Potenziali *bias* in corso di studi osservazionali o randomizzati per la terapia di COVID-19

Alessandro Cozzi-Lepri

29 Settembre, 2021

Panoramica

Potenziali *bias* in studi epidemiologici

Osservazionali

- Immortal time bias
- Confondimento misurato
- Confondimento non misurato
- Troncamento di follow-up informativo

RCTs

- Uso della Meta-analisi
- Effect measure modification (interazione statistica)
- Potenza statistica e interpretazione

Panoramica

Potenziali *bias* in studi epidemiologici

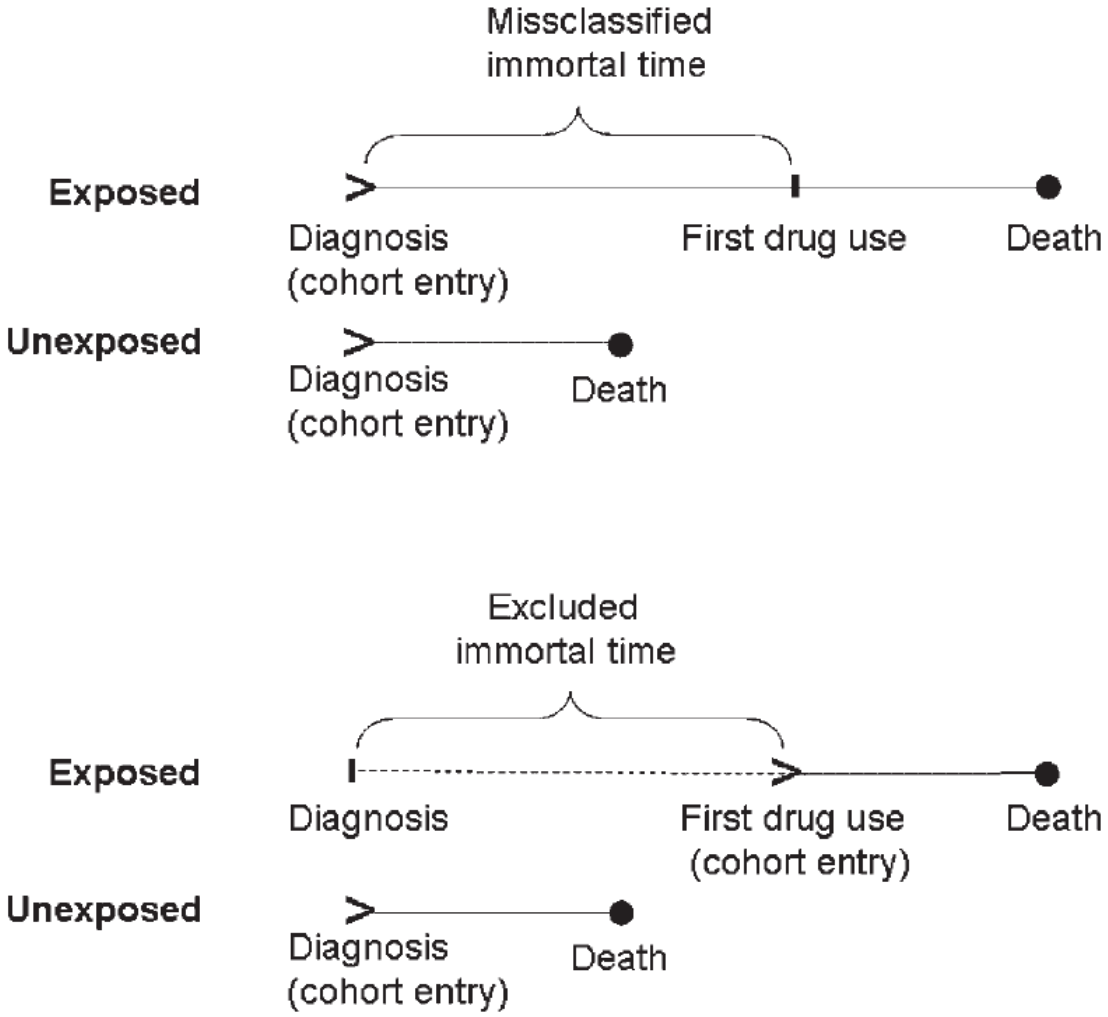
Osservazionali

- Immortal time bias
- Confondimento misurato
- Confondimento non misurato
- Troncamento di follow-up informativo

RCTs

- Uso della Meta-analisi
- Effect measure modification (interazione statistica)
- Potenza statistica e Interpretazione

Osservazionali (1): immortal-time bias



Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:241e9.

Immortal-time bias: potenziali soluzioni

- Rosenberg et al. (JAMA, 2020)

-Una variabile tempo dipendente per l'intervento

- STOP COVID (JAMA, 2021) – ICU patients

-Nested target trial emulation analysis

i) Creazione di cloni (uno per ogni strategia di confronto)
ii) Troncamento del follow-up in chi devia dal protocollo
iii) Uso di pesi per controllare per troncamento informativo

- Lapadula et al (Open Forum ID, 2021)

-Analisi di sopravvivenza condizionate a un tempo di riferimento a 7 giorni dopo la data di intubazione. In pratica tramite l'esclusione dei pazienti deceduti prima del giorno 7

Immortal-time bias

JAMA | Original Investigation

Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State

Eli S. Rosenberg, PhD; Elizabeth M. Dufort, MD; Tomoko Udo, PhD; Larissa A. Wilberschied, MS; Jessica Kumar, DO; James Tesoriero, PhD; Patti Weinberg, PA; James Kirkwood, MPH; Alison Muse, MPH; Jack DeHovitz, MD; Debra S. Blog, MD; Brad Hutton, MPH; David R. Holtgrave, PhD; Howard A. Zucker, MD

Hydroxychloroquine vs. SoC

	HR	95% CI
Tempo-fissa	1.08	0.63-1.85
Tempo-dipendente	1.46	0.84:2.55

Rosenberg et al. (JAMA, 2020)

Immortal-time bias

TABLE 3. CRUDE RATE RATIO OF DEATH OR READMISSION FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE FOR USE OF INHALED CORTICOSTEROIDS FROM THE SASKATCHEWAN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COHORT, USING DIFFERENT TIME WINDOWS OF EXPOSURE, ESTIMATED BY THE TIME-FIXED AND TIME-DEPENDENT ANALYSES

		Time-Fixed Analysis*		Time-Dependent Analysis	
Length of Exposure Period for Inhaled Corticosteroids	Percent Exposed	Rate Ratio	95% Confidence Interval	Rate Ratio	95% Confidence Interval
15 d	13.9	0.98	0.74–1.31	1.06	0.80–1.42
30 d	24.0	0.89	0.71–1.13	1.03	0.81–1.31
90 d	39.1	0.68	0.55–0.84	0.94	0.76–1.17
180 d	45.8	0.58	0.47–0.71	0.94	0.76–1.17
Entire follow-up, 1 yr	49.0	0.51	0.41–0.62	0.94	0.76–1.17

* Analysis used in previously published study (13).

Osservazionali (2): Confondimento

Cosa e' il confondimento?

Dal Latino: Confundere = mescolare, confondere

- Una situazione in cui gli effetti di due (o più) processi non sono separati

- Il confondimento si verifica quando una stima dell'associazione tra un fattore di esposizione e una variabile esito è "confusa" con (o distorta da) l'effetto di un'altra esposizione sullo stesso esito

Confondimento

Definizione di fattore/variabile confondente

Per essere un confondente una variabile deve essere:

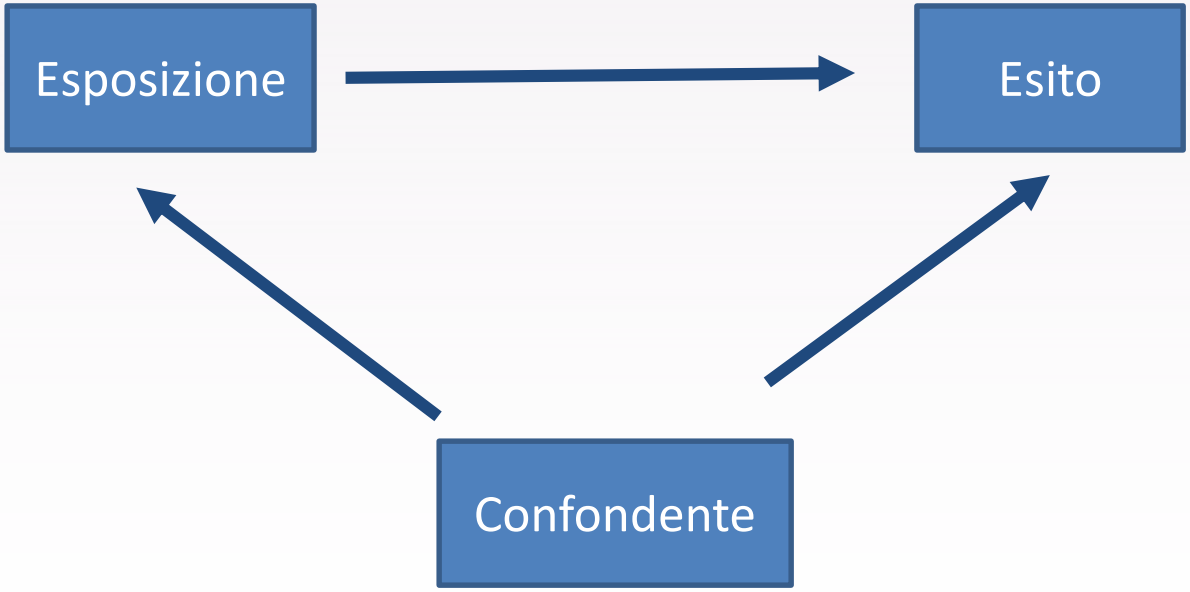
-una causa dell'esposizione (o intervento) di interesse

-una causa della variabile esito

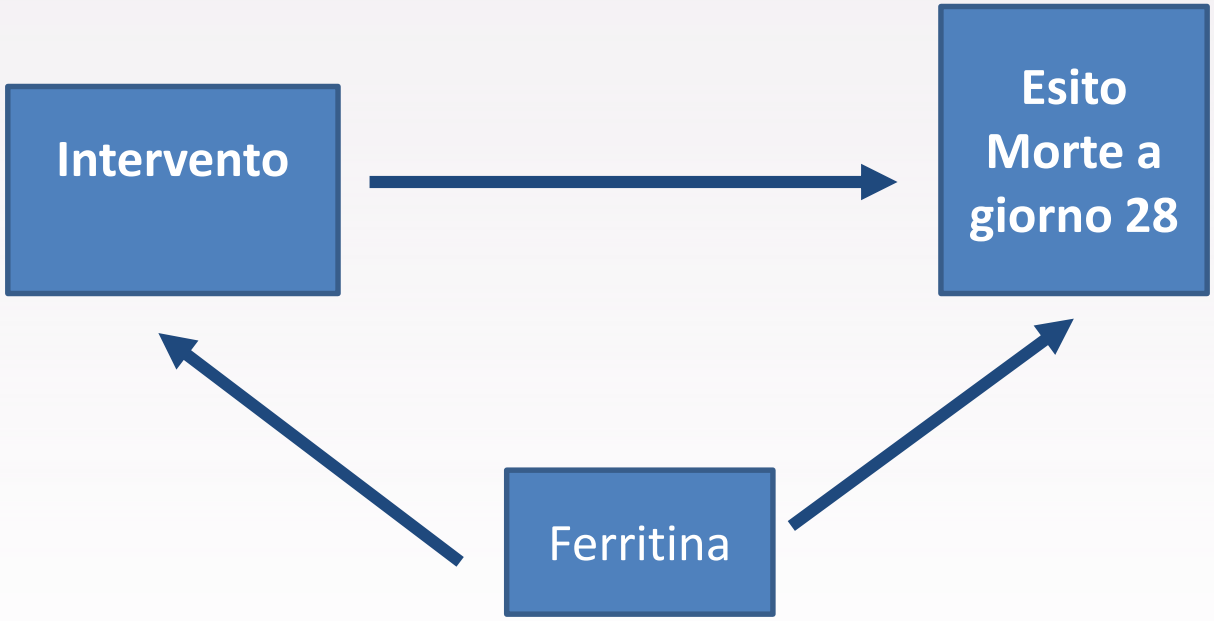
-non giacere sul percorso causale fra fattore di esposizione e esito

Confondimento

“Il triangolo del confondimento”



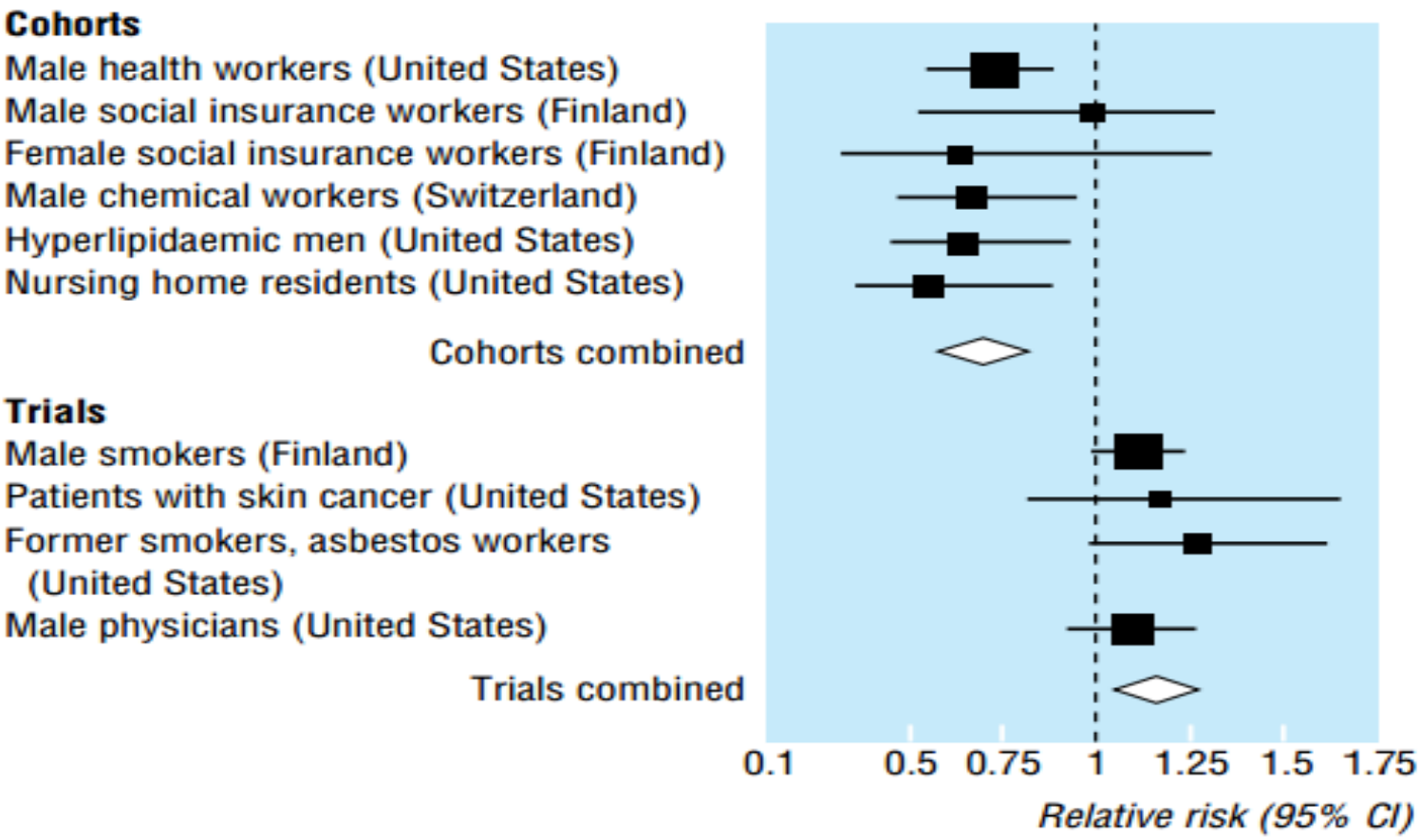
Esempio: Trattamento farmacologico e rischio di morte in ospedale al giorno 28



- Ferritina viene usato per stabilire quando iniziare il trattamento
- Alti livelli di ferritina sono predittivi del rischio di morte
- Trattamento non modifica i livelli di ferritina

Esempio di bias dovuto a confondimento

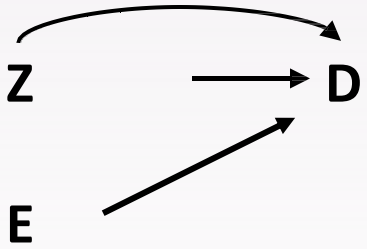
Beta carotene intake and cardiovascular mortality



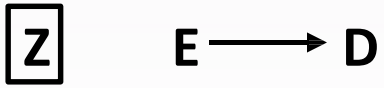
Approcci analitici al confondimento
Descrizione con un DAG

E=fattore di esposizione; Z=confondente; D=esito

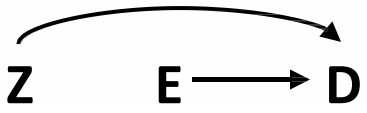
- Randomizzazione (da disegno)



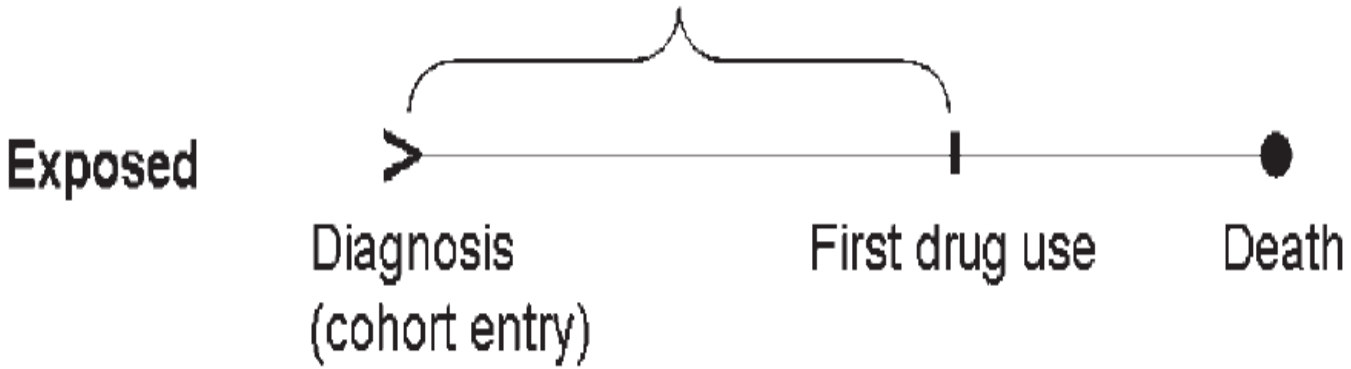
- Aggiustamento (modello di regressione, stratificazione)



- Standardizzazione (e uso di pesi)



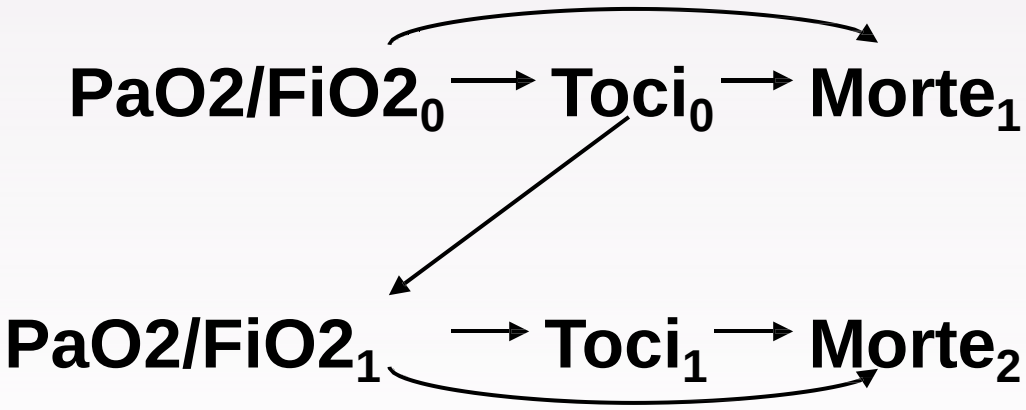
Nel contesto longitudinale?



hs-CRP				
mg/dL	**5.5**	**6.0**	**6.1**	**7.8……**
Time				
days	**0**	**1**	**2**	**3…..**

Simile argomento per altri parametri: PaO2/FiO2, lymphocytes, IL-6, ferritin, etc.

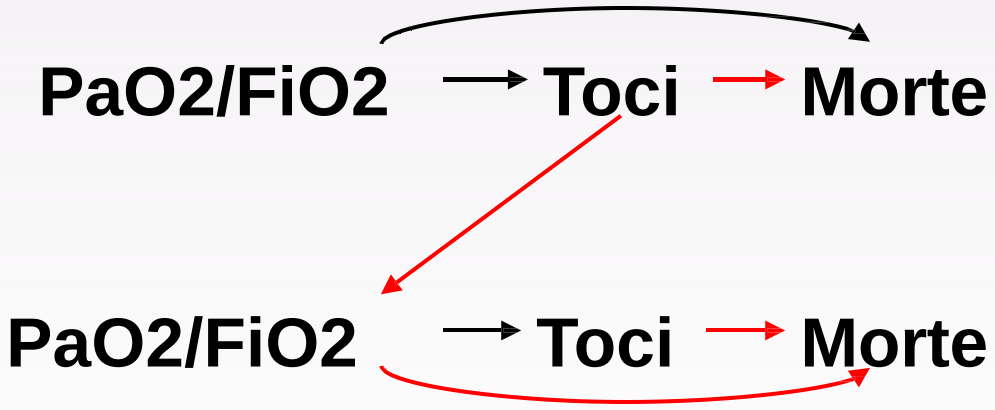
Nel contesto longitudinale?



Toci = Tocilizumab

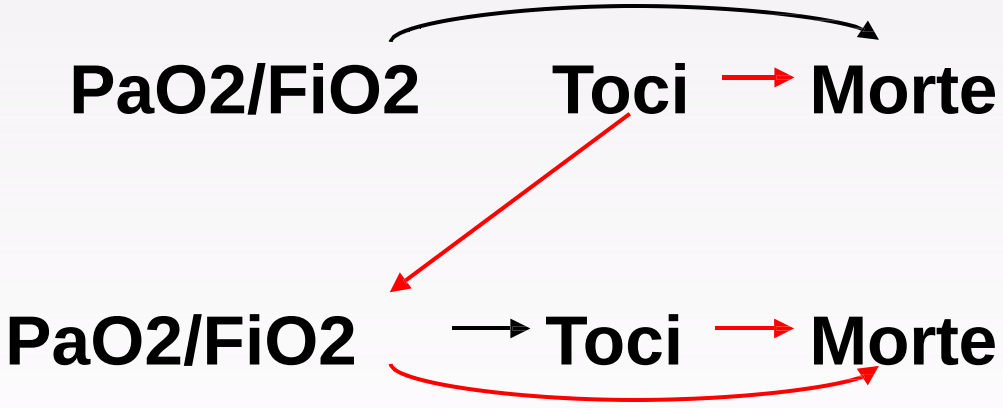
Effetto totale causale del tocilizumab

(ora omettendo gli indici temporali)



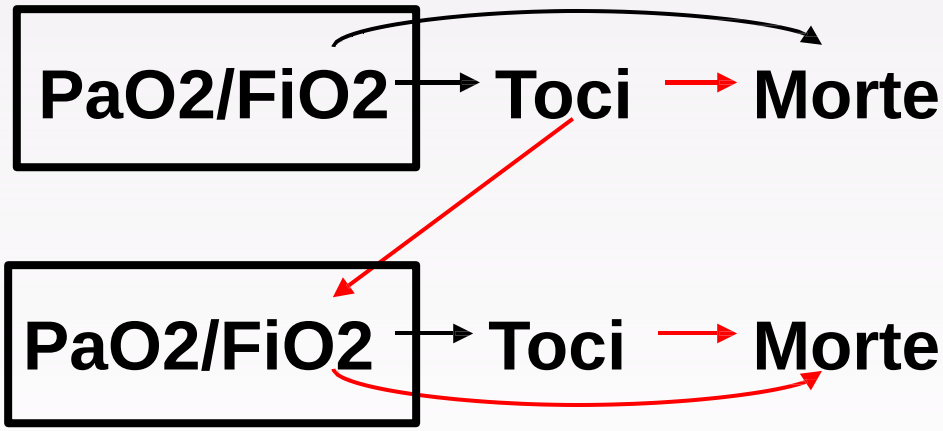
PaO2/FiO2 e' un confondente tempo-dipendente modificato da tocilizumab: che si fa?

Controllo per PaO2/FiO2 al basale



INADEGUATO

Controllo per PaO2/FiO2 come variabile tempo-dipendente



INADEGUATO ?

Eliminiamo i percorsi bloccati

Controllo per PaO2/FiO2 come variabile tempo-dipendente

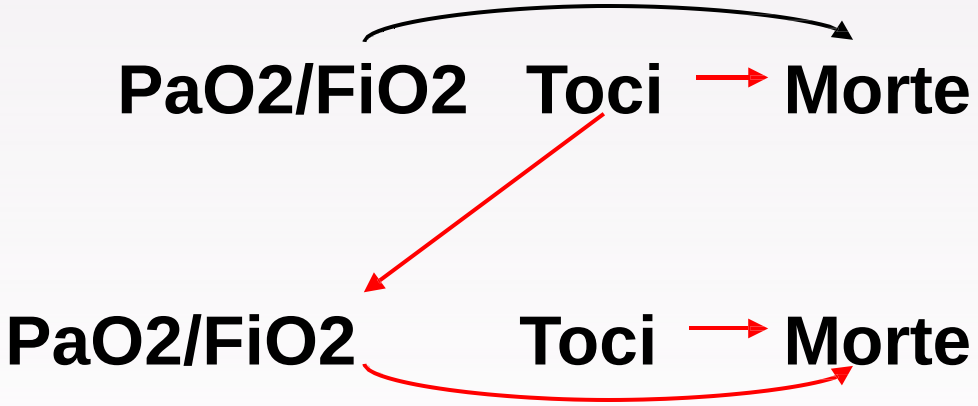
PaO2/FiO2 **Toci** → **Morte**

PaO2/FiO2 **Toci** → **Morte**

Un modello di regressione standard con variabili tempo-dipendenti controlla per il confondimento di PaO2/FiO2 ma **rimuove anche una parte dell'effetto causale di toci che vogliamo stimare**

INADEGUATO

Soluzione: controllo per PaO2/FiO2 tramite standardizzazione (pesi)



APPROVATO

Confondimento non misurato

- Marcatori potenzialmente importanti della gravità della malattia (e.g. ferritina, troponina, D-dimero) e co-somministrazione di terapie potenzialmente benefiche (e.g. anticoagulanti) spesso non misurate o misurate con errore

- Confondimento per gravità o indicazione. Nonostante ci sia un trattamento ospedaliero protocollo in atto, ci possono essere fattori clinici non misurati che influenzano la decisione di non curare ('tetto terapeutico'). Questi fattori sono spesso difficili da catturare in uno studio osservazionale. La decisione di non iniziare o sospendere il trattamento è spesso correlato a prognosi infausta (e.g. intento palliativo).

Come identificare bias da tetto terapeutico

Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19

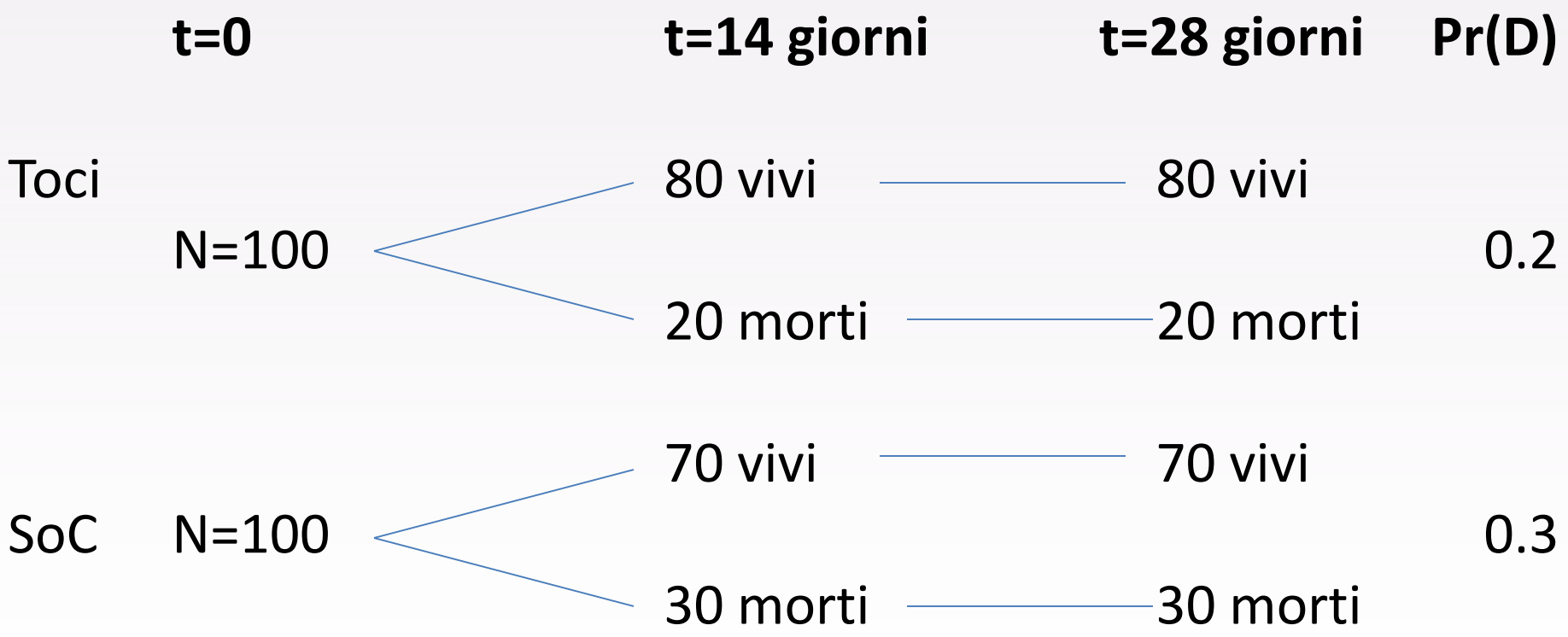
Samia Arshad[a], Paul Kilgore[b,c], Zohra S. Chaudhry[a], Gordon Jacobsen[e], Dee Dee Wang[d], Kylie Huitsing[a], Indira Brar[a], George J. Alangaden[a,c], Mayur S. Ramesh[a], John E. McKinnon[a], William O'Neill[d], Marcus Zervos[a,c,*], Henry Ford COVID-19 Task Force[1]

	No HCQ N=409	HCQ N=1,202
Ever in ICU, n(%)	65 (15.2%)	243 (20.2%)
Death, %	26.4%	13.5%

Nei non trattati in percentuale piu' morti senza passare da ICU

Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang D, Huitsing K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. Int J Infect Dis 2020;97:396–403,

Osservazionali (3): Troncamento informativo
1) Senza dimissione



RR di morte per SoC vs. Toci = 0.3 / 0.2 = 1.5

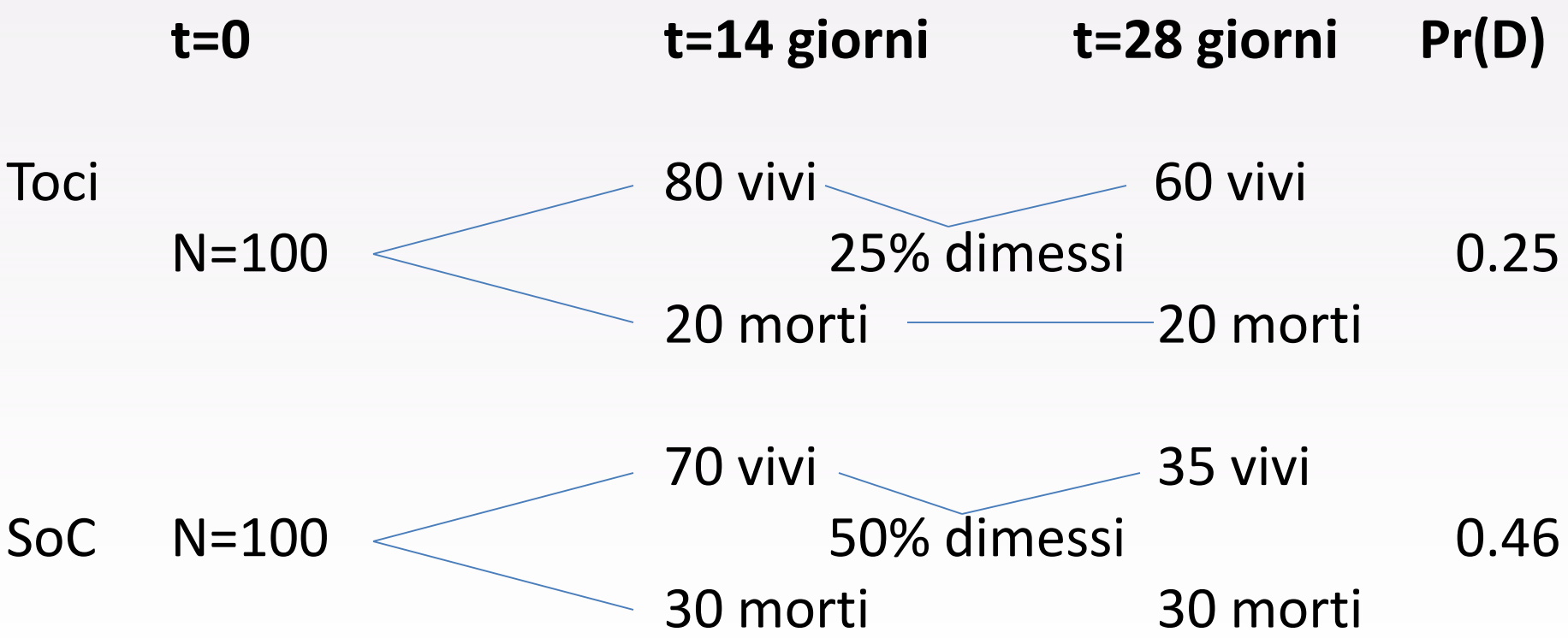
Troncamento informativo

In realta’ al giorno 14:

- Chi e’ ancora vivo ha una alta probabilita’ di essere troncato perche’ dimesso

- Chi e’ vivo e trattato con SoC ha una probabilita’ ancora piu’ alta di essere troncato perche’ dimesso (sono quelli che stanno meglio, senza infiammazione, etc.)

Osservazionali (3): Troncamento informativo
1) Con dimissione

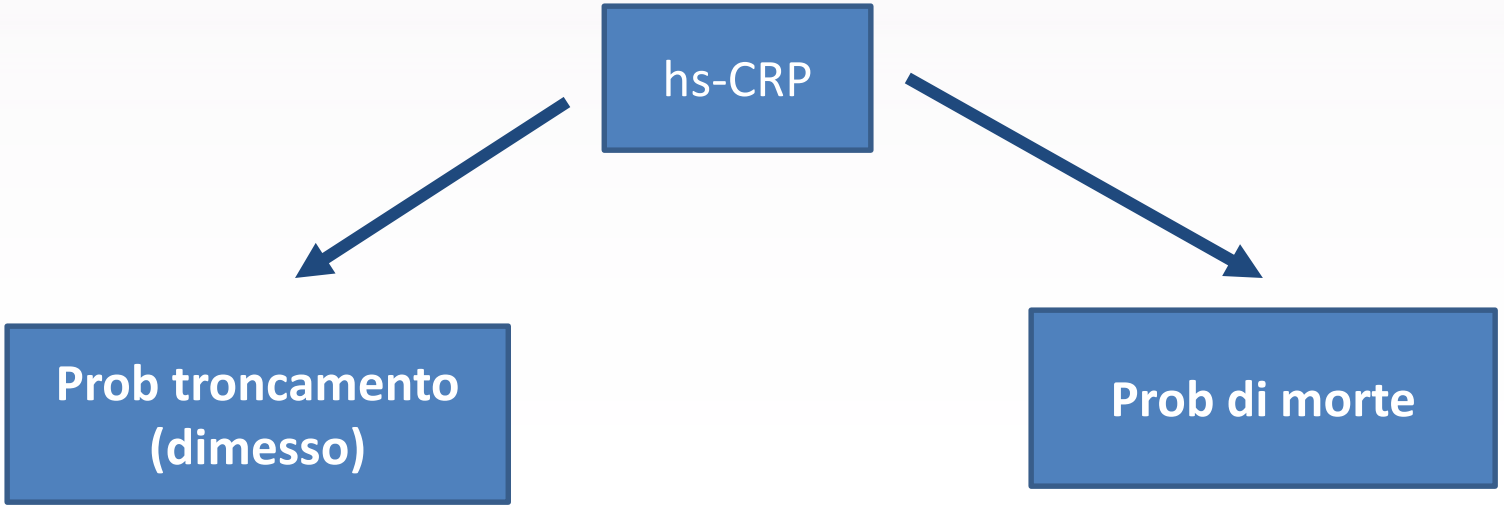


RR vero =1.5

RR di morte per SoC vs. Toci = 0.46 / 0.25 = 1.84

Troncamento di follow-up informativo

- Esiste se la probabilita' di avere un follow-up troncato dipende dall'esito che il partecipante avrebbe avuto se non fosse stato dimesso
- E' particolarmente un problema nel caso in cui ci sono variabili che predicono sia la probabilita' di morte che quella di avere un follow-up troncato per dimissione



Possibile soluzione: uso dei pesi

- Si modellizza la probabilita' di avere un follow-up troncato condizionatamente a livello di infiammazione e tipo di trattamento
- Si usa tale modello per assegnare pesi ai partecipanti con follow-up non troncato (peso pari all'inverso della probabilita' del modello di non essere troncato)
- I pesi ricreano la popolazione che avremmo visto se i pazienti vivi non venissero dimessi/troncati

Panoramica

- Potenziali *bias* in studi epidemiologici

Osservazionali

- Immortal time bias
- Confondimento misurato
- Confondimento non misurato
- Troncamento di follow-up informativo

RCTs

- Uso della Meta-analisi
- Effect measure modification (interazione statistica)
- Potenza statistica e Interpretazione

RCTs su Toci fino a Feb 2021: disegni

- Non doppio-cieco, senza placebo

-CORIMUNO-TOCI (France) Hermine et al. *JAMA Int Med* 2020

-RCT-TCZ-COVID-19 Study Group (Italy) Salvarani et al. *JAMA Int Med* 2020

- Doppio cieco, con placebo

-BACC Bay Tocilizumab Trial, pazienti non critici

-COVACTA, alcuni cirtici ma malattia di insorgenza non recente

-EMPACTA, pazienti non-critici

- Trial di piattaforma con protocollo master, open label

-REMAP-CAP, pazienti critici

-RECOVERY, critici e non critici (risultati usciti a Giugno 2021)

RCTs su Toci fino a Feb 2021: dosaggio

- RECOVERY, EMPACTA and REMAP-CAP

-dose singola che poteva essere ripetuta dopo 12 (or 24) ore a descrizione del medico

- COVACTA

-dose singola in tutti

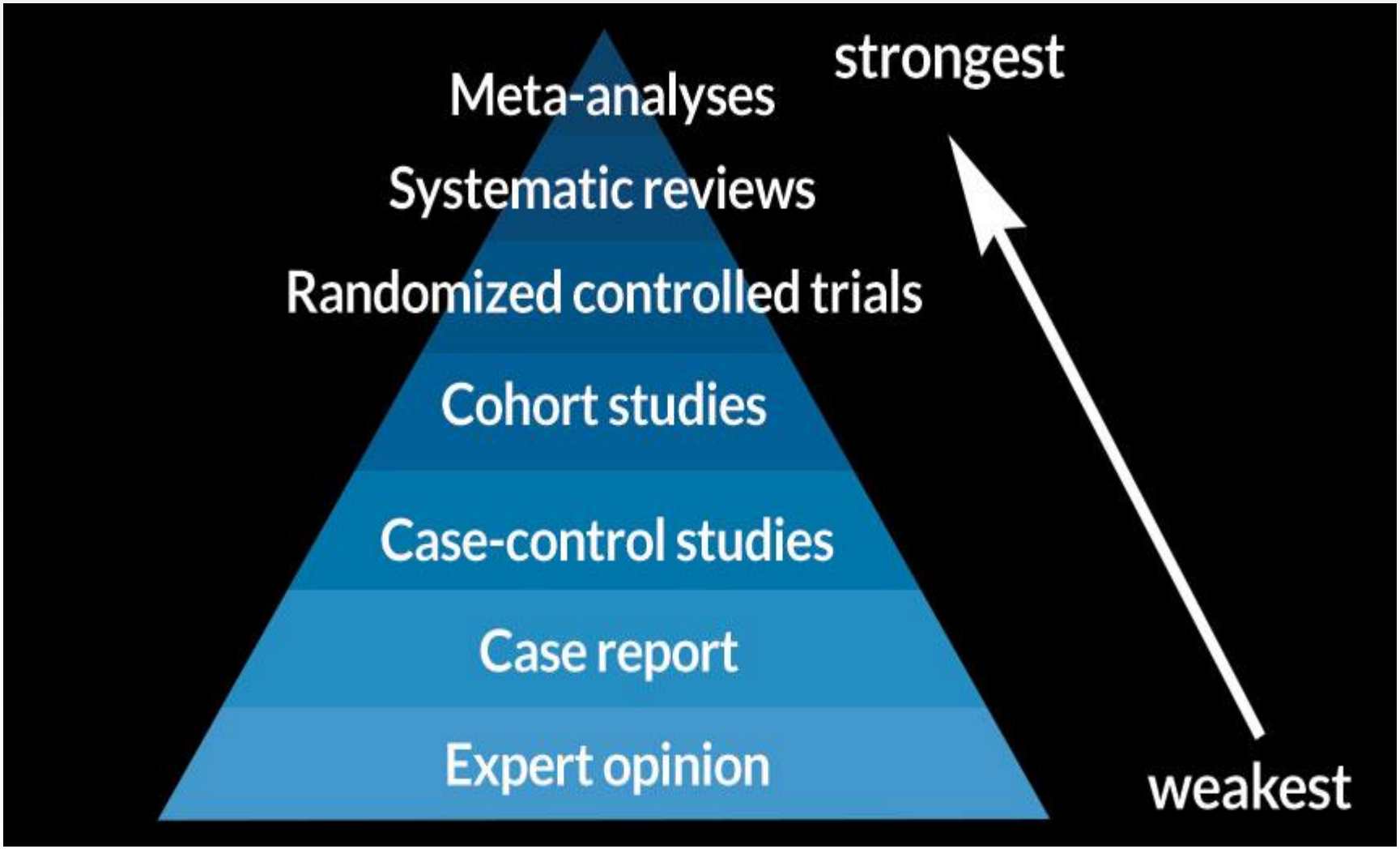
- RCT-TCZ-COVID-19

-doppia dose in tutti

Approccio evidence-based medicine (EBM) classico

- Fare una meta-analisi usando l'esito morte
- Unire tutti i trial, a prescindere dai criteri di inclusione, disegno e altre caratteristiche
- Stimare il rischio relativo meta-analitico di morte a giorno 28 confrontando toci vs. non-toci

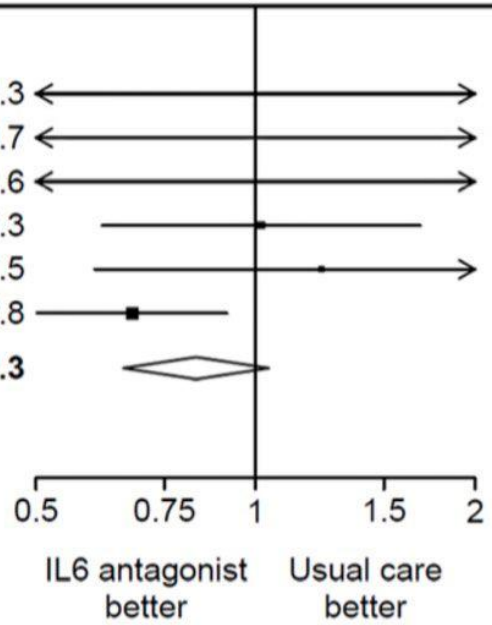
Approccio EBM classico



MRC Population Health Research Unit in a letter sent to the RECOVERY trials investigators (January 2021)

Effect of interleukin-6 antagonists on 28-day mortality among patients hospitalised with COVID-19

	IL6 antagonist	Usual care	O−E	V	Odds ratio (95% CI)
CORIMUNDO−TOCI	7/64 (10.9%)	8/67 (11.9%)	−0.3	3.3	0.91 (0.31−2.65)
RCT−TCZ−COVID−19	2/60 (3.3%)	1/66 (1.5%)	0.6	0.7	2.17 (0.22−21.33)
BACC Bay	9/161 (5.6%)	3/82 (3.7%)	1.0	2.6	1.51 (0.44−5.13)
COVACTA	58/294 (19.7%)	28/144 (19.4%)	0.3	15.3	1.02 (0.62−1.68)
EMPACTA	26/249 (10.4%)	11/128 (8.6%)	1.6	7.5	1.23 (0.60−2.52)
REMAP−CAP	108/395 (27.3%)	142/397 (35.8%)	−16.7	42.8	0.68 (0.50−0.91)
All trials	**210/1223 (17.2%)**	**193/884 (21.8%)**	**−13.6**	**72.3**	**0.83 (0.66−1.04) p=0.11**



- REMAP-CAP: The active arm includes patients allocated to tocilizumab or sarilumab.
- All other trials studied tocilizumab only.
- The RECOVERY trial has enrolled over 2900 patients to tocilizumab vs. usual care. Recruitment continues.

MRC Population Health Research Unit
8th January 2021

Guardiamo in dettaglio uno dei trial inclusi nella meta-analisi (BACC Bay)…

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19

Hazard ratio aggiustato per composito IMV/death
0.66 (95% CI: 0.28, 1.52)

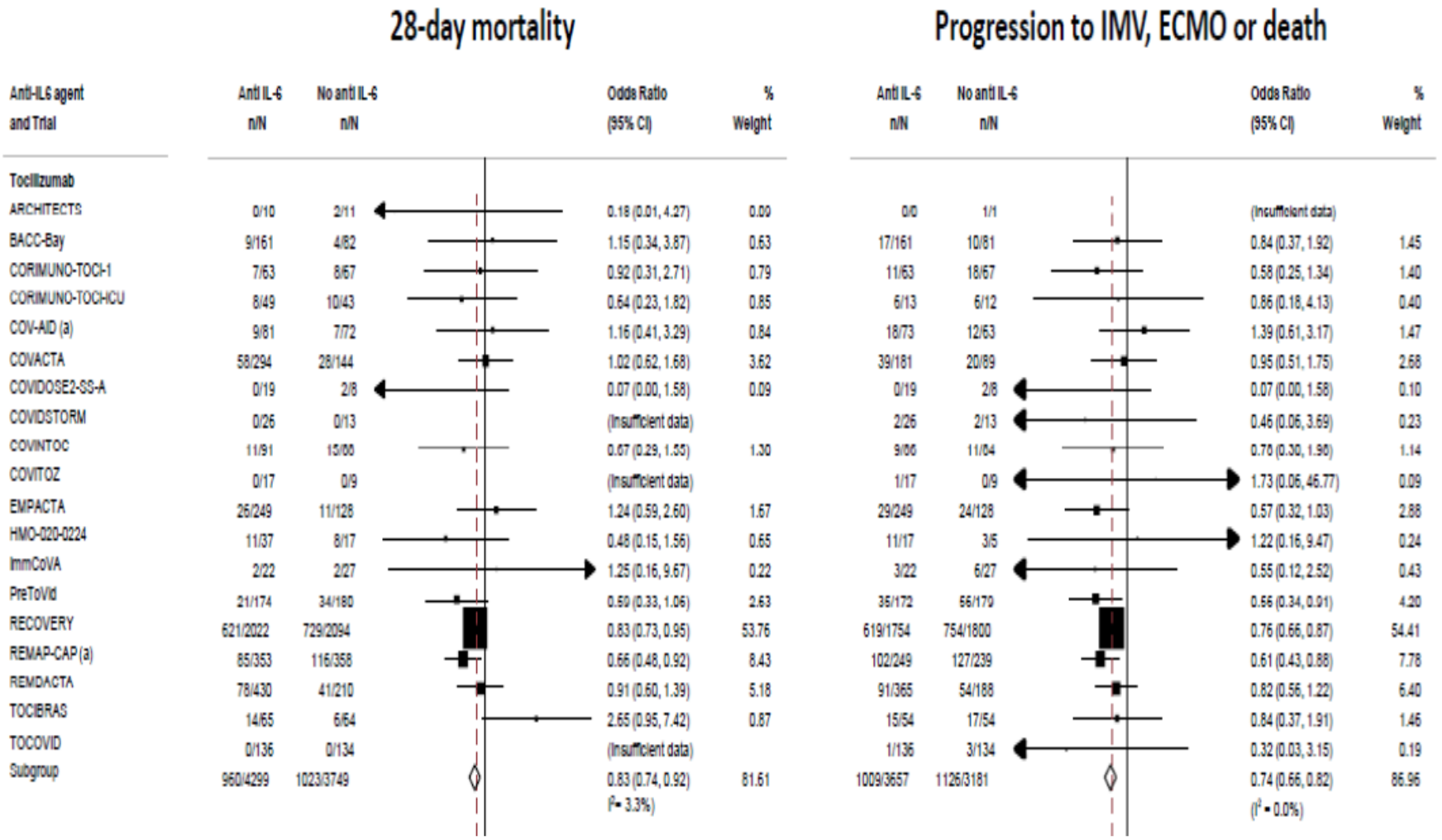
CONCLUSIONS

Tocilizumab was not effective for preventing intubation or death in moderately ill hospitalized patients with Covid-19. Some benefit or harm cannot be ruled out, however, because the confidence intervals for efficacy comparisons were wide. (Funded by Genentech; ClinicalTrials.gov number, NCT04356937.)

Da notare come le due frasi nelle conclusioni siano contraddittorie

(Stone et al. *NEJM* 2020)

Meta-analisi di 29 trial su anti-IL6R (WHO , May 2021)



Riassunto (1)

- Tempo zero, tempo di inizio trattamento e fine follow-up devono essere chiaramente descritti nei Metodi. Se la finestra temporale fra tempo zero e inizio del trattamento e' >5 giorni servono analisi statistiche che ne tengano adeguatamente conto

- Un modello di Cox con covariata tempo-dipendente per la variabile trattamento risolve il problema della mis-classificazione del tempo persona pre-inizio trattmento ma per ottenere l'effetto causale occorre un modello marginale strutturale

Riassunto (2)

- Il troncamento per dimissione da ospedale e' informativo (e.g. per l'esito intubazione e/o morte). Se l'obiettivo e' stimare l'effetto di un intervento va controllato in analisi (e.g. usando pesi pari all'inverso della probabilita' di troncamento)

- Se sono disponibili dati clinici robusti e variabili aggiornate nel tempo, il confondimento tempo-dipendente andrebbe controllato utilizzando un modello marginale strutturale o altri metodi per l'inferenza causale

- E' consigliabile condurre l'analisi in modo graduale, partendo da metodi semplici e diretti fino a quelli di maggiore complessità

Riassunto (3)

- Sebbene gli studi randomizzati sono quelli che meglio controllano il bias da confondmento:

- Non sono esenti da altri bias: e.g. troncamento informativo, observer bias, responder bias

- Possono avere potenza statistica ridotta (campione piccolo)

- I risultati possono dipendere dai criteri di inclusione (sono spesso popolazioni non rappresentative del real-world) e quindi poco confrontabili