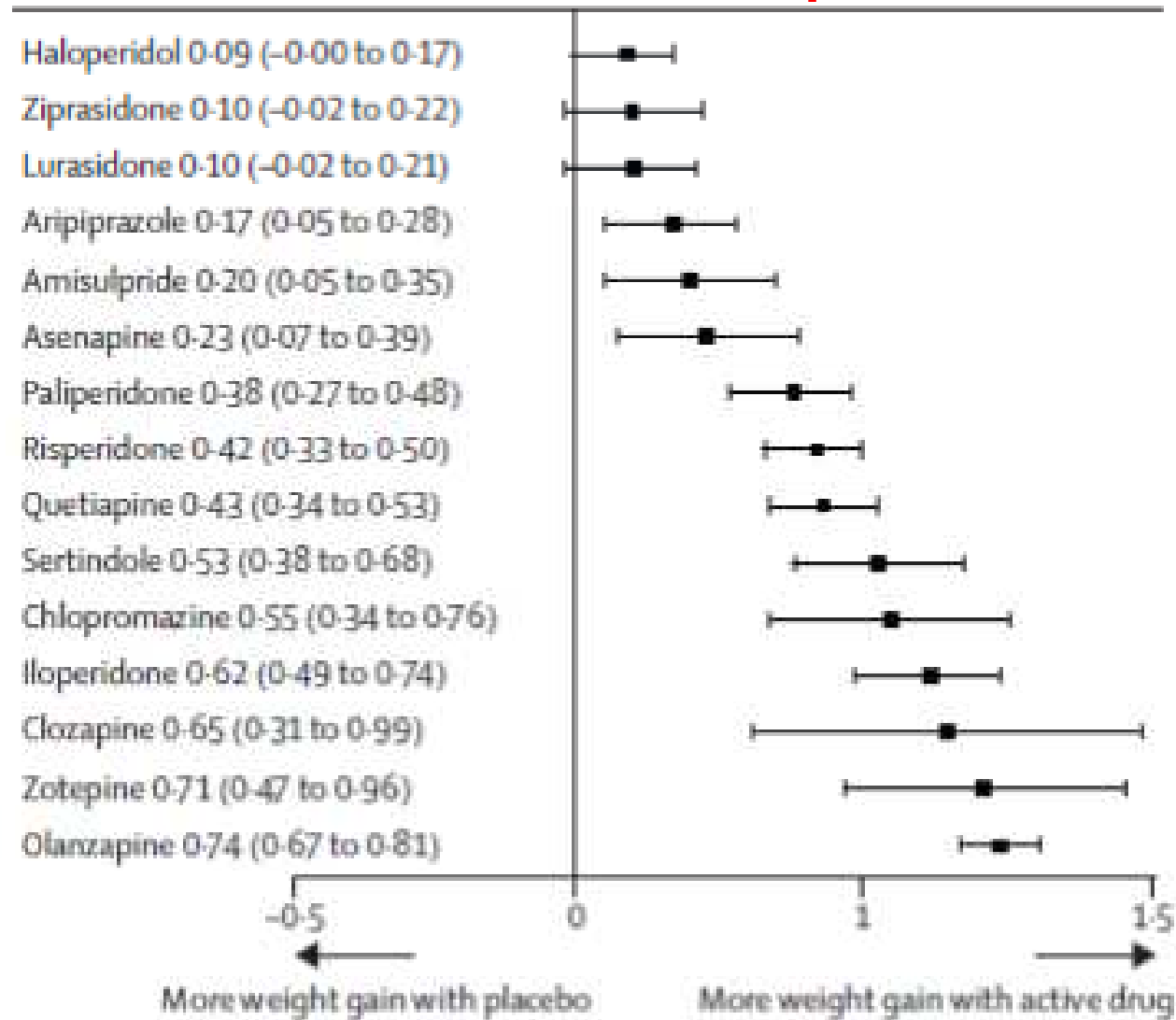


Risultati in network delle stime miste di efficacia ed accettabilit 

CO	1-10 (0-69 to 1-69)	1-00 (0-68 to 1-43)	0-87 (0-59 to 1-22)	0-97 (0-63 to 1-42)	0-70 (0-39 to 1-16)	0-57 (0-40 to 0-82)	0-76 (0-50 to 1-10)	0-76 (0-51 to 1-09)	0-60 (0-38 to 0-89)	0-65 (0-43 to 0-95)	0-71 (0-48 to 1-01)	0-68 (0-43 to 1-01)	0-61 (0-39 to 0-90)	0-67 (0-45 to 0-99)	0-46 (0-32 to 0-65)
-0-22 (-0-41 to -0-04)	AMI	0-93 (0-69 to 1-22)	0-81 (0-60 to 1-08)	0-90 (0-62 to 1-24)	0-66 (0-37 to 1-10)	0-53 (0-40 to 0-70)	0-70 (0-51 to 0-95)	0-71 (0-51 to 0-96)	0-56 (0-38 to 0-78)	0-60 (0-43 to 0-83)	0-67 (0-44 to 0-95)	0-63 (0-43 to 0-89)	0-56 (0-39 to 0-79)	0-63 (0-44 to 0-87)	0-43 (0-32 to 0-57)
-0-29 (-0-44 to -0-14)	-0-07 (-0-19 to 0-05)	OLA	0-87 (0-76 to 1-01)	0-97 (0-78 to 1-20)	0-71 (0-43 to 1-13)	0-58 (0-50 to 0-66)	0-76 (0-63 to 0-91)	0-76 (0-64 to 0-90)	0-60 (0-47 to 0-76)	0-65 (0-53 to 0-79)	0-72 (0-54 to 0-94)	0-68 (0-53 to 0-86)	0-61 (0-47 to 0-77)	0-68 (0-54 to 0-84)	0-46 (0-41 to 0-52)
-0-32 (-0-47 to -0-16)	-0-09 (-0-21 to 0-03)	-0-03 (-0-10 to 0-04)	RIS	1-12 (0-88 to 1-40)	0-82 (0-49 to 1-29)	0-66 (0-58 to 0-76)	0-87 (0-73 to 1-04)	0-88 (0-72 to 1-06)	0-69 (0-53 to 0-88)	0-75 (0-61 to 0-91)	0-83 (0-61 to 1-08)	0-78 (0-60 to 1-01)	0-70 (0-53 to 0-89)	0-78 (0-62 to 0-96)	0-53 (0-46 to 0-60)
-0-38 (-0-52 to -0-20)	-0-16 (-0-32 to -0-00)	-0-09 (-0-21 to 0-02)	-0-07 (-0-19 to 0-06)	PAL	0-74 (0-43 to 1-20)	0-60 (0-48 to 0-75)	0-79 (0-61 to 1-01)	0-79 (0-61 to 1-02)	0-63 (0-46 to 0-85)	0-68 (0-52 to 0-88)	0-75 (0-53 to 1-02)	0-71 (0-52 to 0-95)	0-63 (0-47 to 0-85)	0-70 (0-53 to 0-93)	0-48 (0-39 to 0-58)
-0-39 (-0-60 to -0-19)	-0-17 (-0-38 to 0-04)	-0-10 (-0-29 to 0-08)	-0-08 (-0-26 to 0-11)	-0-01 (-0-22 to 0-20)	ZOT	0-86 (0-51 to 1-32)	1-13 (0-66 to 1-78)	1-14 (0-67 to 1-81)	0-90 (0-51 to 1-46)	0-97 (0-56 to 1-55)	1-07 (0-61 to 1-71)	1-02 (0-58 to 1-65)	0-91 (0-51 to 1-47)	1-01 (0-58 to 1-61)	0-69 (0-41 to 1-07)
-0-43 (-0-58 to -0-28)	-0-21 (-0-32 to -0-09)	-0-14 (-0-21 to -0-08)	-0-11 (-0-18 to -0-05)	-0-05 (-0-16 to 0-08)	-0-04 (-0-21 to 0-14)	HAL	1-32 (1-11 to 1-57)	1-33 (1-11 to 1-57)	1-05 (0-82 to 1-31)	1-13 (0-93 to 1-35)	1-25 (0-93 to 1-63)	1-19 (0-92 to 1-50)	1-06 (0-82 to 1-34)	1-17 (0-95 to 1-43)	0-80 (0-71 to 0-90)
-0-44 (-0-61 to -0-28)	-0-22 (-0-36 to -0-08)	-0-15 (-0-25 to -0-06)	-0-13 (-0-22 to -0-03)	-0-06 (-0-19 to 0-08)	-0-05 (-0-24 to 0-14)	-0-01 (-0-10 to 0-08)	QUE	1-01 (0-80 to 1-25)	0-80 (0-60 to 1-04)	0-86 (0-68 to 1-07)	0-95 (0-69 to 1-26)	0-90 (0-68 to 1-19)	0-81 (0-61 to 1-03)	0-89 (0-70 to 1-13)	0-61 (0-52 to 0-71)
-0-45 (-0-62 to -0-28)	-0-23 (-0-32 to -0-08)	-0-16 (-0-25 to -0-07)	-0-13 (-0-23 to -0-03)	-0-07 (-0-20 to 0-08)	-0-06 (-0-25 to 0-14)	-0-02 (-0-12 to 0-08)	-0-01 (-0-12 to 0-11)	ARI	0-80 (0-59 to 1-04)	0-86 (0-68 to 1-07)	0-95 (0-69 to 1-27)	0-90 (0-68 to 1-18)	0-80 (0-6 to 1-05)	0-89 (0-69 to 1-14)	0-61 (0-51 to 0-72)
-0-49 (-0-68 to -0-30)	-0-27 (-0-43 to -0-10)	-0-20 (-0-33 to -0-06)	-0-17 (-0-31 to -0-04)	-0-10 (-0-27 to 0-07)	-0-09 (-0-31 to 0-12)	-0-06 (-0-19 to 0-07)	-0-04 (-0-19 to 0-10)	-0-04 (-0-19 to 0-11)	SER	1-09 (0-81 to 1-45)	1-21 (0-84 to 1-69)	1-14 (0-81 to 1-56)	1-02 (0-73 to 1-39)	1-13 (0-83 to 1-52)	0-78 (0-61 to 0-98)
-0-49 (-0-66 to -0-31)	-0-26 (-0-41 to -0-12)	-0-20 (-0-29 to -0-10)	-0-17 (-0-27 to 0-07)	-0-10 (-0-24 to 0-04)	-0-09 (-0-29 to 0-11)	-0-05 (-0-15 to 0-04)	-0-04 (-0-16 to 0-08)	-0-04 (-0-16 to 0-09)	0-00 (-0-15 to 0-16)	ZIP	1-11 (0-80 to 1-50)	1-06 (0-78 to 1-41)	0-94 (0-70 to 1-24)	1-05 (0-81 to 1-33)	0-72 (0-59 to 0-86)
-0-50 (-0-67 to -0-33)	-0-27 (-0-47 to -0-08)	-0-21 (-0-37 to -0-05)	-0-18 (-0-34 to -0-02)	-0-11 (-0-30 to 0-08)	-0-10 (-0-32 to 0-11)	-0-07 (-0-22 to 0-09)	-0-05 (-0-22 to 0-11)	-0-05 (-0-22 to 0-13)	-0-01 (-0-21 to 0-19)	-0-01 (-0-19 to 0-16)	CPZ	0-96 (0-66 to 1-34)	0-86 (0-61 to 1-19)	0-96 (0-68 to 1-32)	0-65 (0-50 to 0-84)
-0-50 (-0-69 to -0-30)	-0-27 (-0-45 to -0-10)	-0-21 (-0-34 to -0-08)	-0-18 (-0-32 to -0-04)	-0-11 (-0-28 to 0-05)	-0-10 (-0-32 to 0-11)	-0-07 (-0-20 to 0-07)	-0-05 (-0-20 to 0-09)	-0-05 (-0-20 to 0-10)	-0-01 (-0-19 to 0-17)	-0-01 (-0-17 to 0-14)	0-00 (-0-20 to 0-20)	ASE	0-91 (0-64 to 1-22)	1-01 (0-73 to 1-36)	0-69 (0-54 to 0-86)
-0-55 (-0-74 to -0-36)	-0-33 (-0-50 to -0-16)	-0-26 (-0-39 to -0-13)	-0-23 (-0-37 to -0-10)	-0-17 (-0-33 to -0-00)	-0-16 (-0-37 to 0-06)	-0-12 (-0-25 to 0-01)	-0-11 (-0-25 to 0-03)	-0-10 (-0-25 to 0-05)	-0-06 (-0-24 to 0-11)	-0-07 (-0-22 to 0-09)	-0-05 (-0-25 to 0-14)	-0-05 (-0-23 to 0-12)	LUR	1-12 (0-83 to 1-50)	0-77 (0-61 to 0-96)
-0-55 (-0-73 to -0-38)	-0-33 (-0-48 to -0-18)	-0-26 (-0-38 to -0-15)	-0-24 (-0-35 to -0-12)	-0-17 (-0-32 to -0-02)	-0-16 (-0-36 to 0-04)	-0-12 (-0-23 to -0-02)	-0-11 (-0-24 to 0-02)	-0-10 (-0-24 to 0-03)	-0-07 (-0-23 to 0-10)	-0-07 (-0-20 to 0-06)	-0-06 (-0-24 to 0-13)	-0-06 (-0-22 to 0-11)	0-00 (-0-16 to 0-16)	ILO	0-69 (0-56 to 0-84)
-0-88 (-1-03 to -0-73)	-0-66 (-0-78 to -0-53)	-0-59 (-0-65 to -0-53)	-0-56 (-0-63 to -0-50)	-0-50 (-0-60 to -0-39)	-0-49 (-0-66 to -0-31)	-0-45 (-0-51 to -0-39)	-0-44 (-0-52 to -0-35)	-0-43 (-0-52 to -0-34)	-0-39 (-0-52 to -0-26)	-0-39 (-0-49 to -0-30)	-0-38 (-0-54 to -0-23)	-0-38 (-0-51 to -0-25)	-0-33 (-0-45 to -0-21)	-0-33 (-0-43 to -0-22)	PBO

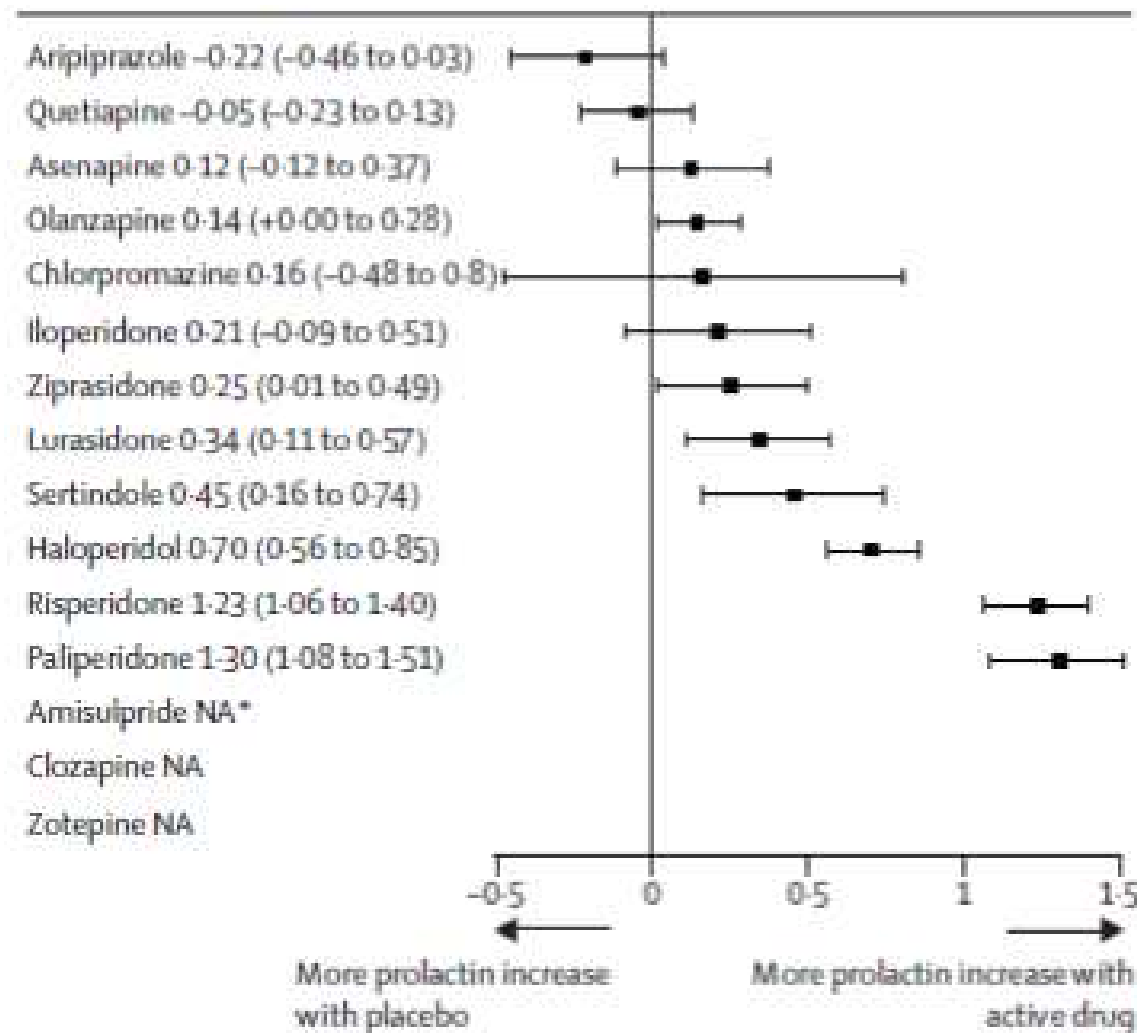
EFFETTI COLLATERALI:

Aumento di peso



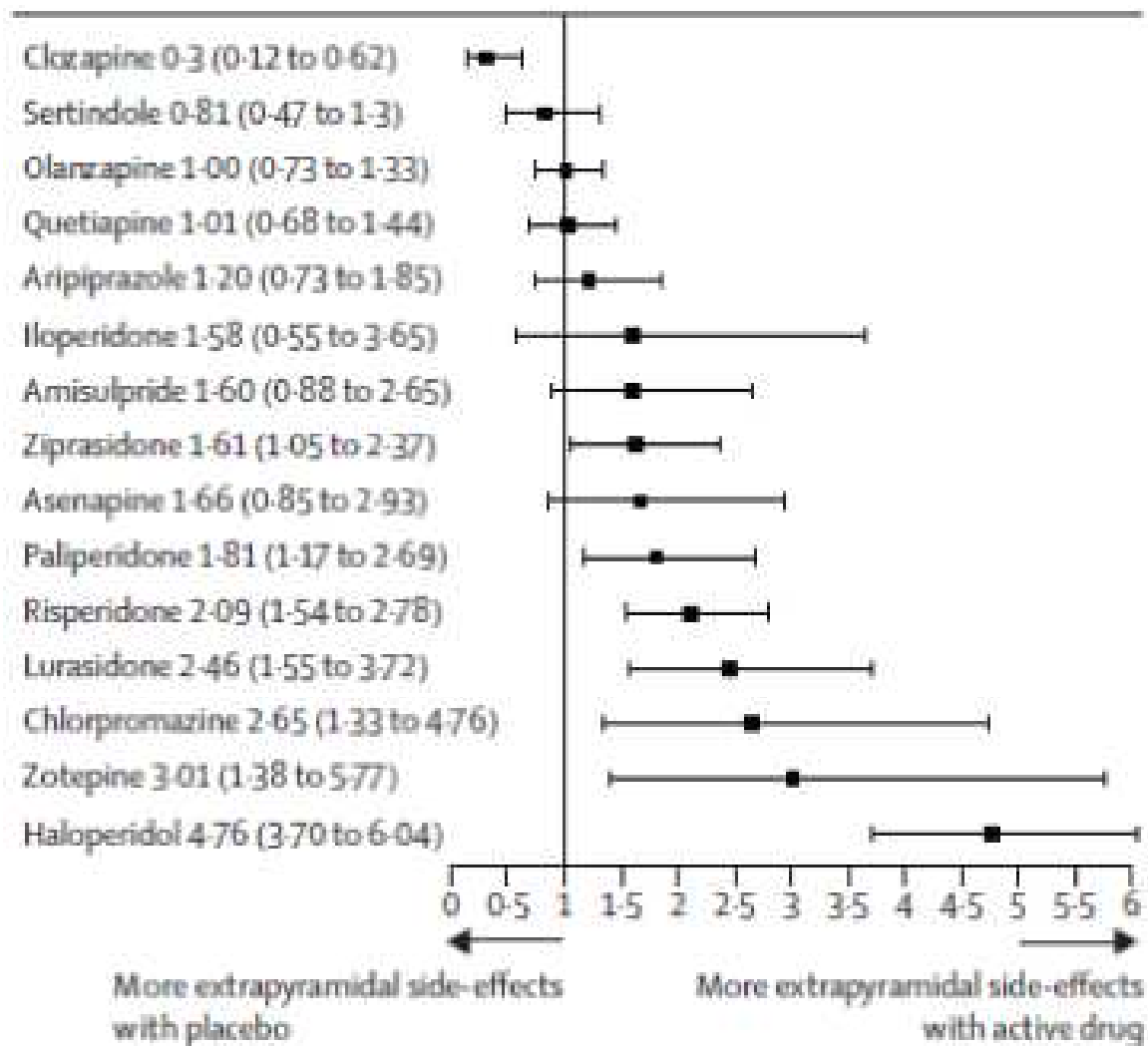
EFFETTI COLLATERALI:

Aumento prolattina



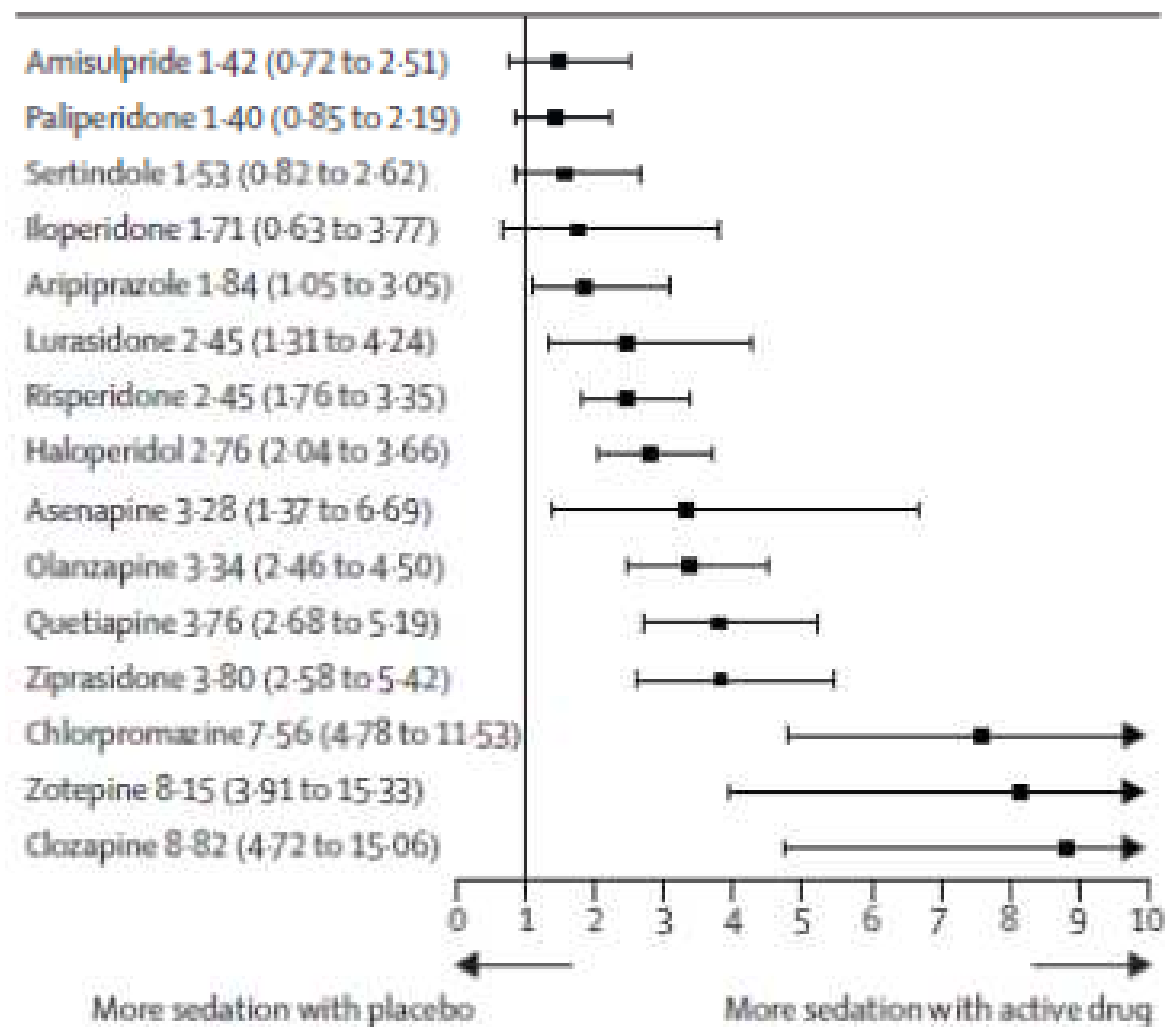
EFFETTI COLLATERALI:

Effetti extra-piramidali



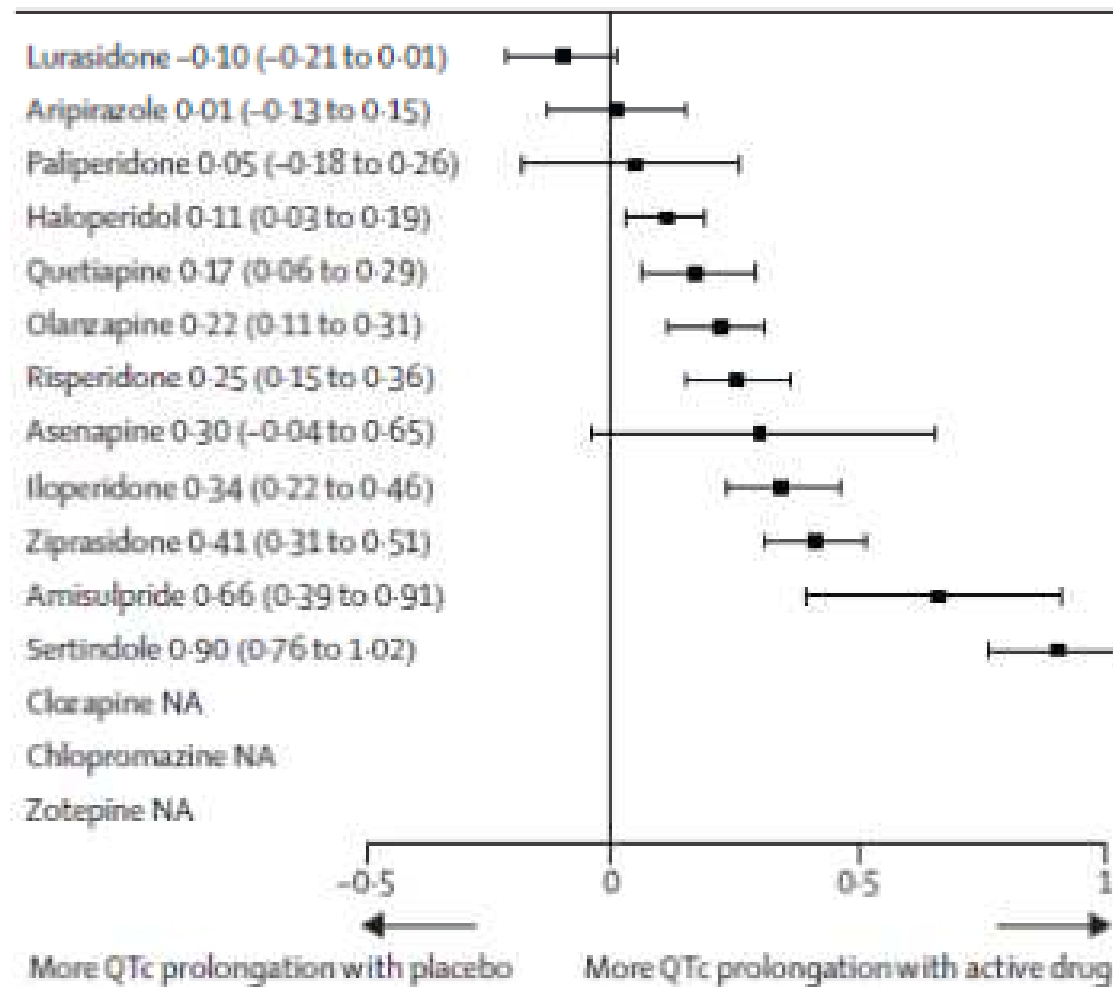
EFFETTI COLLATERALI:

Sedazione



EFFETTI COLLATERALI:

Prolungamento QTc



Vantaggi della NMA

- Uso di tutte le evidenze disponibili (evidenze dirette e indirette)
- Confronti di interventi che non sono mai stati confrontati direttamente in alcuno studio
- Ordinamento degli interventi di un network rispetto all'efficacia/sicurezza
- Migliora la precisione delle stime



GRAZIE!



Franco De Crescenzo, Francesca Foti, Marco Sciannamea



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
10 Luglio 2014