



Con il Patrocinio di



CORSO
**CONFRONTI
INDIRETTI E
NETWORK
META-ANALYSIS**

Coordinatore:

Dr.ssa Stefania Gori



**NEGRAR
24/25 Novembre
2017**

Centro Formazione
Ospedale Sacro Cuore
Don Calabria

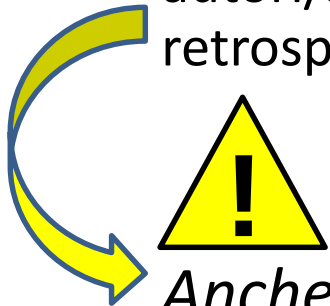
Rischio di bias negli studi inclusi

Negrar, 24 novembre 2017

Perché è importante

La **validità** dei risultati di una revisione sistematica dipende da due fattori **ugualmente importanti**:

- qualità metodologica della conduzione della revisione sistematica – dipende dagli autori revisori
- qualità metodologica degli studi primari inclusi – dipende dagli autori/sperimentatori degli studi inclusi (la revisione sistematica è retrospettiva per definizione).



Anche la revisione condotta in modo perfetto, se include studi di bassa qualità con importanti distorsioni sistematiche, porta a risultati distorti per quanto riguarda i dati di efficacia e le implicazioni per la pratica clinica. Le meta-analisi, se presenti, possono fornire stime molto precise ma sbagliate!

VALIDITA' INTERNA

La misura in cui uno studio riesce a cogliere la relazione «**vera**» fra due variabili

ERRORE CASUALE

ERRORE SISTEMATICO (BIAS)

ERRORE CASUALE

Errore che si verifica per effetto del caso

Replicazioni multiple della stessa misurazione producono differenti risultati in tutte le direzioni per variazioni casuali ma la media dà il risultato corretto

ERRORE SISTEMATICO

Errore che si verifica per la presenza di un fattore che distorce sistematicamente le osservazioni nella stessa direzione

Es: mancanza di cecità e dati self report; pazienti diversi per fattori prognostici nei due gruppi a confronto

Replicazioni multiple della stessa misurazione producono risultati sempre nella stessa direzione e “sbagliati”

Bias

Systematic distortion of the estimated intervention effect away from the truth, caused by **inadequacies** in the **design**, **conduct**, or **analysis** of a trial , or in the **publication of its results**. In other words, in a biased trial, the results observed reflect other factors in addition to (or, in extreme cases, instead of) the effect of the tested therapeutic procedure alone.

Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001;134:663–94

Errore sistematico e validità interna di uno studio

- I risultati di uno studio sono tanto più validi (probabilmente veri) quanto meno esso è affetto da errori sistematici
- Gli errori sistematici vanno previsti ed evitati o ridotti in fase di disegno dello studio

Checklists - le più note

Jadad 1996; ogni area

Pedro; 2000 per valutare i trials inclusi nel database di fisioterapia PEDro

Chalmers: 1981; terapia farmacologica; 32 items

Reisch ; 1989; ogni area; 34 items

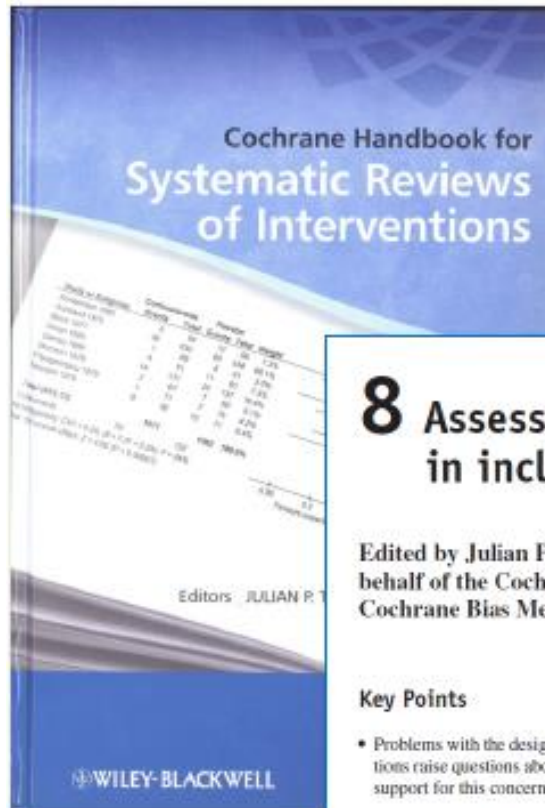
DELPHI list; 1998; 9 items; ogni area

Maastricht Amsterdam List (MAL): 1997; back pain

CONSORT (quality of reporting); 1996; aggiornato nel 2010; 25 items

Cochrane Collaboration risk of bias table 2008

Dove approfondire



8 Assessing risk of bias in included studies

Edited by Julian PT Higgins and Douglas G Altman on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and Cochrane Bias Methods Group

Key Points

- Problems with the design and execution of individual studies of healthcare interventions raise questions about the validity of their findings; empirical evidence provides support for this concern.
- An assessment of the validity of studies included in a Cochrane review should emphasize the risk of bias in their results, i.e. the risk that they will overestimate or underestimate the true intervention effect.
- Numerous tools are available for assessing methodological quality of clinical trials. We recommend against the use of scales yielding a summary score.
- The Cochrane Collaboration recommends a specific tool for assessing risk of bias in each included study. This comprises a description and a judgement for each item in a 'Risk of bias' table, where each entry addresses a specific feature of the study. The judgement for each entry involves answering a question, with answers 'Yes' indicating low risk of bias, 'No' indicating high risk of bias, and 'Unclear' indicating either lack of information or uncertainty over the potential for bias.

RESEARCH METHODS & REPORTING

The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials

Julian P T Higgins,¹ Douglas G Altman,² Peter C Gøtzsche,³ Peter Juni,⁴ David Moher,^{5,6} Andrew D Oxman,⁷ Jelena Savović,⁸ Kenneth F Schulz,⁹ Laura Weeks,⁵ Jonathan A C Sterne,⁸ Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group

Flaws in the design, conduct, analysis,

als without producing a score).^{6,7} Until recently, Cochrane

Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR)

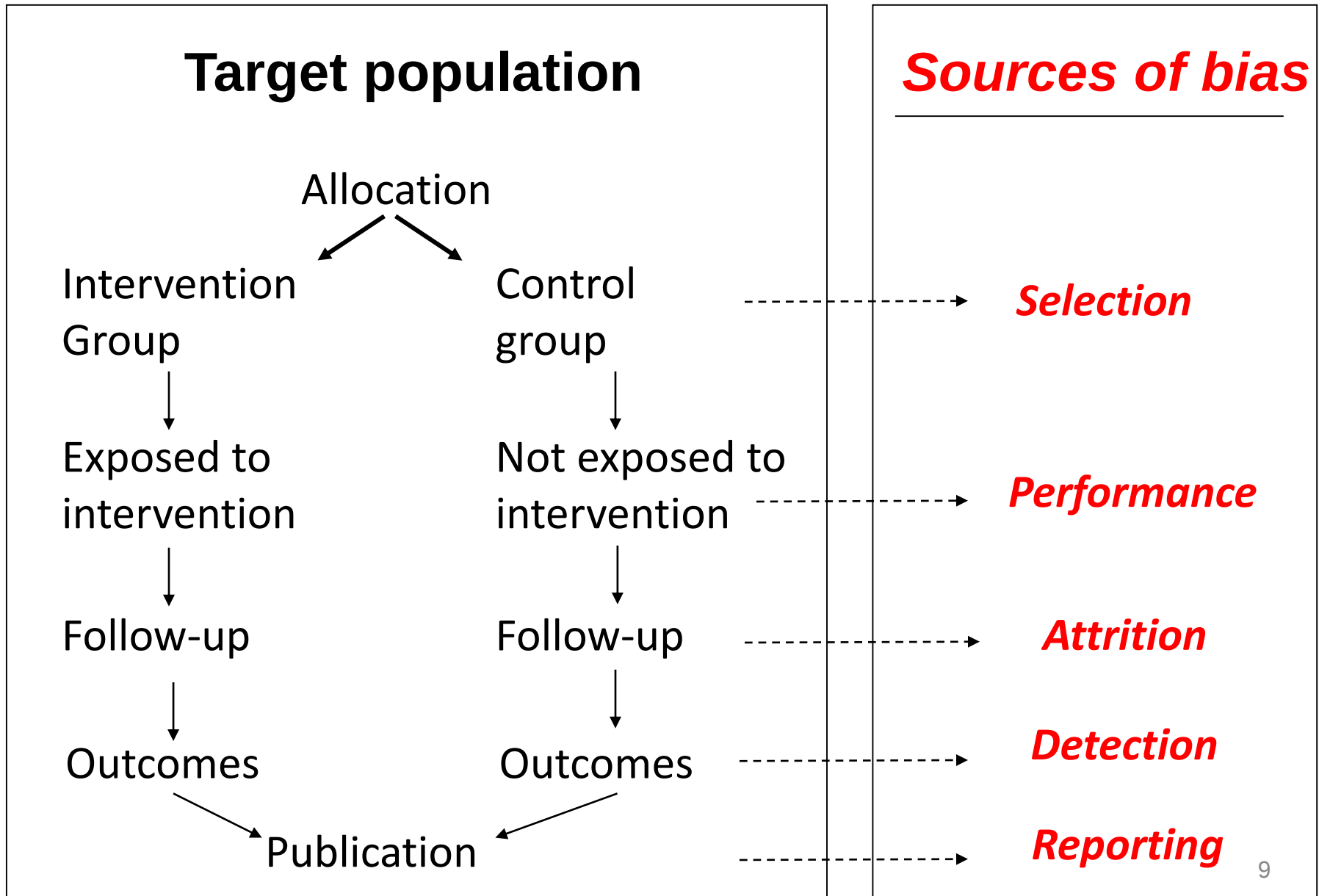
Standards for the conduct and reporting of new Cochrane Intervention Reviews, reporting of protocols and the planning, conduct and reporting of updates

Julian PT Higgins, Toby Lasserson, Jackie Chandler, David Tovey and Rachel Churchill

ety of these tools, mainly checklists.⁸ The Cochrane Collaboration's methods groups strategy for assessing the quality of randomised trials is described in this paper. We describe the collaboration's assessment tool, and the process by which it was developed.

Background The Cochrane Collaboration's methods groups strategy for assessing the quality of randomised trials is described in this paper. We describe the collaboration's assessment tool, and the process by which it was developed. The Cochrane Collaboration's methods groups strategy for assessing the quality of randomised trials is described in this paper. We describe the collaboration's assessment tool, and the process by which it was developed. The Cochrane Collaboration's methods groups strategy for assessing the quality of randomised trials is described in this paper. We describe the collaboration's assessment tool, and the process by which it was developed.

Trial as a flow



Selection bias

Systematic difference in the way in which study subjects are assigned to interventions, which in turn has an effect on the trial conclusions.

Prevention of this type of bias depends, to a great extent, on how adequate the treatment allocation is. This is the main reason for the use of **randomization** methods in clinical trials.

randomizzazione

- attribuzione casuale di ogni paziente al gruppo in trattamento sperimentale oppure al gruppo di controllo
- Se è affettutata correttamente, ogni soggetto ha la stessa probabilità di essere assegnato al gruppo sperimentale o al gruppo di controllo
- assicura che tutti i fattori prognostici - **sia noti che sconosciuti** - si distribuiscano omogeneamente nel gruppo sperimentale e in quello di controllo.

**Se la randomizzazione non è eseguita in
maniera corretta è possibile introdurre un
bias di selezione anche negli studi
randomizzati**

Randomizzazione: due componenti

```
graph TD; A[RANDOMIZZAZIONE] --> B[Generazione della lista di randomizzazione]; A --> C[Nascondimento della sequenza di randomizzazione (allocation concealment)];
```

RANDOMIZZAZIONE

Generazione della lista di randomizzazione
metodi per generare la lista di randomizzazione

Nascondimento della sequenza di randomizzazione
(*allocation concealment*)
metodi per implementare e nascondere la lista di randomizzazione fino all'assegnazione del paziente

Generazione lista di randomizzazione

- **Basso rischio di bias.** Uso di metodi realmente casuali come ad esempio: tavole di numeri random, sistemi computerizzati, lancio di una moneta o di un dado, sorteggio.
- **Alto rischio di bias.** Uso di metodi **NON** realmente casuali come ad esempio: giorno di nascita o di ammissione in ospedale, giudizio del medico, preferenze del paziente, risultati di test di laboratorio, disponibilità del trattamento, alternanza
- **Rischio incerto.** Quando non sono disponibili sufficienti informazioni per definire il rischio (bassa qualità del reporting)

Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering

Kenneth F Schulz, David A Grimes



Deciphering the allocation concealment scheme

Nascondimento della sequenza di randomizzazione*

- **Basso rischio di bias.** Sperimentatori che arruolano i pazienti non possono prevedere in quale gruppo verrà inserito il paziente perché si usa uno dei seguenti metodi: randomizzazione centralizzata (telefonica, via web, o gestita da personale esterno alla sperimentazione - farmacista, statistico); buste chiuse e opache.
- **Alto rischio di bias.** Sperimentatori che arruolano i pazienti possono prevedere in quale gruppo verrà inserito il paziente perché si usa uno dei seguenti metodi: liste di randomizzazione, buste aperte o non opache, alternanza, data di nascita, numero di cartella, ect.
- **Rischio incerto.** Non sono disponibili sufficienti informazioni per definire il rischio (bassa qualità del reporting)

*allocation concealment

Esempio 1

To prevent the introduction of bias, randomisation will be via an online system, accessed via <http://www.ctu.co.uk>, hosted by the Clinical Trials Unit (CTU), King's College London (KCL). Eligible participants will be randomised to either the nilvadipine or placebo treatment group. The

Generazione della sequenza: basso rischio

Allocation concealment: basso rischio

Esempio 2

Eligible patients with even-number hospital records were assigned to treatment (5000 U twice daily), those with odd-number records served as controls

Generazione della sequenza: alto rischio

Allocation concealment: alto rischio

Esempio 3

Subjects were assigned at random in a 2:1 ratio to naltrexone or control (Cornish 1977)

Sequence generation: rischio incerto

Allocation concealment: rischio incerto

Esempio 4

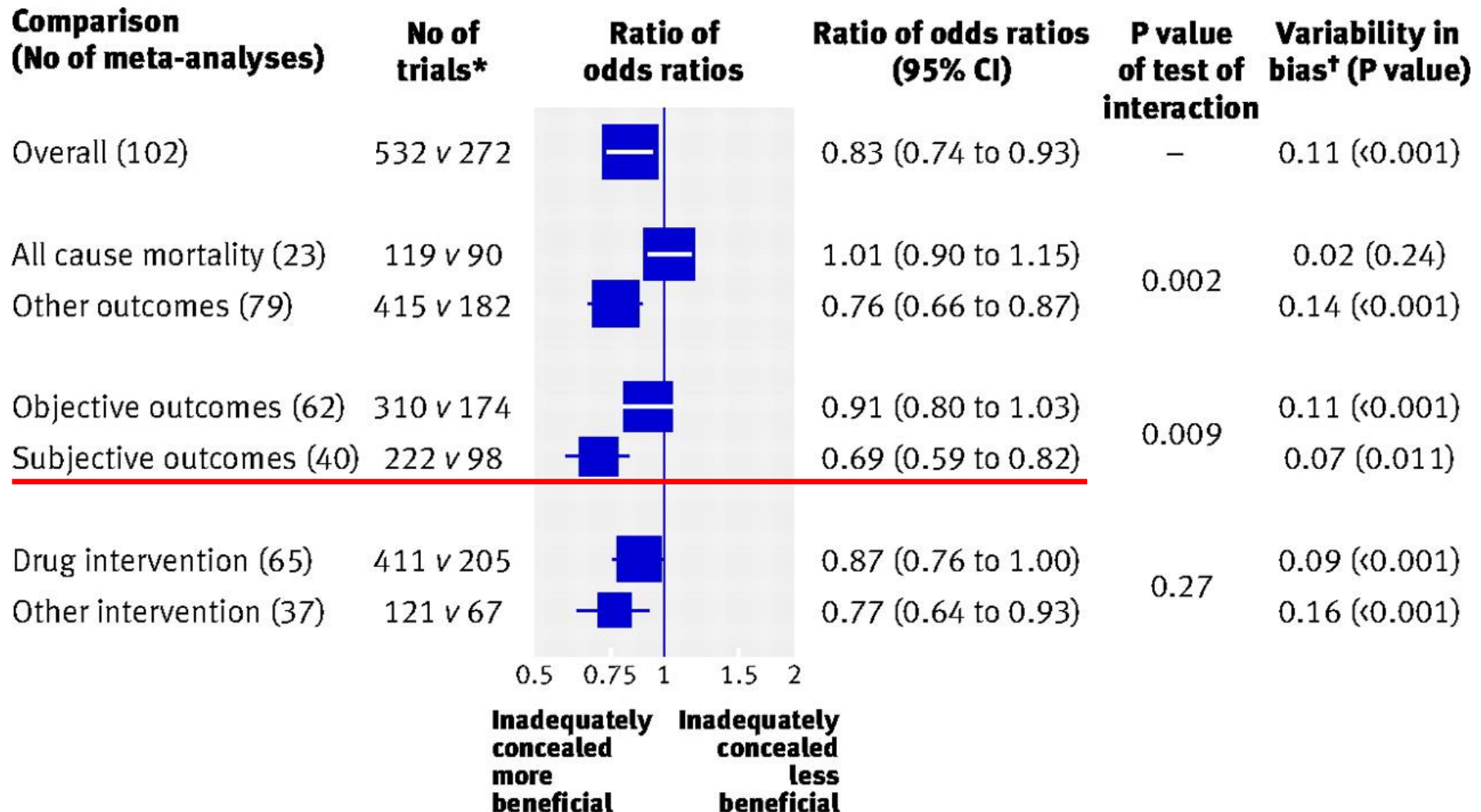
Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to one of three treatment groups: ledipasvir–sofosbuvir for 8 weeks, ledipasvir–sofosbuvir plus ribavirin for 8 weeks, or ledipasvir–sofosbuvir for 12 weeks. Randomization was stratified according to HCV genotype (1a or 1b).

Generazione della sequenza: rischio incerto

Allocation concealment: rischio incerto

Ratios of odds ratios comparing estimates of intervention effects

532 trials with inadequate or unclear allocation concealment versus 272 trials with adequate concealment



* Inadequately or unclearly concealed v adequately concealed

† Between-meta-analysis heterogeneity variance

Performance bias

Si verifica quando i partecipanti allo studio (sperimentatori o pazienti) modificano i loro comportamenti perché sanno a quale gruppo è assegnato un dato paziente

Esempi:

Lo sperimentatore controlla la presenza di effetti avversi più frequentemente nei pazienti assegnati al gruppo di trattamento.

Un paziente nel gruppo placebo assume altri farmaci, fa più (o meno) visite di controllo.

Detection bias

Si verifica quando la valutazione degli esiti dello studio viene influenzata dalla conoscenza del gruppo al quale è assegnato un dato paziente

Esempi:

Interpretazione di esiti radiologici, risoluzione dei sintomi, valutazione delle ricadute di malattia diversa nei pazienti assegnati al trattamento e al controllo

Performance&Detection bias

- Derivano da comportamenti consci o non consci
- Sovrastimano/sottostimano l'effetto dell'intervento
- La distorsione potenziale è tanto maggiore quanto più soggettivo è l'esito misurato
- Si limitano se pazienti, sperimentatori, valutatori degli esiti dello studio non sono a conoscenza del trattamento che il paziente sta effettivamente ricevendo

CECITA' (BLINDING)

Singolo cieco

i pazienti inclusi nello studio non conoscono il gruppo al quale sono stati assegnati

Doppio cieco

i pazienti e gli sperimentatori non conoscono il gruppo al quale (i pazienti) sono stati assegnati

Triplo cieco

i pazienti, gli sperimentatori e i valutatori degli esiti non conoscono il gruppo di allocazione

...

Non sempre il significato è questo ... è sempre bene valutare chi è davvero in cieco!

Double dummy

Double dummy is a technique for retaining the blind when administering supplies in a clinical trial, when the two treatments cannot be made identical. Supplies are prepared for Treatment A (active and indistinguishable placebo) and for Treatment B (active and indistinguishable placebo). Subjects then take two sets of treatment; either A (active) and B (placebo), or A (placebo) and B (active).

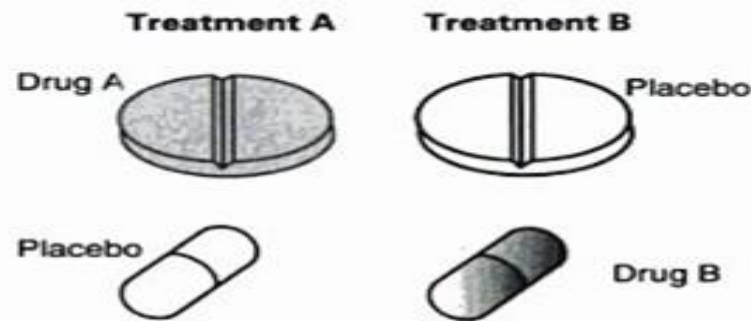


Fig. 2.7 The double-dummy technique. The patient always takes a tablet and a capsule. In treatment A, the tablet contains the active drug and the capsule contains the placebo. In treatment B, the capsule contains the active drug and the tablet contains the placebo.

Performance bias

Cecità di pazienti e sperimentatori

- **Basso rischio di bias.** Pazienti e sperimentatori non conoscono l'assegnazione dei pazienti al gruppo di controllo o di trattamento oppure è poco probabile che la mancanza di cecità influenzi la performance di pazienti e sperimentatori
- **Alto rischio di bias.** Pazienti e sperimentatori conoscono l'assegnazione dei pazienti o, durante lo studio, diventa chiaro a quale gruppo di trattamento sono allocati (rottura del cieco). Studi definiti come "open label"
- **Rischio incerto.** Quando non sono disponibili sufficienti informazioni per definire il rischio (bassa qualità del reporting)

Conduzione dello studio in cieco

Trattamento sperimentale = controllo (ad esempio, capsule identiche nell'aspetto, forma, colore, sapore).

Non sempre si può fare (ad esempio confronto tra farmaci con profili di tossicità specifici, interventi fisioterapici, educativi, chirurgici, ecc).

Non basta pianificarlo. E' importante garantire che, durante lo studio, sperimentatori e pazienti non "scoprano" il gruppo di allocazione (ad esempio perché un trattamento ha effetti collaterali particolari).

Detection bias

Cecità del valutatore degli esiti dello studio (outcome)

- **Basso rischio di bias.** L'esito dello studio è valutato senza conoscere l'assegnazione dei pazienti al gruppo di controllo o di intervento; oppure è poco probabile che la mancanza di cecità influenzi la valutazione
- **Alto rischio di bias.** L'esito dello studio è valutato conoscendo l'assegnazione dei pazienti al gruppo di controllo o di intervento ed è probabile che la mancanza di cecità influenzi la valutazione
- **Rischio incerto.** Quando non sono disponibili sufficienti informazioni per definire il rischio (bassa qualità del reporting)

Valutazione esiti in cieco

- Gli esiti di uno studio possono essere valutati dai pazienti stessi (diari, questionari), dagli sperimentatori, oppure da valutatori indipendenti
- Visite di follow up effettuate da uno sperimentatore diverso
- Non sempre si può fare (ad esempio esiti riferiti dal paziente in uno studio in aperto)
- Tanto più l'esito è soggettivo (dolore, qualità della vita, ecc.) tanto più il rischio di detection bias è alto se la valutazione non avviene in cieco.
- Anche esiti apparentemente oggettivi, non sempre lo sono (imaging, morte/causa)

Performance and detection bias

- Impatto diverso su outcome **soggettivi** e **oggettivi** (quindi la valutazione va fatta separatamente)
- Se studio su **farmaco in doppio cieco** e dice che tutti gli operatori erano all'oscuro dell'assegnazione è probabile che sia in cieco anche l'outcome assessor, anche se non espressamente detto
- Se studio su **interventi che non possono essere in doppio cieco** (psicosociali, educativi, chirurgici, riabilitativi) importante che sia in cieco l'outcome assessor e deve essere specificato
 - Performance: high risk per outcomes soggettivi sempre
 - Detection: low risk se c'è blinding of outcome assessor anche per outcomes soggettivi

Esempio 1

Eligible participants will be randomised to either the nilvadipine or placebo treatment group. The nilvadipine capsules and placebo capsules will be packaged and labelled identically. Randomisation will be at the level of the individual patient, using block randomisation with randomly varying block sizes and stratified by country site. Once the patient has been randomised, the online system will automatically recognise which treatment packs are located in each study pharmacy at the recruiting study site and will randomly select a pack in the appropriate trial arm to be dispensed to the patient. All study staff at all sites will be blinded to treatment allocation and will remain blind until the end of the trial.



The primary outcome measure is the change from baseline to week 78 in cognitive function, as assessed by the ADAS-Cog 12.

Performance bias: basso rischio

Detection bias: basso rischio

Esempio 2

PROCEDURES

After providing written informed consent, all trial participants were randomly assigned to receive one of two doses of dabigatran, or to receive warfarin, by means of a central, interactive, automated telephone system. Dabigatran was administered, in a blinded fashion, in capsules containing either 110 mg or 150 mg of the drug, to be taken twice daily. Warfarin was administered, in an unblinded fashion, in tablets of 1, 3, or 5 mg and was adjusted locally to an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0, with the INR measured at least monthly. The time that the INR was with-

.....
group and were centrally blinded. Each primary and secondary outcome event was adjudicated by two independent investigators who were unaware of the treatment assignments.

Performance bias: alto rischio

Detection bias: basso rischio

Esempio 3

Study medications were prepared by a research pharmacist, who had no direct contact with participants. Buprenorphine mono tablets (containing only buprenorphine) and placebo tablets that appeared identical were provided by the manufacturer. Naltrexone was purchased for the study: tablets were crushed, and the study pharmacist placed naltrexone or placebo inside capsules that appeared identical. To mask slight taste differences between active and placebo buprenorphine tablets, participants gargled with a mentholated antiseptic mouthwash before taking the sublingual tablets (Schottenfeld 2008)

Performance bias: basso rischio

Detection bias: basso rischio

Allocation concealment

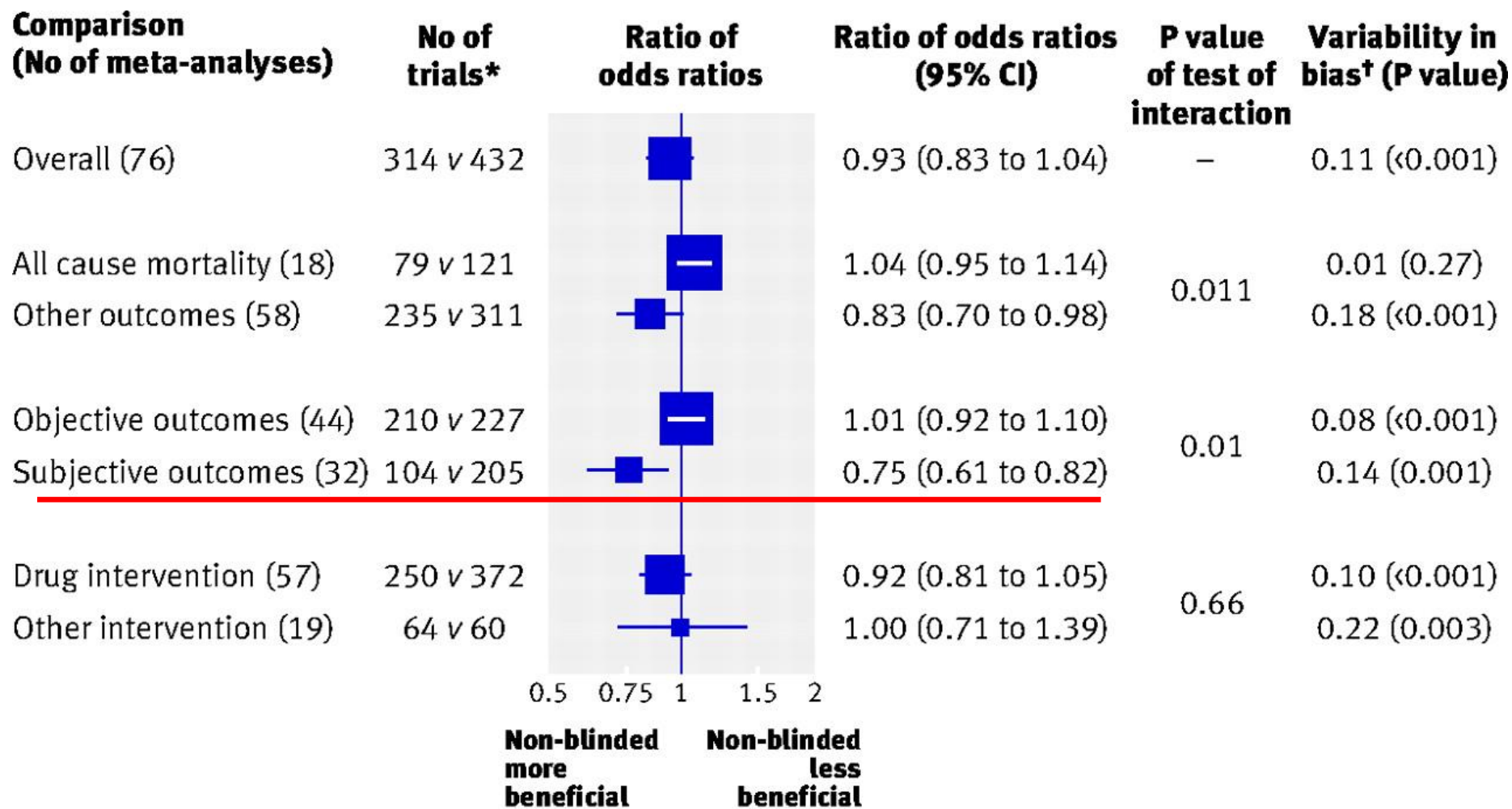
≠

Blinding

- It prevents **selection bias** in intervention assignment by protecting the allocation sequence **before and until** assignment
- It can always be successfully implemented regardless of the study topic

- It seeks to prevent **performance and detection bias** by protecting the sequence **after** assignment
- Not always feasible – for example, in trials comparing surgical with medical interventions

Ratios of odds ratios comparing intervention effect estimates in 314 non-blinded trials versus 432 blinded trials.



* Non-blinded v blinded

† Between-meta-analysis heterogeneity variance

Attrition bias

- Quando non tutti i soggetti randomizzati completano lo studio
- i soggetti non escono a caso dallo studio: è possibile che quelli che escono siano sistematicamente diversi da quelli che non escono: i gruppi non sono più randomizzati
- **Validità esterna** : es: escono tutti i più giovani, o i meno gravi, o i maschi: posso trarre conclusioni solo su quelli che rimangono
- **Validità interna (Bias)**: se la probabilità di uscire dallo studio è legata all'intervento o all'outcome, cioè se quelli che escono hanno sistematicamente probabilità più alte o più basse di avere l'outcome di quelli che restano

Attrition bias

- **Persi al follow up**: il soggetto sparisce non si hanno più info
- **Uscito dallo studio** il soggetto interrompe il trattamento ma è reperibile (eventi avversi? Non efficace?)
- **Bassa compliance**: il soggetto riceve il trattamento ma in dosi e modalità diverse da quelle prescritte (eventi avversi? Trattamento poco accettabile?)
- **Missing data**: misurazioni ripetute: il soggetto riceve il trattamento ma non è presente a tutte le misurazioni dell'outcome (TD non consegnano le urine quando sono positive)

Attrition bias

Low risk of bias

- Numero di persi (piccolo) ma quanto? (<5-10%)
- Bilanciati fra i gruppi
- Riportate le ragioni (non differenti fra gruppi e non attribuibili agli interventi)
- Intention to treat
- Imputation of missing data

Attrition bias

Intention to treat analysis: all subjects analysed in the treatment group they were originally randomized, regardless if they actually received the assigned treatment or not

Imputation of missing data : es: considerare gli usciti come fallimenti terapeutici (TD); last observation carried forward

Per protocol analysis: only patients who received the treatment as described in the protocol were analysed

Intention to treat:

- **effectiveness** (efficacia in pratica, efficacia del trattamento prescritto)
- Tiene conto anche della scarsa compliance, della difficoltà a somministrare il trattamento
- Tutela da attrition bias (mantiene la similitudine dei gruppi ottenuta con la randomizzazione)

Per protocol:

- **efficacy** (efficacia in condizioni ottimali, efficacia della trattamento ricevuto nelle modalità previste)
- Può dare stime distorte se la non compliance e l'uscita dallo studio è legata al trattamento o all'outcome

Attrition bias

Low risk of bias

- No missing outcome data;
- the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a relevant impact on the intervention effect;
- Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons across groups;
- Missing data imputed using appropriate methods
- All patients analysed in the group they were allocated to by randomisation irrespective of non-compliance and co-interventions (intention to treat)

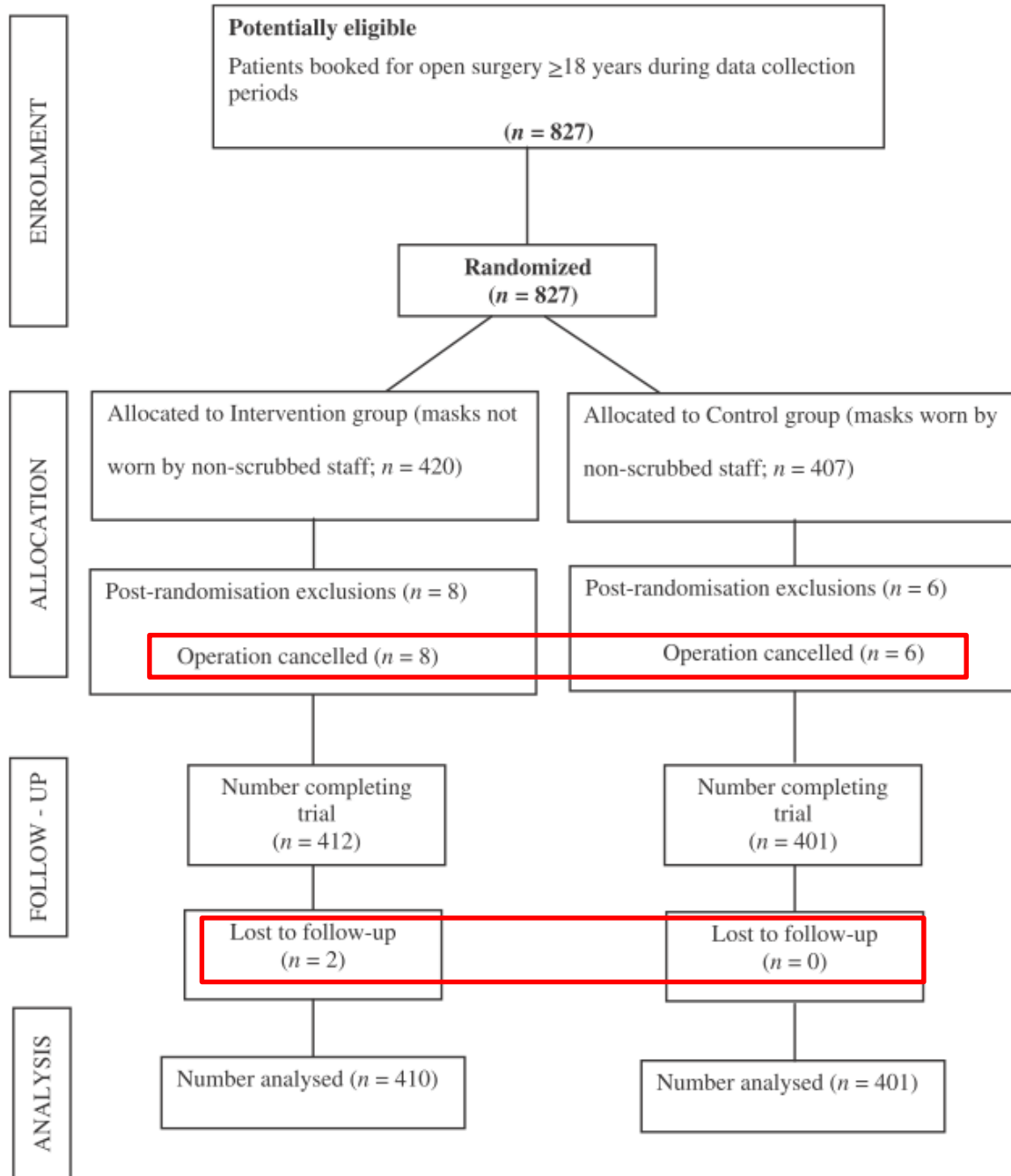
High risk of bias:

- the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce relevant bias in intervention effect estimate
- Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups;

Esempio 1

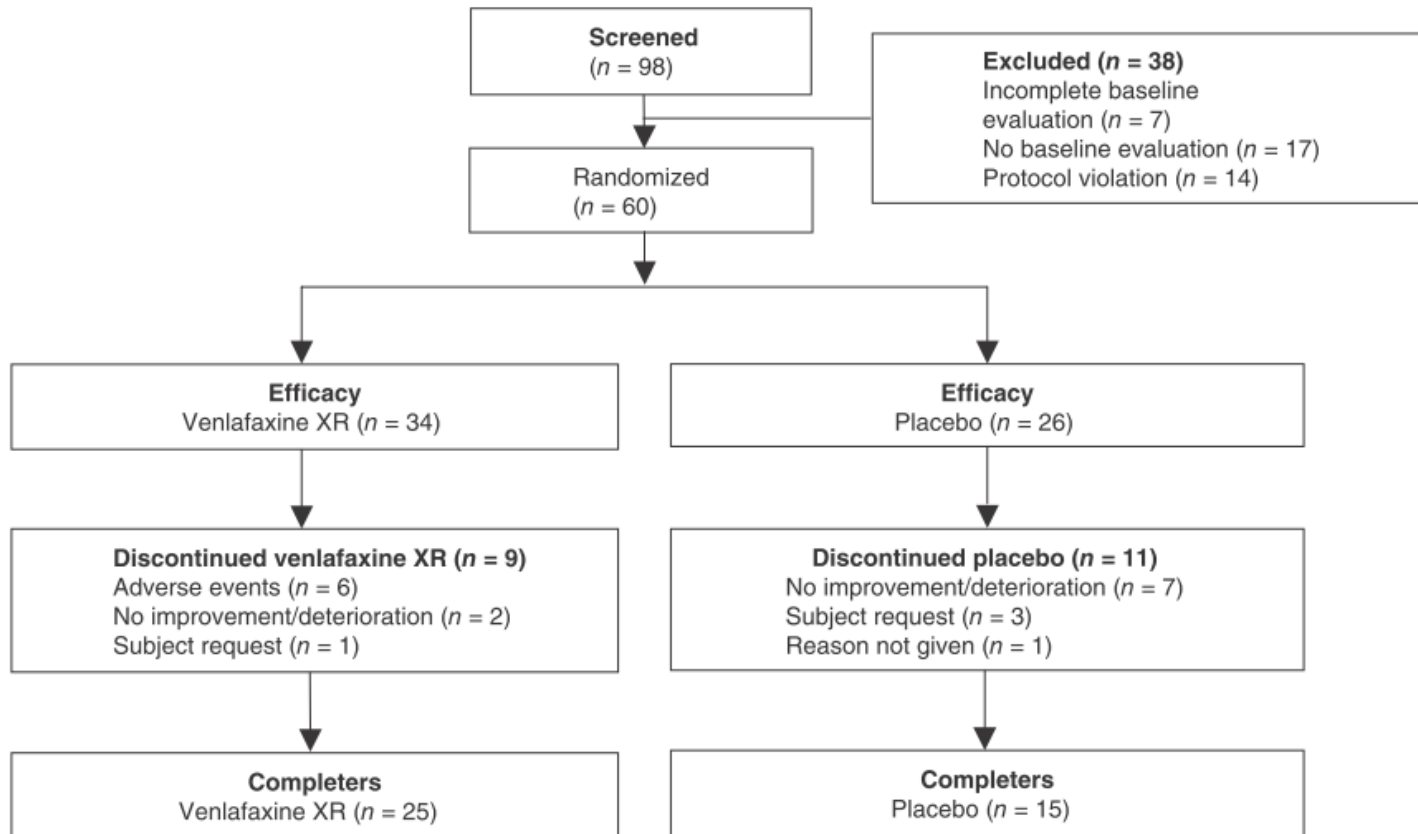
A tota

enrolled and 811 (98.1%) patients complete group and 410 No Mask group (Fig. 1).



Attrition bias:
basso rischio

Esempio 2



Totale:
33%
(20 su 60)

Intervento:
26%
(9 su 34)

Placebo:
42%
(11 su 26)

Attrition bias: alto rischio

Esempio 3

L'informazione nella sezione risultati

A total of 1395 (91.3%) randomized patients completed the doubleblind treatment phase. There were no patterns or trends suggesting any differences in discontinuation rates or the reasons for discontinuation between the treatment groups (Figure 1). (Bays 2004)

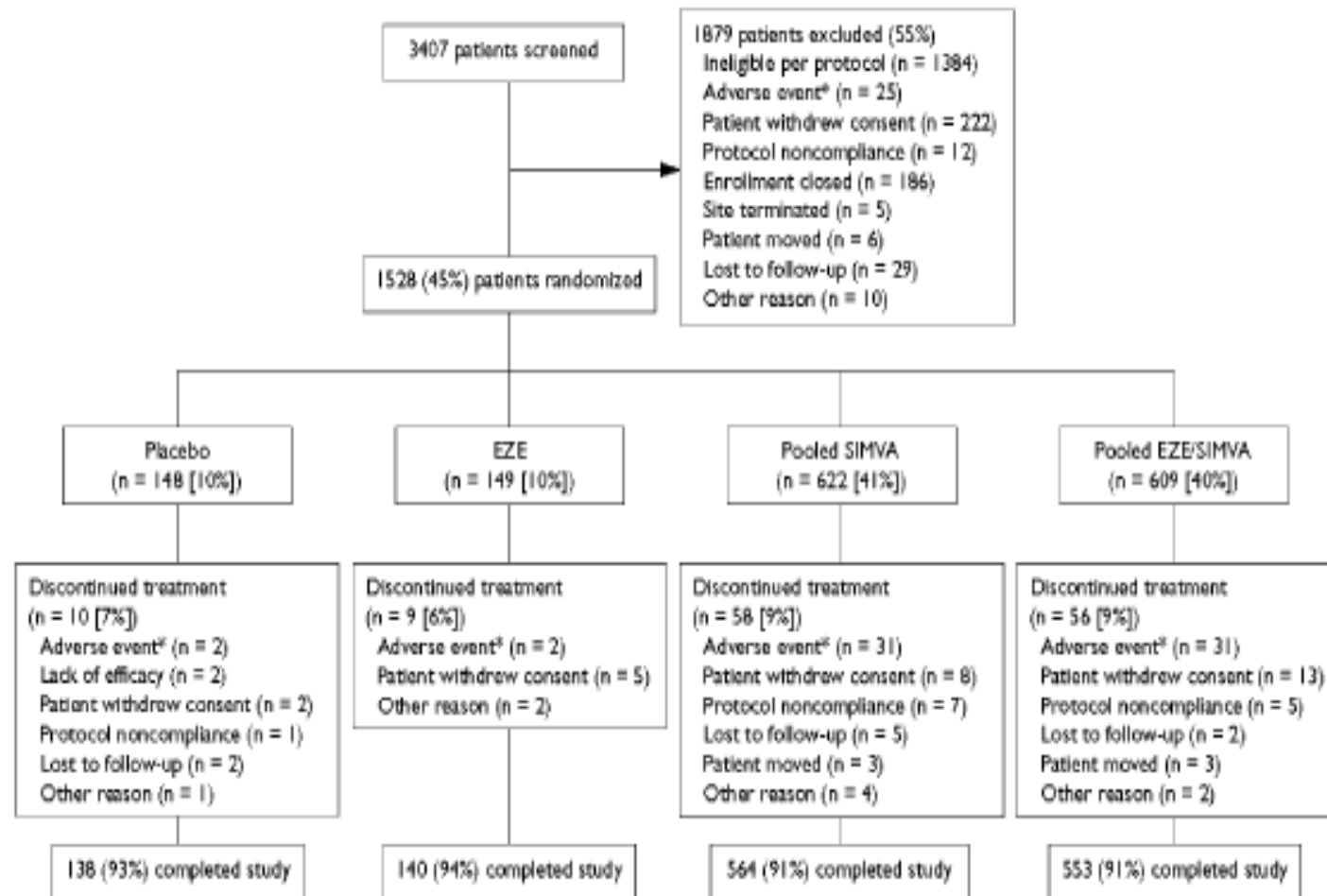


Figure 1. Disposition of patients in the study. Number of patients who were randomized, discontinued prematurely, and completed the study are shown for the placebo, ezetimibe monotherapy (EZE), pooled simvastatin monotherapy (pooled SIMVA), and pooled ezetimibe/simvastatin tablet (pooled EZE/SIMVA) groups. *Number of patients with clinical and laboratory adverse events.

Attrition bias: basso rischio

What is publication bias (1)?

- Definition

“Publication bias refers to the greater likelihood that studies with positive results will be published”

What is publication bias (2)?

- An alternative definition:

Publication bias is the selective or *multiple* publication *or suppression* of trial results so that the scientific record is distorted

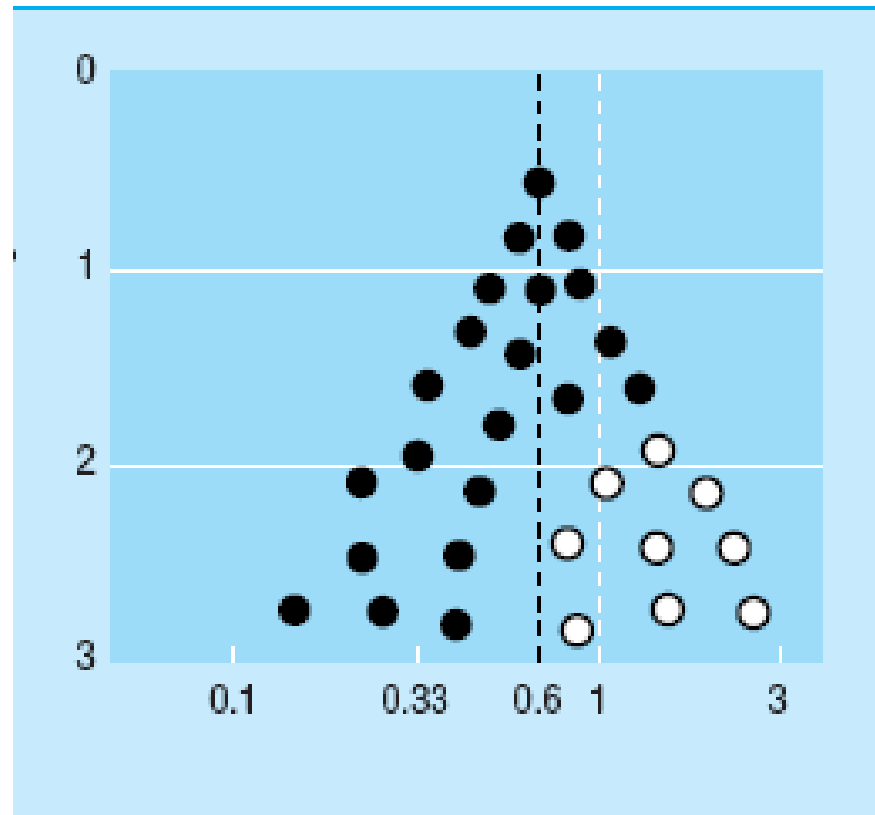
Extension: applied to trial parts - outcomes, subgroups, adverse events **REPORTING BIAS**

The likelihood of finding studies is related to the results of those studies (positive vs negative/detrimental)

Why does it matter?

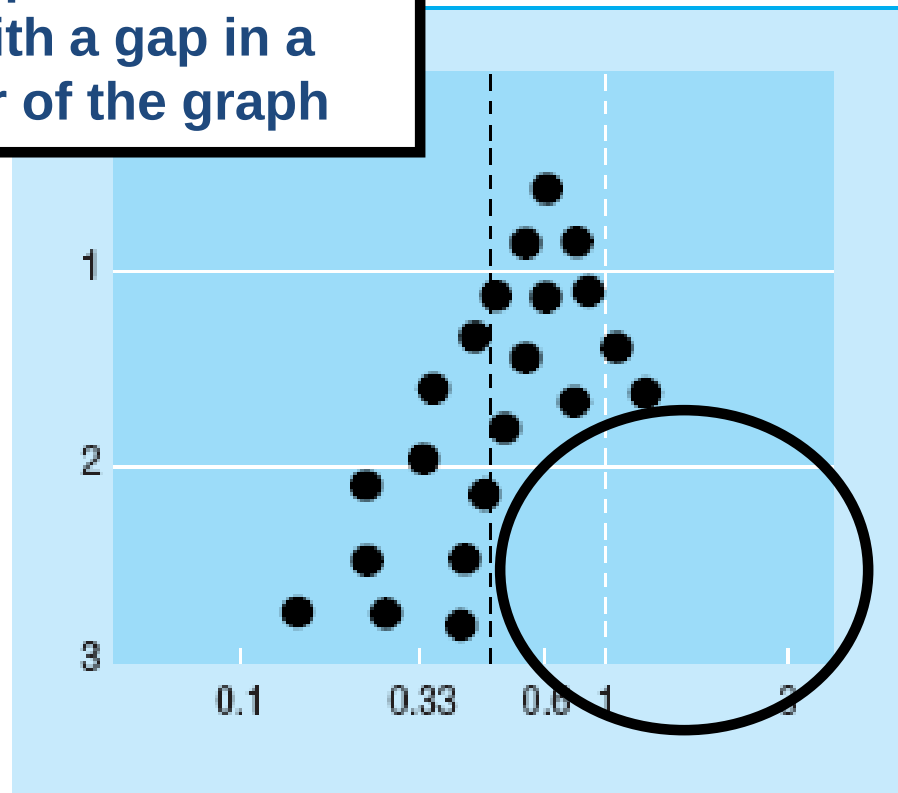
- Distorts the scientific record
 - Hides the “truth”
 - Influences doctors’ decision making
 - Misleads policy makers
 - Causes harm to patients
 - Costly for the health service
 - A form of scientific and research misconduct
-
- TO U: It will matter if the studies you don’t find differ systematically from the ones you have found
 - You might arrive at different answers, or even
THE WRONG ANSWER

Publication of All Trials



Publication Bias

Asymmetrical appearance of the funnel plot with a gap in a bottom corner of the graph



Funnel plots

- A funnel plot is a scatter plot of treatment effect against a measure of study size / precision.
 - Precision in the estimation of the true treatment effect increases as the sample size increases.
 - Small studies scatter more widely at the bottom of the graph
 - In the absence of bias the plot should resemble a symmetrical inverted funnel



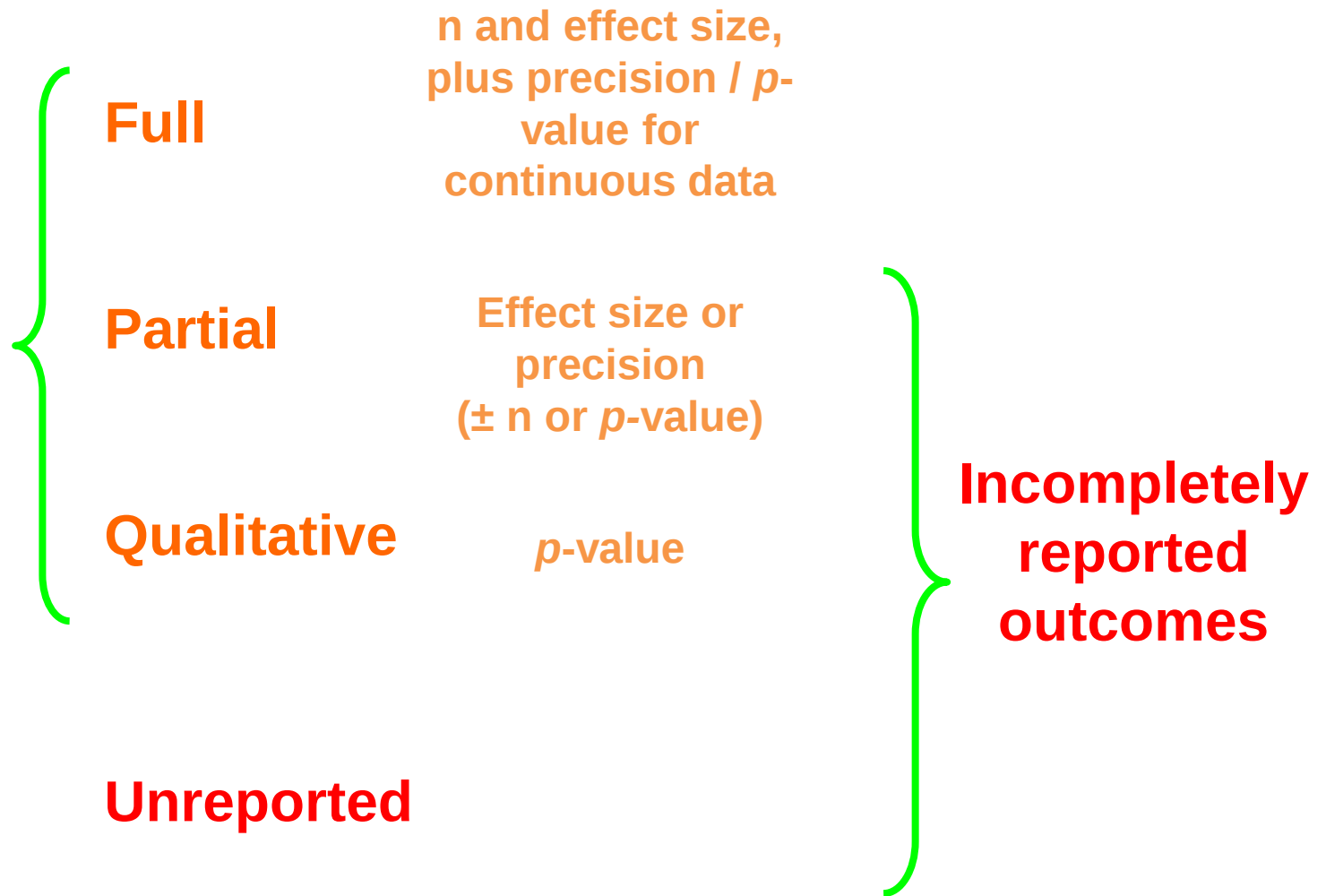
Publication Bias

- **In this situation the effect calculated in a meta-analysis will overestimate the treatment effect**
- **The more pronounced the asymmetry, the more likely it is that the amount of bias will be substantial.**

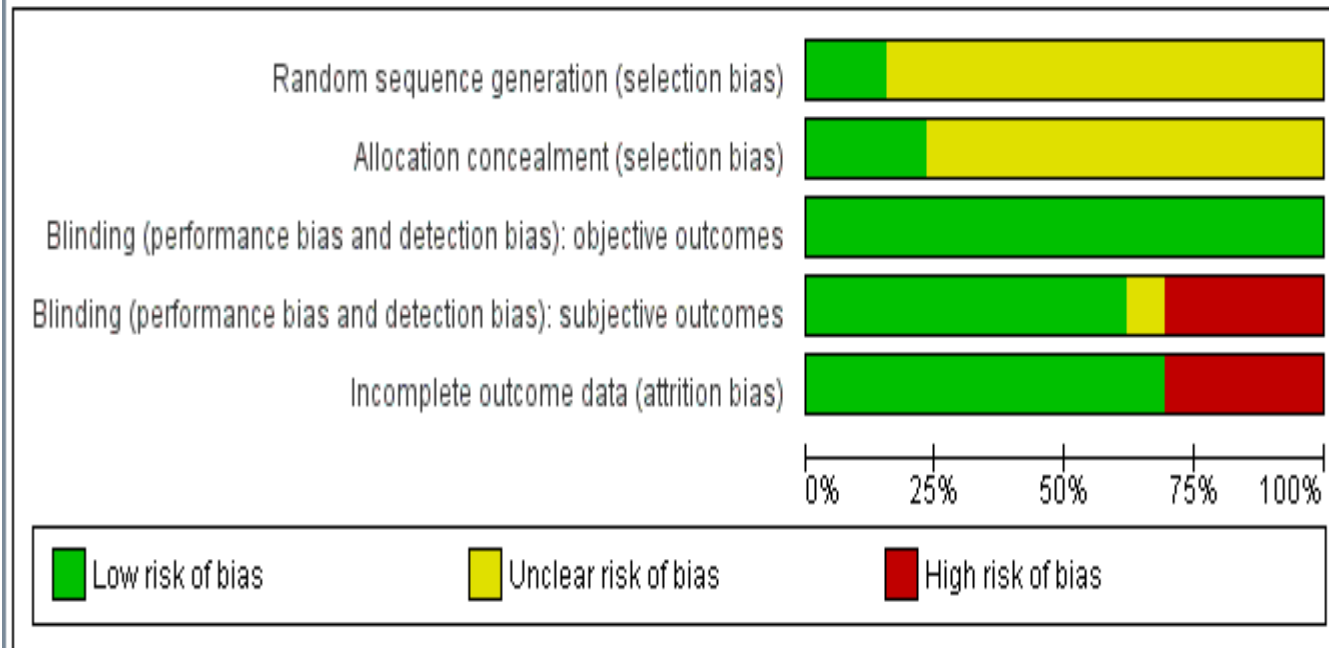
Outcome reporting bias

Reporting bias is selection bias

- Reporting bias is perhaps the greatest source of selection bias
- Originally defined as the publication or non-publication of studies depending on the direction and statistical significance of the results
- Is a complex phenomenon



Summary results of risk of bias



Caption

Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.