

## **Zusammenfassung**

Tanja Proctor

Dr. sc. hum.

### **Network meta-analysis for the integrated evaluation of targeted therapies**

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. Meinhard Kieser

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Methoden der Netzwerk-Metaanalyse zu evaluieren, die sowohl Studien mit einer allgemeinen Patientenpopulation sowie Studien, die nur eine Subpopulation, die anhand eines Biomarker identifiziert wird, einschließen.

In dieser Arbeit wird die betrachtete Situation durch ein reales Netzwerk-Metaanalyse-Problem motiviert. Bei diesem Beispiel wird ein Biomarker identifiziert, der eine Patientenpopulation in Patienten mit größerem und solche mit geringerem Nutzen von speziellen Behandlungen unterteilt. In späteren Studien wurden daher nur Teilpopulationen eingeschlossen, die von einer solchen zielgerichteten Behandlung profitieren, während in früheren Studien gemischte Patientenpopulationen, ungeachtet des Biomarkerstatus eingeschlossen wurden. Zudem wird davon ausgegangen, dass nur zielgerichtete Studien zu einer weiteren neueren Behandlung vorliegen. Um diese verschiedenen Therapien miteinander zu vergleichen und alle verfügbaren Studien miteinzuschließen, sollte eine Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt werden. Da die Patientenpopulationen der Studien in Bezug auf diesen Biomarker heterogen sind, stellt die Durchführung einer Netzwerk-Metaanalyse aller verfügbaren Studien und Therapien (zielgerichtet und nicht zielgerichtet) eine Herausforderung bei der Evidenzsynthese dar, insbesondere wenn nur aggregierte Studiendaten verfügbar sind. Derzeit existierende Methoden gehen entweder davon aus, dass individuelle Patientendaten der Studien verfügbar sind, oder beinhalten nicht alle verfügbaren Studien. Daher werden in dieser Arbeit Methoden diskutiert, um solch eine Netzwerk-Metaanalyse durchzuführen und diese im Hinblick auf das im Folgenden dargestellte Setting bewertet. Das Netzwerk-Metaanalyse-Setting ist ein "Dreiecks-" Netzwerk, das (wenige) direkte und (viele) indirekte Beweise für einen bestimmten Vergleich enthält. Zwei Settings (A und B) werden untersucht, die sich hinsichtlich des Anteils an biomarker-positiven Patienten in den einzelnen Studien unterscheiden. Das erste Setting (A) geht davon aus, dass im nicht zielgerichteten Therapiearm nur Studien mit einem gemischtem Patientenkollektiv im Hinblick zu einem bestimmten Biomarker vorliegen. Für Setting B wird Setting A erweitert, indem angenommen wird, dass zusätzlich zwei Studien mit ausschließlich biomarker-positiven Patientenpopulationen im nicht zielgerichteten Studienarm verfügbar sind.

Basierend auf diesen beiden Szenarien werden drei häufig verwendete netzwerkmetaanalytische Methoden, der naive Ansatz, bei dem die Heterogenität in der Patientenpopulation ignoriert wird, die "Stand-alone-" Analyse, die Studien mit nur biomarker-positiven Patienten umfasst, und die Netzwerk Meta-regression zur Analyse dieses "Dreiecksnetzwerks" untersucht. Für Setting A wird auch als mögliche Lösung eine Art "Missing-data"-Ansatz eingeführt. Zusätzlich wird der "Enriching-through weighting" Ansatz, eine in der Evidenzsynthese entwickelte Methode zur Kombination randomisierter und nicht-randomisierter Daten, modifiziert und für das Setting dieses Dreiecksnetzwerks angepasst.

Für Setting B werden zusätzlich zu den naiven, Stand-alone- und Netzwerk Meta-Regression-Ansätzen weitere Modifikationen des Enriching-through-weighting-Ansatzes, sowie ein "Informative-Prior"-Ansatz untersucht, bei dem die Ergebnisse der gemischten Patientenpopulation als Priorinformation verwendet werden.

Die Performance dieser verschiedenen Methoden wird in einer Simulationsstudie bei der Berechnung des mittleren Bias, des Root-Mean-Squared Error, der Präzision, der Abdeckungswahrscheinlichkeit und der Aussagekraft in Bezug auf den geschätzten Behandlungseffekt im Vergleich zwischen zielgerichteten und nicht zielgerichteten Therapien bewertet. Zusätzlich wird ein aktueller klinischer Datensatz mit zielgerichteten und nicht zielgerichteten Therapien analysiert und diskutiert.

Die Ergebnisse der Simulationsstudie sowohl für Setting A als auch für Setting B zeigen, dass keine der Methoden über alle untersuchten Szenarien als eindeutig günstig zu beobachten ist. Der Missing-data-Ansatz, die Stand-alone-Analyse und die naive Schätzung schneiden jedoch in allen bewerteten Leistungskennzahlen und Simulationsszenarien vergleichbar oder schlechter ab als die anderen Methoden und werden daher nicht empfohlen. Während eine erhebliche Heterogenität zwischen den Studien für alle Ansätze eine Herausforderung darstellt, hängen die Leistung der Netzwerk Meta-Regression, der Enriching-through-weighting-Ansatz und der Informative-Prior-Ansatz vor allem Simulationsszenario und des einzelnen Bewertungsmaßes ab. Da diesen Schätzmethoden außerdem leicht unterschiedliche Annahmen zugrunde liegen, von denen einige das Vorhandensein zusätzlicher Informationen für die Schätzung erfordern, werden Sensitivitätsanalysen empfohlen, wo immer dies möglich ist.

Für Setting A empfiehlt sich der Enriching-through-weighting-Ansatz als günstigste Lösung und zusätzlich empfiehlt sich der Netzwerk Meta-Regressions-Ansatz als Sensitivitätsanalyse. Liegen biomarker-positive Studien für den nicht zielgerichteten Studienarm (Setting B) vor, sind der Informative-prior- oder der Enriching-through-weighting-Ansatz im Vorteil. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich der Ansatz der Netzwerk-Meta-Regression empfohlen.

Alle Ansätze basieren auf Bayesianischen Modellen. In dieser Arbeit wurde ein alternativer Heterogenitätsprior, ein halbnormaler Prior mit Skala 0.5, für das Setting B zusätzlich zum Heterogenitätsprior mit Gleichverteilung analysiert. Die Verwendung dieses informativeren Priors ändert nichts am Abschneiden der einzelnen Ansätze in Bezug auf Bias oder Root-Mean-Square Error, führt jedoch für die meisten Ansätze zu einer geringeren Abdeckungswahrscheinlichkeit und höherer Präzision und für einige Szenarien zu einer noch höheren Power. Daher wird eine Sensitivitätsanalyse mit diesem Heterogenitätsprior empfohlen, wenn eine Bayesianische Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt wird.

Diese Arbeit gibt einen Überblick über Methoden zur Durchführung einer Netzwerk-Metaanalyse mit unterschiedlichen Patientenpopulationen und leistet einen Beitrag auf dem Gebiet der populationsadjustierten Netzwerk-Metaanalysen. Obwohl keine Methode in allen untersuchten Szenarien eindeutig die beste Leistung erbrachte, sind der Enriching-through-weighting-Ansatz, das Netzwerk-Meta-Regressionsmodell und das Informative-Prior-Modell zu empfehlen, um eine Netzwerk-Metaanalyse durchzuführen und alle verfügbare Evidenz zu nutzen.