

Efficacité du certolizumab pegol (CZP) et des autres médicaments anti cytokines dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : une méta-analyse multi-traitements bayésienne*

R. Launois ⁽¹⁾, B. Avouac ⁽²⁾, F. Berenbaum ⁽³⁾, O. Blin ⁽⁴⁾, I. Bru ⁽⁵⁾, B. Fautrel ⁽⁶⁾, J.-M. Joubert ⁽⁵⁾, J. Sibilia ⁽⁷⁾, B. Combe ⁽⁸⁾

⁽¹⁾ REES France ; ⁽²⁾ Rhumatologie, CHU Henri Mondor, Créteil, France ; ⁽³⁾ Rhumatologie, CHU Saint-Antoine, Paris, France ; ⁽⁴⁾ Pharmacologie Clinique, Hôpital La Timone, Marseille, France ; ⁽⁵⁾ UCB Pharma ; ⁽⁶⁾ Rhumatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; ⁽⁷⁾ Rhumatologie, CHU Hautepierre, Strasbourg, France ; ⁽⁸⁾ Immuno-rhumatologie, CHU Lapeyronie, Montpellier, France.

CONTEXTE

- Le certolizumab pegol (CZP) est un nouvel inhibiteur du TNF α qui se différencie par sa structure, composée du domaine Fab' univalent d'un anticorps anti-TNF humanisé recombinant sans la portion Fc de l'anticorps, uni au polyéthylène glycol pour augmenter sa demi-vie.¹
- Le CZP, en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Le CZP peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée. Il a été montré que le CZP ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles lorsqu'il est administré en association avec le MTX.²
- Peu d'études ont procédé à une comparaison directe entre les biothérapies actuellement utilisées dans le traitement de la PR. Seules des comparaisons indirectes (versus un comparateur commun : méta-analyses multi-traitements) permettent de discerner les différences pouvant exister entre les biothérapies anti-rhumatismales.

OBJECTIF

- Dans une **méta-analyse multi-traitements bayésienne**, vérifier la **non infériorité** du CZP par rapport aux biothérapies possédant les mêmes indications thérapeutiques que le CZP.
- Si la non infériorité du CZP est démontrée, rechercher s'il existe une **supériorité** du CZP par rapport à ces biothérapies.

MÉTHODES

Sélection des études

- Etudes contrôlées, randomisées, en double insu, publiées en langue anglaise :
 - ayant évalué l'efficacité des cytokines versus placebo en association avec un DMARD conventionnel (MTX ou autre)
 - chez des patients adultes présentant une PR et une réponse inadéquate aux DMARDs, y compris le MTX
 - d'après les taux de réponse **ACR20 (critère principal)**, ACR50 et ACR70
 - après environ 6 mois (24 \pm 8 semaines) de traitement.

Revue systématique

- Revue systématique de la littérature publiée entre le 1^{er} janvier 1980 et le 30 juin 2009 dans les bases de données Medline, Embase et Cochrane Library. Revue complétée par une recherche manuelle dans les comptes rendus des congrès de l'ACR et de l'EULAR depuis 2004, et dans les registres d'essais cliniques.
- Mots-clés utilisés : rheumatoid arthritis (exploded MESH heading) ; infliximab - etanercept - adalimumab - certolizumab pegol - golimumab - anakinra - tocilizumab (text words).

Extraction des données

- Extraction par deux lecteurs. Elimination des articles ne répondant pas aux critères de sélection et des doublons. Lecture in extenso des articles retenus. Evaluation de la qualité des études par le score de Jadad.³
- Entrée des caractéristiques des patients et des résultats des études retenues (score de Jadad \geq 3) dans une base de données dédiée, par deux opérateurs, selon une grille d'extraction standardisée. Résolution des incohérences par un troisième opérateur.

Analyse des données

- Comparaisons indirectes entre traitements par une méta-analyse multi-traitements bayésienne d'un réseau de comparaisons directes, dans un modèle à effets aléatoires tenant compte de l'hétérogénéité des études et de la variabilité de l'effet observé entre les études.⁴ Les résultats sont exprimés par les intervalles de crédibilité (ICr) des différences observées, c'est-à-dire la distribution des degrés de crédibilité des valeurs possibles du paramètre considéré.
- Pour l'estimation de la non infériorité du CZP, une différence d'efficacité «absolue» entre traitements (tenant compte de l'efficacité moyenne du traitement de fond dans toutes les études) cliniquement significative de 5 % a été définie a priori par le Comité Scientifique.

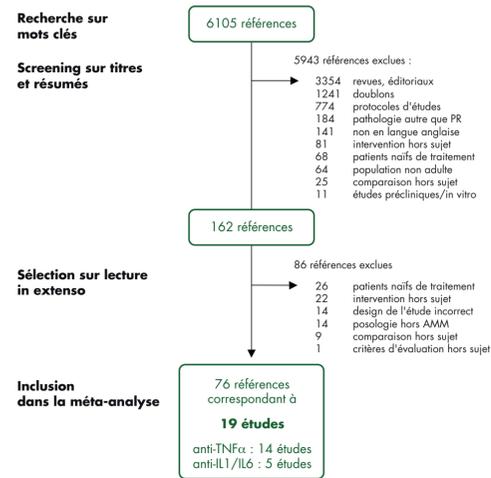
- La probabilité de non infériorité du CZP versus le comparateur considéré (chaque traitement individuel, ou moyenne de tous les traitements) a été estimée d'après la probabilité du CZP d'être *supérieur ou égal* au seuil de non infériorité - celui-ci étant déterminé à partir des odds ratios du CZP et du comparateur considéré - en appliquant la méthode de Monte Carlo et l'analyse par les chaînes de Markov. La probabilité de non infériorité (probabilité unilatérale) a été estimée au seuil de 0,025 (p > 0,975). Les calculs statistiques ont été réalisés en utilisant le logiciel WinBUGS (Bayesian Inference Using Gibbs Sampling).
- Lorsque la non infériorité était démontrée, l'éventualité d'une supériorité du CZP par rapport au comparateur considéré était ensuite recherchée en comparant les limites des intervalles de crédibilité des odds ratios.
- Analyses de sensibilité : comparaison des résultats du modèle à effets aléatoires à ceux du modèle à effets fixes ; comparaison des résultats avec et sans les études réalisées dans des populations de patients asiatiques (supposées présenter des particularités métaboliques).

RÉSULTATS

Etudes sélectionnées

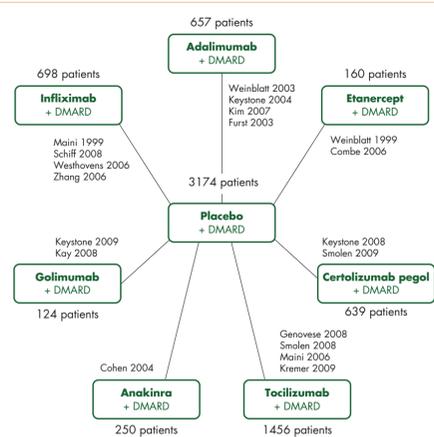
- Sur 6105 références initialement identifiées par la recherche sur mots clés, 162 ont été retenues sur la base du titre et du résumé, dont 76 ont été finalement sélectionnées après lecture des publications in extenso, correspondant à 19 études différentes (Figure 1).

FIGURE 1 : Processus de sélection des études



- Les traitements utilisés dans ces études comprenaient :
 - 5 anti-TNF α : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, CZP (14 études),⁵⁻¹⁸
 - 2 inhibiteurs d'interleukines : anakinra (anti-IL1), tocilizumab (anti-IL6) (5 études).¹⁹⁻²³
- Toutes ces études étaient contrôlées versus placebo (comparateur commun).
- Ces 19 études représentaient un total de 7158 patients (traitements actifs : 3984 patients ; placebo : 3174 patients).
- Le réseau de comparaisons directes (traitements, études) est représenté sur la figure 2.

FIGURE 2 : Réseau de comparaisons directes



Caractéristiques des populations de patients

- Les populations de patients étaient homogènes pour l'âge et le score d'incapacité (échelle HAQ). La proportion de patients positifs au facteur rhumatoïde était élevée (>70 %) dans la plupart des études, à l'exception de deux études sur l'adalimumab.
- Cependant, l'ancienneté de la PR était variable :
 - \geq 10 ans dans 6 études anciennes (1999-2005)
 - \leq 7 ans dans 6 études plus récentes (2008-2009)

révéant un certain degré d'hétérogénéité entre les études et justifiant ainsi l'analyse principale des résultats selon un modèle à effets aléatoires.

Efficacité relative de chaque traitement par rapport au comparateur commun (placebo)

- Dans toutes les études, le traitement testé présentait une efficacité significativement supérieure à celle du placebo.

Méta-analyse multi-traitements bayésienne

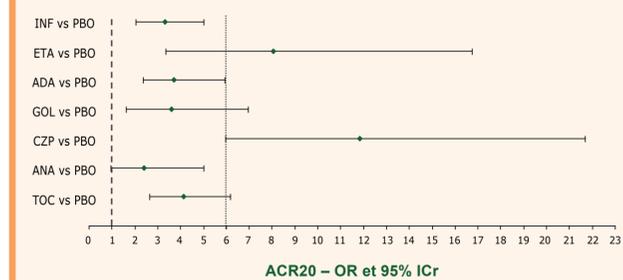
- Les résultats sur les réponses ACR20 (critère principal) et ACR50 dans le modèle à effets aléatoires (qui tient compte de l'hétérogénéité des études) sont présentés dans le Tableau 1 et décrits graphiquement dans les Figures 3 et 4. Les résultats sur la réponse ACR70 sont difficilement interprétables en raison de très larges intervalles de crédibilité.

TABLEAU 1 : Efficacité relative des traitements versus placebo dans la méta-analyse multi-traitements bayésienne (modèle à effets aléatoires)

	Odds ratios [intervalles de crédibilité]	
	ACR20	ACR50
Infliximab	3,31 [2,05 - 5,03]	3,59 [1,97 - 6,13]
Etanercept	8,07 [3,34 - 16,75]	11,45 [3,45 - 31,02]
Adalimumab	3,72 [2,35 - 5,93]	5,66 [3,15 - 10,01]
Golimumab	3,62 [1,62 - 6,97]	5,72 [2,07 - 13,69]
Certolizumab pegol	11,82 [5,98 - 21,71]	10,81 [4,41 - 24,02]
Anakinra	2,40 [0,96 - 5,03]	2,84 [0,81 - 7,26]
Tocilizumab	4,13 [2,64 - 6,19]	5,68 [2,78 - 9,93]

- L'odds ratio du CZP par rapport au placebo est significativement différent de ceux de l'infliximab, de l'adalimumab et de l'anakinra sur la réponse ACR20 (critère principal).

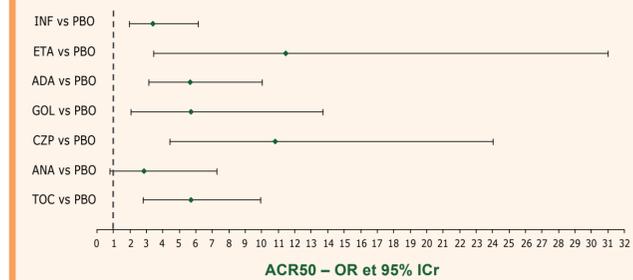
FIGURE 3 : Odds ratios des réponses ACR20 dans la méta-analyse multi-traitements bayésienne (modèle à effets aléatoires)



ADA: adalimumab; ANA: anakinra; CZP: certolizumab pegol; ETA: etanercept; GOL: golimumab; INF: infliximab; PBO: placebo; TOC: tocilizumab

- L'odds ratio du CZP par rapport au placebo est non différent de ceux des autres produits sur la réponse ACR50.

FIGURE 4 : Odds ratios des réponses ACR50 dans la méta-analyse multi-traitements bayésienne (modèle à effets aléatoires)



ADA: adalimumab; ANA: anakinra; CZP: certolizumab pegol; ETA: etanercept; GOL: golimumab; INF: infliximab; PBO: placebo; TOC: tocilizumab

Analyse de non infériorité du CZP

- Dans le modèle à effets aléatoires, la probabilité pour le CZP d'être non inférieur à chacun et à l'ensemble des traitements sur la réponse ACR20 (critère principal) est significative (p > 0,99-1,0), sauf versus l'etanercept (p > 0,90).
- Sur la réponse ACR50, la probabilité de non infériorité du CZP est aussi significative versus l'infliximab et l'anakinra (Tableau 2).

TABLEAU 2 : Probabilité de non infériorité du CZP par rapport aux autres traitements dans la méta-analyse multi-traitements bayésienne (modèle à effets aléatoires)

	Probabilité de non infériorité	
	ACR20	ACR50
Ensemble des traitements	0,999	0,929
Infliximab	1,000	0,992
Etanercept	0,901	0,634
Adalimumab	0,998	0,948
Golimumab	0,996	0,925
Anakinra	0,998	0,991
Tocilizumab	0,998	0,950

Analyse de supériorité du CZP

- L'examen des intervalles de crédibilité des odds ratios de l'efficacité relative des traitements versus placebo dans le modèle à effets aléatoires (Tableau 1) montre que l'odds ratio du CZP sur la réponse ACR20 (critère principal) est significativement plus élevé que ceux de l'infliximab, de l'adalimumab et de l'anakinra, et non significativement différent de ceux de l'etanercept, du golimumab et du tocilizumab. Sur la réponse ACR50, l'examen des intervalles de crédibilité des odds ratios ne met pas en évidence de supériorité significative du CZP par rapport aux autres traitements.

Analyses de sensibilité

- Les analyses de sensibilité effectuées dans le modèle à effets fixes et sans les études conduites dans des populations asiatiques ont montré des différences similaires entre les traitements.

CONCLUSIONS

- Cette méta-analyse multi-traitements bayésienne montre que le certolizumab pegol possède une haute efficacité dans le traitement de la PR chez les patients non répondeurs aux DMARDs y compris le MTX, comparativement aux autres anti-cytokines (anti-TNF α , anti-interleukines) ayant les mêmes indications thérapeutiques.
- L'analyse de non infériorité indique, avec une très forte probabilité, que le certolizumab pegol est significativement au moins aussi efficace sur la réponse ACR20 (critère principal) que tous les autres traitements étudiés en comparaison, sauf l'etanercept.
- De plus, sur la réponse ACR20, la comparaison des odds ratios indique que le certolizumab pegol possède une efficacité significativement supérieure à celle de l'infliximab, de l'adalimumab et de l'anakinra. Sur la réponse ACR50, le certolizumab pegol possède une efficacité égale ou supérieure aux autres anti-cytokines.

Références

1. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, et al. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1323-32. 2. Cimzia® Summary of Product Characteristics. 3. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Control Clin Trials 1996;17:1-12. 4. DerSimonian R, Laird N. Control Clin Trials 1986;7:177-88. 5. Keystone E, Hejide D, Mason D, et al. Arthritis Rheum 2008;58:3319-29. 6. Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:797-804. 7. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Lancet 1999;354:1932-9. 8. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Ann Rheum Dis 2008;67:1096-103. 9. Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. Arthritis Rheum 2006;54:1075-86. 10. Zhang FC, Hou Y, Huang F, et al. APLAR J Rheumatol 2006;9:127-30. 11. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. N Engl J Med 1999;340:253-9. 12. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1357-62. 13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Arthritis Rheum 2003;48:35-45. 14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Arthritis Rheum 2004;50:1400-11. 15. Kim HY, Lee SK, Song YW, et al. APLAR J Rheumatol 2007;10:9-16. 16. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. J Rheumatol 2003;30:2563-71. 17. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Ann Rheum Dis 2009;68:789-96. 18. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, et al. Arthritis Rheum 2008;58:964-75. 19. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. Ann Rheum Dis 2004;63:1062-8. 20. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Arthritis Rheum 2008;58:2968-80. 21. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Lancet 2008;372:987-97. 22. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Arthritis Rheum 2006;54:2817-29. 23. Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J, et al. Ann Rheum Dis 2009;68 Suppl 3:122. (Abs).

* Accepted on 01-nov-2010 for publication in Journal of Rheumatology.