

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in Statistica Biomedica

Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali



MULTIPLE OUTCOME META-ANALYSES

Relatore: Prof. Adriano DECARLI

Tesi di Dottorato di:

Irene TRAMACERE

Matricola R08560

Anno Accademico 2011-2012

Indice

INTRODUZIONE	3
I CAPITOLO: LE META-ANALISI “STANDARD”	5
CARATTERISTICHE GENERALI	5
METODOLOGIA STATISTICA.....	7
II CAPITOLO: MULTIPLE OUTCOME META-ANALYSES	8
CARATTERISTICHE GENERALI	8
METODOLOGIA STATISTICA.....	9
MOMA VS META-ANALISI “STANDARD”	10
LA MOMA CON STATA	13
Il comando <i>mvmeta</i>	13
Il comando <i>mvmeta_make</i>	14
Il comando <i>mvmeta_make</i> per il perfect prediction	15
III CAPITOLO: APPLICAZIONI	17
L’UTILIZZO DELL’AZATIOPRINA NELLA SCLEROSI MULTIPLA	17
Efficacia e sicurezza del trattamento.....	17
Due outcomes di efficacia.....	27

IV CAPITOLO: CONCLUSIONI.....	35
ESTENSIONI	36
<i>MTMA e MOMA</i>	37
BIBLIOGRAFIA	41

INTRODUZIONE

La meta-analisi è uno strumento di ricerca che, ricorrendo all'utilizzo di particolari tecniche statistiche, permette di riassumere i risultati di studi indipendenti condotti riguardo ad un medesimo quesito clinico. Le meta-analisi forniscono quindi stime più precise degli effetti osservati rispetto al considerare gli studi disponibili separatamente, e permettono dunque di utilizzare l'intera totalità di evidenza disponibile al fine di prendere importanti decisioni ad esempio nel campo della salute pubblica.

Spesso nelle meta-analisi ciò che si vuole ottenere è un'evidenza chiara ed attendibile su ad esempio quale sia il miglior trattamento per una patologia. Tuttavia, si hanno di sovente sia *outcomes* multipli per valutare l'efficacia terapeutica, sia almeno un *outcome* che valuti l'efficacia e almeno uno che valuti invece la sicurezza del trattamento (in termini ad esempio di eventi avversi), che andrebbero valutati, gestiti e analizzati simultaneamente. Ad oggi, la maggior parte delle meta-analisi ha analizzato (e continua a farlo) separatamente *outcomes* multipli non riuscendo così a fornire evidenze sicure su quale sia la migliore terapia disponibile. Tuttavia, sono ora fruibili tecniche che

permettono di gestire il problema degli *outcomes* multipli nelle meta-analisi, ovvero le tecniche delle Multiple Outcome Meta-Analyses (MOMA).

Le meta-analisi standard hanno lo scopo di combinare stime provenienti da diversi studi ma di un solo parametro (Normand, 1999). Le MOMA sono un'estensione delle meta-analisi standard, e sono caratterizzate dalla possibilità di combinare non solo stime provenienti da studi molteplici, ma anche di più parametri tra di loro correlati (van Houwelingen et al., 2002). Le MOMA hanno una vasta gamma di applicazioni che riguardano sia gli studi clinici che quelli osservazionali.

I CAPITOLO: Le meta-analisi “standard”

Caratteristiche generali

La meta-analisi rappresenta una tecnica statistica per mettere insieme in maniera formale i risultati provenienti da diversi studi. La meta-analisi può quindi essere definita, secondo una duplice ottica analitica e sintetica, come una tecnica quantitativa rigorosa ed esplicita, adatta a valutare le informazioni provenienti dalle ricerche effettuate in precedenza (punto di vista analitico) al fine di assemblare i risultati di studi diversi in un unico risultato (punto di vista sintetico) (Klersy e Pistorio, 2004). Un difetto di questo tipo di analisi è che gli effetti di informazioni non quantificabili, che in certi casi possono influenzare le conclusioni, spesso vanno persi (Egger et al., 2001).

Per meta-analisi si intende un'analisi combinata di informazioni quantitative ottenute in due o più studi indipendenti e selezionati – sulla base di definiti criteri – dall'insieme, possibilmente completo, di studi volti ad indagare uno stesso fenomeno di interesse. I risultati di una meta-analisi rafforzano la conoscenza al di là del contributo della molteplicità dei singoli studi, accumulando evidenze circa gli effetti di un

trattamento o una procedura. Gli obiettivi di una meta-analisi possono essere così sintetizzati:

- ottenere la stima globale da una serie di stime quantitative;
- migliorare la precisione con cui una quantità è stimata;
- risolvere possibili incertezze che nascono quando gli studi raggiungono conclusioni discordanti;
- cercare una risposta a quesiti non considerati nei singoli studi.

La meta-analisi, come la maggior parte delle tecniche statistiche, utilizza un approccio induttivo. In altri termini inferisce dall'osservazione di situazioni particolari per ottenere delle leggi generali (generalmente di tipo causale) che regolano il fenomeno in studio. Alcuni autori propongono di utilizzare l'approccio induttivo con una certa cautela. In particolare Maclure (Maclure, 1993) suggerisce di accostarsi a questa tecnica anche con un approccio deduttivo. Questo significa utilizzare la meta-analisi per verificare delle ipotesi generali competitive. Egli afferma che il risultato di una meta-analisi deduttiva non dovrebbe presentare una sola conclusione, ma piuttosto una descrizione dell'accettazione o rifiuto delle ipotesi, sulla base dei dati osservati.

Metodologia statistica

Supponiamo di avere n studi e 1 *outcome* per ogni studio, ovvero assumendo che ciascun Y_i con $i=1$ a n sia una stima del vero valore θ_i , il corrispondente modello univariato ad effetti random si può esprimere come segue:

$$(Y_i) \sim N(\theta_i, s_i^2)$$

$$(\theta_i) \sim N(\beta, \tau^2)$$

Ovvero, tale modello ad effetti random assume che ognuna delle stime provenga da una popolazione normale con media θ_i e varianza s_i^2 . Inoltre la media di ogni singolo studio θ_i proviene a sua volta da una popolazione normale con media θ e varianza τ^2 , dove θ e τ^2 rappresentano rispettivamente la media degli effetti e la variazione tra gli studi.

Teoricamente τ^2 dovrebbe essere noto, tuttavia in generale τ^2 risulta essere ignoto e quindi viene stimato ricorrendo a vari metodi, quali il metodo della massima verosimiglianza ridotta (metodo REML) (van Houwelingen et al., 2002), e il metodo dei momenti proposto da DerSimonian e Laird (DerSimonian e Laird, 1986).

II CAPITOLO: Multiple outcome meta-analyses

Caratteristiche generali

Come già accennato nell'Introduzione, le Multiple Outcome Meta-Analyses (MOMA) nascono dalla necessità di combinare e riassumere i risultati provenienti non solo da studi molteplici, ma anche riguardanti effetti espressi da più parametri tra di loro correlati (van Houwelingen et al., 2002). Si potrebbe ad esempio pensare a tutti quegli studi condotti per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco. Se è vero infatti che la scelta di utilizzare ad esempio un nuovo farmaco nella pratica clinica dipende dalla sua efficacia (valutata a confronto con il farmaco in uso), è altresì vero che tale scelta dipende anche dalla sua sicurezza in termini ad esempio di eventi avversi. In questo caso, la pratica migliore sarebbe quella di raccogliere tutti i dati disponibili in letteratura su rischi e benefici dei due farmaci in questione e valutarli simultaneamente. Ciò non è possibile facendo ricorso alle tecniche statistiche tipiche delle meta-analisi standard, e quindi in questo caso risulta fondamentale l'utilizzo delle tecniche delle MOMA, che permettono di valutare e combinare i due *outcomes* potenzialmente correlati.

Metodologia statistica

Supponiamo di avere n studi e due *outcomes* per ogni studio, ovvero Y_{i1} e Y_{i2} con $i=1$ a n , dove ciascun Y_{ij} con $j=1,2$ si assume essere una stima del vero valore θ_{ij} , il corrispondente modello bivariato ad effetti random che tenga conto della presenza di due *outcomes* tra di loro correlati si può esprimere come segue:

$$\begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix}, \delta_i \right) \text{ con } \delta_i = \begin{pmatrix} s_{i1}^2 & s_{i1}s_{i2}\rho_{Wi} \\ s_{i1}s_{i2}\rho_{Wi} & s_{i2}^2 \end{pmatrix}$$
$$\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}, \Omega \right) \text{ con } \Omega = \begin{pmatrix} \tau_1^2 & \tau_1\tau_2\rho_B \\ \tau_1\tau_2\rho_B & \tau_2^2 \end{pmatrix}$$

dove δ_i e Ω sono rispettivamente le matrici di varianza e covarianza entro-studio e tra-studi, s_i^2 è la varianza di Y_i , τ^2 rappresenta la varianza tra studi, e ρ_{Wi} e ρ_B sono rispettivamente le correlazioni entro-studio e tra studi. Di solito δ_i si assume essere nota, mentre Ω viene solitamente stimata attraverso un'estensione del metodo Cochran (Berkey et al., 1998), del metodo di DerSimonian e Laird (Pinto et al., 2005), oppure del metodo basato sulla verosimiglianza (van Houwelingen et al., 2002). L'estensione di quest'ultimo metodo si caratterizza per la sua generalizzabilità e le ottime proprietà. In particolare, l'estensione di tale metodo permette di massimizzare la verosimiglianza ridotta (metodo REML) attraverso l'algoritmo di Newton-Raphson (uno dei metodi per il calcolo approssimato del punto di massimo di una funzione), ponendo

che Ω sia definita non-negativa e che la correlazione tra studi possa variare tra -1 e 1.

I corrispondenti due modelli univariati indipendenti si ottengono ponendo $\rho_{wi}=\rho_B=0$ per ogni i , i.e. in assenza di correlazione:

$$\begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix}, \delta_i \right) \text{ con } \delta_i = \begin{pmatrix} s_{i1}^2 & 0 \\ 0 & s_{i2}^2 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}, \Omega \right) \text{ con } \Omega = \begin{pmatrix} \tau_1^2 & 0 \\ 0 & \tau_2^2 \end{pmatrix}$$

MOMA vs meta-analisi “standard”

Se ad esempio, ancora una volta, ci poniamo nel caso in cui abbiamo n studi e due *outcomes* di interesse potenzialmente correlati, spesso la MOMA risulta essere più “appropriata” rispetto a due meta-analisi univariate (Riley et al., 2007a; Riley et al., 2007b; Arends et al., 2003). In particolare, si osservano rilevanti vantaggi dovuti a:

1. Il fatto di considerare nelle analisi, e dunque includere nel modello, un parametro che rappresenta la correlazione certa o ipotizzata tra i parametri d'interesse;
2. L'utilizzo di un solo modello multivariato anziché più modelli univariati.

Infatti, per quanto riguarda i vantaggi legati all'assunzione di presenza di correlazione, si ha che:

-
-
- a. Innanzi tutto, banalmente, se si ipotizza o addirittura si ha la certezza, che due variabili siano tra di loro correlate, utilizzare un modello che ben rappresenti tale relazione è indubbiamente meglio che fornire risultati provenienti da due modelli che presuppongono a priori un'ipotesi non attendibile e comunque non verificata.
- b. Includendo anche la correlazione tra gli *outcomes* considerati, la MOMA permette di ottenere stime delle varianze dei parametri (τ_1^2 e τ_2^2) che nella maggior parte dei casi risultano minori o al più uguali a quelle che si ottengono mediante due meta-analisi univariate (l'unico caso in cui si possono ottenere stime "leggermente peggiori" è nel caso in cui la correlazione tra-studi sia pari a +/- 1, poiché ciò provoca un *bias* nella stima di τ_1^2 e τ_2^2 , tuttavia è stato verificato che ciò non porta ad alcun *bias* nella stima *pooled*).

Per quanto riguarda invece il fatto di utilizzare un solo modello multivariato rispetto a molteplici modelli univariati, si ha che:

- i. Nel caso ad esempio uno studio riporti solo dati relativi a uno dei due *outcomes* di interesse, facendo ricorso all'utilizzo di due meta-analisi univariate tale studio verrà incluso in uno solo dei due modelli, mentre non "fornirà alcun apporto informativo" all'altro modello.

Viceversa, nella MOMA, essendo presente un unico modello per più *outcomes*, ciascuno studio fornirà comunque un apporto informativo al modello. L'unico problema/limite degli *outcomes missing* è che è necessario assumere che essi siano *missing at random*, assunzione che non è sempre vera (e.g., spesso la mancanza di *outcomes* è legata a *bias* di pubblicazione), tuttavia tale problema ricorre sia per le MOMA che per le meta-analisi standard.

- ii. La MOMA permette inoltre di implementare, in modo piuttosto semplice ed immediato, modelli di meta-regressione, includendo nel modello covariate studio-specifiche che contribuiscono a spiegare l'eterogeneità osservata tra studi.

Esiste tuttavia un grosso limite/problema che è necessario affrontare quando si ipotizza di fare ricorso alle tecniche della MOMA, ovvero l'ipotesi che la matrice δ_i sia nota. Infatti, l'inclusione delle informazioni riguardanti la correlazione intra-studio (ovvero tra *outcomes*) rappresenta uno dei punti di forza della MOMA, ma può essere allo stesso tempo anche un problema e una limitazione. Se da una parte è spesso fondamentale tenere conto del fatto che due *outcomes* possano essere correlati, dall'altra ricavare tale informazione risulta spesso problematico. Nelle MOMA si assume che δ_i sia nota, e già tale

assunzione è di per sé “piuttosto forte”. Inoltre, è quindi necessario fornire dei valori per tale matrice di varianze e covarianze intra-studio (o equivalentemente le varianze e le correlazioni di ogni studio incluso). Ciò è possibile solo quando tali dati vengano forniti direttamente dagli stessi studi o quando si hanno a disposizione gli *individual patient data*, cosa che accade molto di rado. In alternativa è necessario/possibile fare delle assunzioni che però vanno sempre verificate e/o motivate:

- ad esempio si può assumere che non vi sia correlazione (assunzione spesso non veritiera);
- si può far ricorso a dati esterni e/o ricavati da altri studi (e.g., si potrebbe assumere che la correlazione sia sempre uguale ad un certo valore per tutti gli studi inclusi);
- infine è possibile fare simulazioni, *sensitivity analyses* e ricorrere ai modelli *Bayesiani* assumendo differenti distribuzioni a priori.

La MOMA con Stata

Il comando **mvmeta**

In Stata è stato implementato un comando (**mvmeta**) che permette di ottenere stime ad effetti fissi o random per modelli multivariati che gestiscano *outcomes* multipli (White, 2009). Ovvero,

mvmeta b V, opzioni

dove i dati sono disposti in modo da avere una riga per studio, gli *outcomes* sono rappresentati dalle variabili b_1 - b_k (k =numero di *outcomes*), e la matrice di varianze e covarianze è rappresentata da v_{11} , v_{12} , v_{22} , ... (dove v_{11} è la varianza del parametro b_1 , v_{22} di b_2 e v_{12} la covarianza tra b_1 e b_2), oppure sostituendo la covarianza con *wscorr()*.

Opzioni:

reml, opzione assunta di default, specifica che il metodo REML viene utilizzato per la stima dei parametri; in alternativa si può richiedere al programma che tali stime vengano effettuate utilizzando il metodo della massima verosimiglianza (*ml*), dei momenti (*mm*), oppure ricorrendo a un modello ad effetti fissi (*fixed*).

wscorr(expression), specifica che tutte le correlazioni entro-studio assumano lo stesso valore dato dall'espressione inserita. Alternativamente, quando le correlazioni entro-studio non sono note, è possibile utilizzare il comando *wscorr(riley)* che permette di ottenere stime dei parametri in assenza di correlazioni note, facendo ricorso al metodo proposto da Riley nel 2008 (Riley et al., 2008).

Il comando **mvmeta make**

mvmeta_make *regression_command varlist, by(by_variable)*
saving(savefile) opzioni

Il comando **mvmeta_make** effettua ciò che viene specificato nel *regression_command* (e.g., *regress* per il modello di regressione lineare, *logit* per il modello logistico, *stcox* per il modello di Cox, *poisson* per il modello di Poisson, ...) sulle variabili della *varlist*, per ogni livello della variabile *by_variable* e salva i risultati in *savefile* nel formato richiesto dal comando **mvmeta** (i.e., crea b e V).

Opzioni:

append, specifica di aggiungere i risultati al file *savefile* già esistente (questo è utile per ottenere una sola riga per studio con più *outcomes*).

usevars(varlist), identifica le variabili i cui coefficienti di regressione sono d'interesse (di default sono tutte le variabili specificate nel modello con *varlist* esclusa la costante).

Il comando **mvmeta make** per il *perfect prediction*

Uno dei problemi che si può incontrare nei modelli di regressione con *outcomes* categorici o del tipo *time-to-event* è rappresentato dal *perfect prediction* o *separation* (Heinze e Schemper, 2002). Il *perfect prediction* si presenta quando uno o più parametri del modello tende a infinito, la log-verosimiglianza tende al limite e quindi la derivata seconda della log-verosimiglianza tende a 0. All'interno del contesto delle meta-analisi ciò può avvenire solo per alcuni studi e non per altri, e

si ha ad esempio quando non ci sono eventi nella categoria di riferimento di uno o più studi.

Il comando **mvmeta_make** permette di verificare che 1) tutti i parametri vengano riportati e 2) non ci siano zero sulla diagonale della matrice di varianze e covarianze Ω . Se viene individuata la presenza di *perfect prediction*, il comando **mvmeta_make** “modifica i dati” in modo da evitare il *perfect prediction* ma assegna alle osservazioni aggiunte un peso molto piccolo in modo da minimizzare il loro impatto sulla stima *pooled*. In particolare, nella regressione logistica si aggiunge un evento e un non evento, per i modelli di regressione con *outcomes* discreti si aggiunge un’osservazione ad ogni livello della variabile categorica, e nell’analisi di sopravvivenza un evento al tempo $t_{\min}/2$ e un *censoring* al tempo $t_{\max}+t_{\min}/2$ (dove t_{\max} e t_{\min} sono il tempo al primo e all’ultimo follow-up nello studio). Il peso totale viene poi ripartito equamente tra le osservazioni aggiunte e specificato nell’opzione *augwt()*, che di default è pari a 0.01.

III CAPITOLO: Applicazioni

L'utilizzo dell'Azatioprina nella sclerosi multipla

Efficacia e sicurezza del trattamento

Si prenda come esempio l'utilizzo di azatioprina nel trattamento della sclerosi multipla. Sono stati pubblicati cinque trial che mostravano l'effetto dell'azatioprina a confronto con il placebo nella sclerosi multipla in termini di riduzione del numero di pazienti con ricadute in due anni. I cinque studi riportavano inoltre il numero di *dropouts* nei due bracci, *outcome* di grande importanza in quanto esprime il numero di uscite dallo studio e quindi verosimilmente rappresenta un *proxy* della tollerabilità e/o dell'efficacia del farmaco. I risultati relativi ai due *outcomes* considerati sono riportati in Figura 1 e 2.

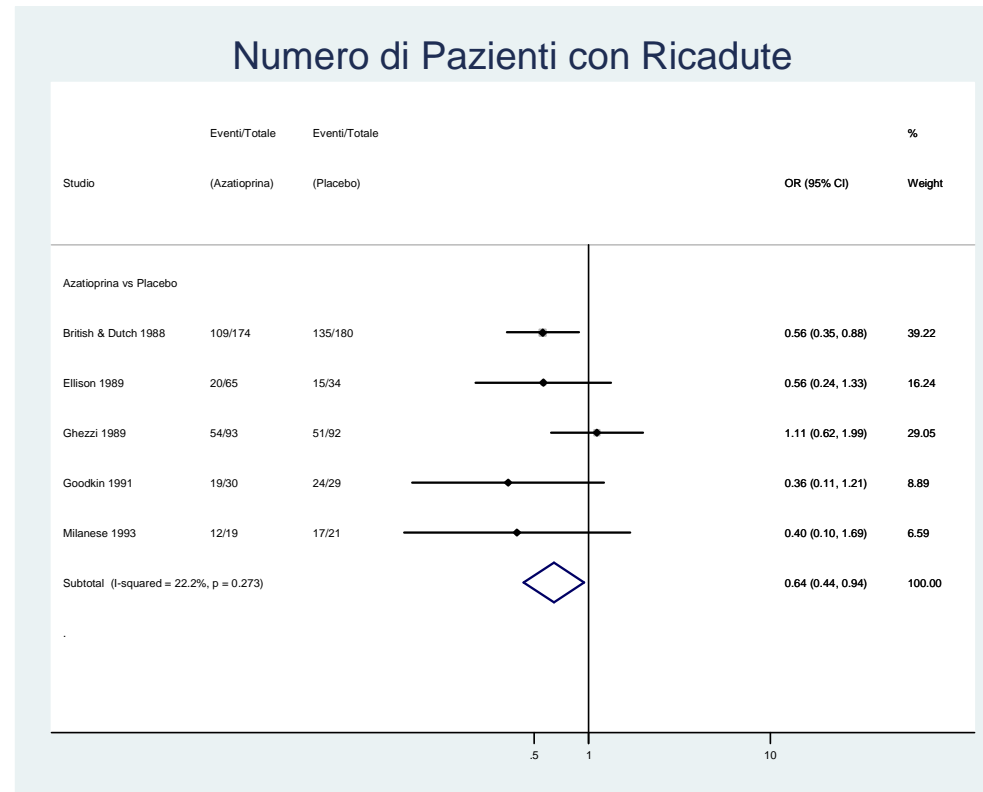


Figura 1. Forest plot che mostra l'effetto dell'azatioprina a confronto con il placebo nel trattamento della sclerosi multipla in termini di riduzione del numero di pazienti con ricadute in due anni.

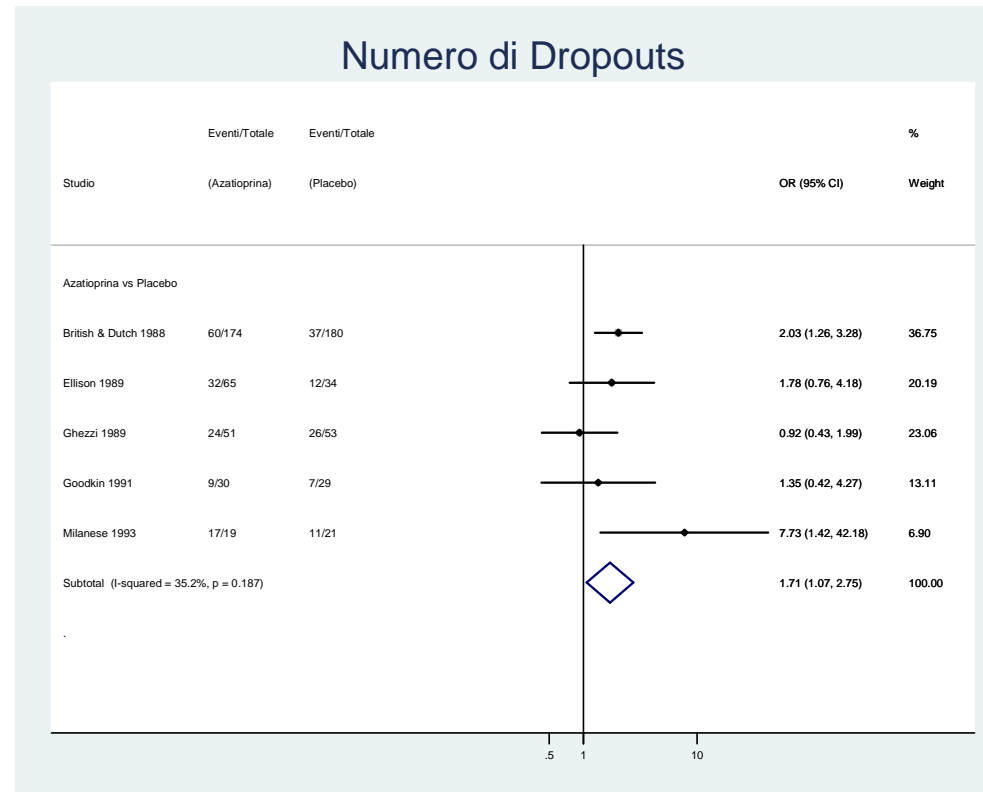


Figura 2. Forest plot che mostra il numero di dropouts osservati nel braccio di trattamento con azatioprina a confronto con il braccio a placebo in due anni.

Nella pratica comune ciò che si fa è quindi considerare i due *outcomes* separatamente, ovvero si applicano le tecniche delle meta-analisi standard che forniscono una stima *pooled* dell'effetto del trattamento in termini di riduzione del numero di pazienti con ricadute e, dall'altra parte, una stima *pooled* del numero di *dropouts* osservati nei due bracci (Figura 1 e 2). Ciò che si può desumere da queste due stime è che l'azatioprina, a confronto con il placebo, sembrerebbe ridurre di oltre il 35% il numero di pazienti con ricadute in due anni, ma aumenterebbe di circa il 70% il numero di *dropouts*. In questo modo però i due *outcomes* vengono considerati separatamente come se non vi fosse alcuna relazione tra questi due eventi. E' tuttavia verosimile pensare che il numero di pazienti con ricadute e quello di *dropouts* siano correlati in quanto il *dropout* è presumibilmente dovuto o ad un incremento del numero di ricadute o ad una non tollerabilità del farmaco da parte del paziente. Risulta quindi importante riuscire a considerare i due *outcomes* congiuntamente tenendo in considerazione la loro correlazione. Tuttavia, come già accennato in precedenza, è spesso difficile conoscere la correlazione tra i due *outcomes*, in quanto non si hanno a disposizione né dati individuali dei singoli studi considerati, né informazioni a priori circa la relazione che intercorre tra i due tipi di eventi. Ciò che si può fare dunque è o ipotizzare delle correlazioni plausibili, oppure ricorrere al metodo proposto da Riley nel 2008 che

permette di ottenere stime dei parametri in assenza di correlazioni note e che è stato dimostrato essere spesso un buon metodo (Riley et al., 2008). In Tabella 1 sono riportati i risultati in termini di stime, standard error (SE), ed eventuali correlazioni entro- e tra-studi (ρ), ottenuti con la meta-analisi standard, le tecniche della MOMA ipotizzando a priori alcuni valori di correlazione entro-studi e utilizzando il metodo di Riley.

Tabella 1. Risultati in termini di numero di pazienti con ricadute e *dropouts* osservati in due anni nei cinque trial sull'effetto dell'azatioprina nel trattamento della sclerosi multipla, utilizzando le tecniche della meta-analisi standard e quelle delle MOMA.

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di <i>dropouts</i>		$\rho_{tra-studi}$
	OR (95% CI)	SE _{logOR}	OR (95% CI)	SE _{logOR}	
Meta-analisi standard	0.64 (0.42-0.98)	0.22	1.71 (1.13-2.59)	0.21	-
MOMA					
$\rho_{entro-studi}=-0.99$	0.65 (0.44-0.98)	0.21	1.71 (0.94-3.13)	0.31	0.05
$\rho_{entro-studi}=-0.75$	0.66 (0.44-0.68)	0.20	1.64 (1.05-2.56)	0.23	-1
$\rho_{entro-studi}=-0.5$	0.64 (0.42-0.98)	0.21	1.69 (1.08-2.66)	0.23	-1

→ continua

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di dropouts		$\rho_{tra-studi}$
	OR (95% CI)	SE _{logOR}	OR (95% CI)	SE _{logOR}	
MOMA					
$\rho_{entro-studi}=-0.25$	0.63 (0.41-0.98)	0.22	1.72 (1.07-2.77)	0.24	-1
$\rho_{entro-studi}=0$	0.62 (0.39-0.98)	0.23	1.75 (1.07-2.88)	0.25	-1
$\rho_{entro-studi}=0.25$	0.61 (0.38-0.98)	0.24	1.80 (1.06-3.04)	0.27	-1
$\rho_{entro-studi}=0.5$	0.59 (0.36-0.97)	0.25	1.85 (1.06-3.24)	0.28	-1
$\rho_{entro-studi}=0.75$	0.57 (0.34-0.96)	0.27	0.92 (1.06-3.50)	0.31	-1
$\rho_{entro-studi}=0.99$	0.56 (0.32-0.96)	0.28	2.00 (1.05-3.81)	0.33	-1

→ continua

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di dropouts		$\rho_{tra-studi}$
	OR (95% CI)	SE _{logOR}	OR (95% CI)	SE _{logOR}	
Metodo di Riley	0.65 (0.45-0.93)	0.18	1.69 (1.15-2.47)	0.20	-

CI, Confidence Interval; MOMA, Multiple Outcome Meta-Analyses; OR, Odds Ratio; SE, Standard Error; ρ , correlazione.

Ciò che si osserva è che i risultati possono essere anche molto diversi tra loro, sia in termini di Odds Ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (95% CI, Confidence Interval), sia in termini di variabilità spiegata, residua e correlazione tra-studi. Ad esempio, ipotizzando a priori una correlazione di 0.99, rispetto ai risultati ottenuti con le tecniche della meta-analisi standard, si osserva una diminuzione di circa il 15% dell'OR del numero di pazienti con ricadute, e un aumento pari sempre a circa il 15% del numero di *dropouts*. Si ha inoltre un aumento considerevole degli SE dei relativi parametri, e una correlazione tra-studi stimata pari a -1, che come già detto porta una distorsione nella varianza dei parametri. Tra le correlazioni ipotizzate a priori, quella che sembra mostrare risultati "migliori", ovvero con $SE_{\log OR}$ minori, sembra essere quella che pone come correlazione nota un valore pari a -0.75. Infine, utilizzando il metodo di Riley si ottengono risultati ancora una volta migliori. E' stato infatti dimostrato che, a meno che la correlazione tra-studi non sia pari a ± 1 , il metodo di Riley permette di ottenere il modello che presenta le migliori proprietà statistiche, soprattutto in presenza di dati *missing*, e delle stime *pooled* che, se mai, sono soggette a un moderato *bias*. Tale metodo risulta quindi preferibile sia alla meta-analisi standard sia alla MOMA con correlazione nota e quindi assunta a priori, in quanto produce approssimazioni "migliori"

della varianza tra-studi. L'unico caso in cui tale metodo non risulta essere adeguato è quando si osserva una considerevole variazione tra-studi, o quando si ha un numero di studi troppo piccolo, in quanto il modello non converge o produce stime della correlazione tra-studi pari a ± 1 , che portano a stime *pooled* e dei relativi SE instabili. In questo esempio, dunque, facendo ricorso alle tecniche statistiche delle MOMA, e in particolare utilizzando il metodo di Riley, si ottengono stime, in termini di OR, simili a quelle che si ottengono con le tecniche della meta-analisi standard (ovvero utilizzando due modelli univariati, anziché un modello bivariato). Tuttavia, si può notare un notevole cambiamento nelle stime dei relativi SE, che mostrano una riduzione del 18% e del 5% rispettivamente per i due *outcomes* considerati, i.e. $SE_{\log OR}$ pari a 0.18 vs 0.22 per il numero di pazienti con ricadute e 0.20 vs 0.21 per il numero di *dropouts*. Si può affermare dunque che nell'esempio proposto e in tutte le situazioni simili a questa l'utilizzo delle MOMA rispetto alle meta-analisi standard risulta essere più appropriato ed apporta vantaggi sostanziali.

Due outcomes di efficacia

Dei cinque trial considerati, 3 riportavano, oltre al numero di pazienti con ricadute come *outcome* di efficacia del trattamento, anche il numero di pazienti progrediti nei due bracci in due anni (per progressione nella disabilità si intende un aumento di almeno 1 punto della scala EDSS [Expanded Disability Status Scale] (Kurtzke, 1983) confermato ad almeno 6 mesi dalla ricaduta). I risultati relativi a questo secondo *outcome* di efficacia sono riportati in Figura 3.

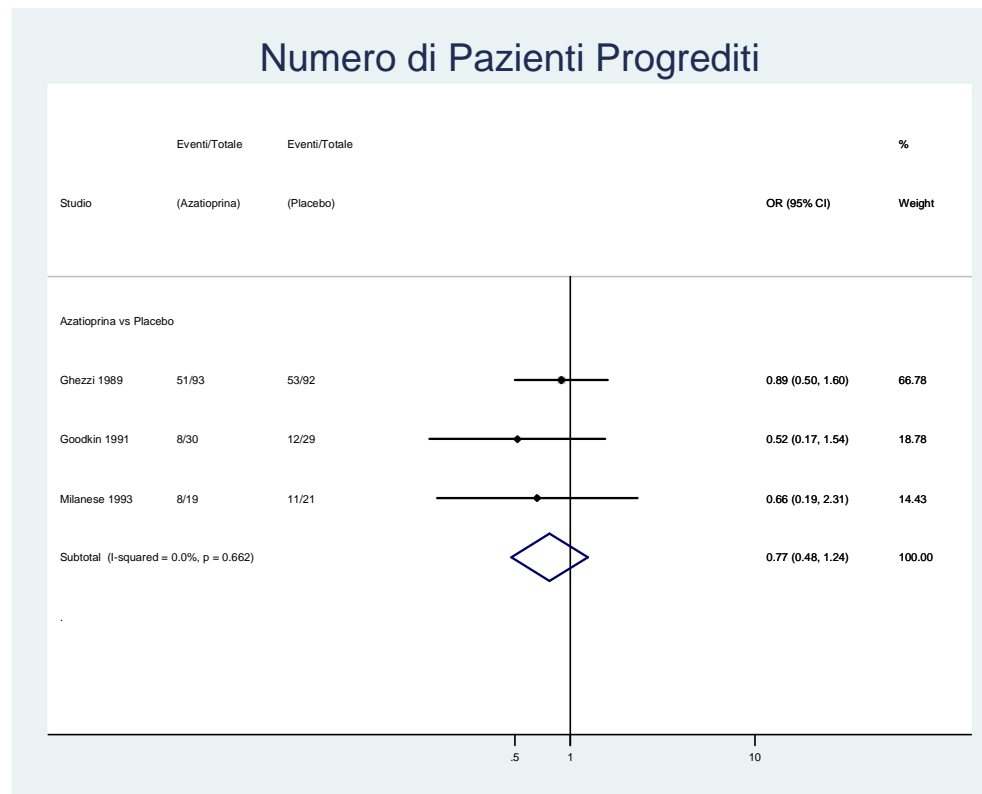


Figura 3. Forest plot che mostra l'effetto dell'azatioprina a confronto con il placebo nel trattamento della sclerosi multipla in termini di riduzione del numero di pazienti progrediti in due anni.

Anche in questo caso, ciò che si fa comunemente è presentare i due *forest plot* separatamente e quindi considerarli come due *outcomes* indipendenti. In realtà, però, è verosimile ritenere che i due *outcomes* possano essere anche fortemente correlati poiché esprimono entrambi una misura di efficacia del farmaco. Quindi, ancora una volta, assume grande importanza riuscire ad analizzare i due *outcomes* congiuntamente tenendo in considerazione la loro correlazione. Come nell'esempio precedente, sono stati costruiti i modelli corrispondenti alle analisi univariate delle meta-analisi standard, e quelli ottenuti utilizzando le tecniche delle MOMA, sia ipotizzando alcuni valori di correlazione entro-studi a priori, sia utilizzando il metodo di Riley (Riley et al., 2008). I corrispondenti risultati sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Risultati in termini di numero di pazienti con ricadute e numero di pazienti progrediti in due anni nei cinque trial sull'effetto dell'azatioprina nel trattamento della sclerosi multipla, utilizzando le tecniche della meta-analisi standard e quelle delle MOMA.

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di pazienti progrediti		$\rho_{tra-studi}$
	OR (95% CI)	SE_{logOR}	OR (95% CI)	SE_{logOR}	
Meta-analisi standard	0.64 (0.42-0.98)	0.22	0.77 (0.48-1.24)	0.24	-
MOMA					
$\rho_{entro-studi}=-0.99$	0.60 (0.37-0.97)	0.25	0.60 (0.31-1.18)	0.34	1
$\rho_{entro-studi}=-0.75$	0.61 (0.38-0.97)	0.24	0.63 (0.32-1.23)	0.34	1
$\rho_{entro-studi}=-0.5$	0.61 (0.39-0.98)	0.24	0.65 (0.34-1.27)	0.34	1

→ continua

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di pazienti progrediti		$\rho_{tra-studi}$
	OR (95% CI)	SE _{logOR}	OR (95% CI)	SE _{logOR}	
MOMA					
$\rho_{entro-studi}=-0.25$	0.62 (0.40-0.98)	0.23	0.68 (0.36-1.29)	0.33	1
$\rho_{entro-studi}=0$	0.63 (0.41-0.98)	0.22	0.69 (0.38-1.28)	0.31	1
$\rho_{entro-studi}=0.25$	0.64 (0.41-0.98)	0.22	0.70 (0.40-1.25)	0.29	1
$\rho_{entro-studi}=0.5$	0.64 (0.42-0.98)	0.22	0.70 (0.42-1.19)	0.27	1
$\rho_{entro-studi}=0.75$	0.63 (0.41-0.98)	0.23	0.71 (0.44-1.13)	0.24	1
$\rho_{entro-studi}=0.99$	0.60 (0.37-0.98)	0.25	0.74 (0.48-1.13)	0.22	1

→ continua

Metodo	Numero di pazienti con ricadute		Numero di pazienti progrediti		$\rho_{\text{tra-studi}}$
	OR (95% CI)	SE _{logOR}	OR (95% CI)	SE _{logOR}	
Metodo di Riley	0.50 (0.27-0.84)	0.32	0.66 (0.47-0.92)	0.17	-

CI, Confidence Interval; MOMA, Multiple Outcome Meta-Analyses; OR, Odds Ratio; SE, Standard Error; ρ , correlazione.

Anche in questo caso si osservano risultati a volte anche molto diversi, e, in particolare, se si confrontano i risultati ottenuti attraverso i due modelli univariati delle meta-analisi standard con quello bivariato delle MOMA ottenuto con il metodo di Riley, si osserva una riduzione del rischio di ricaduta pari a oltre il 20%, e del rischio di progressione di quasi il 15%. Se si ricorre dunque alle tecniche della meta-analisi standard, considerando quindi i due *outcomes* in modo indipendente, si ottiene che l'azatioprina riduce significativamente il numero di pazienti con ricadute, con una riduzione del rischio pari al 36% (OR=0.64, 95% CI, 0.42-0.98), mentre non sembra ridurre significativamente il numero di pazienti con progressione (OR=0.77, 95% CI, 0.48-1.24). Utilizzando invece il metodo di Riley nell'ambito delle MOMA, si ottiene sia una riduzione significativa del rischio di ricadute, pari al 50% (OR=0.50, 95% CI, 0.27-0.84), sia del rischio di progressione, pari al 33% (OR=0.66, 95% CI, 0.47-0.92). In questo caso, dunque, si può giungere a considerazioni diverse in funzione del metodo utilizzato. E' altresì vero che, nell'esempio proposto, la stima della correlazione risulta essere molto elevata sia ponendo dei valori a priori per la correlazione entro-studi ($\rho_{\text{tra-studi}}=1$ per tutte le correlazioni entro-studi ipotizzate), sia utilizzando il metodo di Riley ($\rho=0.98$). In questo caso, infatti, un numero di studi troppo piccolo potrebbe aver prodotto una stima della correlazione tra-studi molto

elevata, che porta a stime *pooled* e dei relativi SE instabili. Si può notare infatti come in questo caso si abbia un aumento anziché una riduzione della stima dello $SE_{\log OR}$ relativo al numero di pazienti con ricadute (i.e., 0.32 vs 0.22). In questo caso, quindi, le tecniche delle MOMA potrebbero non rappresentare la scelta migliore.

IV CAPITOLO: Conclusioni

Concludendo, è quindi chiaro che, quando ci si trova in presenza di *outcomes* di interesse potenzialmente correlati, assume grande importanza tenere conto di tale eventuale correlazione facendo ricorso alle tecniche delle MOMA piuttosto che delle meta-analisi standard. Ciò innanzi tutto perché trascurare tale correlazione sarebbe di per sé un errore. In secondo luogo, a meno di variazioni tra-studi molto elevate o numero di studi inclusi molto piccolo, e utilizzando il metodo di Riley, si ottengono risultati il meno distorti possibile e con le migliori proprietà statistiche, soprattutto in presenza di *outcomes missing*. Quando invece ci si trova in situazioni in cui o il numero di studi disponibili è troppo piccolo oppure la variazione tra-studi risulta essere troppo elevata, il metodo di Riley spesso non è utilizzabile (in quanto non converge, o se converge fornisce stime distorte, e quindi non risulta essere adeguato). Tuttavia, nel caso di un numero non sufficiente di studi bisognerebbe chiedersi innanzi tutto se valga la pena fare una meta-analisi a prescindere dal tipo di meta-analisi (standard o MOMA). Nel caso in cui, invece, ci sia un'eccessiva variabilità che porta ad una stima della

correlazione tra-studi molto elevata (di solito si parla di correlazioni $> |0.95|$), un unico modello che produca una stima *pooled* non risulta essere adeguato in quanto in presenza di variabilità elevate anche le meta-analisi standard sono sconsigliate, o comunque è fondamentale riuscire a ridurre tale eterogeneità facendo ricorso ad esempio alle analisi per sotto-gruppi o alla meta-regressione (e questo vale indipendentemente dal tipo di meta-analisi – standard o MOMA). La MOMA risulta quindi spesso un'ottima tecnica ogni qual volta si abbia la necessità di combinare stime provenienti da studi molteplici che riportano più parametri diversi tra loro ma potenzialmente correlati.

Estensioni

La metodologia descritta può essere estesa a un numero qualsiasi di *outcomes* k , che però sia “sensato” (ad esempio si potrebbe porre che il numero di studi n sia almeno pari al numero di *outcomes* k). Inoltre le tecniche della MOMA si possono integrare a quelle della Multiple Treatment Meta-Analysis (MTMA) al fine di confrontare *outcomes* multipli tra più trattamenti contemporaneamente e tenendo conto sia dei confronti diretti che di quelli indiretti (Lu e Ades, 2004).

MTMA e MOMA

Le tecniche della Multiple Treatment Meta-Analysis (MTMA) nascono principalmente da due esigenze: la prima è quella di rafforzare e consolidare l'inferenza riguardante l'efficacia relativa di due trattamenti, includendo sia l'informazione proveniente dai confronti diretti che quella ricavata invece dai confronti indiretti; la seconda è quella di facilitare l'inferenza simultanea che riguardi tutti i trattamenti, al fine ad esempio di selezionare il migliore trattamento disponibile (Lu e Ades, 2004). Ci si ponga ad esempio nel caso più semplice in cui vi siano tre trattamenti A, B e C, e sia si disponga di confronti diretti A vs B, B vs C e A vs C, sia si voglia ricavare l'evidenza indiretta del confronto A vs B dai due confronti diretti B vs C e A vs C. Ciò è possibile facendo ricorso alle tecniche dell'MTMA. Poniamo poi il caso in cui non solo si voglia fare ricorso ai confronti indiretti per fare inferenza, ma che ci si trovi a voler analizzare due *outcomes* in simultanea. In questi casi risulta fondamentale integrare le tecniche dell'MTMA con quelle della MOMA. Supponiamo ad esempio che A sia rappresentata dall'azatioprina e B dall'interferone nel trattamento della sclerosi multipla, e C sia il placebo. Supponiamo inoltre di essere interessati a valutare l'efficacia e la sicurezza dei due farmaci (azatioprina e interferone) nel trattamento della sclerosi multipla, utilizzando sia l'informazione che deriva dai

confronti diretti tra i due trattamenti, sia quella che si può ricavare dagli studi che confrontano i due farmaci con il placebo (i.e., confronti indiretti) (Figura 4).

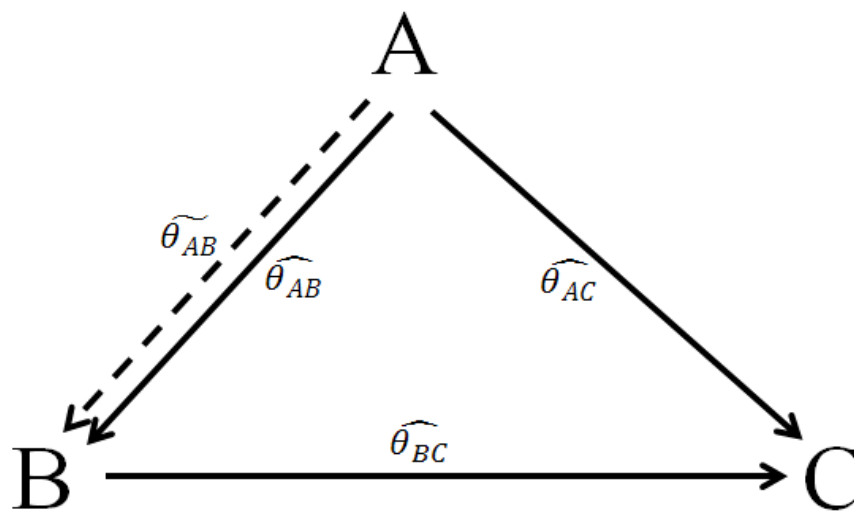


Figura 4. Rappresentazione grafica dei confronti diretti e indiretti tra azatioprina (A), interferone (B) e placebo (C).

Dove:

$\widehat{\theta}_{AB}$ =confronto diretto A vs B

$\widehat{\theta}_{AC}$ =confronto diretto A vs C

$\widehat{\theta}_{BC}$ =confronto diretto B vs C

$\widetilde{\theta}_{AB}$ =confronto indiretto A vs B

Ciascun effetto θ inoltre risulta in realtà essere un vettore $\begin{pmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \end{pmatrix}$ rappresentato dall'effetto in termini di efficacia e sicurezza, e quindi ad esempio $\theta_{i1_{AB}}$ è l'effetto in termini di efficacia dell'azatioprina rispetto all'interferone mostrato dall'i-esimo studio, $\theta_{i2_{AB}}$ è l'effetto in termini di sicurezza dell'azatioprina rispetto all'interferone mostrato dall'i-esimo studio, $\theta_{i1_{AC}}$ è l'effetto in termini di efficacia dell'azatioprina rispetto al placebo mostrato dall'i-esimo studio, ...

In questo esempio, dunque, si è interessati alla stima del vettore $\begin{pmatrix} \theta_{1_{AB}} \\ \theta_{2_{AB}} \end{pmatrix}$, ovvero l'effetto dell'azatioprina vs interferone sia in termini di efficacia che di sicurezza, ed inoltre si vuole consolidare tale inferenza includendo sia l'informazione proveniente dai confronti diretti (A vs B) che quella ricavata dai confronti indiretti (A vs C e B vs C). Il corrispondente modello bivariato ad effetti random si può quindi esprimere anche in questo caso come segue:

$$\begin{pmatrix} Y_{i1} \\ Y_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix}, \delta_i \right) \text{ con } \delta_i = \begin{pmatrix} s_{i1}^2 & s_{i1}s_{i2}\rho_{wi} \\ s_{i1}s_{i2}\rho_{wi} & s_{i2}^2 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \theta_{i1} \\ \theta_{i2} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix}, \Omega \right) \text{ con } \Omega = \begin{pmatrix} \tau_1^2 & \tau_1\tau_2\rho_B \\ \tau_1\tau_2\rho_B & \tau_2^2 \end{pmatrix}$$

dove $\beta_1, \beta_2, s_1^2, s_2^2$ e Ω si ricavano dalla combinazione di confronti diretti e indiretti, e ρ_w rappresenta non solo la correlazione tra i due

outcomes ma anche quella tra confronti diretti e indiretti e entro confronti indiretti, ovvero tra $\widehat{\theta}_{1AB}$ e $\widehat{\theta}_{2AB}$ (i.e., tra efficacia e sicurezza nel confronto tra azatioprina e interferone), tra $\widehat{\theta}_{1AB}$ e $\widetilde{\theta}_{1AB}$ e tra $\widehat{\theta}_{2AB}$ e $\widetilde{\theta}_{2AB}$ (i.e., tra efficacia azatioprina vs interferone e efficacia azatioprina vs placebo e efficacia interferone vs placebo, e tra sicurezza azatioprina vs interferone e sicurezza azatioprina vs placebo e sicurezza interferone vs placebo), e tra $\widehat{\theta}_{1AC}$ e $\widehat{\theta}_{1BC}$ e tra $\widehat{\theta}_{2AC}$ e $\widehat{\theta}_{2BC}$ (i.e., tra efficacia azatioprina vs placebo e efficacia interferone vs placebo, e tra sicurezza azatioprina vs placebo e sicurezza interferone vs placebo). Risulta quindi chiaro come le tecniche della MOMA si possono integrare a quelle della MTMA al fine di confrontare *outcomes* multipli tra più trattamenti contemporaneamente e tenendo conto sia dei confronti diretti che di quelli indiretti facendo ricorso ad una estensione della metodologia mostrata (Lu e Ades, 2004).

Bibliografia

Arends LR, Vokó Z, Stijnen T. Combining multiple outcome measures in a meta-analysis: an application. *Stat Med.* 2003 Apr 30;22(8):1335-53.

Berkey CS, Hoaglin DC, Antczak-Bouckoms A, Mosteller F, Colditz GA. Meta-analysis of multiple outcomes by regression with random effects. *Stat Med.* 1998 Nov 30;17(22):2537-50.

British & Dutch. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. *Lancet.* 1988 Jul 23;2(8604):179-83.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986 Sep;7(3):177-88.

Egger M, Smith GD, Altman D. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context.* London, BMJ Books, 2001:347-369.

Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Syndulko K, Holevoet-Howson MI, Lerner CD, Frane MV, Pettler-Jennings P. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without

methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989 Aug;39(8):1018-26.

Ghezzi A, Di Falco M, Locatelli C, Zaffaroni M, Caputo D, Marfano S, I, et al. Clinical controlled randomized trial of azathioprine in multiple sclerosis. In: Consette RE, Delmotte P, editors(s). *Recent advances in multiple sclerosis therapy*. Elsevier, 1989.

Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):20-5.

Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002 Aug 30;21(16):2409-19.

Klersy C, Pistorio A. Interpretare una meta-analisi. Alcuni elementi di metodologia. *G Ital Aritmol Cardiol*. 2004; 1:27-33.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.

Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004 Oct 30;23(20):3105-24.

Maclure M. Demonstration of deductive meta-analysis: ethanol intake and risk of myocardial infarction. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):328-51.

Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol*. 1993 May;240(5):295-8.

Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*. 1999 Feb 15;18(3):321-59.

Pinto EM, Willan AR, O'Brien BJ. Cost-effectiveness analysis for multinational clinical trials. *Stat Med*. 2005 Jul 15;24(13):1965-82.

Riley RD, Abrams KR, Lambert PC, Sutton AJ, Thompson JR. An evaluation of bivariate random-effects meta-analysis for the joint synthesis of two correlated outcomes. *Stat Med*. 2007a Jan 15;26(1):78-97.

Riley RD, Abrams KR, Sutton AJ, Lambert PC, Thompson JR. Bivariate random-effects meta-analysis and the estimation of between-study correlation. *BMC Med Res Methodol*. 2007b Jan 12;7:3.

Riley RD, Thompson JR, Abrams KR. An alternative model for bivariate random-effects meta-analysis when the within-study correlations are unknown. *Biostatistics*. 2008 Jan;9(1):172-86.

van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Advanced methods in meta-analysis: multivariate approach and meta-regression. *Stat Med*. 2002 Feb 28;21(4):589-624.

White IR. Multivariate random-effects meta-analysis. *Stata Journal*.
2009; 9(1):40-56.