

Tirer parti de toute l'information en économie de la santé : Introduction aux outils statistiques bayésiens.

Avancées récentes Les méta-analyses multi-traitements

Séminaire JEM SFES :
Paris, 26 janvier 2012

Sibilia Quilici
sibilia.quilici@gmail.com



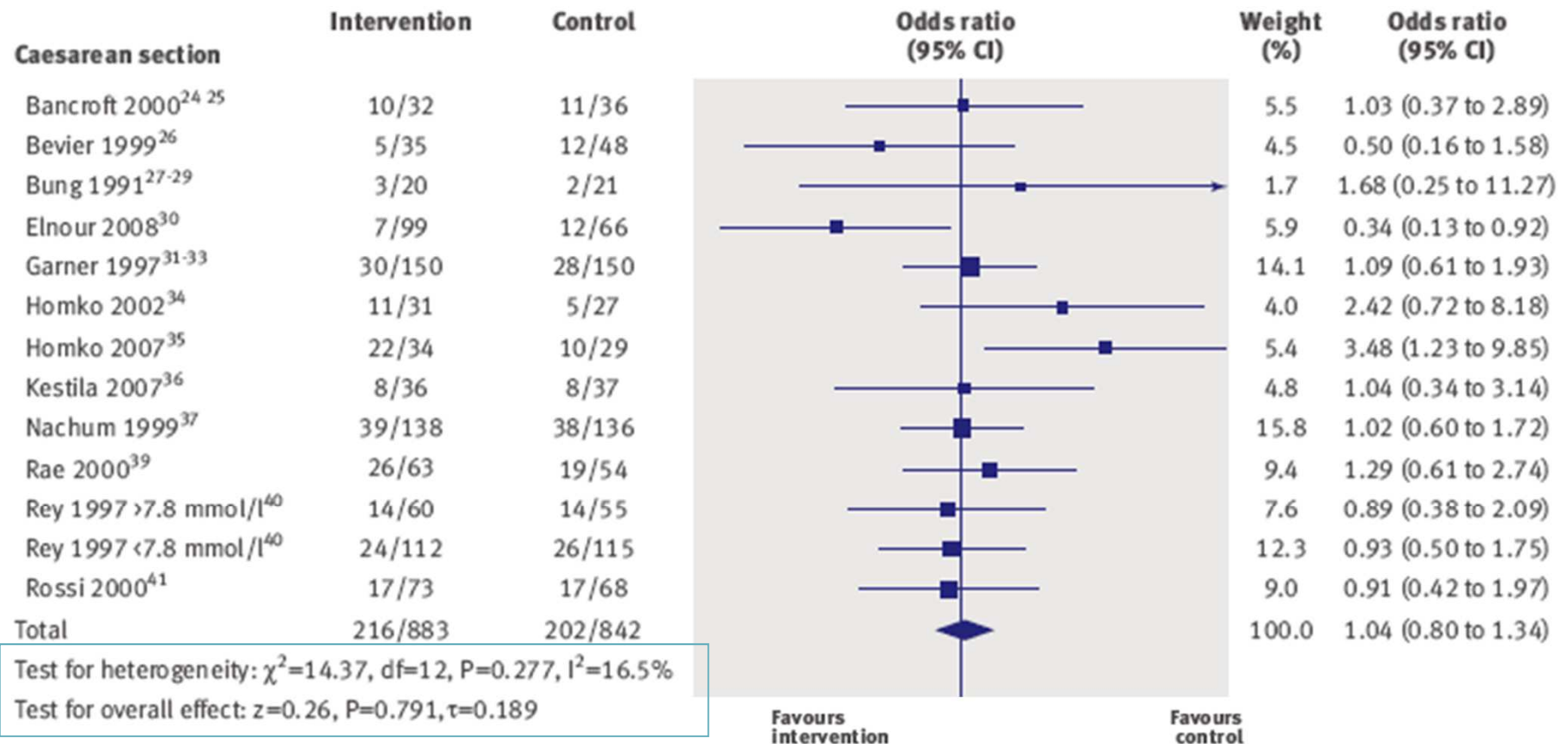
Agenda

- Introduction
- Principes & Hypothèses sous-jacentes
- Approche Bayésienne
- Application
- Discussion

Introduction (1)

De la comparaison directe à la
comparaison indirecte

Méta-analyses en comparaison directe



Propriétés des méta-analyses en comparaison directe

Propriétés

- Optimisation des essais déjà réalisés
- Économie de moyen et de temps
- Gagner en puissance

- Réutilisation des résultats à des fins de modélisation économique

- Outil d'aide à la décision

Gestion hétérogénéité / biais

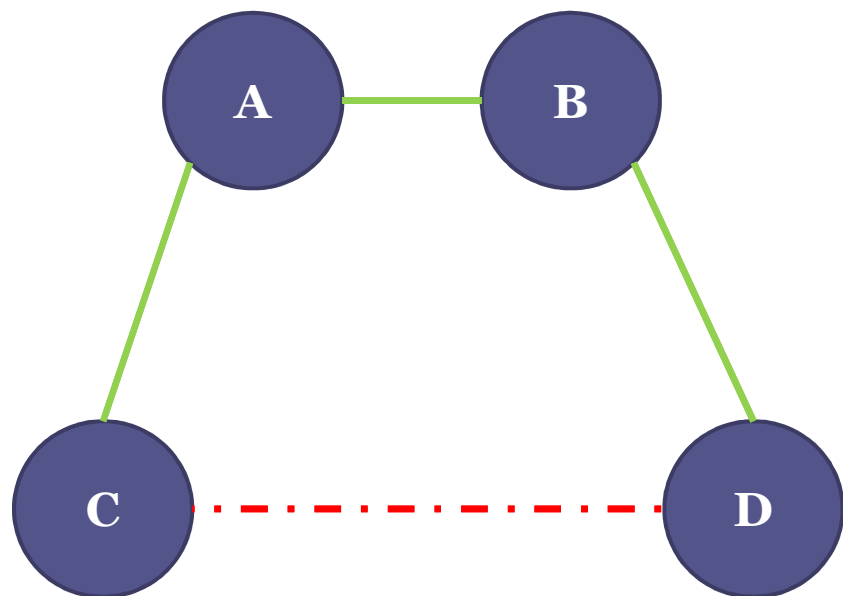
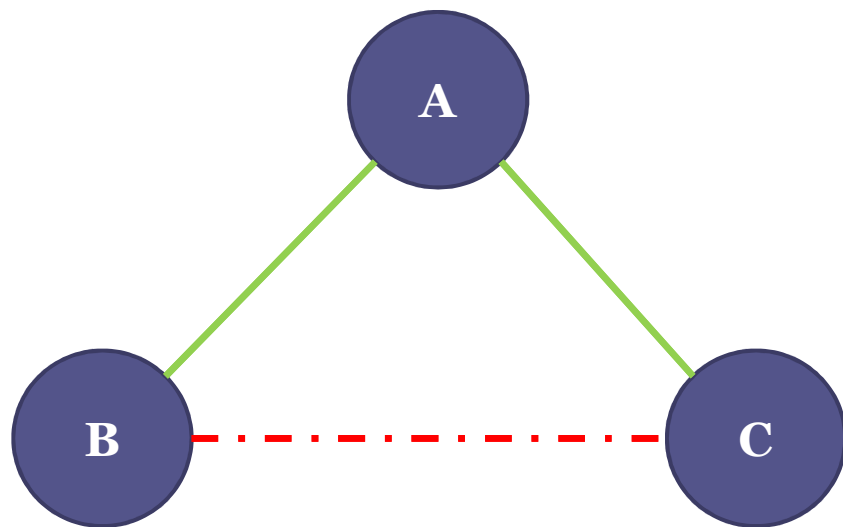
Hétérogénéité

- Plots
- Tests (Q, I^2)
- Effets fixes vs. Effets aléatoires
- Méta-régression
- Révision des critères de sélection
- Analyse de sous-groupe

Biais

- « Funnel plots » + Egger 's test
- Trim & Fill non-parametric method

De la méta-analyse en comparaison directe à la comparaison indirecte



— Comparaison directe
- - - Comparaison indirecte

Propriétés des méta-analyses en comparaison indirectes

Hypothèses

- Homogénéité
- Similitude
 - Clinique
 - Méthodologique
- Indépendance entre les comparaisons par paire

Propriétés

- La randomisation est partiellement maintenue

De la méta-analyse en comparaison directe à la comparaison indirecte à la

Evidence

Essai 1: Drug A vs. placebo
Essai 2: Drug A vs. placebo
Essai 3: Drug B vs. placebo
Essai 4: Drug A vs. placebo
Essai 5: Drug B vs. placebo
Essai 6: Drug B vs. placebo
Essai 7: Drug C vs. placebo
Essai 8: Drug C vs. placebo
-

Comparaison directe

Analyse par paires

Drug A vs. placebo

Drug B vs. placebo

Drug C vs. placebo

Comparison indirecte

Analyse par paire

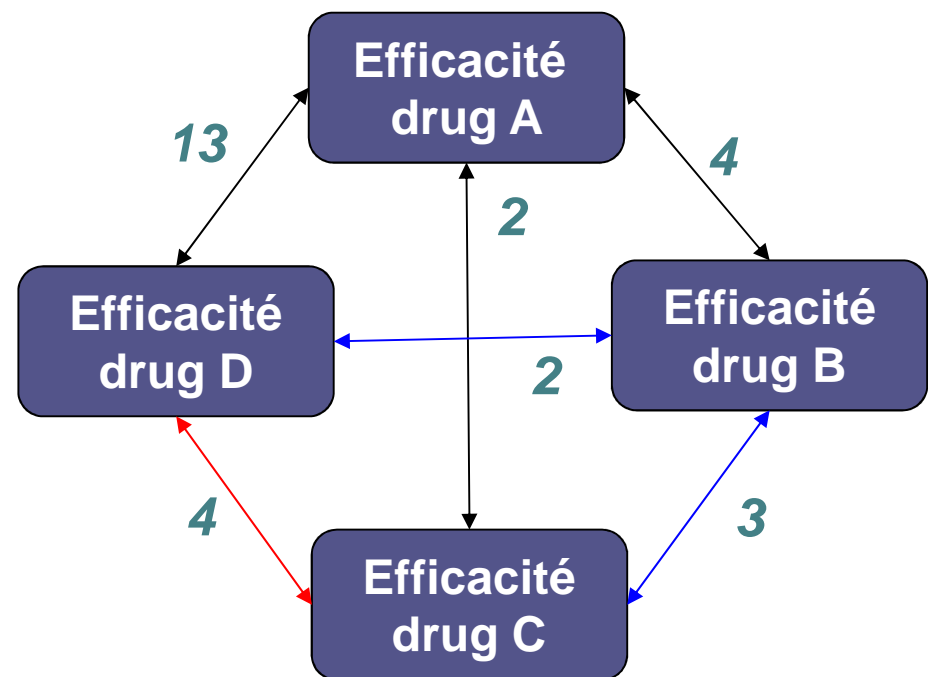
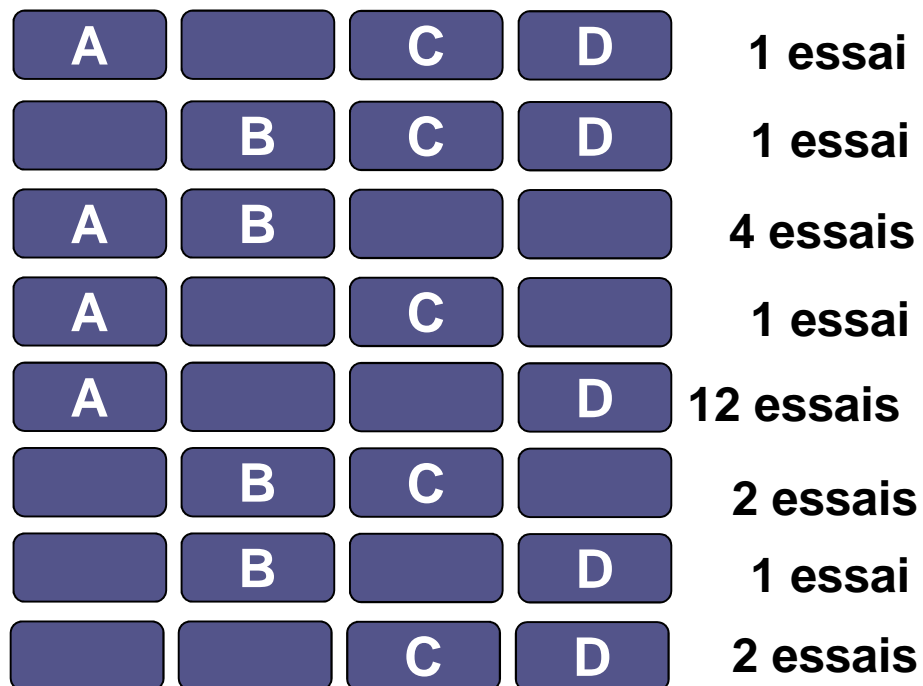
→ Drug A vs. Drug B

→ Drug A vs. Drug C

→ Drug B vs. Drug C

....comparaison multi-traitements

- La comparaison multi-traitements (mixed-treatment comparison) est une généralisation des méta-analyses par paires
 - Multiple traitements =>3 ou plus

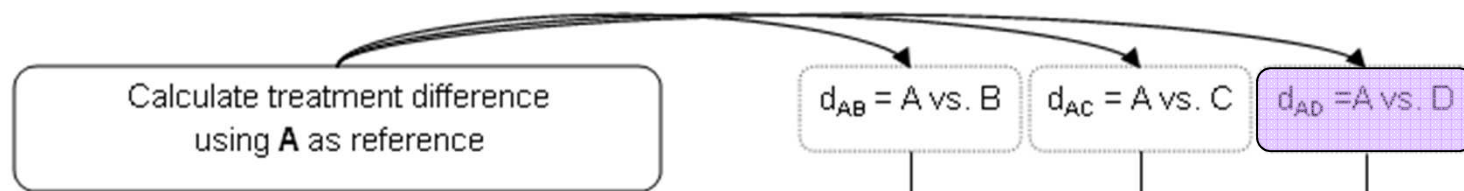


Comparaison multi-traitements

- Quatre traitements A, B, C, D
- Paires disponible: AB, AC, BC, BD, CD
- => 6 log-odds ratio possibles :
 - A vs. B, A vs. C, A vs. D
 - B vs. C, B vs. D
 - C vs. D
- Soit A le traitement de référence: les vrais effets traitement relatifs à A sont:
 - d_{AB} , d_{AC} , d_{AD}
- Les 3 autres paires possibles sont:
 - $d_{BC} = d_{AB} - d_{AC}$
 - $d_{BD} = d_{AB} - d_{AD}$
 - $d_{CD} = d_{AC} - d_{AD}$

4 treatments A B C D
Pairwise available AB, AC, BC, BD, CD
Reference A

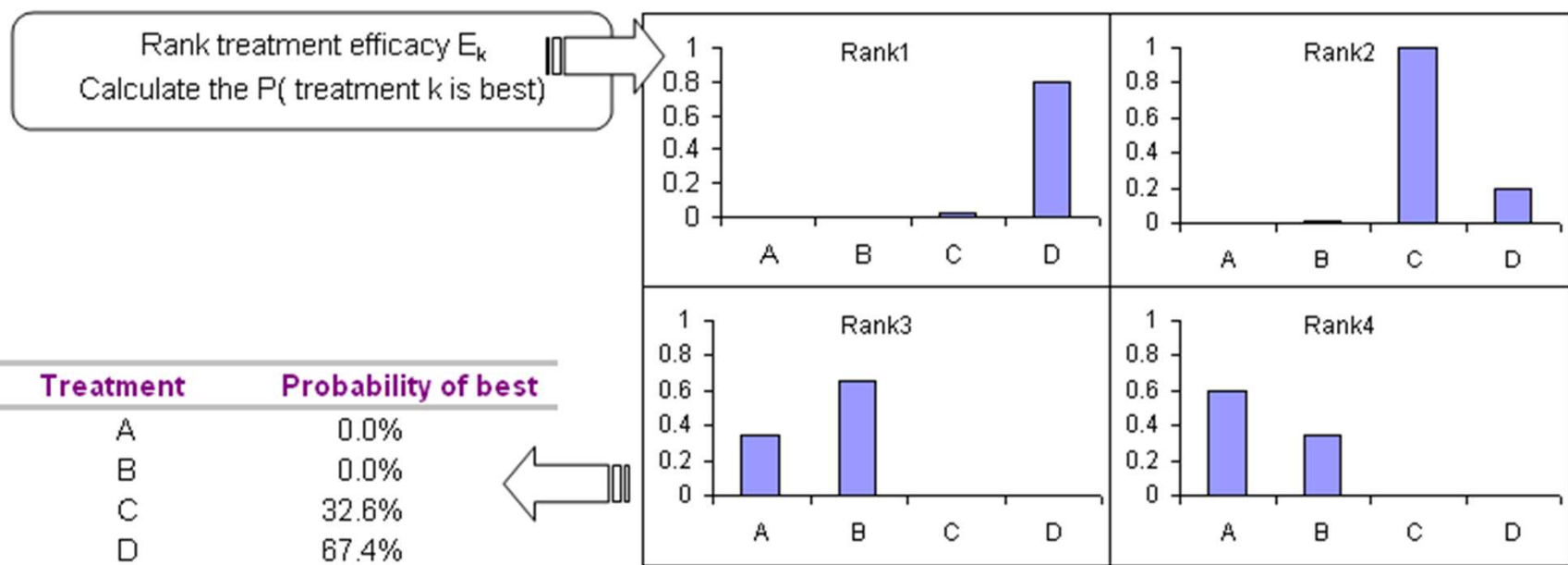
Step 1



Step 2



Step 3



Introduction (2)

Définition des méta-analyses en réseau



Comparaison multi-traitements

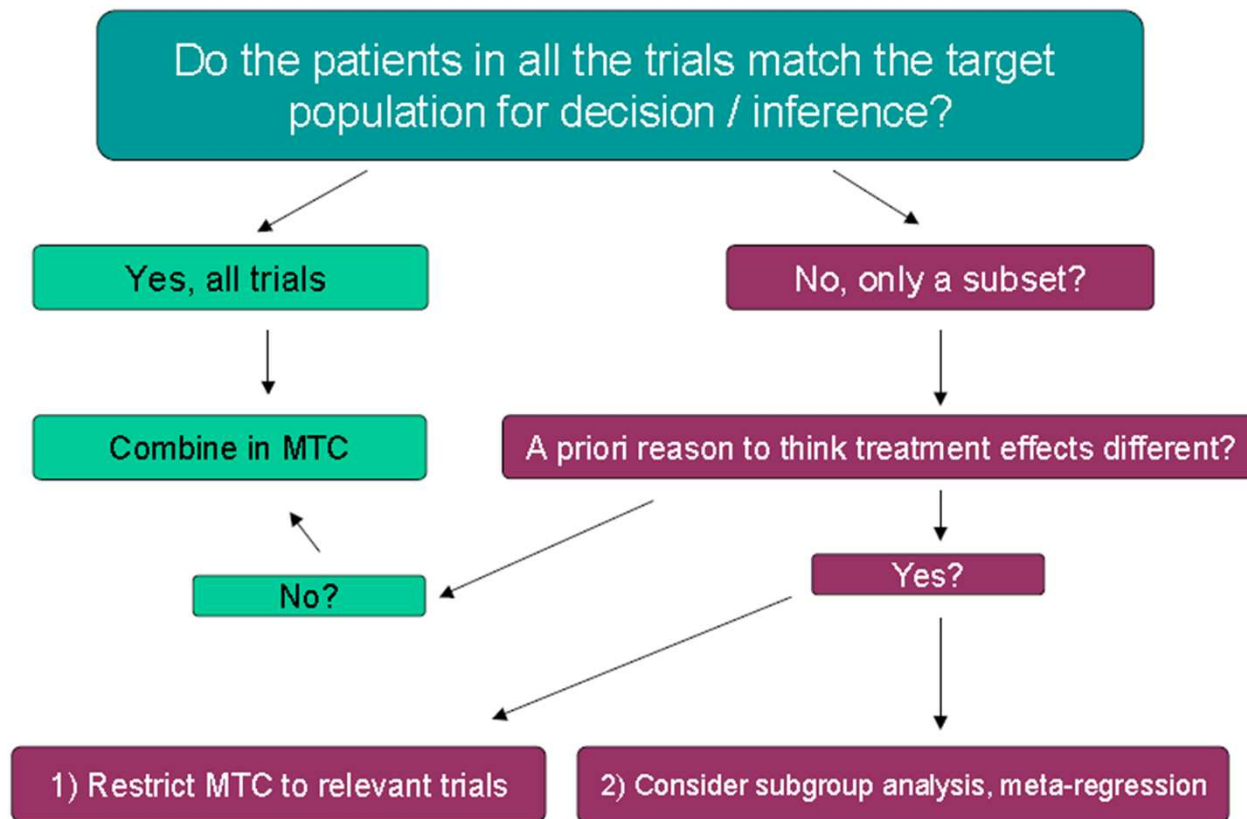
- Objectifs:
 - Comparer simultanément plusieurs options de traitements
 - Faire une seule analyse
 - Déterminer quel traitement a quelle probabilité d'être le meilleur
 - Maintenir la randomisation
- Permet des comparaisons indirectes en absence d'essais cliniques face-face
 - Eviter l'investissement financier dans des études randomisées
 - Gain de temps de l'analyse vs. essai clinique



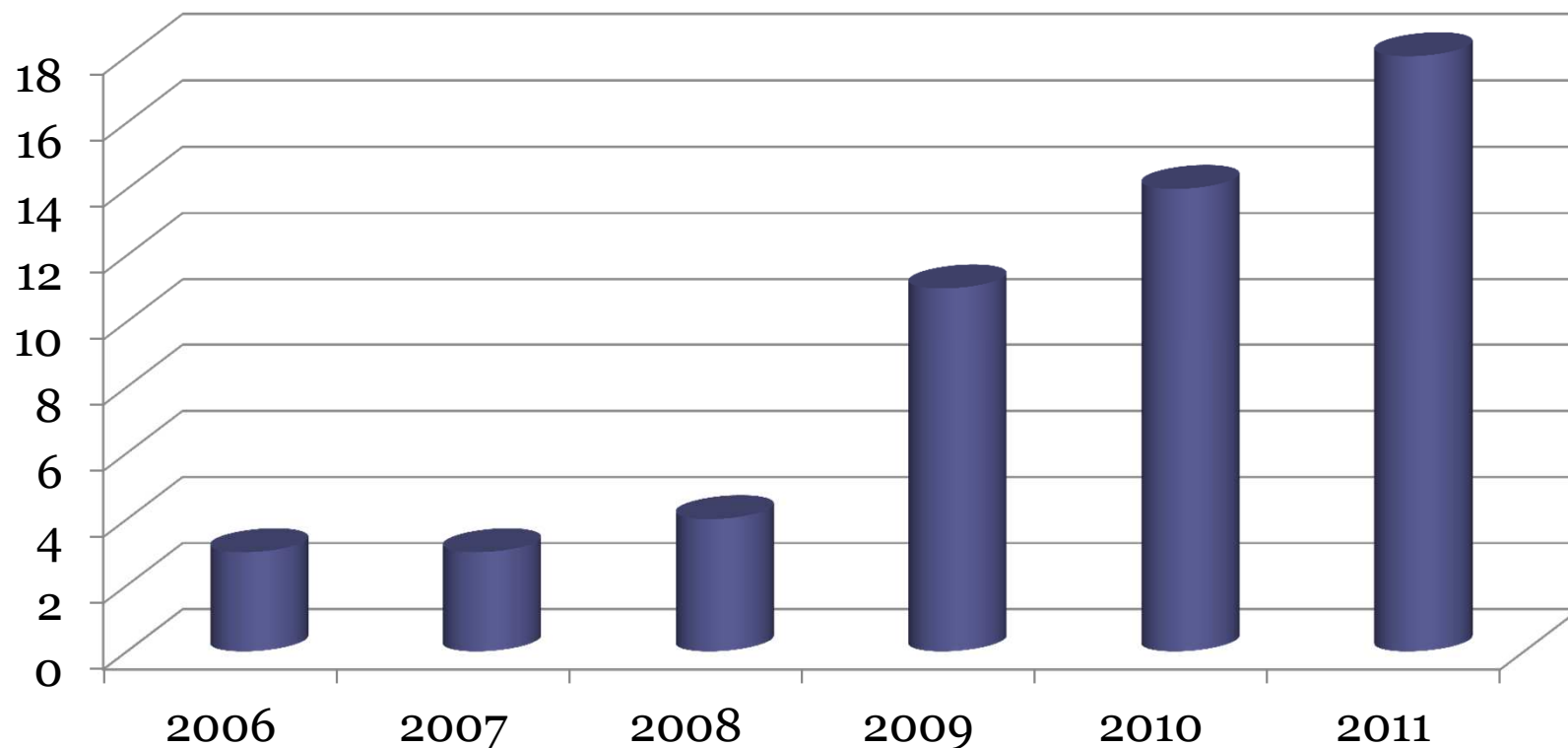
Questions à se poser avant de faire une MTC

- Est-ce que tous les traitements sont inclus?
- Est-ce que les traitements sont « discrets »?
- Est-ce que tous les essais pertinents sont inclus?
- Est-ce que le réseau est connecté?
- **Est-il approprié de combiner toute l'information disponible en MTC?**
- **Est-ce que les preuves sont cohérentes?**

Questions à valider



Méta-analyses multi-traitements, en réseau,, +30% sur les 2 dernières années

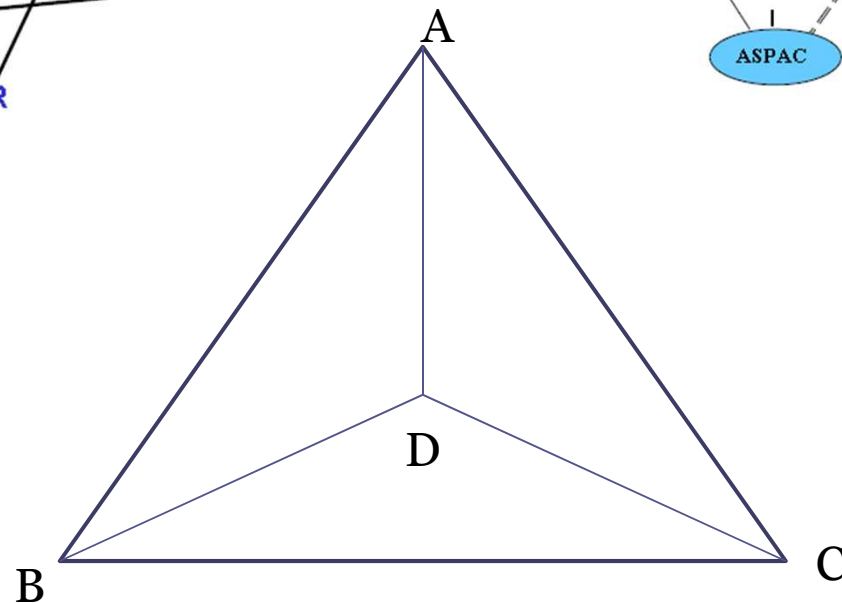
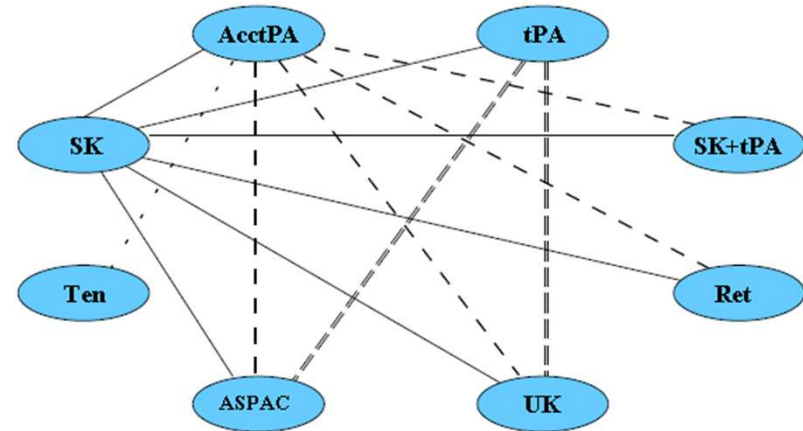
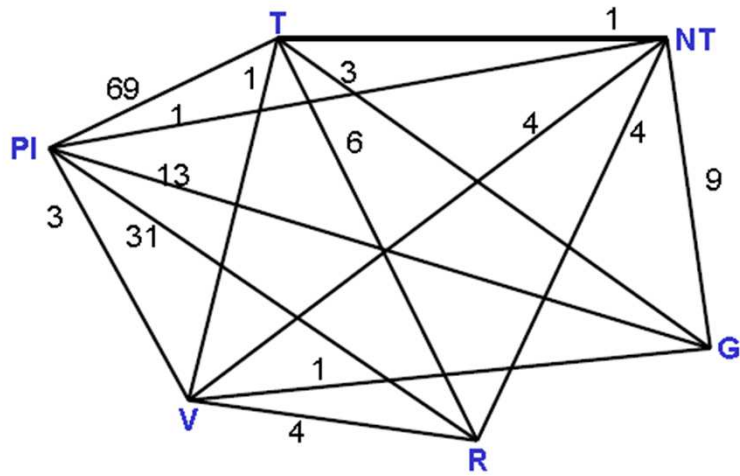


Source: www.pubmed.com (Janvier 2012 – search: mixed treatment comparison méta-analysis)

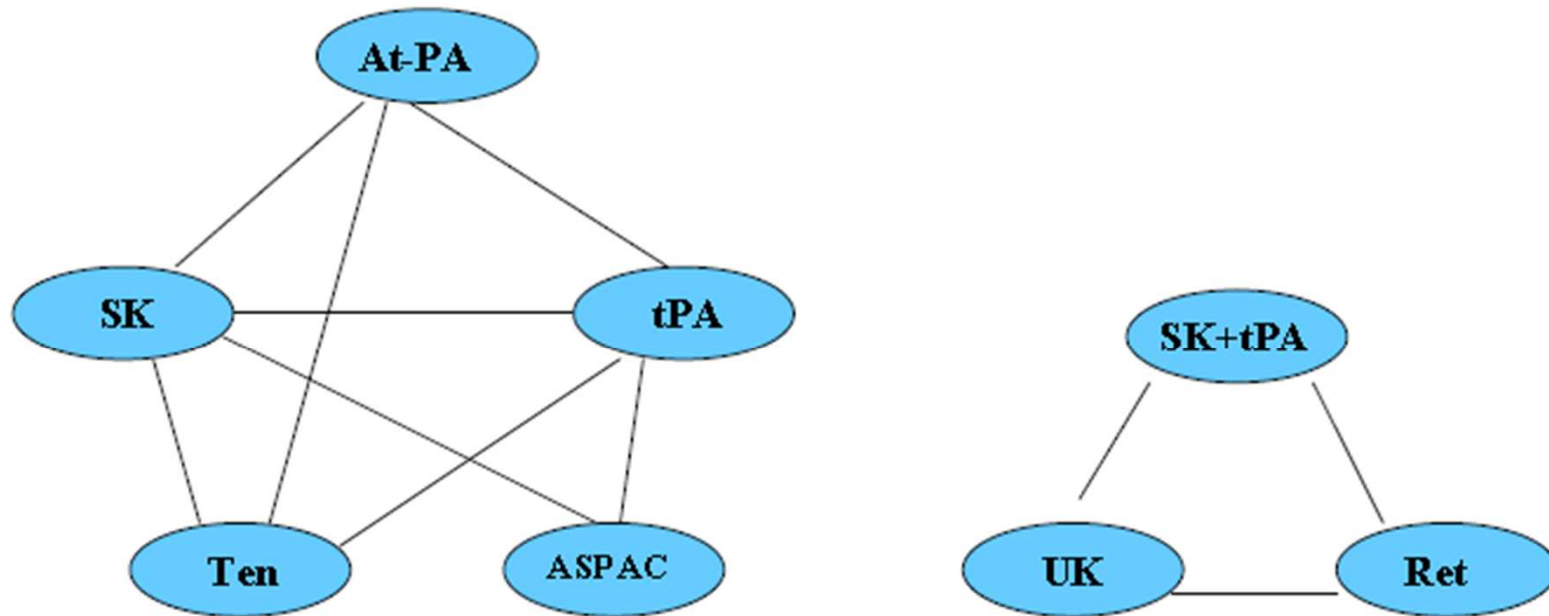
Méta-analyses en réseaux

Les principes

Exemples de réseaux connectés



Exemple hypothétique d'un réseau déconnecté



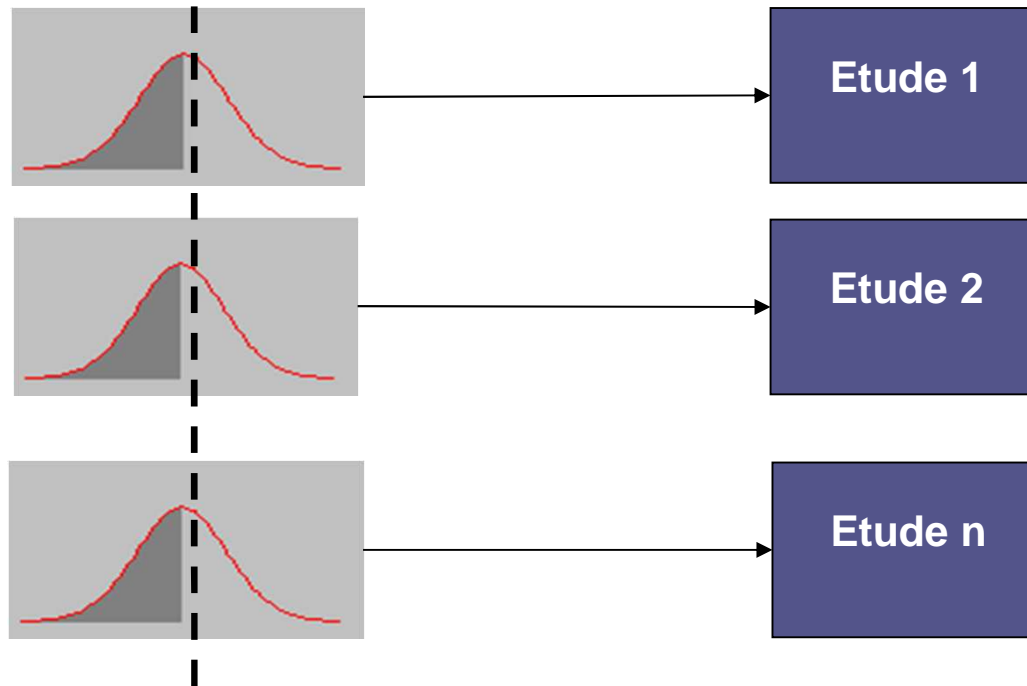
Méta-analyses en réseaux

Hypothèses sous-jacentes

Hétérogénéité: modèle à effets fixes
vs effets aléatoires

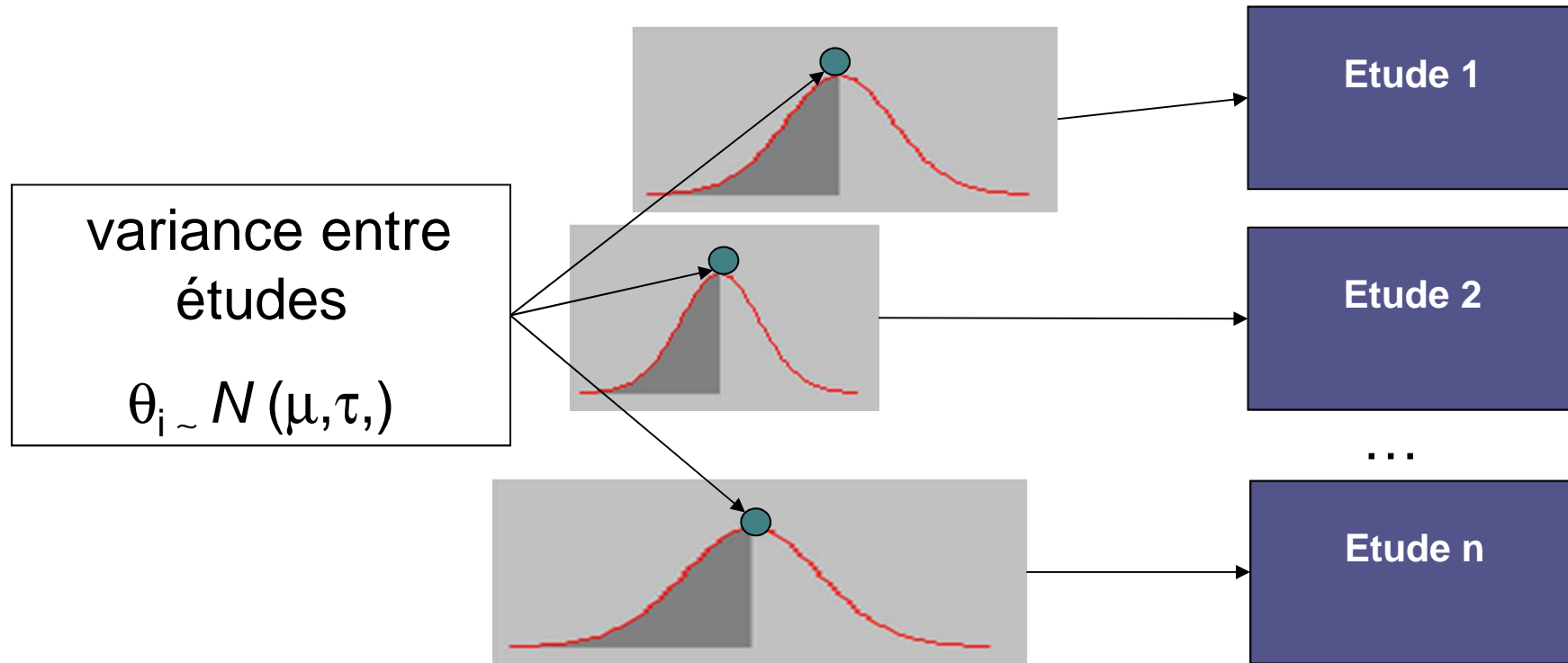
Evaluation de la **cohérence des
preuves**

Modèle à effets fixes: Effet traitement supposé identique dans chaque étude



Hypothèse: Le vrai effet traitement est supposé le même pour toutes les études: $\hat{\theta}_i \sim N(\theta, \xi^2)$

Modèle à effets aléatoires



Hypothèse: Le vrai effet de chaque étude: θ_i est supposé échantillonné à partir d'une loi Normale

$$\hat{\theta}_i \sim N(\theta_i, \xi^2) = N(\theta_i, \xi^2 + \tau^2)$$

Validation de l'hypothèse de cohérence des preuves

- MTC = combinaison de preuve directes (A vs. B) et indirects: A vs. C, B vs. C => A vs. B
- Cohérence: $d_{BC} = d_{AB} - d_{AC} + \varphi_{ABC}$
 $\varphi \sim N(0, \xi^2_{\varphi})$
- Plusieurs méthodes « back-calculation », « node-splitting », ...

Modèle de régression

- Hypothèses:
 - Traitement: k
 - Etude: j
 - Résultats: Les effets doivent être additifs
 - Données binomiales:
 - Difference des occurrences des événements
 - Vraisemblance: $\mathbf{r}_{j,k} \sim \mathbf{Binomial}(\mathbf{p}_{j,k}, \mathbf{n}_{j,k})$

- Modèle:

$$\text{Logit}(p_{j,k}) \begin{cases} \mu_{j,b} \\ \mu_{j,b} + d_{\partial k} = \mu_{j,b} + d_{A_k} - d_{A_b} \end{cases}$$

Effet étude

Effet traitement

$b = A, B, C; \text{ if } k = b$
 $\text{if } k \text{ after } b$

- Modèle transposable sur tous types de données (continues, binaires, de survie, etc....)

Modèle à effets-fixes vs. Effets aléatoires

- Effet traitement = variable continue $\theta_{jk} = \begin{cases} \mu_{jb} & k = b; & b = A, B, C, \dots \\ \mu_{jb} + \delta_{jbk} & k > b; & b = A, B, C, \dots \end{cases}$

- Effet traitement = variable discrète $r_{jk} \sim \text{Bin}(p_{jk}, n_{jk})$
 $\theta_{jk} = \text{logit}(p_{jk})$

- Soit A le traitement de référence pour la MTC $\begin{cases} d_{BC} = d_{AC} - d_{AB} \\ d_{BD} = d_{AD} - d_{AB} \\ d_{CD} = d_{AD} - d_{AC} \\ \dots \end{cases}$

- Modèle à effets fixes: $\sigma_{bk}^2 = 0$
- Modèle à effets aléatoires: $\sigma_{bk}^2 = \sigma^2$ $\delta_{jbk} \sim N(d_{bk}, \sigma_{bk}^2)$



Variantes des modèles

- Modèles à effets fixes
 - Variance intra-étude
- Modèles à effets aléatoire
 - Variance intra & inter-étude
- Méta-régression
 - Intégration de co-variables

Méta-analyses en réseaux

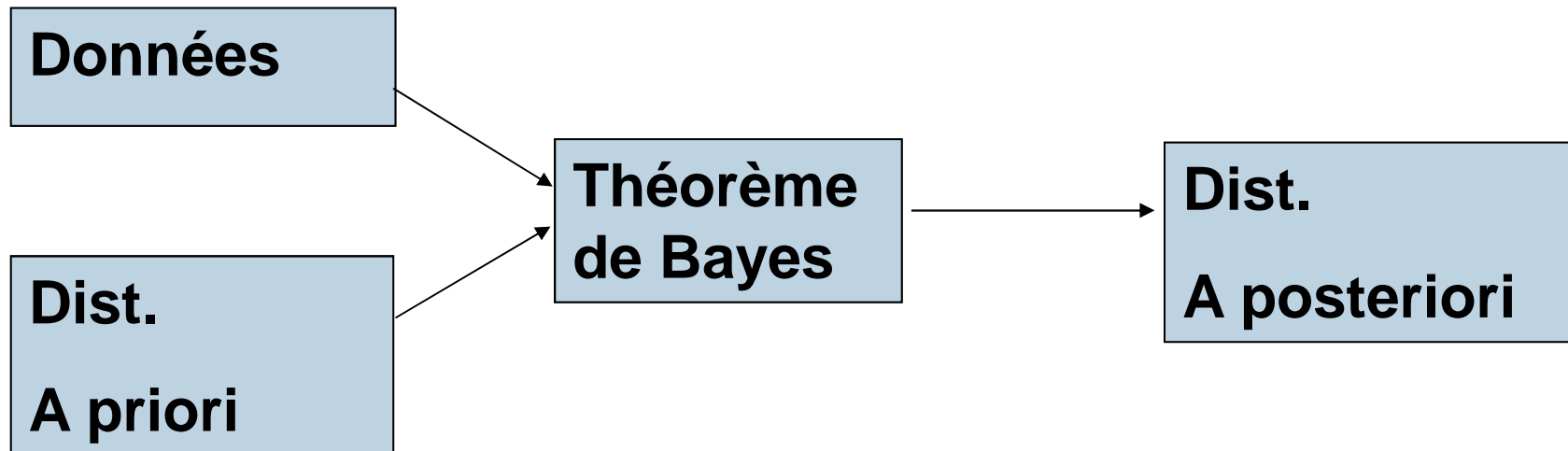
Approche Bayésienne

Approche Fréquentiste vs. Bayésienne

- La notion de “fréquentiste” fait référence aux méthodes statistiques traditionnelles.
 - Comparaisons directes et indirectes
 - Dans les modèles MTC et méta-régression, les estimations et l’inférence statistique sont établit à partir du maximum de vraisemblance
 - La méthode bayésienne combine
 - la vraisemblance : probabilité que les données sont une fonction des paramètres
 - la distribution de probabilité a priori: opinion a priori des valeurs possibles de ces paramètres
- Pour obtenir une distribution de probabilité des paramètres à posteriori
=> permet de faire des prédictions

Analyse bayésienne - concept général

- Théorème de Bayes
- $P(A|B) = P(A \cap B) / P(B)$
 $= P(B|A)(P(A) / P(B))$



$$P(\theta | Data) \propto P(\theta)P(Data | \theta)$$

Analyse bayésienne - concept général

$$P(\theta | Data) \propto P(\theta) P(Data | \theta)$$

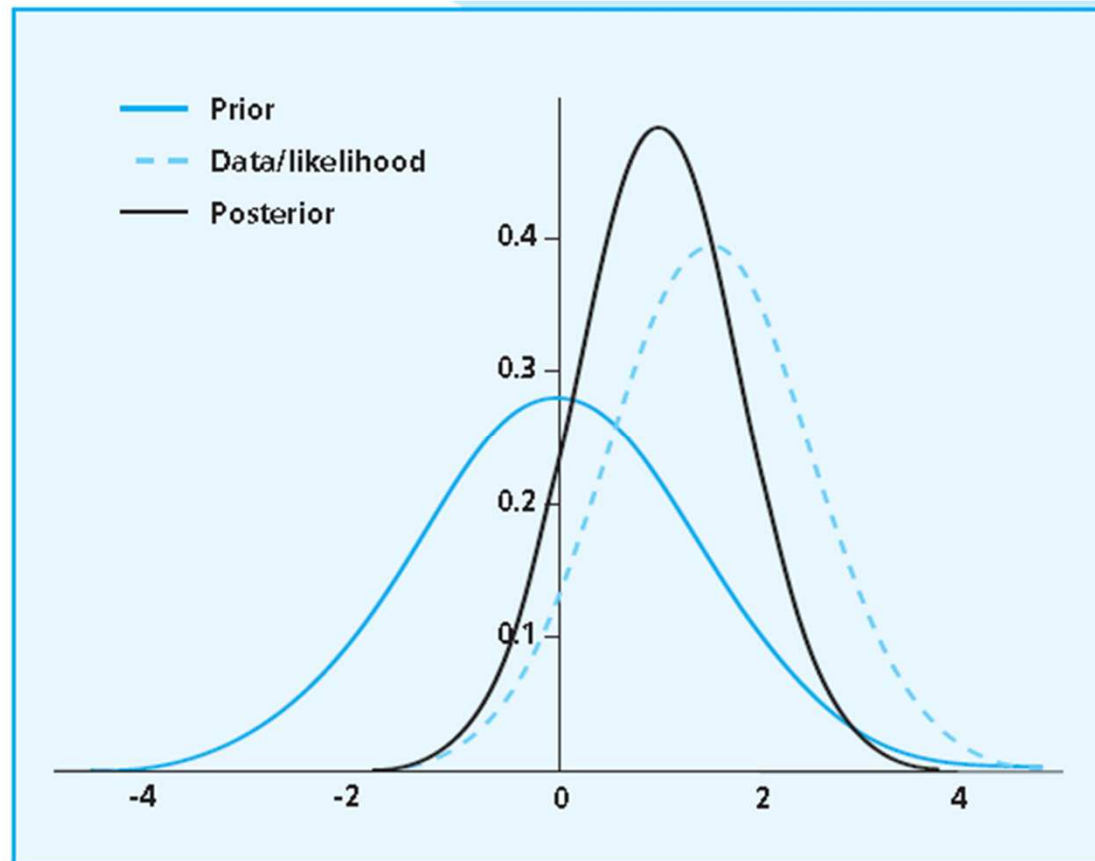
Fonction de densité
a posteriori

Fonction de densité a
priori

Fonction de
Vraisemblance

- Environnement bayésien
 - Nécessité de spécifier les distributions à priori
 - Modèle à effets aléatoires => distribution a priori pour la variance entre études
 - Tous les paramètres inconnus sont considérés comme aléatoires

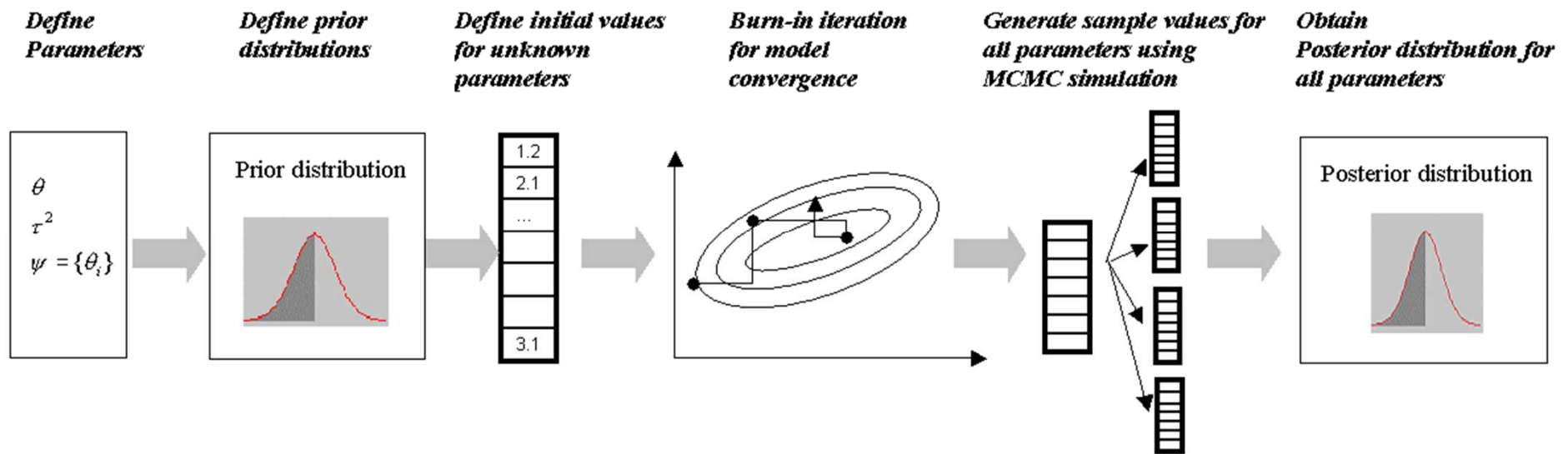
Analyse bayésienne - concept général



Les probabilités a priori permettent d'incorporer différentes sources d'incertitudes

- Dépend de la connaissance des données que l'analyste / l'expert a
- Distribution non-informative ou vague: $\beta \sim N(0, 10^6)$.
 - Aucune croyance a priori quant à l'efficacité des traitements comparés
 - Approche similaire à l'approche classique fréquentiste
 - Similitude entre distribution a posteriori et les données
 - Impact négligeable sur les résultats
- Distribution a priori Sceptique: $\beta \sim N(0, \sigma_{scep}^2)$
 - Croyance a priori que les traitements comparés ont peu de chance d'être différents
 - $\beta \sim N(0, 0,005)$
- Distribution Informative: $\beta \sim N(2.09, 0.30)$.
 - Croyance a priori que le traitement comparé est hautement effectif
 - Utilise des informations extérieures aux données
 - Le choix de la distribution a priori impacte les résultats

Obtention des distributions a posteriori: Simulations MCMC



MCMC: Markov chain Monte Carlo

Utilisation de l'approche bayésienne

- Les méthodes bayésiennes sont utilisées de plus en plus souvent dans le cadre de la santé
- Conséquence de:
 - L'avancée technologique des programmations des méthodes de calculs et de l'informatique
 - Facilement interprétable
- Avantage
 - Evite les difficultés rencontrées avec les méthodes fréquentistes
 - Permet d'ordonner les traitements sur la base du niveau comparatif d'efficacité
- Logiciel:
 - WinBUGS - Gratuit
 - <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs>

Validation du modèle

Fréquentiste: Critère AIC

- Akaike Information Criterion
- Evaluate la bonne adéquation du modèle
- Permet de comparer les modèles
- **AIC = $-2 L(\theta) + 2k$**
 - Plus petit AIC => meilleur est le modèle

Bayésien: Critère DIC

- Deviance Information Criteria
- **Deviance résiduelle (D_{res}):** Evaluate la bonne adéquation du modèle
- **DIC:** permet de comparer les modèles
- **DIC = $\bar{D}_{res} + k$**
 - $\bar{D}_{res} = -2L(\theta) =>$ Plus petit

Validité du modèle

- Adéquation du modèle / cohérence
 - Deviance résiduelle (= nombre de données)
 - DIC (Deviance Information Criterion) => Plus petit DIC
 - Contribution des données à la Déviance
 - Cohérence entre données observées / données prédites
- Sensibilité des distributions a priori
 - Modèles à effet aléatoire : variance inter-étude/sd/precision est faiblement estimée si peu d'observations
=> importance des distribution a priori pour la variance inter-étude
 - Pas aussi important en MTC que pour les comparaisons par paires
 - Au niveau de l'écart type:
 - Distribution uniforme
 - Distribution semi-normal

Codes WinBUGS : Modèle à effets fixes

Model{

```
# treatment arm N
# trial M
# treatment k (4 treatments)
# study S[i]
# treatment t[i]
# baseline treatment b[i]
```

#Model

```
for (i in 1: N) {
  r[i] ~ dbin(p[i], n[i])
  logit(p[i]) <- mu[s[i]] + d[t[i]] - d[b[i]]
}
```

#Deviance residuals for data i

```
rhat[i] <- p[i] * n[i]
dev[i] <- 2 * (r[i] * (log(r[i]) - log(rhat[i]))
  + (n[i] - r[i]) * (log(n[i] - r[i]) - log(n[i] - rhat[i])))
}
sumdev <- sum(dev[])
```

#Priors for M trial baselines

```
for (j in 1: M) { mu[j] ~ dnorm(0,0.00001)}
```

#Priors for basic parameters (d[1] = dAA = 0)

```
d[1] <- 0
for (k in 2:4) {d[k] ~ dnorm(0,0.00001)}
```

Absolute treatment effects

#(log odds on treatment reference)

n trials based on treatment reference

```
for (i in 1: N) { mu1[i] <- mu[s[i]] * equals(t[i], 1) }
```

```
Mean <- sum(mu1[])/n
```

Calculate treatment effects , T[k], on natural scale

```
for (k in 1: 4){ logit(T[k]) <- mean + d[k] }
```

Ranking and probability treatment k is best

```
for (k in 1:4) {
  rk[k] <- 5 - rank(T[],k)
  best[k] <- equals(rk[k], 1)
}
```

All pairwise LOR and OR

```
for (c in 1 : 3){
  for (k in (c+1):k){
    lor[c,k] <- d[k] - d[c]
    log(OR[c,k]) <- lor[c,k]
  }
}
```

```
}
```

Codes WinBUGS : Modèle à effets aléatoires

```
Model{
  for (i in 1: N) {
    r[i] ~ dbin(p[i], n[i])
    logit(p[i]) <- mu[s[i]] + delta[i]*[1-equals(t[i],b[i])]

    delta[i] ~ dnorm(md[i], prec)
    md[i]<-d[t[i]] - d[b[i]]
  }
  #Priors for M trial baselines
  for (j in 1: M) {
    mu[j] ~ N(0,0.00001)
  }
  #Priors for basic parameters (d[1] = dAA = 0)
  d[1]<-0
  for (k in 2:4) {
    d[k] ~ N(0,0.00001)
  }
  #Vague priors for between-study sd
  sd ~ dunif(0,2)
  prec <- 1/(sd*sd)
}
```

vs. FE model

```
#Model
for (i in 1: N) {
  r[i] ~ dbin(p[i], n[i])
  logit(p[i]) <- mu[s[i]] + d[t[i]] - d[b[i]]
}
```

Méta-analyses en réseaux

Applications

Utilisation WinBugs

Lecture Programme et Résultats



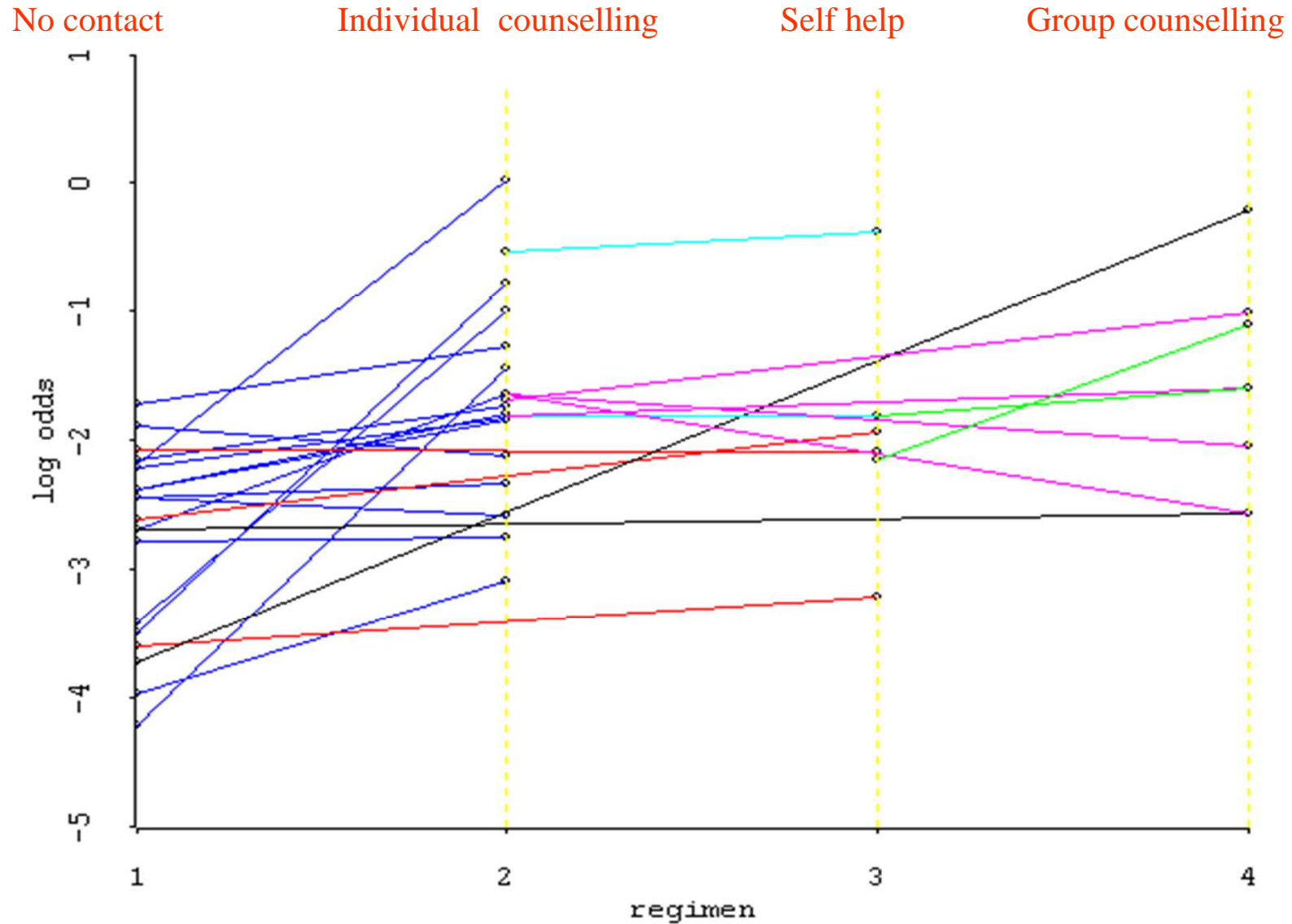
Example: Smoking Cessation (Hasselblad, 1998)

- 24 essais, 4 traitements, and 50 points de données (2 essais 3-bras, les autres 2-bras)
- Traitement:
 - A: No Contact
 - B: Self-Help
 - C: Individual Counselling
 - D: Group Counselling

Smoking Cessation Structure Données

A	C	D	1 essai	
	B	C	D	1 essai
A	B		2 essai	
A		C	15 essai	
A			D	1 essai
	B	C	1 essai	
	B		D	1 essai
		C	D	2 essai

Mixed Comparisons: Smoking-cessation Data



Les données

s[]	t[]	r[]	n[]	b[]
1	1	79	702	1
1	2	77	694	1
2	1	18	671	1
2	2	21	535	1
3	1	8	116	1
3	2	19	149	1
.
.
20	2	20	49	2
20	3	16	43	2
.
24	4	3	26	3
END				

s[] study number

t[] treatment

r[] numerator

n[] denominator

b[] trial 'baseline' treatment

NB : $b[] \leq t[]$.

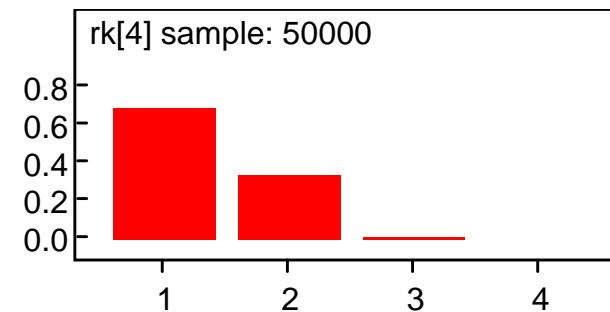
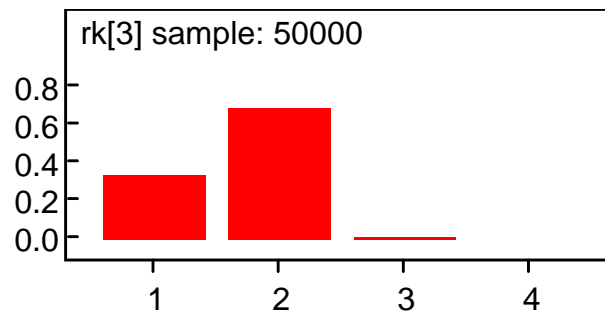
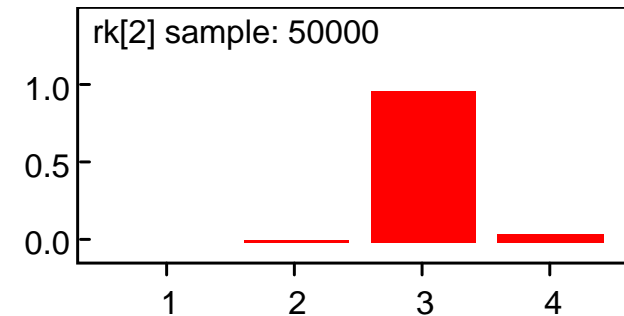
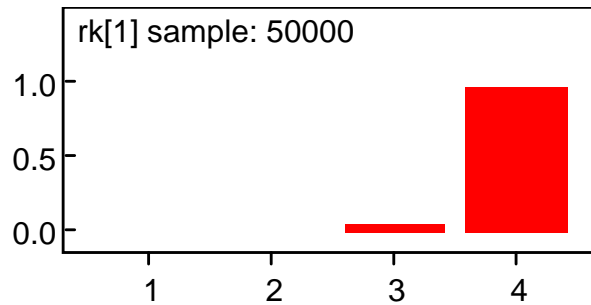
Résultats, modèle à effets fixes

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
T[1]	0.07482	0.004164	3.717E-5	0.06689	0.07476	0.08317	10001	50000
T[2]	0.0926	0.01049	8.775E-5	0.07357	0.0921	0.1145	10001	50000
T[3]	0.1481	0.006912	3.667E-5	0.1349	0.148	0.1619	10001	50000
T[4]	0.1593	0.02254	1.811E-4	0.1189	0.1581	0.2065	10001	50000
d[2]	0.2279	0.1262	0.001155	-0.01972	0.2281	0.4756	10001	50000
d[3]	0.766	0.05778	6.511E-4	0.6529	0.7656	0.8792	10001	50000
d[4]	0.8436	0.1767	0.001594	0.4999	0.8445	1.189	10001	50000

Résultats, modèle à effets aléatoires

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
Pairwise Log Odds Ratios								
lor[1,2]	0.2279	0.1262	0.001155	-0.01972	0.2281	0.4756	10001	50000
lor[1,3]	0.766	0.05778	6.511E-4	0.6529	0.7656	0.8792	10001	50000
lor[1,4]	0.8436	0.1767	0.001594	0.4999	0.8445	1.189	10001	50000
lor[2,3]	0.5381	0.1341	0.00119	0.2775	0.5377	0.8001	10001	50000
lor[2,4]	0.6157	0.1944	0.001691	0.2353	0.6147	1.0	10001	50000
lor[3,4]	0.07755	0.1735	0.001427	-0.2625	0.07856	0.4157	10001	50000
Pairwise Odds Ratios								
or[1,2]	1.266	0.1604	0.001478	0.9805	1.256	1.609	10001	50000
or[1,3]	2.155	0.1246	0.001404	1.921	2.15	2.409	10001	50000
or[1,4]	2.361	0.421	0.003758	1.649	2.327	3.284	10001	50000
or[2,3]	1.728	0.2327	0.002039	1.32	1.712	2.226	10001	50000
or[2,4]	1.886	0.3712	0.003166	1.265	1.849	2.719	10001	50000
or[3,4]	1.097	0.1918	0.001561	0.7691	1.082	1.516	10001	5000

Résultats, modèle à effets fixes, Ranks



node	mean	sd	MC error 2.5%	median	97.5%	start	sample
best[1]	0.0	0.0	4.472E-13 0.0	0.0	0.0	10001	50000
best[2]	0.0	0.0	4.472E-13 0.0	0.0	0.0	10001	50000
best[3]	0.3263	0.4688	0.003458 0.0	0.0	1.0	10001	50000
best[4]	0.6737	0.4688	0.003458 0.0	1.0	1.0	10001	50000
rk[1]	3.964	0.1858	0.001172 3.0	4.0	4.0	10001	50000
rk[2]	3.035	0.1887	0.001174 3.0	3.0	4.0	10001	50000
rk[3]	1.674	0.4691	0.00346 1.0	2.0	2.0	10001	50000
rk[4]	1.327	0.471	0.00348 1.0	1.0	2.0	10001	50000

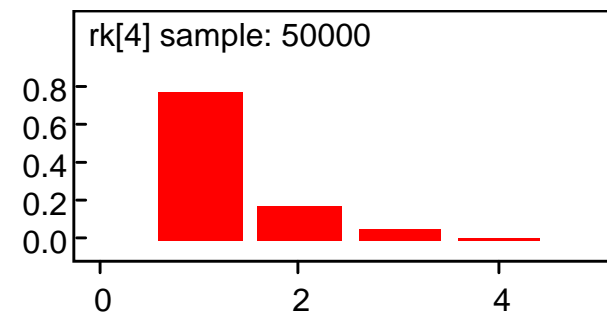
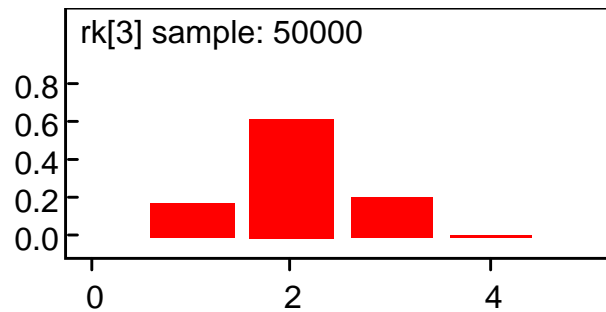
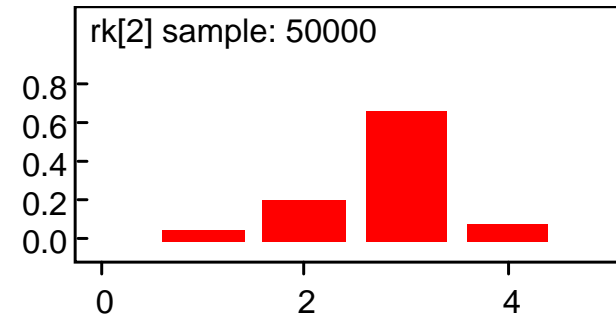
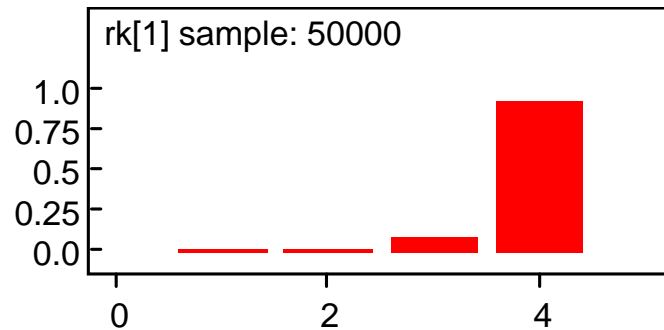
Résultats, modèle à effets aléatoires, Ranks

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
T[1]	0.06732	0.006279	9.657E-5	0.055	0.06733	0.07957	10001	50000
T[2]	0.1139	0.03882	2.649E-4	0.05403	0.1085	0.2057	10001	50000
T[3]	0.1413	0.02577	1.387E-4	0.09592	0.1394	0.1975	10001	50000
T[4]	0.1977	0.0688	5.762E-4	0.09139	0.1883	0.3606	10001	50000
d[2]	0.5268	0.3862	0.00305	-0.2204	0.5206	1.315	10001	50000
d[3]	0.8122	0.2318	0.002203	0.372	0.8054	1.294	10001	50000
d[4]	1.177	0.4525	0.004388	0.3181	1.164	2.11	10001	50000
sd	0.82	0.1822	0.002468	0.5352	0.795	1.245	10001	50000

Between-trials variation >>>0



Résultats, modèle à effets aléatoires, Ranks



node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
best[1]	2.0E-5	0.004472	2.001E-5	0.0	0.0	0.0	10001	50000
best[2]	0.04668	0.211	0.001059	0.0	0.0	1.0	10001	50000
best[3]	0.1805	0.3846	0.002286	0.0	0.0	1.0	10001	50000
best[4]	0.7728	0.419	0.002687	0.0	1.0	1.0	10001	50000

Adéquation du modèle

- Effets Fixes

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
resdev	267.1	7.45	0.03323	254.7	266.4	283.5	10001	50000

Dbar = post.mean of -2logL; Dhat = -2LogL at post.mean of stochastic nodes

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r	494.704	467.705	26.999	521.702
total	494.704	467.705	26.999	521.702

- Effets Aléatoire

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%	start	sample
resdev	54.13	10.11	0.08202	36.04	53.53	75.63	10001	50000

Dbar = post.mean of -2logL; Dhat = -2LogL at post.mean of stochastic nodes

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r	281.729	236.900	44.830	326.559
total	281.729	236.900	44.830	326.559

Méta-analyses en réseaux

Discussion



Points d'attention pour des travaux futurs

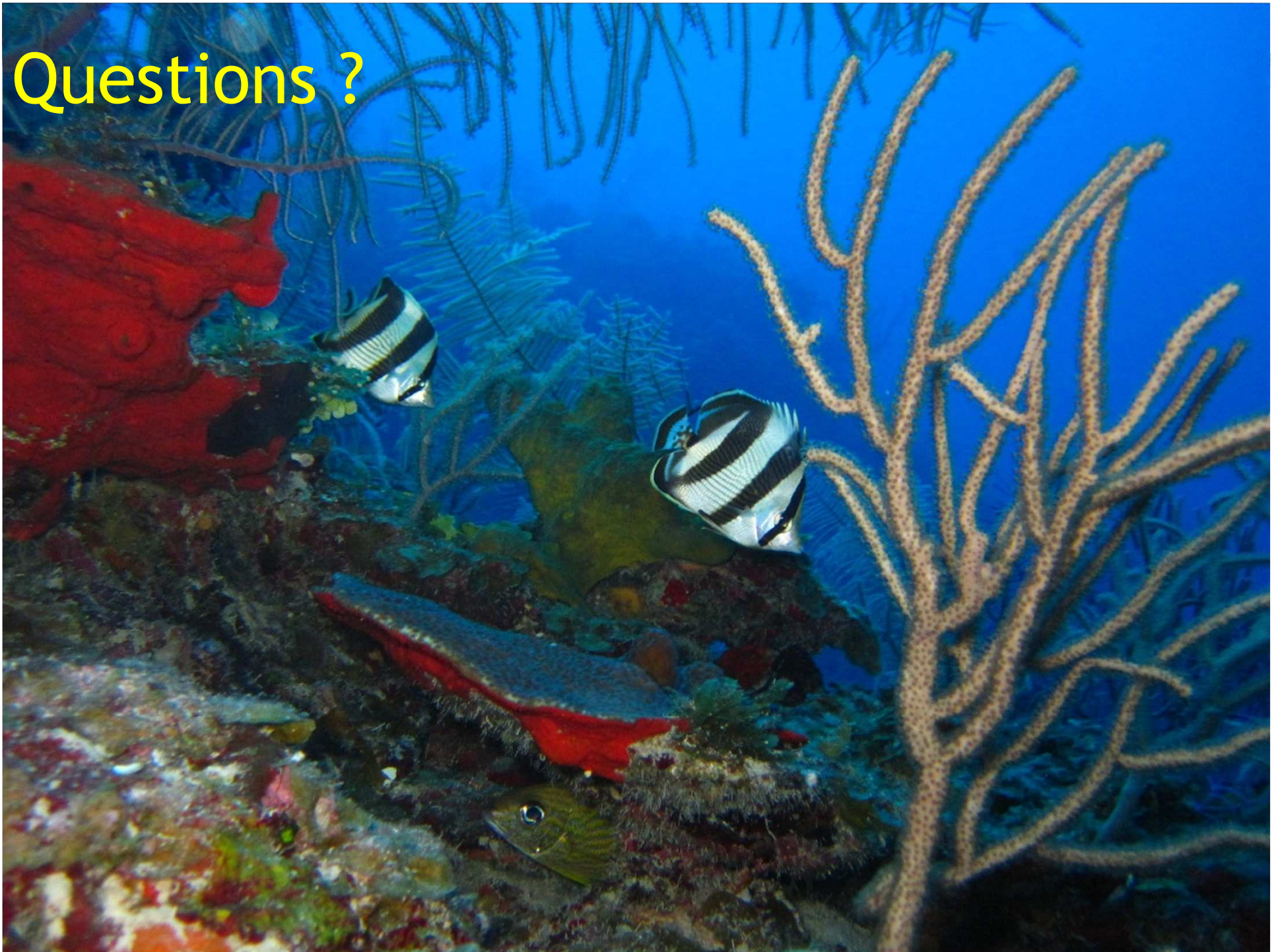
- Comparabilité des essais
- Structure et propriétés des réseaux
- Méthodes pour vérifier les hypothèses de cohérence
- Multiple effets relatifs
- Gestion de l'incertitude (notamment pour les études de petites tailles)
- Taille du réseau
- Données patients
- Complexité et accessibilité des méthodes - dans des domaines de décisions



Intérêt des méta-analyses multi-traitements

- Déterminer des efficacités relatives grâce à l'ensemble des preuves disponibles
- Gagner de la puissance grâce aux comparaisons indirectes
- Permettre l'estimation de comparaisons peu ou pas réalisées en pratique
- Classer les traitements
- Réutilisation des résultats à des fins de modélisation économique
- Outils d'aide à la décision

Questions ?



Back-up

Références

- Song et al. What is indirect comparison?
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6):683-691.
- Lu G, Ades AE. *Journal Of The American Statistical Association*, 2006
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29:932-44.
- Caldwell D. Introduction to indirect and mixed treatment comparisons (MTC). NICE workshop 2006
- Technology Assessment Program (US). Use of Bayesian techniques in RCT: a CMS case study. 2009
- CADTH. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. 2009
- Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1
- Conducting Indirect Treatment Comparison and network Meta-analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons—Part 2

Inconsistency measure

- Back calculation

- Let have 3 treatments A,B,C

- 3 direct estimated treatment effects

$$\hat{d}_{AB}^{Dir}, \hat{d}_{AC}^{Dir}, \hat{d}_{BC}^{Dir}$$

- The indirect effect d_{bc} : $\hat{d}_{BC}^{Ind} = \hat{d}_{AC}^{Dir} - \hat{d}_{AB}^{Dir}$

- Measure of discrepancy:

$$\hat{\omega}_{BC} = \hat{d}_{BC}^{Dir} - \hat{d}_{BC}^{Ind}$$

$$Var(\hat{\omega}_{BC}) = V_{BC}^{Dir} + V_{BC}^{Ind}$$

- Test: $\hat{\omega}_{XY} = 0$ with Normal

$$z_{XY} = \hat{\omega}_{XY} / \sqrt{Var(\hat{\omega}_{XY})}$$