

Interpretazione critica delle *pairwise* e *network* meta-analisi di studi clinici randomizzati in ambito respiratorio

Paola Rogliani¹, Luigino Calzetta¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma - Italy

Critical interpretation of pairwise and network meta-analyses of randomized respiratory clinical trials

A meta-analysis is a statistical technique used to assess the data of independent studies concerning the same clinical scenario, in order to synthesize results that are reported as effect estimate. The strength of a meta-analysis lies in its potential to combine the results of studies characterized by different size and that may have been underpowered to answer clinically relevant questions. Furthermore, meta-analyses can be used to clarify questions for which large randomized controlled trials have not led to consensus within the scientific community. The effect estimate resulting from a meta-analysis should be interpreted from both statistical and clinical points of view. The clinical interpretation of the effect estimate must take into consideration the minimal clinically important differences compared to the comparator, which may be placebo and/or other active treatments. In this review, we consider the key points needed to correctly and critically interpret the current meta-analyses and to assess how reliable the results are from statistical and clinical points of view.

Keywords: Bronchodilators, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Corticosteroids, Meta-analysis, Pharmacotherapy

Introduzione

La meta-analisi, anche detta sintesi quantitativa, è una tecnica statistica che permette di esaminare i dati estratti da un certo numero di studi indipendenti e riguardanti lo stesso argomento, al fine di sintetizzare i risultati analizzati e riportarli come effetto stimato. Le meta-analisi consentono di esaminare la letteratura esistente riguardante uno specifico quesito, solitamente controverso, per determinare se è possibile giungere a una solida conclusione inerente il profilo di efficacia e sicurezza di un determinato trattamento.

Le meta-analisi sono state condotte per la prima volta alla fine degli anni settanta in ambito psichiatrico (1). Da allora la tecnica meta-analitica si è affinata ed è stata ampiamente applicata nell'ambito delle patologie respiratorie croniche e specificatamente alla loro terapia (2–15).

La forza di una meta-analisi condotta in maniera conforme alle attuali linee guida internazionali (16) risiede nella possibilità di combinare i risultati di studi di diverse dimensioni, che potrebbero essere stati sottodimensionati per quanto

riguarda la quantificazione della differenza statisticamente significativa in termini di efficacia ed eventi avversi indotti da uno o più trattamenti farmacologici. Inoltre, le meta-analisi possono essere utilizzate per chiarire questioni su cui studi clinici randomizzati controllati, di grandi dimensioni, non hanno portato a un consenso nella comunità scientifica.

Gli effetti stimati risultanti da studi meta-analitici possono essere relativi oppure assoluti, e vanno interpretati in prima battuta sulla base della presenza di significatività statistica, con $p < 0,05$. Considerando meta-analisi condotte su studi clinici controllati randomizzati, una volta confermata la significatività statistica si rende necessario interpretare i dati da un punto di vista clinico, sulla base delle minime differenze clinicamente importanti [*minimal clinically important difference* (MCID)], così come riportate in letteratura (17). Ad esempio, negli studi farmacologici condotti in pazienti affetti da bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), le minime differenze clinicamente importanti rispetto a un farmaco comparatore attivo sono 60 ml di volume espiratorio massimo al primo secondo [VEMS, *forced expiratory volume in 1 s* (FEV₁)] oppure ≈0,75 di rischio relativo [*relative risk* (RR)] per quanto riguarda la riduzione delle riacutizzazioni (9,17–20).

Considerando quindi le minime differenze clinicamente importanti, i risultati di una recente meta-analisi hanno dimostrato che, benché aggiungere un corticosteroide inalatorio [*inhaled corticosteroid* (ICS)] ad una combinazione di farmaci broncodilatatori a lunga durata d'azione [β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, *long-acting β_2 -agonist* (LABA) e antimuscarinici a lunga durata d'azione, *long-acting muscarinic antagonist* (LAMA)] induca un aumento statisticamente significativo del VEMS e una diminuzione statisticamente

Received: April 29, 2019

Accepted: May 29, 2019

Published online: June 27, 2019

Corresponding author

Paola Rogliani
Dip. di Medicina Sperimentale
Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Via Montpellier, 1
00133 Roma, Italia
paola.rogliani@uniroma2.it

significativa del rischio di riacutizzazioni di BPCO, tali miglioramenti non raggiungevano le minime differenze clinicamente importanti (2). Al contrario, un'altra recente meta-analisi ha dimostrato che aggiungere un LAMA alla combinazione di ICS/LABA non solo induce un aumento statisticamente significativo del VEMS e una diminuzione statisticamente significativa del rischio di riacutizzazioni di BPCO, ma che tali miglioramenti superavano le minime differenze clinicamente importanti (15). Questi risultati supportano il ruolo cardine della doppia broncodilatazione nella terapia della BPCO e suggeriscono che nei pazienti con BPCO già in terapia con la combinazione ICS/LABA, bisognerebbe valutare la possibilità di passare alla combinazione LABA/LAMA prima di utilizzare la triplice terapia con ICS/LABA/LAMA.

Come per la pianificazione di uno studio clinico, anche il disegno di uno studio meta-analitico può influenzare la validità e robustezza dei risultati ottenuti. A tal proposito, il punto di riferimento per la conduzione di una meta-analisi attendibile è rappresentato dal documento PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols*), pubblicato nel 2015 (16). L'obiettivo di questo documento è di fornire gli strumenti per condurre meta-analisi di alta qualità, che non siano inficiate da possibili fattori confondenti.

In questa review si riportano i punti chiave necessari per interpretare in maniera corretta e critica le meta-analisi correnti, e per valutare quanto i risultati ottenuti siano attendibili da un punto di vista statistico e clinico.

Obiettivi della meta-analisi

Gli obiettivi di una meta-analisi devono essere espressamente indicati e possono includere obiettivi primari e secondari. La questione cardine di una meta-analisi non dovrebbe essere stata già risolta dai risultati di più studi randomizzati, condotti in maniera corretta. L'obiettivo principale di una meta-analisi, oltre alla quantificazione dell'efficacia di un trattamento, può riguardare anche la valutazione del profilo di sicurezza di una determinata terapia; i risultati di una meta-analisi possono essere utilizzati per determinare la dimensione campionaria di future sperimentazioni, sviluppare la base statistica per studi di analisi costo-efficacia e valutare l'associazione tra esposizione e patologia soprattutto in sottogruppi di popolazioni raramente studiate nei singoli studi.

Registrazione del protocollo

Per condurre in maniera adeguata una meta-analisi è necessario che il protocollo sia registrato preventivamente presso la banca dati PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

Ricerca della letteratura

La revisione sistematica della letteratura per l'identificazione degli studi da inserire nei modelli meta-analitici va condotta in database validati e riconosciuti dalla comunità scientifica, come ad esempio ClinicalTrials.gov, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Embase, EU Clinical Trials Register, Google Scholar, MEDLINE (PubMed), Scopus e Web of Science. Solitamente non dovrebbero essere posti

limiti temporali nella ricerca della letteratura. Almeno due revisori dovrebbero cercare le fonti per gli articoli pertinenti l'obiettivo della meta-analisi, e le parole chiave utilizzate nella ricerca devono essere espressamente specificate nei metodi. Andrebbe riportato anche il numero di studi inclusi ed esclusi, nonché i motivi dell'esclusione.

Estrazione dei dati

L'estrazione dei dati è uno dei passaggi critici nella conduzione di una meta-analisi e i metodi utilizzati dovrebbero essere descritti nel dettaglio. Considerando che spesso l'estrazione dei dati è una procedura complessa, questa dovrebbe essere condotta seguendo le raccomandazioni correnti proposte dal documento DECIMAL (*Data Extraction for Complex Meta-anALysis*) (21). Almeno due autori dovrebbero estrarre le informazioni dagli studi in maniera indipendente. Il manoscritto dovrebbe anche indicare se eventuali incongruenze tra gli autori sono state risolte tramite consenso.

La valutazione della qualità degli studi inseriti in una meta-analisi garantisce che l'analisi finale sia stata condotta esclusivamente utilizzando i dati estratti da studi attendibili. Gli strumenti ad oggi validati per valutare la qualità degli studi clinici sono il *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* (metodo qualitativo) e lo *Jadad score* (metodo quantitativo) (6). Anche in questo caso, la valutazione della qualità degli studi andrebbe effettuata da almeno due autori ed eventuali incongruenze risolte tramite consenso.

Il *Cochrane Collaboration* è un'iniziativa internazionale no-profit, che ha lo scopo di raccogliere, valutare in maniera critica e diffondere le informazioni relative all'efficacia e alla sicurezza degli interventi sanitari. Il *Cochrane Collaboration* ha messo a punto il software Reviewer Manager (RevMan) 5, finalizzato alla preparazione di protocolli e revisioni complete, inclusi testo, caratteristiche degli studi, tabelle di confronto e dati di studio. Può eseguire la meta-analisi dei dati inseriti e presentare i risultati graficamente. RevMan 5 può essere utilizzato per scrivere revisioni di studi di accuratezza di test diagnostici, revisioni di studi di metodologia e panoramiche delle revisioni (<https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>).

Il *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* si basa sulla valutazione qualitativa (basso rischio, alto rischio, rischio incerto) di potenziali fonti di bias negli studi clinici, quali: la generazione della sequenza di randomizzazione, l'occultamento della sequenza di assegnazione, la conoscenza da parte dei partecipanti o degli sperimentatori del tipo di trattamento somministrato, l'occultamento della variabile da studiare, la valutazione di dati incompleti, bias di selezione e altre fonti di bias (22).

Nello *Jadad score* gli studi sono valutati in base alla presenza di tre caratteristiche metodologiche chiave, in particolare la randomizzazione, l'occultamento e la quantificazione dei pazienti che sono usciti dallo studio. Il punteggio complessivo è compreso tra 0 e 5. È interessante evidenziare come sia presente una notevole sovrapposizione tra le variabili considerate dal *Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* e il *Jadad score* (23).

Come per gli studi clinici randomizzati controllati, i criteri di inclusione ed esclusione degli studi da inserire nella meta-analisi devono essere chiaramente definiti e stabiliti prima della ricerca in letteratura. Questo permette di condurre la meta-analisi valutando i risultati ottenuti in una popolazione quanto più omogenea possibile.

Analisi dei dati

Le meta-analisi appaiate (*pairwise meta-analyses*) permettono di effettuare la sintesi quantitativa di confronto tra due bracci di trattamento, in particolare tra un trattamento oggetto di studio e il placebo, oppure tra due trattamenti che sono stati confrontati direttamente in studi clinici randomizzati controllati. I principali modelli utilizzati per combinare i dati in corso di meta-analisi appaiate sono il metodo Mantel-Haenszel, che si basa su modelli a effetto fisso, e il metodo DerSimonian-Laird, che si basa su modelli a effetto casuale (24). Il principale obiettivo di questi metodi è fornire una stima riassuntiva dell'effetto indotto da un determinato intervento, insieme a un intervallo di confidenza. I modelli a effetto fisso valutano se il trattamento ha prodotto un beneficio negli studi analizzati. Al contrario, i modelli a effetto casuale presuppongono che gli studi inclusi nella meta-analisi siano un campione casuale di un determinato gruppo di studi. I modelli a effetto casuale forniscono una stima più prudente dei dati combinati, con un intervallo di confidenza più ampio e una minore possibilità di ottenere effetti stimati statisticamente significativi.

Il test per la valutazione dell'eterogeneità, detto I^2 , valuta la possibilità che la dimensione dell'effetto sia sovrapponibile in tutti gli studi inclusi nella sintesi meta-analitica. Se l'eterogeneità risulta essere statisticamente significativa, con $p < 0,05$, l'effetto stimato risultante dall'analisi potrebbe non rappresentare il reale effetto del trattamento. In questo caso si rende necessario rivalutare gli studi inclusi nell'analisi, per identificare differenze sostanziali tra le caratteristiche dei vari studi e/o dei pazienti arruolati. Questa procedura è chiamata analisi di sensibilità o di sottogruppi (*sensitivity analysis* oppure *subgroup analysis*).

Una corretta analisi dell'eterogeneità prevede anche ulteriori test, quali il *funnel plot* e il test di Egger: il *funnel plot* permette di spiegare in maniera qualitativa l'origine dell'eterogeneità, che a sua volta può essere quantificata matematicamente tramite il test di Egger (25). Ulteriori dettagli sul *funnel plot* e il test di Egger sono riportati nel paragrafo "Bias di pubblicazione".

Le *network* meta-analisi permettono di effettuare la sintesi quantitativa di confronto tra tre o più bracci di trattamento, inclusi molteplici trattamenti attivi e/o il braccio placebo. Le *network* meta-analisi permettono di comparare in maniera indiretta trattamenti attivi che non sono mai stati comparati direttamente in studi clinici randomizzati controllati, utilizzando ad esempio il braccio placebo che è solitamente comune ai diversi studi inseriti nella meta-analisi.

Nelle *network* meta-analisi il corrispettivo dell'eterogeneità è rappresentato dall'inconsistenza, che può essere studiata in maniera esaustiva, benché con metodi statistici più complessi rispetto all'analisi dell'eterogeneità (26,27).

Le *network* meta-analisi permettono anche di stabilire il grado di efficacia e/o di sicurezza dei trattamenti oggetto di studio tramite il metodo SUCRA (analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo, *surface under the cumulative ranking curve analysis*). Il risultato del metodo SUCRA è un indice con intervallo 0–1, in cui 1 indica un trattamento che è sicuramente il migliore e 0 un trattamento che è sicuramente il peggiore (28). I dati risultanti dal metodo SUCRA sono solitamente riportati in forma tabellare, benché la rappresentazione grafica del metodo risulti meglio comprensibile laddove si vogliano riportare i risultati combinati di efficacia e sicurezza.

Interpretazione dei risultati

Gli effetti stimati risultanti da una sintesi quantitativa della letteratura devono essere presentati in modo comprensivo, affinché anche un lettore non esperto in meta-analisi e statistica possa comprenderli. Le meta-analisi dovrebbero riportare una tabella riassuntiva che illustra le caratteristiche principali degli studi e della popolazione analizzata. Differenze sostanziali nel disegno dello studio o nelle popolazioni di pazienti possono portare ad eterogeneità significativa, suggerendo che i dati degli studi non dovrebbero essere combinati.

Il grafico tipico che visualizza i risultati delle meta-analisi appaiate è detto *forest plot*, in cui l'effetto dei singoli studi è rappresentato da un quadrato che può indicare la differenza della media [*mean difference* (MD)], la differenza della media standardizzata [*standardized mean difference* (SMD)] e il RR, a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). La dimensione del quadrato corrisponde al peso di ogni singolo studio nel modello meta-analitico. L'area dei quadrati è proporzionale alla popolazione dei singoli studi e alla qualità degli stessi. L'effetto stimato risultante dalla sintesi dei risultati dei singoli studi è rappresentato da un diamante, la cui larghezza rappresenta l'IC 95% (Figura 1). L'analisi di sensibilità è un metodo che permette di valutare quali siano gli studi che introducono un livello significativo di eterogeneità nel modello meta-analitico. Questa analisi viene condotta eliminando uno per volta gli studi che sono più distanti dall'effetto stimato (diamante) e che sono caratterizzati da quadrati più piccoli. L'analisi di sensibilità permette di testare la solidità dei risultati al fine di ottenere meta-analisi dalle conclusioni attendibili.

Al contrario delle meta-analisi appaiate, i risultati delle *network* meta-analisi non vengono riportati attraverso il *forest plot* in quanto i trattamenti comparati sono almeno tre, e quindi la rappresentazione grafica bidimensionale non è applicabile. I dati risultanti da una meta-analisi sono rappresentati come effetto relativo [*relative effect* (RE)], che può esprimere la MD oppure il RR sulla base delle variabili analizzate, associato all'intervallo di credibilità al 95% (ICr 95%). L'ICr 95% che risulta da una *network* meta-analisi rappresenta con buona approssimazione l'IC 95% ottenuto da una meta-analisi appaiata. Come in corso di meta-analisi appaiata, anche per le *network* meta-analisi è possibile interpretare le differenze tra i vari trattamenti sulla base della significatività statistica e delle minime differenze clinicamente importanti. Un aspetto rilevante delle *network* meta-analisi è dato dalla possibilità di stabilire una classifica di efficacia e/o di sicurezza dei vari trattamenti analizzati impiegando il metodo

Studi		Stima (IC 95%)
Buhl (T5/O5 vs. O5; studio NCT01431287)	2015	88,00 (51,91, 124,09)
Buhl (T5/O5 vs. O5; studio NCT01431274)	2015	82,00 (48,76, 115,24)
Buhl (T5/O5 vs. T5; studio NCT01431274)	2015	71,00 (37,71, 104,29)
Buhl (T5/O5 vs. T5; studio NCT01431287)	2015	49,00 (12,94, 85,06)
Singh (T5/O5 vs. T5; studio NCT02006732)	2015	39,00 (-13,69, 91,69)
Singh (T5/O5 vs. T5; studio NCT01964352)	2015	28,00 (-24,72, 80,72)
Complessivo ($I^2=20\%$, $P=0,28$)		64,90 (47,12, 82,67)

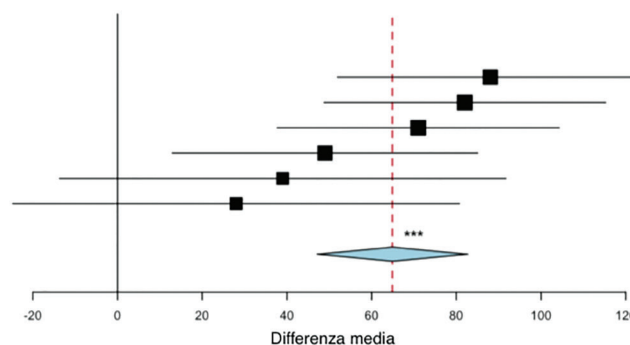


Fig. 1 - Forest plot risultante dalla meta-analisi dell'effetto della combinazione tiotropio/olodaterolo 5/5 µg rispetto ai monocomponenti tiotropio 5 µg oppure olodaterolo 5 µg sul miglioramento del VEMS in studi clinici randomizzati controllati condotti in pazienti affetti da BPCO [modificata da (12)]. L'effetto stimato è risultato statisticamente significativo rispetto ai monocomponenti attivi con un $p < 0,001$ (***). I dati dei singoli studi che risultano nell'effetto stimato sono omogenei in quanto il valore I^2 non è statisticamente significativo. Il miglioramento del VEMS indotto dalla combinazione tiotropio/olodaterolo 5/5 µg ha superato la minima differenza clinicamente importante di 60 ml rispetto ai monocomponenti attivi. BPCO = bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; O = olodaterolo; T = tiotropio; VEMS = volume espiratorio massimo al primo secondo.

SUCRA. In particolare, soprattutto quando si valuta il livello di efficacia oppure di sicurezza considerando una sola variabile, la classifica dei vari trattamenti sulla base del SUCRA può essere riportata numericamente nel testo oppure in forma di tabella. Ad esempio, la recente *network* meta-analisi, che ha confrontato l'impatto sulla BPCO della terapia con triplice combinazione rispetto alla doppia broncodilatazione oppure rispetto alla singola broncodilatazione, ha evidenziato che la combinazione ICS/LABA/LAMA (SUCRA: 0,99) era superiore alla combinazione LABA/LAMA (SUCRA: 0,39) e alla singola broncodilatazione con LABA oppure LAMA (SUCRA: 0,12) nella prevenzione del rischio di riacutizzazione di BPCO (2). È però interessante notare come la stessa analisi abbia messo in evidenza che il profilo di sicurezza basato sul rischio di polmonite era migliore per la combinazione LABA/LAMA (SUCRA: 0,73) seguito dalla singola broncodilatazione con LABA oppure LAMA (SUCRA: 0,65); al contrario, il trattamento con la triplice combinazione ICS/LABA/LAMA risultava essere associato con un elevato rischio di polmonite nei pazienti con BPCO (SUCRA: 0,12) (2).

Sebbene la caratteristica principale di una terapia farmacologica sia l'efficacia, il detto "*primum non nocere*" rappresenta un principio fondamentale universale in medicina da oltre 2000 anni (29). In questo contesto risulta utile combinare i valori risultanti dal metodo SUCRA per quanto riguarda la classifica integrata di efficacia e sicurezza. Purtroppo, in questo caso i dati combinati riportati semplicemente nel testo oppure in tabella sono di difficile interpretazione, soprattutto per i clinici che possono non avere una formazione statistico/meta-analitico solida. A tal riguardo, la classifica del profilo combinato di efficacia/sicurezza risultante da una *network* meta-analisi risulta essere facilmente fruibile dal clinico quando i risultati del SUCRA sono riportati sotto forma di grafico. Ad esempio, i dati del SUCRA riguardanti la triplice terapia, doppia e singola broncodilatazione nella BPCO pubblicati da Cazzola et al. (2) possono essere espressi anche come riportato nella Figura 2. Dal grafico appare quindi evidente che il trattamento con la combinazione LABA/LAMA sia

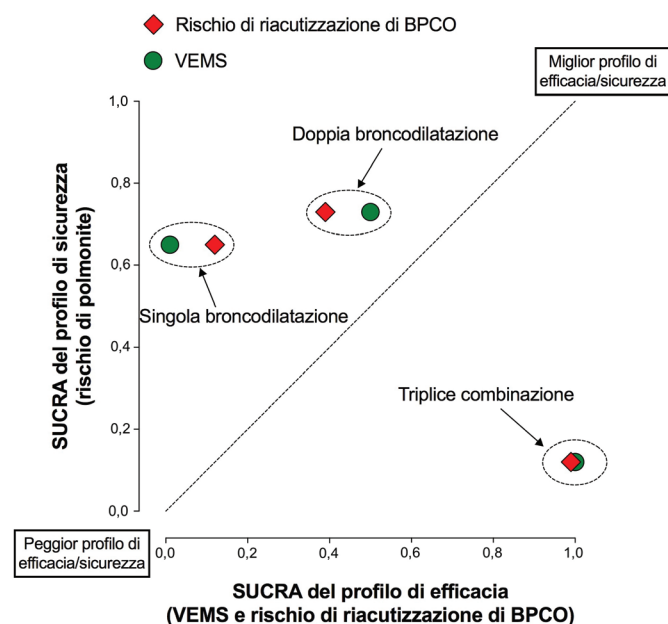


Fig. 2 - Analisi combinata del profilo di efficacia e sicurezza risultante dalla *network* meta-analisi fra triplice combinazione con ICS/LABA/LAMA, doppia combinazione con LABA/LAMA e singola broncodilatazione con LABA oppure LAMA in pazienti affetti da BPCO [modificata da (2)]. L'asse X riporta i dati del metodo SUCRA riguardanti il profilo di efficacia (l'aumento del VEMS a valle e la riduzione del rischio di riacutizzazione moderata o grave di BPCO), mentre l'asse Y indica i dati del SUCRA riguardanti il profilo di sicurezza (rischio di polmonite). BPCO = bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; ICS = corticosteroidi inalatori; LABA = β_2 -agonisti a lunga durata d'azione; LAMA = antimuscarinici a lunga durata d'azione; SUCRA = analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo; VEMS = volume espiratorio massimo al primo secondo.

caratterizzato da un profilo combinato di efficacia/sicurezza (VEMS + rischio di riacutizzazione di BPCO + rischio di polmonite) migliore rispetto a quello della combinazione ICS/LABA/LAMA. Infatti i valori del SUCRA per la doppia

broncodilatazione risultano più vicini all'angolo in alto a destra (migliore profilo di efficacia/sicurezza) rispetto ai valori ottenuti per la triplice terapia.

Bias di pubblicazione

Le meta-analisi sono soggette a bias di pubblicazione, o fattori pregiudiziali, in quanto gli studi con risultati negativi o non significativi hanno meno probabilità di essere pubblicati rispetto a studi con risultati positivi e statisticamente significativi; di conseguenza, i risultati delle meta-analisi potrebbero sovrastimare l'effetto stimato di un determinato trattamento in un determinata patologia. Si possono attuare molteplici strategie per minimizzare il rischio di bias da pubblicazione. Ad esempio, si può consultare il database *ClinicalTrials.gov* della *US National Library of Medicine* per identificare eventuali studi negativi di cui sono disponibili i risultati, ma che non sono mai stati pubblicati su riviste scientifiche.

Ad oggi sono stati messi a punto metodi precisi per identificare eventuali bias di pubblicazione. Ad esempio, il grafico *funnel plot*, o grafico a imbuto, permette di rilevare visivamente la presenza di eventuali bias di pubblicazione. In un grafico a imbuto la dimensione dello studio riportato sull'asse delle ordinate (Y) è messo in correlazione con la misura dell'effetto sull'asse delle ascisse (X). All'aumentare della popolazione arruolata negli studi, aumenta conseguentemente anche la precisione della stima del reale effetto del trattamento. In assenza di bias di pubblicazione, gli studi più piccoli si distribuiscono alla base dell'imbuto, mentre gli studi più grandi si localizzano in prossimità del vertice dell'imbuto (Figura 3A). In presenza di bias di pubblicazione, gli effetti degli studi si trovano all'esterno dell'imbuto. La limitazione principale del metodo *funnel plot* è rappresentata dal fatto che la valutazione dei bias di pubblicazione è fatta sulla base di un'ispezione visiva del grafico, con conseguenti interpretazioni soggettive. Al contrario, è possibile quantificare

statisticamente la presenza di bias di pubblicazione tramite il test di Egger (30). Qualora le bande di confidenza derivanti dal test di Egger includano l'origine del grafico (intercetta $X e Y = 0$), allora i risultati della meta-analisi non sono affetti da bias di pubblicazione, anche se alcuni studi fossero posizionati all'esterno del grafico ad imbuto (Figura 3B).

Qualità dell'evidenza

La qualità dell'evidenza degli effetti stimati, risultante da un processo meta-analitico, può essere quantificata sulla base del sistema GRADE, proposto dal gruppo di lavoro *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (31). Questo sistema permette di produrre una classifica della qualità dell'evidenza prodotta, rappresentata con una serie di "+". La qualità dell'evidenza dell'effetto stimato risultante da una meta-analisi può essere molto bassa (+: la stima dell'effetto stimato ottenuto è molto incerta), bassa (++: è molto probabile che ulteriori studi possano modificare l'effetto stimato ottenuto), moderata (+++: è probabile che ulteriori studi possano modificare l'effetto stimato ottenuto), alta (++++: è improbabile che ulteriori studi possano modificare l'effetto stimato ottenuto).

Conclusioni

Le meta-analisi rappresentano uno strumento efficace per combinare i risultati di vari studi simili, caratterizzati da popolazioni di pazienti sottodimensionate, al fine di dimostrare un'eventuale associazione statisticamente significativa in presenza di un determinato trattamento. Le meta-analisi possono trovare anche applicazione per chiarire quesiti clinici sui quali studi clinici randomizzati controllati, di grandi dimensioni, non hanno portato a un consenso nella comunità scientifica. Come per gli studi clinici randomizzati controllati, anche i protocolli meta-analitici devono prevedere domande specifiche ed

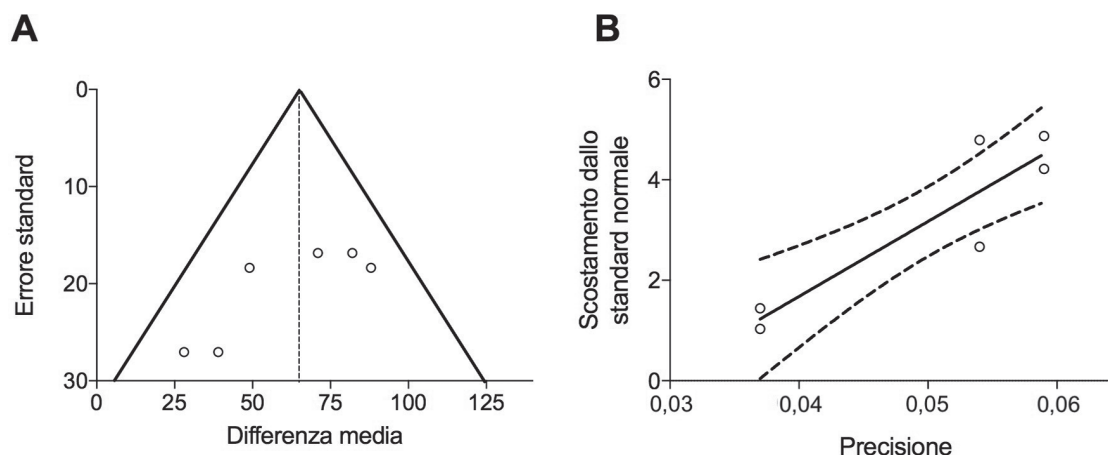


Fig. 3 - Grafico a imbuto o *funnel plot* (A) e rappresentazione grafica del test di Egger (B) riguardanti l'effetto della combinazione tiotropio/olodaterolo 5/5 μg rispetto ai monocomponenti tiotropio 5 μg oppure olodaterolo 5 μg sul miglioramento del VEMS in studi clinici randomizzati controllati, condotti in pazienti affetti da BPCO [modificata da (12)]. L'ispezione visiva del *funnel plot* evidenzia come l'effetto risultante dai vari studi sottoposti a meta-analisi sia simmetricamente distribuito all'interno del triangolo e attorno alla linea tratteggiata che rappresenta il valore dell'effetto stimato. La simmetria degli studi è confermata da un punto di vista statistico dal test di Egger, in quanto la linea di regressione, con le relative bande di confidenza, interseca l'origine. BPCO = bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; VEMS = volume espiratorio massimo al primo secondo.

essere conformi con le attuali raccomandazioni internazionali. Questo permette di produrre risultati di alta qualità e attendibili da un punto di vista sia statistico che clinico, con lo scopo di sintetizzare le evidenze estratte dalla letteratura corrente. L'eterogeneità tra i protocolli dei vari studi clinici inseriti nelle meta-analisi e la variabilità delle popolazioni di pazienti oggetto di studio rappresentano il problema più comune della maggior parte delle meta-analisi ad oggi consultabili. I bias di pubblicazione e l'eterogeneità indotta dalla variabilità dei protocolli di studio e delle popolazioni incluse nei modelli meta-analitici possono essere evitati applicando in maniera oggettiva l'attuale documento PRISMA-P (<http://www.prisma-statement.org>).

I risultati di una meta-analisi, anche se sono statisticamente significativi rispetto al comparatore, devono risultare applicabili nella pratica clinica. Per questo motivo, gli effetti stimati ottenuti devono essere interpretati anche sulla base delle minime differenze clinicamente importanti. L'impatto clinico di un determinato effetto stimato, ottenuto per un certo trattamento, va interpretato sulla base del tipo di comparatore. A tal riguardo è necessario specificare se le minime differenze clinicamente importanti sono relative a un comparatore non attivo (controllo, placebo, pazienti non trattati) oppure a un comparatore attivo (un altro trattamento o combinazioni di trattamenti che hanno un effetto sulla variabile di studio).

Infine, il metodo SUCRA permette di sintetizzare in maniera semplice e comprensibile i risultati, talvolta complessi, ottenuti dalle *network* meta-analisi. In caso di sintesi quantitative caratterizzate da un solido *network*, il SUCRA rappresenta uno strumento utile per i clinici in quanto facilita l'interpretazione di comparazioni sia dirette che indirette, indicando quale sia il trattamento migliore per efficacia e sicurezza. In ogni caso, non bisogna limitarsi ai risultati prodotti dal metodo SUCRA, ma occorre interpretarli insieme alla misura degli effetti stimati relativi e assoluti.

Disclosures

Authorship: PR and LC equally contributed to the conception and design of the manuscript, data acquisition or data analysis and interpretation, drafting of the manuscript and/or revising it for critically important intellectual content, revision and final approval of the manuscript and statistical analysis, obtaining funding, administrative, technical, or material support, or supervision.

Conflict of interest: PR reports grants, personal fees and non-financial support from Almirall, AstraZeneca, Biofutura, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Menarini Group, Mundipharma, Novartis, Zambon, outside the submitted work. LC reports grants, personal fees and non-financial support from AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, Boehringer Ingelheim, Novartis, Almirall, ABC Farmaceutici, Recipharm, Zambon, Verona Pharma, and Ockham Biotech, outside the submitted work.

Financial support: none declared.

Bibliografia

- Smith ML, Glass GV. Meta-analysis of psychotherapy outcome studies. *Am Psychol*. 1977;32(9):752-60.

- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;52(6). pii: 1801586. doi: 10.1183/13993003.01586-2018
- Cazzola M, Calzetta L, Barnes PJ et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148). pii: 180010.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P et al. Impact of doxofylline in COPD: a pairwise meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:1-9.
- Calzetta L, Ora J, Cavalli F et al. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med*. 2017;129:189-98.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD*. 2017;14(5):552-63.
- Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:95-103.
- Calzetta L, Rogliani P, Ora J et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143) pii: 160043.
- Calzetta L, Matera MG, Braido F et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:148-58.
- Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Matera MG. Tiotropium formulations and safety: a network meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(1):17-30.
- Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG. Drug safety evaluation of roflumilast for the treatment of COPD: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1133-46.
- Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181-96.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451-61.
- Rogliani P, Matera MG, Ora J et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:3469-85.
- Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest*. 2019;155(4):758-70.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M et al.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
- Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ et al.; American Thoracic Society; European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008;31(2):416-69.
- Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al.; WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-94.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.
- Bateman E; SHINE study report authors. Lack of clinically relevant differences between combination therapy and monotherapy in COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1204-5.



21. Pedder H, Sarri G, Keeney E et al. Data extraction for complex meta-analysis (DECIMAL) guide. *Syst Rev*. 2016;5(1):212.
22. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
23. Berger VW, Alperson SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. *Rev Recent Clin Trials*. 2009;4(2):79-88.
24. Shamseer L, Moher D, Clarke M et al.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
25. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):29-37.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
27. Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Synth Methods*. 2012;3(2):80-97.
28. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):163-71.
29. Pearlman DS. Primum non nocere and "black box" warnings. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):30-1.
30. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.