

**PLACE DU GOLIMUMAB DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
POLYARTHRITE RHUMATOÏDE CHEZ DES PATIENTS EN
SITUATION D'ECHEC A UN DMARD CLASSIQUE:
UNE META-ANALYSE MULTITRAITEMENT**

Rapport d'étude

Préparé pour le laboratoire MSD

28 février 2011

PRESENTATION DE LA SOCIETE

REES France, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, bio-statisticiens, informaticiens, économètres. Son objectif est d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Son domaine d'activité privilégié : la recherche de l'efficacité comparative clinique, humaine et économique des modes de prises en charge et des traitements en pratique médicale quotidienne.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- Logiciel interactif d'impact budgétaire Excel
- Comparabilité des groupes et analyses multivariées
- Appariement selon le score de propension
- Comparaisons indirectes – Méta-analyses multitraitements
- Modèle de décision et analyse de sensibilité probabiliste
- Bootstrap sur les données individuelles
- Cahier d'observations électronique – Evaluation des réseaux
- Qualité de vie et enquête de satisfaction
- Estimation de la disposition à payer par la méthode des choix discrets

REES a publié plus de 250 articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

RECHERCHES & TRAVAUX RECENTS

Etudes observationnelles : Etudes observationnelles : Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : Protocole EMOCAR « Evaluation médico-économique de la surveillance par oxymétrie cérébrale (INVOS™) en peropératoire lors d'endartériectomies carotidiennes (STIC 2010-2012) ; Protocole CECILE, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (2010-2012) ; Ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses : « Evaluation du traitement endoscopique de l'emphysème pulmonaire (TEEP) comme technique alternative à la chirurgie de réduction du volume pulmonaire » (STIC-DHOS 2007-2008)- Ministère de la Santé. Programme de Soutien aux Innovations Diagnostiques et Thérapeutiques Coûteuses : « Evaluation de la mise en place temporaire (6 mois) d'un ballon gastrique chez les patients présentant une obésité morbide sévère dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire avant chirurgie bariatrique » (STIC-DHOS 2007-2008) ; Evaluation du Réseau MORPHEE (DRDR-IdF 2006-2007) ; Office Parlementaire des Politiques de Santé Assemblée Nationale-Sénat : « Prise en charge précoce des accidents vasculaires cérébraux » (OPEPS 2006-2007). Institut National du Cancer : « Evaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein » (INCA 2006-2007) ; Office Français des Drogues et Toxicomanies. « Evaluation du Réseau des soins en microstructures en Alsace (OFDT 2006-2007) ; ICEREA (14 services de réanimation PHRC 2006-2008) Evaluation du Réseau MORPHEE (FAQSV 2004-2006) ; INCA Evaluation du coût du dépistage organisé du cancer colorectal et du cancer du sein (2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : PREMISS (SFAR, SRLF, 85 services de réanimation, 1096 patients inclus 2002-2006) ; Programme de soutien aux Innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses, Direction des Hôpitaux et de l'organisation des Soins (DHOS) : HER. ME. S (AP-HP, CRLCC, 12 services d'oncologie 2001 – 2005) ; Evaluation du Réseau Asthme RESALIS (CPAM. Evreux, Alliance Médica 1998- 2002) ; Evaluation des Réseaux Groupama Partenaire Santé (Mutualité Sociale Agricole, Groupama 1999-2001) ; Conception et Développement de Cahier d'Observation en ligne, Contrôle qualité, Analyse statistique, Rédaction du rapport de fin d'étude.

Méta-analyses décisionnelles dans de nombreuses indications : Cancer du sein métastatique, cancer du poumon métastatique, schizophrénie, AVC et unités neurovasculaires, cancer de la prostate, dépistage du cancer colorectal, etc. (voir site www.rees-france.com). Modèles d'impact budgétaire de la mise sur le marché de nouvelles molécules (schizophrénie, antiémétiques dans les chimiothérapies fortement et moyennement émétisantes).

Méta-analyses multitraitement bayésiennes : Cancer du poumon, cancer du sein, cancer colorectal, polyarthrite rhumatoïde.

RECENTES PUBLICATIONS

- R. Launois, B. Avouac, F. Berenbaum, O. Blin, I. Bru, B. Fautrel, J. -M. Joubert, J. Sibilis, B. Combe, Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, The Journal of Rheumatology, Accepté pour publication Novembre 2010
- Khellaf M, Le Moine JG, Poitral P, Francesconi C, Haddad A, Bierling P, Michel M, Eckert L, Launois R, Godeau B., Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults : a retrospective analysis, Ann Hematol. 5 Octobre 2010
- Launois R., Mansilha A., Jantet G. International Psychometric Validation of the Chronic Venous Disease Quality of Life Questionnaire (CIVIQ-20), Eur J Vasc Endovasc Surg October 28,2010 [Epub ahead of print]
- Launois R, « Synthèse des données probantes et évaluation des technologies médicales », Santé Décision Management, volume 1-2 : 27-47,2009
- Riou França L., Payet S., Le Lay K., Launois R « Drotrecogin Alfa's impact on intensive care workload in real life practice: A propensity score approach ». Value in Health November/December 2008 Volume 11 N° 7: 1051-1060
- Launois R. « Les arcanes décryptées de l'analyse médico économique à l'usage du décideur». Journal d'Économie Médicale décembre 2008 26 (6-7) : 331-349.
- Launois R, «Synthèse des données probantes et évaluation médico-économique : les deux doigts d'une même main », Le Nouveau Cancérologue, Oct-Nov-Déc 2008.
- Launois R, Garrigues B, « Télémédecine et urgences cérébrovasculaires », Santé Décision Management, 2008,11 (3-4) : 91-118.
- Launois R Payet S, Francesconi C, Riou França, Boissier MC « Modèle d'impact budgétaire lors de l'utilisation du rituximab (MabThera®) après échec d'un ou plusieurs anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France » Revue du Rhumatisme 2008 Vol. 75 : 1229-1236.
- Payet S, Denis P, Berdeaux G, Launois R, «Assessment of the Cost Effectiveness of Travoprost versus Latanoprost as Single Agents for Treatment of Glaucoma in France», Clin Drug Invest, 2008,28 (3) : 183-198
- Launois R., Payet S., Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». Joint Bone Spine 2008,Vol 75 : 688-695.
- Launois R, Garrigues B.. « Les Unités Cérébrovasculaires : s'organiser pour prendre immédiatement en charge les AVC où qu'ils soient », Information et Santé 2008 Fédération Hospitalière de France 2008,Lettre n° 16 : 11-23.
- Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, Schöffski P, Hieke K, Mantovani L, Launois R, Griebsh I, Robinson P. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland and the United Kingdom. Value in Health 2008,Vol. 11,n° 5 : 791-799
- Launois R., Le Lay K., Chemali N., Vergnenègre A. « Cost-minimisation analysis of first line polychemotherapy regimens in the treatment of advanced non small cell lung cancer » Pan Arab Journal of Oncology 2008; 1(2):28-43.
- Étude du Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES France) in *Rapports Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanie (OFDT)*. Collection Évaluation des Politiques Publiques. 2008.« Démarche qualité et accompagnement des soins aux usagers de drogues Étude DEQUASUD » 263 p. Lionel Riou França., Livia Velpy., Daniel Benamouzig., Robert Launois.
- Launois R « Plan cancer et évaluation de l'innovation » ; Le Nouveau Cancérologue, 2008; Vol. 1 – N° 1 : 9-10
- Payet S., Denis P., Berdeaux G., Launois R « Assessment of the cost-effectiveness of travoprost versus latanoprost, as single agents for glaucoma treatment in France ». Clinical Drug Investigation Journal 2008,28 (3): 183-98
- Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Riou França L, Annane D, Bollaert Pe, Le Tulzo Y, Runge I, Malledant Y, Guidet B, Le Lay K, Launois R. « Cost-effectiveness of activated protein C in real life clinical practice ». Critical Care 2007; 11 :R99 (7 septembre 2007)
- Etude du Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES France). Robert Launois et al in *Rapports Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS)* septembre 2007.« La prise en charge précoce des personnes victimes d'un Accident Vasculaire Cérébral » Rapporteur Jean Bardet, Député. Assemblée Nationale n° 236 – Sénat n° 475 – 27 septembre 2007 : pp 71-315.
- Payet S, Launois R, Saidenberg-Kermanac'h Nathalie, Francesconi C, Letellier M, Dumas A, Boissier MC « Management and total direct medical cost of patients treated with a second-line TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (RA): The TC2 study». Annals of the Rheumatic Diseases. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007); THU0190:183.

SOMMAIRE

1	Introduction.....	11
1.1	Problématique	11
2	Méthodes.....	11
2.1	Revue systématique de la littérature	12
2.1.1	Recherche documentaire.....	12
2.1.2	Sélection des articles.....	12
2.1.3	Vérification de l'homogénéité des articles retenus.....	15
2.2	Méta-analyse par paires	16
2.2.1	Modèle à effets fixes.....	17
2.2.2	Modèle à effets aléatoires	18
2.3	Méta-analyse bayésienne	18
2.3.1	Inférence bayésienne <i>a posteriori</i>	18
2.3.2	Méta-analyse multitraitement	19
2.4	Mesure de la quantité d'effet	20
2.4.1	Meta-analyse par paires	20
2.4.2	Méta-analyse multitraitement	21
2.5	Méthodes de simulation MCMC	22
2.5.1	Difficulté de calcul des intégrales et ré-échantillonnage.....	22
2.5.2	Contrôle de la convergence	22
2.6	Indices thérapeutiques estimés	23
2.7	Analyse de non-infériorité	24
2.7.1	Définitions	24
2.7.2	Cadre classique	25
2.7.2.1	Règle de la non-infériorité.....	25
2.7.2.2	Choix de la marge d'équivalence.....	27
2.7.3	Cadre bayésien.....	27
2.7.3.1	Distribution <i>a posteriori</i> et raisonnement d'équivalence.....	27
2.7.3.2	Ratio de Bayes et décision statistique	29
3	Résultats.....	31
3.1	Revue systématique de la littérature	31
3.1.1	Recherche bibliographique	31
3.1.2	Liste des essais inclus dans la méta-analyse.....	32
3.1.3	Caractéristiques des patients inclus	33
3.1.4	Paramètres cliniques colligés.....	35

3.1.4.1	Critère principal : ACR 20	35
3.1.4.2	Critère secondaire : ACR 50	36
3.1.5	Construction du réseau de preuves	37
3.1.6	Détection de l'hétérogénéité	38
3.1.6.1	Critère principal : ACR 20	38
3.1.6.2	Critère secondaire : ACR 50	39
3.2	Méta-analyse par paires	39
3.2.1	Critère principal : ACR 20.....	39
3.2.2	Critère secondaire : ACR 50.....	41
3.3	Méta-analyse multitraitement	42
3.3.1	Critère principal : ACR 20.....	43
3.3.1.1	Hypothèse centrale : modèle de référence à effets aléatoires.....	43
3.3.1.2	Variante 1 : Retrait des populations asiatiques	46
3.3.1.3	Variante 2 : Choix d'une distribution a priori inverse-gamma	49
3.3.1.4	Variante 3 : Modèle alternatif à effets fixes	52
3.3.2	Critère secondaire : ACR 50.....	55
3.3.2.1	Hypothèse centrale : modèle de référence à effets aléatoires.....	55
3.3.2.2	Variante 1 : Retrait des populations asiatiques	57
3.3.2.3	Variante 2 : Choix d'une distribution a priori inverse-gamma	60
3.3.2.4	Variante 3 : Modèle alternatif à effets fixes	62
3.4	Analyse de non-infériorité	65
3.4.1	Analyse de non-infériorité dans la cadre du modèle principal et de ses variantes	65
3.4.1.1	Critère principal : ACR 20	65
3.4.1.2	Critère secondaire : ACR 50	66
3.4.2	Analyse de sensibilité sur la non-infériorité en fonction des valeurs seuils retenues pour définir la marge d'équivalence	67
3.4.2.1	Critère principal : ACR 20	67
3.4.2.2	Critère secondaire : ACR 50	70
4	Conclusion	71
5	Références bibliographiques.....	72
5.1	Références des articles inclus dans la méta-analyse.....	72
5.2	Références des articles non inclus dans la méta-analyse.....	73
5.3	Références des articles méthodologiques	76
6	Annexes :	80
6.1	Programmation Winbugs	80
6.1.1	Structures des données.....	80
6.1.2	Modèle à effets fixes.....	81

6.1.3	Modèle à effets aléatoires	82
6.1.4	Éléments supplémentaires utilisés dans l'analyse	82
6.2	Motifs d'exclusion des articles non retenus dans la méta-analyse	84
6.3	Diagnostics de convergence de Gelman-Rubin	87
6.3.1	Critère principal : ACR 20.....	87
6.3.1.1	Analyse principale : modèle à effets aléatoires	87
6.3.1.2	Analyse de sensibilité : modèle à effets fixes.....	87
6.3.1.3	Analyse de sensibilité : exclusion des essais asiatiques	88
6.3.1.4	Analyse de sensibilité : loi inverse-gamma	89
6.3.2	Critère secondaire : ACR 50.....	89
6.3.2.1	Analyse principale : modèle à effets aléatoires	89
6.3.2.2	Analyse de sensibilité : modèle à effets fixes.....	90
6.3.2.3	Analyse de sensibilité : exclusion des essais asiatiques	90
6.3.2.4	Analyse de sensibilité : loi inverse-gamma	91
6.4	Sorties brutes de la méta-analyse multitraitement	92
6.4.1	ACR 20	92
6.4.1.1	Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires	92
6.4.1.2	Variante 1 : Retrait des populations asiatiques	94
6.4.1.3	Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma pour l'a priori de l'écart-type des effets aléatoires	96
6.4.1.4	Variante 3 : Modèle à effets fixes	98
6.4.2	ACR 50	100
6.4.2.1	Hypothèse centrale : Modèle à effets aléatoires	100
6.4.2.2	Variante 1 : Retrait des populations asiatiques	102
6.4.2.3	Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma pour l'a priori de l'écart-type des effets aléatoires	104
6.4.2.4	Variante 3 : Modèle à effets fixes	106
6.5	Sorties brutes de l'analyse de non-infériorité	108
6.5.1	ACR 20	108
6.5.1.1	Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires	108
6.5.1.2	Variante 1 : Retrait des essais asiatiques.....	109
6.5.1.3	Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma comme a priori de l'écart-type des effets aléatoires	109
6.5.1.4	Variante 3 : Modèle à effets fixes	110
6.5.2	ACR 50	111
6.5.2.1	Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires	111
6.5.2.2	Variante 1 : Retrait des essais asiatiques.....	111

6.5.2.3	Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma comme a priori de l'écart-type des effets aléatoires	112
6.5.2.4	Variante 3 : Modèle à effets fixes	113

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Règle d'interprétation d'un odds ratio en fonction de son intervalle de confiance	21
Tableau 2 : Interprétation de la position de l'intervalle de confiance	26
Tableau 3 : Force de la preuve en fonction de la valeur de la cote d'une des hypothèses par rapport à l'autre.....	30
Tableau 4 : Transposition de l'échelle de Spiegelhalter en termes de probabilité a posteriori	30
Tableau 5 : Références des 16 articles retenus pour la méta-analyse.....	32
Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus	34
Tableau 7 : Résultats ACR 20 observés dans les essais	35
Tableau 8 : Résultats ACR 50 observés dans les essais	36
Tableau 9 : Analyse de l'hétérogénéité pour le critère ACR 20.....	38
Tableau 10 : Analyse de l'hétérogénéité pour le critère ACR 50.....	39
Tableau 11 : Probabilité que Golimumab soit non-inférieur à ses comparateurs, critère ACR 20	65
Tableau 12 : Probabilité que Golimumab soit non-inférieur à ses comparateurs, critère ACR 50	66
Tableau 13 : Comparaison des résultats de l'analyse de non-infériorité selon les valeurs de la marge d'équivalence, critère ACR 20	67
Tableau 14 : Force de la preuve sur l'échelle de Spiegelhalter (Rappel)	69
Tableau 15 : Comparaison des résultats de l'analyse de non-infériorité selon les valeurs de la marge d'équivalence, critère ACR 50	70

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Équivalence et non-infériorité.....	25
Figure 2 : Non-infériorité dans le cadre bayésien.....	28
Figure 3 : Diagramme de flux de sélection des articles (octobre 2010)	32
Figure 4 : Réseau de preuves de la méta-analyse	38
Figure 5 : Résultats de la méta-analyse classique pour l'ACR 20.....	40
Figure 6 : Résultats de la méta-analyse classique pour l'ACR 50.....	42
Figure 7 : Taux de réponse ACR 20	44
Figure 8 : Efficacité relative pour le critère ACR 20.....	45
Figure 9 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue	46
Figure 10 : Efficacité absolue des traitements après exclusion des essais asiatiques, critère ACR 20	47
Figure 11 : Efficacité relative sur le critère ACR 20 après exclusion des essais asiatiques.....	48
Figure 12 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue après élimination des études asiatiques, critère ACR 20	49
Figure 13 : Efficacité absolue pour le critère ACR 20 en utilisant un a priori inverse-gamma	50
Figure 14 : Efficacité relative pour le critère ACR 20, modèle avec a priori inverse-gamma	51
Figure 15 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue, modèle avec a priori inverse-gamma, critère ACR 20	52
Figure 16 : Efficacités absolues des traitements après suppression de l'effet aléatoire	53
Figure 17 : Efficacité relative sur le critère ACR 20 dans le modèle à effets fixes.....	54
Figure 18 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes de taux de réponse ACR 20, modèle à effets fixes	55
Figure 19 : Taux de réponse ACR 50	56
Figure 20 : Efficacité relative pour le critère ACR 50.....	56
Figure 21 : Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue	57
Figure 22 : Efficacité absolue des traitements après exclusion des essais asiatiques, critère ACR 50	58
Figure 23 : Efficacité relative sur le critère ACR 50 après exclusion des essais asiatiques.....	59
Figure 24 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue après élimination des études asiatiques, critère ACR 50	60
Figure 25 : Efficacité absolue pour le critère ACR 50 en utilisant un a priori inverse-gamma	61
Figure 26 : Efficacité relative pour le critère ACR 50, modèle avec a priori inverse-gamma.	61
Figure 27 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue, modèle avec a priori inverse-gamma, critère ACR 50	62
Figure 28 : Efficacités absolues des traitements après suppression de l'effet aléatoire, critère ACR 50....	63
Figure 29 : Efficacité relative sur le critère ACR 50 dans le modèle à effets fixes.....	64
Figure 30 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes de taux de réponse ACR 50, modèle à effets fixes	64

1 Introduction

1.1 Problématique

En tant que nouvel entrant dans l'éventail thérapeutique, Golimumab doit justifier de son intérêt dans le traitement de la PR. Il s'agira du 9^e DMARD biologique à entrer sur le marché (après etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab et certolizumab pegol) et du 5^e anti-TNF α^1 (après ETA, INF, ADA et CZP).

L'indication attendue de GOL, un anti-TNF α , est le traitement en première intention chez des patients naïfs ou en seconde intention de traitement de la PR, après échec à un DMARD classique. Dans le cadre français, il ne sera donc pas en compétition directe avec abatacept (Orencia) ou rituximab (Mabthéra) qui sont indiqués après échec à un anti-TNF α , en tant que traitement de troisième intention

Ce rapport fait suite à la réunion du 17 décembre 2010 avec le docteur Flipo et présente les résultats de la méta-analyse classique, de la méta-analyse multitraitement et de l'analyse de non-infériorité chez des patients en réponse inadéquate à un traitement de fond conventionnel.

Durant cette réunion, la liste des 16 articles retenus pour réaliser les analyses a été validée, conduisant à l'exclusion des essais Chen 2009 et Kremer 2010. L'essai Klareskog 2004 a été maintenu. Suite à ces modifications, de nouvelles simulations ont été réalisées.

2 Méthodes

L'évaluation du bénéfice thérapeutique attendu de l'introduction du golimumab repose sur l'examen des essais randomisés. Pour mettre leurs résultats en perspectives nous avons eu recours à deux outils : une revue systématique de la littérature et la synthèse quantitative des données probantes. Bien qu'il règne une certaine confusion sur la signification de ces termes il est utile de faire la distinction entre ces deux instruments. La première méthode permet de recueillir, organiser, évaluer, et synthétiser les différents arguments avancés en faveur d'un traitement sans combiner quantitativement le fruit de ces recherches. On parle alors de synthèses qualitatives des données probantes. La seconde permet d'estimer de manière quantitative la taille des effets des traitements ou d'un mode d'organisation sur l'efficacité des prises en charge observés dans les différentes études publiées. Cette approche se réfère explicitement aux méta-analyses et aux méthodes statistiques de mélange de comparaisons de traitements.

¹ Une séparation plus fine des anti-TNF peut se faire sur les modalités d'administration : en injection sous-cutanée pour ETA, ADA, GOL et CZP, en perfusion intraveineuse pour INF.

2.1 Revue systématique de la littérature

2.1.1 Recherche documentaire

La stratégie de recherche qui a été adoptée se proposait d'identifier l'ensemble des essais randomisés réalisés entre 1999 et 2010 sur des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ayant été traités avec l'un des traitements suivants : adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab et infliximab. Les objectifs explicites de l'étude ont été identifiés et formulés en fonction des critères PICOS. Un acronyme dont les composantes désignent: les caractéristiques de la population cible à laquelle on s'intéressera (P), ce qui suppose d'analyser les indices thérapeutiques par ligne de traitement pour étudier quelle peut être la place du golimumab dans la séquence thérapeutique; la nature de l'intervention « I » ; les comparateurs choisis « C » ; les « outcomes » (O) retenus comme critères de jugement autrement dit la mesure quantitative mise en œuvre pour estimer l'efficacité ; les schémas d'étude (S) qui sont jugés adéquates pour fournir un niveau de preuves robustes. Les bases de données bibliographiques qui présentaient un intérêt pour le sujet ont été explorées. Il s'agissait en premier lieu des bases de données électroniques MEDLINE, EMBASE. Les descripteurs correspondants de chacune de ces deux bases (EMTREE, CISMef MESH) ont été utilisés pour construire les équations de recherche. Les interrogations des bases bibliographiques ont été réalisées en octobre 2010. Les références publiées dans les articles sélectionnés ont été mobilisées pour compléter l'analyse bibliographique.

2.1.2 Sélection des articles

Les études ont été sélectionnées en adoptant les critères suivants :

- *Population éligible* : Patients âgés de plus de 18 ans présentant une polyarthrite rhumatoïde, diagnostiqués sur la base des critères de l'American College of Rheumatology, en situation d'échec à un traitement par DMARD conventionnel (dont le methotrexate).
- *Intervention* : le golimumab/GOL (Simponi®) a été le médicament testé. Ce produit a reçu une indication dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). L'AMM européenne pour GOL a été accordée en juin 2009 pour une administration par *voie sous cutanée*, toutes les 4 semaines à la dose de 50mg. Ne seront donc pas retenus dans la méta-analyse les bras GOL 100 mg monothérapie.
- *Comparateurs* :
 - L'Infliximab / INF (Remicade®) est administré en *perfusion intraveineuse* d'une durée de 2 heures, suivie par des perfusions supplémentaires aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. Il s'agit d'un traitement classé en réserve hospitalière et qui doit être administré en association avec le methotrexate.
 - L'Adalimumab /ADA (Humira®) est utilisé par *voie sous-cutanée* toutes les deux semaines ; il s'agit d'un médicament de prescription initiale hospitalière (PIH de 6 mois), pour lequel le renouvellement d'ordonnance peut être effectué par un rhumatologue ou en médecine interne.

Seules les associations avec un DMARD classique (dont le methotrexate) ont été retenues pour la méta-analyse.

- Etanercept/ ETA (Enbrel®) doit être administré soit en une seule *injection sous-cutanée* par semaine en dose de 50mg, soit en deux injections par semaine en dose de 25mg ; son mode de prescription sous cutané est identique à celui d'Humira®. Seules les associations avec un DMARD classique (dont le methotrexate) ont été retenues pour la méta-analyse.
- Certolizumab pegol / CZP (Cimzia®) est utilisé par *voie sous-cutanée*. L'AMM pour CZP est de 400 mg en semaines 0, 2 et 4 puis de 200 mg toutes les deux semaines, en association avec le MTX Cette AMM a été confirmée le 26 juin 2009. Seules les associations avec un DMARD classique (dont le methotrexate) ont été retenues pour la méta-analyse. L'essai monothérapie disponible (FAST4WARD) évaluant CZP monothérapie à 400 mg toutes les 4 semaines a été exclu.
- DMARD traditionnels : Le traitement de référence est le methotrexate, Les sels d'or, la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine, ou l'azathioprine peuvent également être prescrits. Les sels d'or sont de moins en moins utilisés. L'inconvénient de ces traitements est que la réponse est inconstante et transitoire, au prix d'effets secondaires parfois importants (hépatiques, digestifs, rénaux, sanguins). Ces traitements (dits classiques) sont d'une efficacité modeste sur la destruction des articulations. Le leflunomide, plus récemment introduit, est une alternative au methotrexate.
- *Critères de jugement* : A l'heure actuelle, ces critères ne font l'objet d'aucun consensus, en raison notamment de la complexité de la maladie. Pour pallier ce problème, Durieux et al.² ont mené une étude auprès d'experts français en rhumatologie et à partir de la méthode Delphi. Il ressort que les trois critères les plus utilisés pour mesurer la sévérité de la PR sont : l'aide d'une tierce personne, le score HAQ et la classe fonctionnelle ACR.
- Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR)³ sont surtout cliniques et la présence des quatre premiers critères permet de diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde :
 - raideur des articulations le matin au réveil d'une durée supérieure à 1h depuis au moins 6 semaines.
 - inflammation articulaire d'au moins trois articulations depuis au moins 6 semaines.
 - inflammation articulaire d'au moins une des régions suivantes : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes ou interphalangiennes proximales depuis au moins 6 semaines.
 - inflammation articulaire simultanée, bilatérale et symétrique depuis au moins 6 semaines.

² Durieux S, Saraux A, Guillemin F, et al. Critères d'activité et de sévérité de la polyarthrite rhumatoïde : proposition d'un groupe d'experts rhumatologues français, élaborée par la méthode Delphi. Communication orale O.85. Novembre 2003.
<http://www.espace-congres-sfr.com/06-Resumes/Structures/A.asp>

³ Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chomoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, Paulus H, Tugwell P, Weinblatt M, Widmark R, Williams HJ, Wolfe F. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36:729-740, 1993

- Signes radiologiques aux mains ou aux poignets (érosions ou décalcifications osseuses non équivoques).
 - Présence de nodules sous-cutanés.
 - Présence de facteurs rhumatoïdes dans le sang.
- Le score HAQ (Health Assessment Questionnaire)^{4,5} permet, quant à lui, d'évaluer les capacités fonctionnelles des patients et de définir leurs aptitudes dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. Ce score évalue 8 domaines ou catégories d'activités dans la vie quotidienne sur 20 questions.
 - La sévérité de la polyarthrite rhumatoïde peut également être évaluée par le critère DAS 28 (Disease Activity Score)⁶ qui est couramment utilisé dans les études cliniques. Il s'agit d'un index linéaire qui se situe entre 0 et 10, qui tient compte du nombre d'articulations tuméfiées et du nombre d'articulations douloureuses à la pression parmi les 28 sites proposés par l'EULAR ainsi que la vitesse de sédimentation. Au final, si le DAS est inférieur à 2, le patient est en rémission ; s'il est compris entre 2 et 3,2 l'activité de la maladie est faible ; s'il est compris entre 3,2 et 5,1 l'activité de la maladie est modérée ; et si le DAS est supérieur à 5,1, l'activité de la maladie est élevée.
- le critère ACR 20 évalué à 24 semaines $\pm$ 10 semaines a été choisi comme critère de jugement principal compte tenu de son emploi quasiment systématique dans tous les essais. Le critère ACR50 a été érigé en critère de jugement secondaire compte tenu de sa pertinence clinique. Notons que dans l'un et l'autre cas, il ne s'agit pas de critères intermédiaires mais de critères de jugement directement perceptibles par les patients ou leurs médecins.
 - *Schémas d'étude* : Essais randomisés, en double-aveugle et avec groupe contrôle.
 - *Horizon temporel* : Résultats publiés entre 1999 et octobre 2010

Les essais exclus à ce stade de la recherche, l'ont été pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- *Population non éligible* :
 - patients naïfs de traitement de fond classique à l'inclusion, majorité de patients naïfs dans l'un des groupes de l'essai,
 - patients ayant déjà été traités par un anti-TNF alpha ou par un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine,
 - patients atteints d'une autre pathologie que la polyarthrite rhumatoïde.
- *Traitements écartés* : les traitements anti-TNF utilisés en monothérapie, traitements anti-TNF utilisés à des dosages différents de ceux recommandés par l'AMM.

⁴ Guillemin F, Briancon S, Pourel J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). Rev Rhum, 1991;58:459-465.

⁵ Fries JF, Spitz P, Kraines RG et al. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum, 1980;23:137-45.

⁶ Van der Heijde, Van't Hof MA, Van Riel PLCM et al. Judging disease in clinical practice in rheumatoid arthritis : first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis, 1990 ; 49 : 916-20.

- *Design des essais* : sont exclues les études open-label, les études cross-over, les études observationnelles, les essais non randomisés, les revues systématiques, les méta-analyses...

La gestion des articles qui répondaient aux critères d'éligibilité s'est faite sous Endnote. Après élimination des doublons, la sélection a été faite sur titres et abstracts et après double lecture intégrale des articles restants. Un diagramme de flux a été construit. La qualité des études a été évaluée à l'aide de l'échelle de Jadad. Les données cliniques ont été extraites selon une grille standardisée définie a priori et relevées sous EXCEL.

2.1.3 Vérification de l'homogénéité des articles retenus

La recherche de l'hétérogénéité constitue un préalable à toute méta-analyse. On cherche à détecter, parmi les essais qui respectent les critères d'inclusions choisis a priori, les spécificités qui peuvent expliquer le caractère atypique de certains des résultats observés. Ces facteurs d'hétérogénéité peuvent être d'origine statistique, clinique, ou méthodologique sans qu'aucune de ces catégories ne soit exclusive l'une de l'autre.

Au niveau statistique, les résultats obtenus dans certains essais peuvent s'écarter très sensiblement de ceux qui sont en général relevés dans la même ligne de traitement sur des populations semblables, il convient alors de s'interroger sur le bien fondé de leur maintien dans la synthèse quantitative que l'on se propose de réaliser.

Sur le plan clinique, il peut s'agir d'essais présentant des caractéristiques particulières au regard des populations recrutées, des dosages administrés ou des séquences thérapeutiques étudiées. Enfin d'un point de vue méthodologique, il peut s'agir d'études faites à des moments différents du temps avec des niveaux d'exigences évolutifs dans l'appréciation de la gravité des symptômes observés ou du nombre de réponses véritablement obtenus.

La façon la plus intuitive de détecter une hétérogénéité est de visualiser la représentation graphique du résultat des essais, notamment de leurs odds ratio et de leurs intervalles de confiance sous forme de forest plot. En complément, deux indicateurs ont été utilisés pour évaluer numériquement l'hétérogénéité : le test du Q de Cochrane et l'I² de Higgins. Le test du Q de Cochrane est un test d'hypothèse classique qui évalue l'hypothèse H0 « il existe de l'hétérogénéité entre les essais ». Si la p-value obtenue est inférieure à 0.05, alors on conclue à la présence d'hétérogénéité, sinon, on la rejette. L'I² de Higgins permet une interprétation plus détaillée de l'hétérogénéité. Cet indicateur mesure le pourcentage d'hétérogénéité entre les essais qui ne peut s'expliquer par des fluctuations d'échantillonnage. Un I² inférieur ou égal à 25% indique une hétérogénéité faible ; un I² autour de 50% montre une hétérogénéité modérée ; enfin, un I² supérieur ou égal à 75% indique une hétérogénéité forte. La portée de ces tests doit cependant être relativisée, ces derniers ne prenant de véritable valeur qu'en présence d'un nombre important d'essais.

L'hétérogénéité clinique ou méthodologique entraîne inévitablement une hétérogénéité statistique qu'il convient de neutraliser en mettant en œuvre les techniques de la méta-régression avant de passer à l'usage systématique de modèles à effets aléatoires.

Cette technique possède les mêmes propriétés générales qu'une régression linéaire simple : elle vise à identifier des associations entre des caractéristiques liées à l'étude ou aux individus et le paramètre estimé, ce qui n'aurait pas été possible au sein d'une seule étude.

Pour rendre cette recherche d'association possible, il faut au préalable extraire les caractéristiques potentiellement liées au paramètre des publications retenues pour la méta-analyse. Dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, la date de réalisation de l'étude et la dose initiale de traitement sont des paramètres qui peuvent influencer les réponses. Plus la date de réalisation de l'étude est ancienne, plus le pourcentage de patients répondeurs au traitement semble être important. De la même manière, selon la dose initiale du traitement, la réponse peut être potentiellement modifiée.

Si l'on note la date de réalisation de l'étude i par x_i , le modèle de méta-régression s'écrit comme suit :

$$P_i \sim N(\delta_i, \sigma_i^2) \text{ avec } \delta_i = a_i + \beta x_i \text{ et } \theta_i \sim N(md, \tau^2), i = 1, \dots, k$$

$$md \sim [-, -], \tau^2 \sim [-, -] \text{ et } \beta \sim [-, -]$$

β est le coefficient de régression permettant d'évaluer l'impact de la date de réalisation de l'étude sur l'effet du traitement. Une distribution *a priori* doit être spécifiée pour ce coefficient, en plus des distributions sur μ et τ^2 déjà nécessaires pour un modèle à effets aléatoires bayésien.

Malheureusement, il nous a été impossible d'utiliser cette technique dans le cadre de notre travail compte tenu du nombre trop faible d'essais disponibles. Pour la mettre en œuvre il aurait fallu disposer pour chaque traitement d'au moins 15 essais (Thompson & Higgins 2002)

Après avoir vérifié l'homogénéité des essais disponibles, la réalisation d'une méta analyse a été décidée. Divers modèles (à effets fixes ou à effets aléatoires) et plusieurs paradigmes (fréquentiste ou bayésien) pouvaient être envisagés pour la réaliser. Nous présenterons successivement les différents modèles d'effets envisageables.

2.2 Méta-analyse par paires

Dans une méta-analyse classique, nous disposons d'un certain nombre d'essais cliniques comparant le traitement T à un comparateur C commun. Il existe donc plusieurs comparaisons directes entre T et C, qu'il est possible de synthétiser. Dans le cas d'un critère de jugement binaire (e.g. critère ACR 20 rempli), on peut raisonner en rapport de cote ou en log de rapport de cotes.

Pour chaque essai, nous partons du tableau de contingence type suivant :

	ACR 20 non rempli	ACR 20 rempli
Traitement contrôle C	a	b
Traitement testé T	c	d

La probabilité d'atteinte de l'ACR 20, critère le plus souvent rapporté dans les essais, est donnée pour le groupe traité par $P_T = \frac{d}{d+c}$

L'odds ratio (OR), mesure d'efficacité relative, se mesure quant à lui par $OR_{T/C} = \frac{\frac{P_T}{1-P_T}}{\frac{P_C}{1-P_C}} = \frac{ad}{bc}$

2.2.1 Modèle à effets fixes

Dans un modèle à effets fixes, on postule qu'il existe un effet du traitement d unique et commun à tous les essais méta-analysés. L'effet du traitement dans l'essai i , dans les modèles les plus simples, est présumé distribué selon une loi normale de variance V et de moyenne d .

Un modèle plus complexe, mais plus approprié dans le cas où l'on dispose de peu d'information, est basé sur le modèle logistique. On connaît alors r_{Ti} et r_{Ci} , le nombre de succès (patients remplissant le critère ACR 20, par exemple) pour les traitements T et C dans l'essai i . Ce nombre de succès suit une loi binomiale fonction des effectifs dans chacun des bras de l'essai et de la probabilité de succès pour chacun des traitements de l'essai.

À l'échelle logarithmique, on peut écrire, pour le groupe contrôle de l'essai i :

$$\text{logit}(p_{Ci}) = \log\left(\frac{p_{Ci}}{1-p_{Ci}}\right) = \mu_i$$

Pour le groupe traité, on a :

$$\text{logit}(p_{Ti}) = \mu_i + d$$

Où d est l'effet du traitement (ici, mesuré en tant que logarithme d'OR), commun à tous les essais.

2.2.2 Modèle à effets aléatoires

Lorsque l'on dispose de plusieurs essais cliniques évaluant le même traitement, il est courant d'observer que l'effet estimé du traitement varie d'un essai à l'autre. Le modèle à effets fixes postule que cette variation entre les essais n'est due qu'à la fluctuation d'échantillonnage : il y a *homogénéité* des effets estimés du traitement. Il est toutefois possible que la variation entre les essais soit également due à des différences systématiques entre les essais. Dans ce cas, la variation entre les essais dépasse celle que l'on attendrait du simple fait de la fluctuation d'échantillonnage. Il n'y a plus un seul effet unique du traitement, mais un effet qui varie d'un essai à l'autre en raison de différences systématiques entre les essais. On parle alors d'*hétérogénéité* des effets estimés du traitement. Il existe, dans le cas de la méta-analyse classique, lorsque le nombre d'essais disponibles est suffisant, des tests statistiques d'hétérogénéité. Certains auteurs défendent toutefois qu'il est plus approprié de se passer de test et d'étudier directement l'amplitude de la variation entre les essais.

Alors que le modèle à effets fixes postule un effet constant du traitement pour tous les essais, le modèle à effets aléatoires permet de prendre en compte l'hétérogénéité entre les essais. Deux essais cliniques peuvent en effet différer entre eux dans leur design (critères d'inclusion, modalités d'administration du traitement, etc.). Ces différences se traduisent au niveau statistique par une variance de l'effet du traitement plus importante que si les essais étaient homogènes. En d'autres termes, en présence d'hétérogénéité, les intervalles de confiance issus d'un modèle à effets fixes seront artificiellement trop peu étendus.

Le modèle à effets aléatoires définit un effet du traitement intra-essai, δ_i , et une distribution inter-essais de l'effet du traitement, le plus souvent selon une loi normale d'espérance d . La variance de cette loi normale mesure la variabilité inter-essais. Lorsque l'on dispose de peu d'essais (moins de 10), il devient difficile d'estimer cette variance. Dans le cadre bayésien, le choix de la distribution a priori de celle-ci risque d'avoir une influence importante sur l'estimation a posteriori.

Si l'on introduit des effets aléatoires, le modèle décrit précédemment devient :

$$\text{logit}(p_{Ti}) = \mu_i + \delta_i, \text{ avec } \delta_i \sim \text{Normal}(d, \sigma^2).$$

La mise en œuvre informatique des méta-analyses classiques a été programmée à l'aide du logiciel statistique R, dans la version 2.10.0.

2.3 Méta-analyse bayésienne

2.3.1 Inférence bayésienne a posteriori

La description ci-dessus des modèles à effets fixes et à effets aléatoires se place dans un contexte classique, fréquentiste, c'est-à-dire que les paramètres sont supposés fixes et inconnus (d et σ par exemple). Dans un paradigme bayésien, au contraire, les paramètres sont supposés aléatoires, ce qui permet d'associer une distribution de probabilité sur chacun d'entre eux. Alors que l'école classique fonde le jugement sur une succession d'échantillons virtuels dont la loi statistique est conditionnelle à des paramètres fixes mais inconnus, l'école bayésienne considère que les paramètres sont des variables

aléatoires au même titre que les grandeurs observables. Il y a donc un sens à considérer leur distribution probabiliste et à les revoir à la lumière des nouvelles informations. Cette propriété ouvre des possibilités supplémentaires en termes de modélisation. Il devient possible d'assigner des distributions *a priori* pour chaque paramètre inconnu, fondées sur des connaissances antérieures. En effet, avant de conduire une étude, un chercheur peut avoir formé une intuition *a priori* concernant l'option thérapeutique étudiée. Cette intuition peut être fondée sur sa propre expérience ou sur des études antérieures menées sur le même thème. Les modèles bayésiens permettent de combiner ces intuitions ou connaissances *a priori* avec les données issues de l'étude menée (grâce au théorème de Bayes). Les résultats reflètent alors l'actualisation de l'état des connaissances *a priori* sur l'effet de la stratégie considérée en une connaissance *à posteriori* sur la base des observations introduites à travers la fonction de vraisemblance.

Lorsque le critère de jugement est un pourcentage, la modélisation est simple. Par exemple, notons respectivement r_{Ti} et r_{Ci} le nombre de patients répondeurs dans les bras avec le traitement testé et le traitement de référence de l'étude i et n_{Ti} et n_{Ci} le nombre total de patients dans le bras testé et le bras de contrôle pour cette même étude i . Alors, nous pouvons supposer que r_{Ti} et r_{Ci} suivent respectivement une loi binomiale de paramètres (p_{Ti}, n_{Ti}) et (p_{Ci}, n_{Ci}) où p_{Ti} et p_{Ci} représentent les pourcentages recherchés de répondeurs dans chacun des bras. A partir de la fonction logistique de p_{Ti} et p_{Ci} , il est ensuite possible de calculer un rapport de cotes (odds ratio). C'est ce nouveau critère qui sera « poolé », car plus facilement modélisable.

Si l'on reprend les notations précédentes du modèle à effets aléatoires, le modèle bayésien est représenté ainsi :

$$r_{Ti} \sim \text{Bin}(p_{Ti}, n_{Ti})$$

$$\text{logit}(p_{Ti}) = \mu_i + \delta_i, \text{ avec } \delta_i \sim \text{Normal}(d, \sigma^2), i = 1, \dots, k$$

$$\text{avec } d \sim [-, -] \text{ et } \sigma^2 \sim [-, -]$$

Nous retrouvons exactement le même modèle que précédemment, à cette différence près que l'analyste transforme ses connaissances *a priori* sous la forme de deux paramètres d et σ^2 indépendants des données observables. Ce sont des opinions qui sont formulées avant toute considération des résultats des plans *d'expérience mis en place*. Plusieurs types de lois *a priori* peuvent être utilisées. Lorsque aucune intuition *a priori* sur les paramètres n'est possible, des lois *a priori* dites non informatives sont employées.

2.3.2 Méta-analyse multitraitement

Supposons que l'on ne dispose non plus d'un traitement et d'un comparateur, mais de plusieurs traitements $T_1, T_2, T_3, T_4, \dots$. Nous avons dans ce cas non plus seulement d'un ensemble d'essais comparant T_1 et T_2 , mais également d'essais comparant T_1 et T_3, T_2 et $T_4, \dots$

Pour gérer l'ensemble des comparaisons, nous allons avoir recours à un modèle de méta analyse multitraitement également appelé modèle de méta-analyse en réseau ou modèle de mélange de

comparaisons de traitements, noté MTC (Mixed Treatment Comparisons). Les MTC combinent des sources d'information indirectes (la combinaison d'essais T_1 vs. T_2 et T_2 vs. T_3 pour estimer l'effet de T_3 par rapport à T_1 , par exemple) et des sources d'information directes (les essais comparant directement T_1 à T_3).

Les MTC supposent de raisonner en termes d'effet relatif des traitements.

Le modèle d'une MTC s'écrit de manière similaire à celui d'une méta-analyse classique. Soit P_{ik} l'efficacité absolue (la probabilité pour le patient de remplir le critère ACR 20, par exemple) du traitement k dans l'essai i . Soit b le traitement *baseline* (celui servant de comparateur). Si l'on a affaire au traitement b , alors $\text{logit}(P_{ib}) = \mu_{ib}$. Si on a affaire à un traitement k différent de b , alors $\text{logit}(P_{ik}) = \mu_{ib} + \delta_{ibk}$. δ_{ibk} est donc le log-OR du traitement k par rapport au traitement b dans l'essai i .

Dans le cas d'un modèle à effets aléatoires, les δ_{ibk} sont distribués selon une loi normale d'espérance d_{bk} et de variance σ^2 . Pour simplifier le modèle, en effet, on va considérer que la variance inter-essais est constante quels que soient les traitements comparés (hypothèse d'homogénéité des variances).

Dans le cas d'essais comparant plus de deux traitements, il va falloir également prendre en compte la covariance entre les différents bras comparés au traitement de référence. Dans le cas de l'hypothèse d'homogénéité des variances et d'essais à trois bras, cette covariance est de $\sigma^2/2$.

2.4 Mesure de la quantité d'effet

2.4.1 Meta-analyse par paires

La réalisation de la méta-analyse classique permet d'estimer les rapports de cotes poolés. Une cote est définie comme le rapport entre le risque de perdre et la chance de gagner. Dans le domaine de la PR, ce sera par exemple le rapport entre la probabilité de répondre à l'ACR20 et son complément le risque de ne pas répondre. Le rapport des cotes (OR) est égal au quotient de la cote mesurée dans le groupe testé et de celle relevée dans le groupe contrôle. Le rapport des cotes est un nombre sans dimension qui permet de comparer la probabilité d'un résultat entre plusieurs groupes. Si l'on compare la fréquence de survenue d'une réponse dans le groupe testé par rapport à un groupe témoin par exemple et que la valeur du rapport de cote est égale à l'unité, cela signifie que la survenue d'une réponse est équiprobable pour les deux groupes. Si le nombre est supérieur à 1 les chances d'être répondeurs dans le groupe du médicament testé sont plus grandes qu'elles ne l'étaient dans le groupe traitement de référence. Si le nombre est inférieur à 1 c'est l'inverse. Ces mesures de quantité d'effet sont ponctuelles. Le calcul de l'intervalle de confiance permet de préciser la marge d'erreur inhérente à leur estimation. Traditionnellement c'est l'intervalle de confiance à 95% qui est utilisé. Celui-ci fournit une fourchette dans laquelle, 95 fois sur 100, le résultat se trouvera inclus si l'expérience est répétée un grand nombre de fois. En pratique la précision d'une mesure est appréciée par l'étroitesse de son intervalle de confiance. Lorsque l'intervalle chevauche les valeurs 0 pour le bénéfice absolu ou 1 pour le risque relatif ou le rapport de cotes, il n'existe pas de différence significative entre les groupes étudiés.

Les odds ratios s'interprètent donc en fonction de la position de leurs intervalles de confiance par rapport à 1. On applique les règles d'interprétation suivantes :

Tableau 1 : Règle d'interprétation d'un odds ratio en fonction de son intervalle de confiance

Intervalle de confiance	Interprétation
Les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance de l'odds ratio sont supérieures à 1.	Le produit comparé est significativement supérieur au produit de référence.
La borne supérieure de l'intervalle de confiance de l'odds ratio est supérieure à 1, la borne inférieure est inférieure à 1.	Aucune différence significative n'est détectée, le produit comparé est équivalent au produit de référence.
Les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance sont supérieures à 1.	Le produit testé est significativement supérieur au produit de référence.

Pour une interprétation plus rapide des odds ratio, on utilise une représentation graphique en grille communément désignée sous le nom de forest plot. Les intervalles de confiance des odds ratio y sont représentés par des segments de droite. Lorsqu'une de ces droites coupe l'axe 1, alors les rapports de cotes ne sont significativement différents; dans le cas contraire ils le sont.

2.4.2 Méta-analyse multitraitemment

La méta-analyse multitraitemment permet d'estimer l'efficacité brute (le taux de réponse ACR) du traitement, l'efficacité relative du traitement par rapport à ses comparateurs (sous forme d'odds ratio et de log odds ratio), et la probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements. L'efficacité brute d'un traitement correspond au pourcentage de patients qui vont atteindre le critère de jugement, ici l'ACR 50 ou subsidiairement l'ACR 20. L'efficacité relative est exprimée sous forme d'odds ratio ou de log odds ratio. L'interprétation des représentations graphiques de l'odds ratio est similaire à celle décrite précédemment pour la méta-analyse classique (position par rapport à 1). Le log odds ratio correspond à un odds ratio exprimé sur une échelle logarithmique, son interprétation est donc la même que celle de l'odds ratio, mais son seuil de non-efficacité est matérialisé par rapport à 0.

L'analyse bayésienne fournit des résultats plus directs que ceux de l'analyse classique. L'exemple le plus flagrant est la définition de l'intervalle de confiance d'un paramètre d'un modèle. Pour les Bayésiens qui préfèrent parler d'intervalle de crédibilité (IcR), il s'agit de l'intervalle qui contient le paramètre avec une crédibilité donnée. Dans l'inférence fréquentiste, une telle interprétation ne pouvait être possible puisque la valeur du paramètre inconnu était supposée être une grandeur fixe. L'interprétation correcte de l'intervalle de confiance par rapport à l'intervalle de crédibilité était donc totalement différente. Il fallait imaginer que sur l'ensemble des échantillons qui pouvaient être obtenus à partir d'un modèle de population, 95% des intervalles de confiance calculés sur ceux-ci contenaient la vraie valeur du paramètre à estimer.

2.5 Méthodes de simulation MCMC

2.5.1 Difficulté de calcul des intégrales et ré-échantillonnage

Le calcul analytique de l'intégrale, souvent multidimensionnelle, du dénominateur de la formule de Bayes est infaisable dans la plupart des cas. La découverte et la possibilité de mettre en œuvre des algorithmes de simulation capables d'obtenir des tirages aléatoires de la loi *a posteriori* des paramètres a permis de résoudre le problème. L'expression mathématique de la loi reste inconnue mais avec le tirage d'un nombre significatif d'échantillons de cette loi on peut calculer empiriquement, la moyenne, la variance et toutes les grandeurs statistiques qui la décrivent. La procédure de simulation qui a été utilisée est la méthode dite de Monte Carlo par Chaîne de Markov (méthode MCMC) utilisant l'échantillonneur de *Gibbs*. Cette méthode permet d'obtenir les tirages d'une loi jointe de plusieurs paramètres à partir des lois de chacune de ses composantes conditionnellement à celles de toutes les autres. A chaque itération i , il y a k tirages successifs des lois conditionnelles et la procédure est répétée N fois pour obtenir une distribution stationnaire. Autrement dit la simulation d'une variable aléatoire de dimension N est réduite à la simulation de N variables unidimensionnelles. Une fois vérifié que les valeurs obtenues sont indépendantes des valeurs initiales choisies (diagnostic de convergence de la chaîne de Markov construite), alors chaque paramètre de la loi multidimensionnelle peut être considéré comme extrait de la loi *a posteriori* conjointe des paramètres approximée par simulation.

Sur le plan technique, nos simulations MCMC mises en œuvre dans les méta-analyses multitraitements ont été réalisées sous le logiciel bayésien WinBUGS v1.43 qui utilise l'algorithme de *Gibbs*.

2.5.2 Contrôle de la convergence

Le problème pratique est de déterminer à partir de combien d'itérations on peut considérer que la « convergence est atteinte ». La méthode du diagnostic multi-chaînes est aujourd'hui la plus répandue. Son esprit est très simple : pour chaque itération on vérifie que les dernières valeurs obtenues de chaque chaîne constitue des échantillons de la même loi.

Pour chaque méta-analyse multitraitements, nous avons réalisé les simulations de Monte-Carlo sur 3 chaînes de Markov. Dans un premier temps, 40 000 simulations ont été réalisées au titre du « burn-in » (période de chauffe destinée à entraîner la convergence des paramètres vers leurs valeurs *a posteriori*). 40 000 nouvelles simulations ont ensuite permis de calculer les distributions *a posteriori* des paramètres.

Une fois ces simulations effectuées, un diagnostic de convergence (test de Gelman-Rubin) et une estimation des autocorrélations ont été effectués sur les paramètres de bases. La méthode de Gelman Rubin se base sur la comparaison entre la variance inter-chaînes (entre les valeurs de chaînes différentes) et la variance intra-chaînes (entre les valeurs d'une même chaîne). Dans un premier temps, les chaînes subissent l'influence des points initiaux très dispersés et la variance inter-chaînes est supérieure à la variance intra-chaîne. A partir du moment où le rapport de ces deux grandeurs tend vers l'unité, on peut considérer que la convergence est établie. Lorsque tel n'était pas le cas, 40 000 nouvelles simulations

supplémentaires ont été réalisées; si la présence d'autocorrélations était détectée, les distributions a posteriori des paramètres étaient réévaluées en ne tenant compte que d'une simulation sur trois.

2.6 Indices thérapeutiques estimés

Dans un essai individuel, l'analyse de l'effet d'un traitement peut se faire par régression logistique : on pose alors $\text{logit}(P) = \alpha + \beta * \text{Traitement}$ où Traitement vaut 0 si l'on a affaire au groupe contrôle, et 1 si l'on a affaire au traitement évalué. β , le coefficient associé à la variable traitement, mesure son effet. Il s'agit d'un log-OR.

Dans une MTC, l'effet du traitement est estimé également par un log-OR. Les log-OR des traitements comparés par rapport à un traitement choisi comme référence sont donc les paramètres de base des MTC. À l'issue d'une MTC bayésienne nous disposons ainsi d'une distribution a posteriori de chaque log-OR, ce qui peut nous permettre d'obtenir :

- Une estimation de la probabilité *a posteriori* d'obtenir une réponse positive au traitement sur le critère de jugement choisi ACR20 ou ACR50 à $24s \pm 10$ appelée ci-après *Taux Absolu de Réponse (TAR)* ou efficacité absolue (quelque soit l'appellation il s'agit toujours du SMR) que l'on désignera dans la programmation WinBUGS par la lettre (T).

La probabilité a posteriori de l'efficacité absolue d'un traitement (T) est calculée *sans briser les randomisations* en additionnant :

- o l'effet placebo, mesuré en termes de cotes sur *l'ensemble des bras contrôle de tous les essais* pour estimer le risque moyen de son occurrence,
- o et la plus value thérapeutique spécifique du traitement évalué, mesurée par le logarithme de l'odds ratio du critère de jugement dans le bras évalué par rapport au bras de référence.

Les estimations du taux absolu de réponse (TAR) d'un traitement intègrent l'incertitude relative à la probabilité d'efficacité absolue du comparateur, et elles ne *peuvent de ce fait être directement utilisées, à travers leurs intervalles de crédibilité, pour juger de la supériorité ou de l'équivalence entre deux traitements*. Il sera donc préférable de vérifier si l'intervalle de crédibilité du log-OR comparant deux traitements contient la valeur 0 ou si l'intervalle de crédibilité de l'OR correspondant contient la valeur 1.

- Une estimation de la *valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR)* du traitement A par rapport au Traitement B mesurée sur l'ACR20 ou ACR50 à $24s \pm 10$ et exprimée sous la forme d'un indice thérapeutique : le logarithme de rapport de cotes moyen ou *log odds ratio* de A par rapport à B noté Log-OR [BA], dont la valeur est égale à l'espérance de l'exponentielle de la distribution a posteriori des log-OR, par rapport au traitement choisi comme comparateur. Pour repasser de l'échelle logarithmique à l'échelle métrique il suffit de prendre l'exponentielle du log-OR ce qui permet de présenter les résultats de façon plus classique en rapport de cotes moyen ou *Odds ratio* de A par rapport à B (noté OR[BA]). Lors du passage de l'espérance du log-OR, $E[\log\text{-OR}]$, à celle de l'OR, il faut noter que si la distribution a posteriori du log-OR est très asymétrique, on n'a pas forcément

$E[\exp(\log-OR)]$ égale à $\exp(E[\log-OR])$). En cas de conflit, il faut raisonner préférentiellement sur le log-OR, qui est le paramètre de base estimé par le modèle.

- Une estimation de la valeur ajoutée thérapeutique différentielle (VAD) du traitement A par rapport au traitement pivot choisi comme traitement de référence mesurée sur l'ACR20 ou ACR50 à $24s \pm 10$ et exprimée sous la forme d'une différence de log de rapports de cotes par rapport à un comparateur de référence commun (dans le cas d'espèce les DMARD conventionnels)
- Une estimation de la probabilité a posteriori pour qu'un traitement donné soit supérieur à l'ensemble des autres traitements au regard du critère de jugement adopté : taux de réponse sur l'ACR20 ou ACR50 à $24s \pm 10$, qui n'est rien d'autre que le nombre de fois où le traitement considéré est arrivé en tête du classement au cours des différentes simulations MCMC, du fait d'une probabilité a posteriori d'efficacité absolue supérieure à celle de ses comparateurs (un indicateur ordinal de rang et non de quantité d'effet),
- Une estimation de la probabilité a posteriori pour qu'un traitement donné soit supérieur en termes d'efficacité absolue à un autre traitement spécifique (et non plus à l'ensemble des traitements), calculée comme la fréquence, au cours des simulations, avec laquelle la probabilité d'efficacité du premier traitement est supérieure à celle du traitement auquel il est comparé.
- Une estimation de la probabilité a posteriori pour qu'un traitement particulier figure parmi les trois meilleurs traitements, calculée comme la fréquence, au cours des simulations, avec laquelle la probabilité d'efficacité de ce traitement se trouve placée soit en première, soit en deuxième, soit troisième position en termes de rang

Bien que le log-OR soit le paramètre central d'une MTC, et celui à partir duquel découlent toutes les autres estimations, nous présenterons préférentiellement les probabilités absolues d'efficacité (puisque c'est ainsi que sont présentés les résultats des essais cliniques) et les OR (grandeur plus classique que leur logarithme).

2.7 Analyse de non-infériorité

2.7.1 Définitions

Nous pouvons regrouper les essais cliniques en trois catégories [Piaggio2006] :

- Les essais de supériorité, les plus classiques, ont pour objectif de démontrer qu'une intervention est plus efficace qu'un comparateur ;
- Les essais d'équivalence cherchent eux à démontrer qu'une intervention est thérapeutiquement similaire à une autre ;
- Les essais de non-infériorité cherchent enfin à démontrer qu'une intervention n'est pas plus mauvaise qu'un comparateur.

Il est impossible de montrer que deux interventions ont exactement la même efficacité. En pratique, les essais d'équivalence vont chercher à montrer que les interventions ne diffèrent pas au-delà d'une certaine quantité B . On définit ainsi une marge d'équivalence $[-B ; +B]$ à l'intérieur de laquelle est censée se situer le différentiel d'efficacité entre deux interventions, si l'on veut démontrer l'équivalence. Dans le cadre d'un essai de non-infériorité, par contre, il s'agit de montrer qu'une intervention n'est pas plus mauvaise qu'une autre de plus que la marge d'équivalence. À l'inverse, tout effet différentiel en faveur de l'intervention évaluée ne contredit pas la non-infériorité [Snapinn2000].

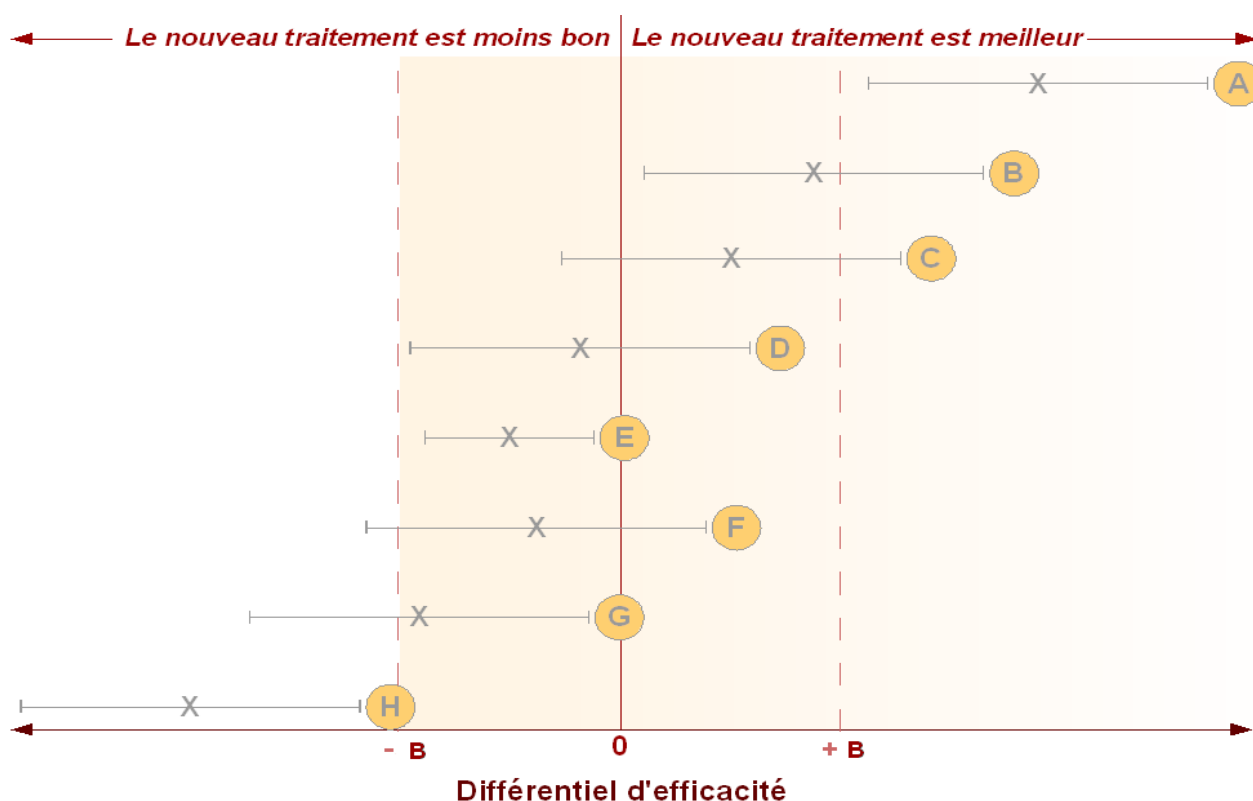
Bien entendu, un essai de non-infériorité (ou d'équivalence) n'est justifié que dans la mesure où la supériorité du traitement comparateur par rapport à placebo ou au traitement de référence a été démontrée au préalable. Même dans ce cadre, la recherche de non-infériorité d'une nouvelle intervention par rapport à une ancienne ayant fait la preuve de son efficacité ne se justifie que si, pour une efficacité comparable, la nouvelle intervention apporte des éléments d'amélioration : moindre coût, administration plus aisée ou moins invasive, plus grande tolérance...

2.7.2 Cadre classique

2.7.2.1 Règle de la non-infériorité

Dans le cadre classique, on va raisonner le plus souvent à partir de l'intervalle de confiance (généralement à 95 %) du différentiel d'efficacité. La figure 1 illustre plusieurs cas de figure et le tableau 1 donne leur interprétation.

Figure 1 : Équivalence et non-infériorité



Dans le cas d'un essai d'équivalence, la totalité de la marge d'équivalence doit être prise en compte pour les interprétations. Dans celui d'un essai de non-infériorité, seule compte la borne inférieure -B, à partir de laquelle on considère qu'il y a infériorité. De ce fait, le risque d'erreur de première espèce est de 2,5 %.

Dans le cas A, l'intervalle de confiance ne contient ni la valeur 0 (parfaite équivalence) ni la marge de supériorité. On conclut dans les deux cas à une supériorité du traitement évalué.

Dans le cas B, l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 0, mais contient la marge de supériorité. On ne peut pas conclure dans le cas d'un essai d'équivalence, mais on conclut toujours à la supériorité du traitement évalué dans le cas d'une analyse de non-infériorité.

Dans le cas C, l'intervalle de confiance contient à la fois la valeur 0 et la marge de supériorité. On ne peut toujours pas conclure dans le cas d'un essai d'équivalence, on ne peut plus conclure à la supériorité dans le cas d'un essai de non-infériorité, mais on a par contre non-infériorité du traitement évalué.

Dans le cas D, l'intervalle de confiance contient la valeur 0 mais se situe dans la marge d'équivalence. On conclut à l'équivalence dans le cas d'un essai d'équivalence, et à la non-infériorité dans le cas d'un essai de non-infériorité.

Dans le cas E, l'intervalle de confiance ne contient plus la valeur 0 mais se situe dans la marge d'équivalence. On conclut à l'équivalence dans le cas d'un essai d'équivalence, et à la non-infériorité dans le cas d'un essai de non-infériorité. Dans le cas d'un essai classique, on aurait toutefois conclu que le traitement évalué est moins bon que le traitement comparateur (différentiel d'efficacité significativement inférieur à 0).

Dans les cas F à H, l'interprétation dépend du fait que l'intervalle de confiance recoupe ou non la borne d'infériorité, et les conclusions sont donc les mêmes que l'on soit en essai d'équivalence ou en essai de non-infériorité. Ces conclusions sont toutefois différentes de celles d'un essai de supériorité dans le cas G.

Tableau 2 : Interprétation de la position de l'intervalle de confiance

Cas	Équivalence	Non-Infériorité
A	Nouveau traitement supérieur	Nouveau traitement supérieur
B	On ne peut conclure	
C		Non-infériorité
D	Équivalence	
E		
F	On ne peut conclure	
G		
H	Nouveau traitement inférieur	

Il est acceptable, dans le cas d'un essai de non-infériorité où la non-infériorité a été démontrée, de poursuivre par un test de supériorité. Il n'est pas acceptable, dans le cas d'un essai de supériorité ou la supériorité n'a pas été démontrée, de poursuivre par un test de non-infériorité : les marges d'équivalence se définissent a priori.

2.7.2.2 Choix de la marge d'équivalence

Il n'existe pas de méthode unique pour déterminer la valeur de B. Cependant, il est bien clair que celle-ci n'est jamais choisie arbitrairement. De nombreux facteurs peuvent être pris en considération [Wiens2002] :

- Définition d'une efficacité « cliniquement significative ». Celle-ci est le plus souvent très subjective, et représente le différentiel d'efficacité minimum tel qu'une différence dans le statut du patient soit cliniquement perceptible. Une telle approche n'est justifiée que dans le cas où l'efficacité du comparateur est suffisamment importante : si le différentiel d'efficacité du comparateur par rapport à placebo est de l'ordre de 5, et que le différentiel d'efficacité considéré comme cliniquement significatif est de l'ordre de 10, l'analyse perd son sens : un traitement nocif par rapport à placebo pourrait être considéré comme non-inférieur à un traitement bénéfique par rapport à placebo.
- Définition de B par rapport au différentiel d'efficacité observé pour le traitement comparateur évalué contre placebo. Il faudra toutefois procéder à des ajustements pour prendre en compte la variabilité inter-essais. Certaines méthodes plus calculatoires s'inspirent également de cette idée [Rothmann2003].

L'EMA a émis des recommandations sur le choix de la marge de non-infériorité⁷. Elle demande que cette marge soit justifiée à la fois sur le plan statistique et sur le plan clinique, qu'elle permette de montrer que l'intervention a une efficacité non nulle. Elle ne recommande pas d'adopter cette marge sur la base d'une proportion de l'efficacité différentielle entre le comparateur et placebo, d'une taille d'effet (efficacité différentielle divisée par l'écart type), sur la base d'une puissance ou d'une taille d'échantillon.

2.7.3 Cadre bayésien

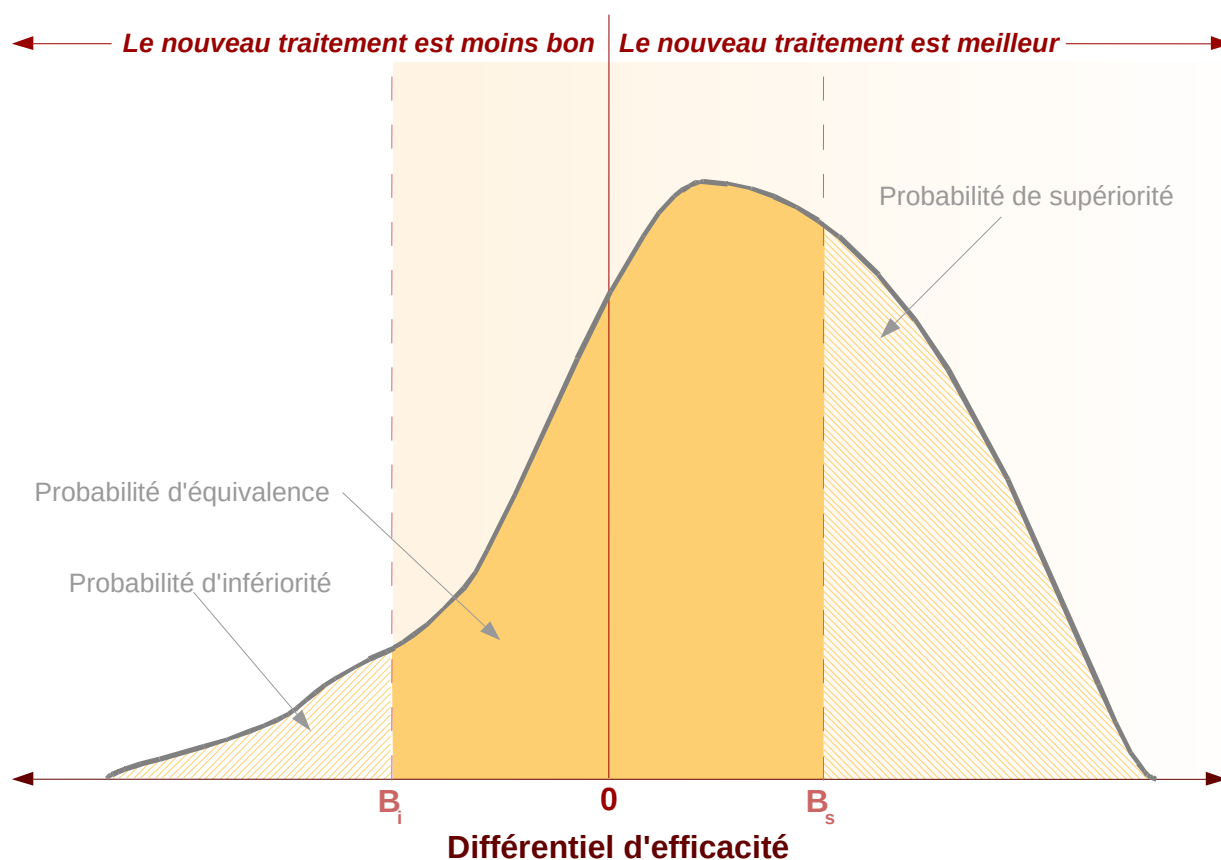
2.7.3.1 Distribution a posteriori et raisonnement d'équivalence

L'analyse bayésienne permet de disposer directement de la distribution a posteriori de l'efficacité différentielle. Il est alors possible de construire la probabilité de non-infériorité. Le cadre bayésien, en outre, s'affranchi des limites du raisonnement fréquentiste puisque la symétrie au niveau des bornes d'infériorité et de supériorité n'est plus imposée.

La figure suivante présente le raisonnement d'équivalence dans un cadre bayésien. La courbe grise correspond à la distribution *a posteriori* de l'efficacité différentielle (OR ou log OR). Les deux lignes pointillées correspondent aux bornes inférieures et supérieures de la marge d'équivalence (respectivement B_i et B_s). L'aire sous la courbe permet de donner les probabilités d'équivalence. L'aire située à droite de la borne supérieure donne la probabilité de supériorité ; l'aire située entre les bornes supérieures et inférieures donne la probabilité d'équivalence ; enfin, l'aire située à gauche de la borne inférieure donne la probabilité d'infériorité. La probabilité de non-infériorité est ainsi égale à $1 - \text{la probabilité d'infériorité}$.

⁷ EMA. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. CPMP/EWP/2158/99. July 2005. Disponible sur www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf

Figure 2 : Non-infériorité dans le cadre bayésien



La marge d'équivalence bayésienne constitue le point clé de l'analyse de non-infériorité. La méta-analyse multitraitements raisonne en termes de log odds-ratios, cependant il est plus confortable pour un spécialiste de raisonner en terme de différentiel d'efficacité absolue (*différentiel de taux absolu de réponse* sur l'ACR 20 ou l'ACR 50). La marge d'équivalence a donc été définie selon ce principe et a été fixée dans un premier temps à 15%.

La façon la plus simple de gérer le passage de la probabilité d'efficacité, et du différentiel absolu d'efficacité, au log-OR est de considérer la probabilité d'efficacité du comparateur comme fixe. Soit T_{MT} , la moyenne des efficacités absolues des autres anti-TNF alpha. Appelons DEA, le différentiel d'efficacité absolue qui peut être considéré comme cliniquement significatif. A partir de ces deux éléments la Borne Inférieure de la Marge d'Equivalence (BIME) peut être calculée :

$$BIME = T_{MT} - DEA$$

Puisque la méta-analyse multitraitements sous WinBUGS est conduite en log odds-ratio, la borne inférieure de la marge d'équivalence (BIME) par rapport à la moyenne de l'efficacité des traitements mesurée en ACR20 doit être exprimée dans les mêmes unités c.à.d. en log de rapport de cotes :

$$\text{Log}(OR_{[MT,BIME]}) = \log\left(\frac{BIME}{1 - BIME}\right) - \log\left(\frac{T_{MT}}{1 - T_{MT}}\right)$$

On cherche la probabilité que le taux absolu de réponse sur le critère ACR20 du golimumab par rapport à celui de la moyenne des traitements soit strictement supérieur en log-OR [$\text{Log}(OR_{[MT,GOL]})$] à la borne inférieure de la marge d'équivalence (BIME) qui a été exprimée ci dessus dans les mêmes unités [$\text{Log}(OR_{[MT,BIME]})$]. Soit :

$$p\left[\text{Log}(OR_{[MT,GOL]}) = \log\left(\frac{T_{GOL}}{1 - T_{GOL}}\right) - \log\left(\frac{T_{MT}}{1 - T_{MT}}\right) > \text{Log}(OR_{[MT,BIME]}) = \log\left(\frac{BIME}{1 - BIME}\right) - \log\left(\frac{T_{MT}}{1 - T_{MT}}\right)\right]$$

Soit, sous une forme plus compacte :

$$p(GOL \text{ non inférieur à } MT) = p\left(\text{Log}(OR_{[MT,GOL]}) > \text{Log}(OR_{[MT,BIME]})\right)$$

(Le fonctionnement du pas de la simulation « le steps » de WinBUGS ne permet pas le signe =)

2.7.3.2 Ratio de Bayes et décision statistique

La statistique fréquentiste formule pour tout test un couple d'hypothèses : une hypothèse nulle, spécifiant la nullité d'un paramètre, et une hypothèse alternative. Cette formulation n'est pas naturelle dans le raisonnement bayésien mais il est néanmoins possible de la transposer en terme bayésien. Dans ce cadre, l'alternative aux tests d'hypothèses classiques a été introduite par Jeffrey en 1961 et repose sur l'utilisation du facteur de Bayes. Kass et Raftery⁸ définissent celui-ci comme la « cote a posteriori d'une hypothèse, lorsque les probabilités a priori des deux hypothèses comparées sont identiques, c'est à dire :

$$\frac{p(H_0/Données)}{p(H_1/Données)} = \left(\frac{p(Données/H_0)}{p(Données/H_1)}\right) \times 1$$

Odds a posteriori Facteur de Bayes Odds a priori

On teste l'hypothèse H_0 : « golimumab est non-inférieur à son comparateur », contre l'hypothèse H_1 : « golimumab est inférieur à son comparateur ».

Le rapport $p(\text{données}/H_0) / p(\text{données}/H_1)$ nous renseigne sur les chances de gagner le pari « l'hypothèse H_0 de non-infériorité du golimumab par rapport à la borne inférieure de la marge d'équivalence de son comparateur est plausible » par rapport à la plausibilité du pari contraire H_1 . Il varie entre 0 (on juge comme certain que l'hypothèse H_1 de l'infériorité est vraie) et l'infini (on juge comme certain que l'hypothèse H_0 de non-infériorité est vraie).

En 2004, Spiegelhalter⁹ a proposé d'interpréter le facteur de Bayes en fonction de la force de la preuve sur la base de l'échelle de cotation suivante :

⁸ Kass R, Raftery A, Bayes Factor, Journal of the American Statistical Association, 1995, 90(430) : 773-795, paragraphe 3.2

⁹ Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health care evaluation. Chichester ; REES France – 28,rue d'Assas - 75006 Paris
Tél. / Fax 33 (0) 1 44 39 16 90 29
Email : reesfrance@wanadoo.fr
Site : <http://www.rees-france.com>

Tableau 3 : Force de la preuve en fonction de la valeur de la cote d'une des hypothèses par rapport à l'autre

Cote de l'hypothèse H0 (GOL non inférieur est vraie) par rapport à son complémentaire H1	force de la preuve
> 100	Preuves indiscutables
32 à 100	Très fortes preuves
10 à 32	Fortes preuves
3,2 à 10	Preuves substantielles
1 à 3,2	Preuves faibles

Cote de l'hypothèse H1 (GOL non inférieur est faux) par rapport à son complémentaire H0	force de la preuve
de 1 à 1/3,2	Preuves faibles
de 1/3,2 à 1/10	Preuves substantielles
de 1/10 à 1/32	Fortes preuves
1/32 à 1/100	Très fortes preuves
<1/100	Preuves indiscutables

Si ce rapport, ou si cette cote, est égale à un réel x alors la probabilité (p) de gagner le pari, est égale $x/x+1$. Les correspondances entre les différents seuils exprimés en cotes et les probabilités seuils correspondantes sont alors les suivantes :

Tableau 4 : Transposition de l'échelle de Spiegelhalter en termes de probabilité a posteriori

Cote de l'hypothèse H0 (GOL non-inférieur est vraie) par rapport à son complémentaire H1	Probabilité a posteriori	Force de la preuve en faveur de H0
> 100	$P > 99\%$	Preuves indiscutables
32 à 100	$97\% < P < 99\%$	Très fortes preuves
10 à 32	$91\% < P < 97\%$	Fortes preuves
3,2 à 10	$76\% < P < 91\%$	Preuves substantielles
1 à 3,2	$50\% < P < 76\%$	Preuves faibles

Cote de l'hypothèse H1 (GOL non inférieur est faux) par rapport à son complémentaire H0	Probabilité a posteriori	Force de la preuve en défaveur de H0 et en faveur de H1
de 1 à 1/3,2	$24\% < P < 50\%$	Preuves faibles
de 1/3,2 à 1/10	$9\% < P < 24\%$	Preuves substantielles
de 1/10 à 1/32	$3\% < P < 9\%$	Fortes preuves
1/32 à 1/100	$1\% < P < 3\%$	Très fortes preuves
<1/100	$P < 1\%$	Preuves indiscutables

Hoboken, NJ: Wiley; 2004. Voir page 55

En présence de distributions à priori « vagues », ce sont donc les fréquences de la simulation qui déterminent les chances d'être inférieure ou non inférieure à la borne basse de la marge d'équivalence définie sur le taux de réponse de ses concurrents

3 Résultats

3.1 Revue systématique de la littérature

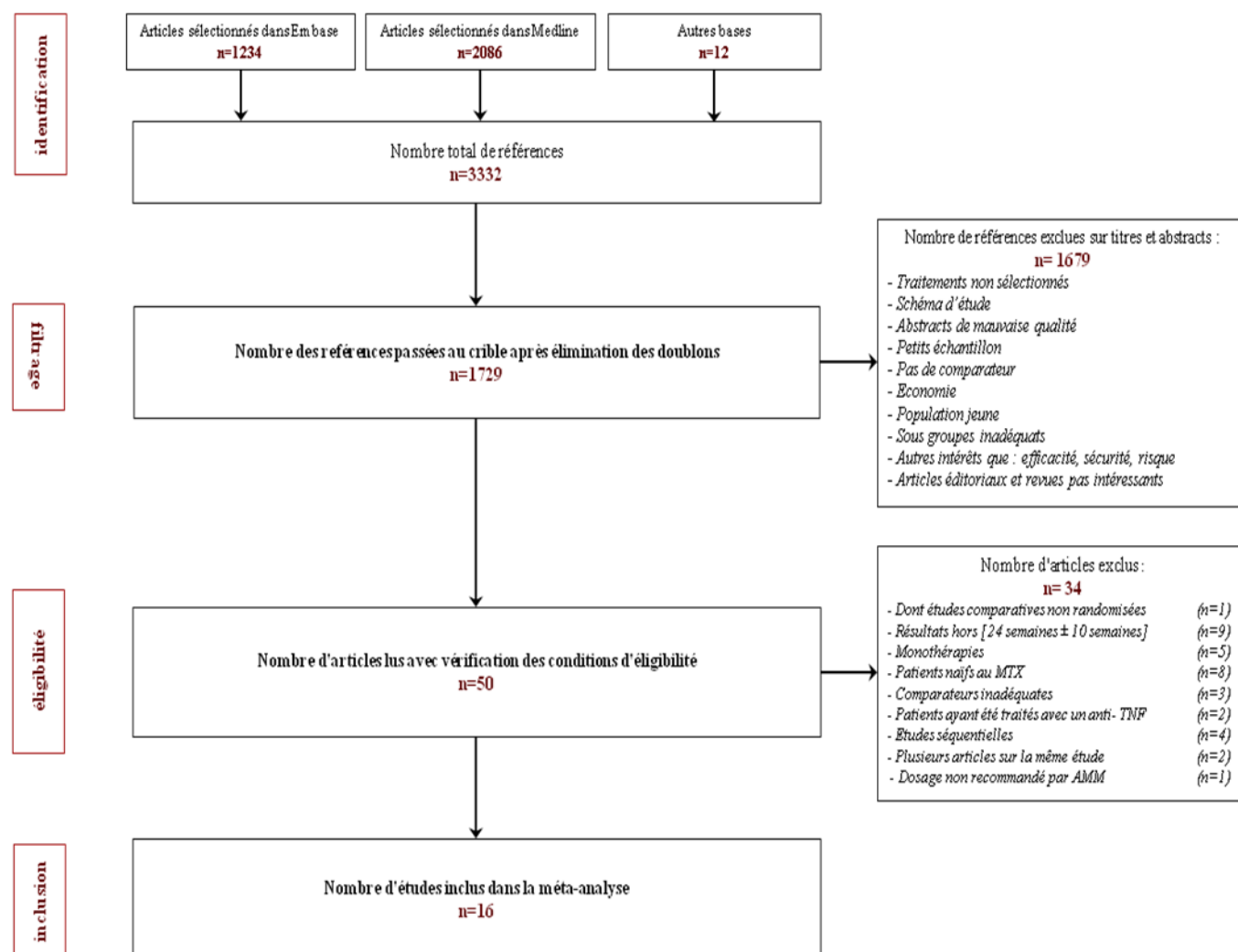
3.1.1 Recherche bibliographique

Une revue systématique de la littérature a été effectuée. La stratégie de recherche utilisée a permis d'identifier les essais randomisés conduits sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en échec à un DMARD classique et ayant reçu l'un des 5 traitements suivants : adalimumab (Humira®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®) ou infliximab (Remicade®).

Cette recherche s'est déroulée en deux étapes : une première interrogation des bases EMBASE et MEDLINE réalisée en mai et juin 2010, puis une mise à jour de ces interrogations en octobre 2010, avec en plus l'ajout des bases MEDLINE-IN-PROCESS et COCHRANE. L'étude des bases de données a permis d'identifier 3332 références parmi lesquelles 1607 références ont été immédiatement rejetées comme doublons. Parmi les 1729 références restantes, 1679 ont été exclues après la lecture des titres et des abstracts. Ces articles ont été écartés en raison des caractéristiques de leur population qui ne correspondaient pas aux critères d'éligibilité adoptés, de l'absence de randomisation, de traitements administrés à des doses différentes de celles de l'AMM, de critères de jugements autres que l'ACR50 ou que l'ACR20, ou d'abstracts insuffisamment documentés. 50 articles ont ainsi été retenus pour lecture complète. 34 articles ont été éliminés à la suite de cette lecture. La moitié de ces articles ont été éliminés en raison de résultats documentés en dehors de la fenêtre temporelle choisie [24 semaines $\pm$ 10 semaines] (n=9) ou parce que, à ce stade de l'étude, il s'agissait de patients naïfs au methotrexate (n=8). Au terme de ce processus de sélection, 16 études ont été retenues pour être intégrées dans l'analyse.

Le processus complet de sélection des articles a été représenté dans la Figure 3 selon les règles PRISMA (Moher 2009) :

Figure 3 : Diagramme de flux de sélection des articles (octobre 2010)



3.1.2 Liste des essais inclus dans la méta-analyse

Tableau 5 : Références des 16 articles retenus pour la méta-analyse

TTX	N°	Références
ADA	1	Furst, D. E., M. H. Schiff, et al. (2003). "Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-(alpha) Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)." <i>Journal of Rheumatology</i> 30(12): 2563-2571.
ADA	2	Keystone et al (2004) Radiographic, Clinical, and functional Outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant Methotrexate therapy : <i>Arth & Rheu</i> 50(5): 1400-1411
ADA	3	Kim, H. Y., S. K. Lee, et al. (2007). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate." <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 10(1): 9-16.

TTX N°
Références

ADA	4	Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. "Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor _ monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial". Arthritis Rheum 2003;48:35-45.
CZP	5	Keystone, E., D. Van Der Heijde, et al. (2008). "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Arthritis and Rheumatism 58(11): 3319-3329.
CZP	6	Smolen, J., R. B. Landewe, et al. (2009). "Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial." Ann Rheum Dis 68(6): 797-804.
ETA	7	Combe, B., C. Codreanu, et al. (2006). "Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison." Ann Rheum Dis 65(10): 1357-1362.
ETA	8	Klareskog, L., D. Van Der Heijde, et al. (2004). "Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial." Lancet 363(9410): 675-681.
ETA	9	Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. "A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate". N Engl J Med 1999;340:253-9.
GOL	10	Kay, J., E. L. Matteson, et al. (2008). "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study." Arthritis Rheum 58(4): 964-975.
GOL	11	Keystone, E. C., M. C. Genovese, et al. (2009). "Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study." Ann Rheum Dis 68(6): 789-796.
INF	12	Abe, T., T. Takeuchi, et al. (2006). "A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis." J Rheumatol 33(1): 37-44.
INF	13	Maini et al. (1999) « Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor & monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial". Lancet 354: 1932-39
INF	14	Schiff, M., M. Keiserman, et al. (2008). "Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate." Ann Rheum Dis 67(8): 1096-1103.
INF	15	Westhovens, R., D. Yocum, et al. (2006). "The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum 54(4): 1075-1086.
INF	16	Zhang, F. C., Y. Hou, et al. (2006). "Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China." APLAR Journal of Rheumatology 9(2): 127-130.

3.1.3 Caractéristiques des patients inclus

Le tableau suivant présente les caractéristiques des patients des 16 essais ayant été inclus dans l'analyse.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients inclus

Référence	Bras	Caractéristiques des patients					
		% de femmes	Age	Durée PR	Nb DMARD reçus	HAQ Baseline	Facteur rhumatoïde +
ADALIMUMAB							
Furst, 2003	PLC + DMARD	79%	56	12	-	1,4	-
	ADA + DMARD	80%	55	9	-	1,4	-
Keystone, 2004	PLC + MTX	73%	56	11	2,4	1,5	90%
	ADA + MTX	76%	56	11	2,4	1,5	82%
Kim, 2007	PLC + MTX	86%	50	7	-	1,3	52%
	ADA + MTX	95%	49	7	-	1,4	50%
Weinblatt, 2003	PLC + MTX	82%	56	11	3	1,6	62%
	ADA + MTX	75%	57	12	2,9	1,6	63%
CERTOLIZUMAB PEGOL							
Keystone, 2008	PLC + MTX	84%	52	6	2,4	1,7	83%
	CZP + MTX	82%	51	6	2,3	1,7	80%
Smolen, 2009	PLC + MTX	84%	52	6	2,2	1,6	78%
	CZP + MTX	84%	52	6	2,2	1,6	78%
ETANERCEPT							
Combe, 2006	PLC + SUL	82%	53	6	2,3	1,6	-
	ETA + SUL	80%	51	7	2,3	1,6	-
Klareskog, 2006	PLC + MTX	79%	53	7	2,3	-	71%
	ETA + MTX	74%	53	7	2,3	-	76%
Weinblatt, 1999	PLC + MTX	73%	53	13	2,8	1,5	90%
	ETA + MTX	90%	48	13	2,7	1,5	84%
GOLIMUMAB							
Kay, 2008	PLC + MTX	74%	52	6	-	1,3	-
	GOL + MTX	86%	57	8	-	1,7	-
Keystone, 2009	PLC + MTX	82%	52	7	-	1,3	81%
	GOL + MTX	81%	52	5	-	1,4	87%
INFLIXIMAB							
Maini, 1999	PLC + MTX	80%	51	9	2,5	1,8	77%
	INF + MTX	81%	56	8	2,8	1,8	84%
Schiff, 2008	PLC + MTX	87%	49	8	-	1,8	77%
	INF + MTX	82%	49	7	-	1,7	85%
Westhovens, 2006	PLC + MTX	83%	52	8	-	1,5	81%
	INF + MTX	80%	53	8	-	1,5	83%
Zhang, 2006	PLC + MTX	85%	49	8	-	-	-
	INF + MTX	85%	48	7	-	-	-
Abe, 2006	PLC + MTX	75%	55	8	-	-	-
	INF + MTX	82%	55	9	-	-	-

ADA : Adalimumab ; CZP : Certolizumab Pegol ; DMARD : Disease modifying antirheumatic drug ; ETA : Etanercept ; GOL : Golimumab ; HAQ : Health Assessment Questionnaire ; INF : Infliximab ; MTX : Methotrexate ; PLC : Placebo ; PR : Polyarthrite Rhumatoïde ; SUL : Sulfasalazine

Toutes les études comparent des protocoles d'associations à un traitement de fond (DMARD). Dans 14 d'entre elles, le DMARD pris comme comparateur est le methotrexate. Dans l'étude Combe 2006, le DMARD choisi comme traitement de référence est la sulfasalazine, dans l'étude Furst 2003, n'importe quel traitement de fond peut être utilisé.

Les populations de patients sont relativement homogènes au regard du sexe (entre 80% et 84% de femmes en moyenne) et de l'âge (entre 52 et 54 ans en moyenne). Les populations des essais Certolizumab Pegol et Golimumab sont atteints de polyarthrite rhumatoïde depuis moins longtemps que les patients des autres essais (6 ans pour le certolizumab pegol et le golimumab, contre 8 ans pour l'infliximab, 9 ans pour l'etanercept et 10 ans pour l'adalimumab).

Les données concernant le nombre de DMARD déjà reçus, le score HAQ à l'entrée et le facteur rhumatoïde + ne sont pas disponibles dans tous les essais. Les essais comparant l'adalimumab et ceux comparant le golimumab sont ceux pour lesquels le score HAQ à l'entrée est le meilleur (respectivement 1,46 et 1,43 en moyenne). La plupart des essais rapportent une proportion élevée de patients positifs au facteur rhumatoïde (> 70%), seuls deux essais adalimumab (Kim 2007, Weinblatt 2003) n'atteignent pas ce seuil.

3.1.4 Paramètres cliniques colligés

3.1.4.1 Critère principal : ACR 20

Le Tableau 7 présente le détail du nombre de patients répondeurs ACR 20 observés dans chacun des essais.

Tableau 7 : Résultats ACR 20 observés dans les essais

Nom de l'étude	Année	Traitement	Effectif du bras	Nombre de répondeurs	Taux de réponse
Furst STAR	2003	Adalimumab [40 mg] + MTX	318	168	52,83%
		Placebo + MTX	318	111	34,91%
Weinblatt ARMADA	2003	Adalimumab [40 mg] + MTX	67	45	67,16%
		Placebo + MTX	62	9	14,52%
Keystone	2004	Adalimumab [40 mg] + MTX	207	131	63,29%
		Placebo + MTX	200	59	29,50%
Kim	2007	Adalimumab [40 mg] + MTX	65	40	61,54%
		Placebo + MTX	63	23	36,51%
Keystone RAPID 1	2008	Certolizumab Pegol [200 mg] + MTX	393	231	58,78%
		Placebo + MTX	199	27	13,57%
Smolen RAPID 2	2009	Certolizumab Pegol [200 mg] + MTX	246	141	57,32%
		Placebo + MTX	127	11	8,66%

Nom de l'étude	Année	Traitement	Effectif du bras	Nombre de répondeurs	Taux de réponse
Weinblatt	1999	Etanercept [25 mg] + MTX	59	42	71,19%
		Placebo + MTX	30	8	26,67%
Klareskog TEMPO	2004	Etanercept [25 mg] + MTX	231	187	80,95%
		Placebo + MTX	228	167	73,25%
Combe	2006	Etanercept [25 mg] + MTX	101	75	74,26%
		Placebo + MTX	50	14	28,00%
Kay	2008	Golimumab [50 mg] + MTX	35	21	60,00%
		Placebo + MTX	35	13	37,14%
Keystone GO-FORWARD	2009	Golimumab [50 mg] + MTX	89	53	59,55%
		Placebo + MTX	133	37	27,82%
Maini ATTRACT	1999	Infliximab [3 mg/kg] + MTX	86	43	50,00%
		Placebo + MTX	88	18	20,45%
Zhang	2006	Infliximab [3 mg/kg] + MTX	87	66	75,86%
		Placebo + MTX	86	42	48,84%
Westhovens START	2006	Infliximab [3 mg/kg] + MTX	360	199	55,28%
		Placebo + MTX	363	87	23,97%
Abe	2006	Infliximab [3 mg/kg] + MTX	49	30	61,22%
		Placebo + MTX	47	11	23,40%
Schiff ATTEST	2008	Infliximab [3 mg/kg] + MTX	165	98	59,39%
		Placebo + MTX	110	46	41,82%

Les 16 essais ont recruté 4697 patients, 2253 d'entre eux ont été répondeurs sur le critère ACR20. Ce qui frappe à la lecture de ces résultats c'est la très grande dispersion des taux de réponse sur le critère ACR20 des bras placebo qui vont de 8,66% dans l'étude Smolen 2009, à 73,25% dans celle de Klareskog 2004. Parmi les essais etanercept et les essais adalimumab deux essais sont particulièrement atypiques : l'étude Klareskog 2004, avec un taux de réponse DMARD de 73,25% (contre 27% environ dans les deux autres essais etanercept), et l'essai Weinblatt 2003, avec un taux de réponse au DMARD de 14,52% (contre 30-35% environ dans les 3 autres essais adalimumab). Ces deux essais constituent ainsi une source d'hétérogénéité potentielle.

3.1.4.2 Critère secondaire : ACR 50

Le tableau suivant rassemble les données ACR 50 relevées dans les 16 essais analysés.

Tableau 8 : Résultats ACR 50 observés dans les essais

Nom de l'étude	Année	Traitement	Effectif du bras	Nombre de répondeurs	Taux de réponse
Furst STAR	2003	Adalimumab [40 mg] + MTX	318	92	28,93%
		Placebo + MTX	318	36	11,32%
Weinblatt ARMADA	2003	Adalimumab [40 mg] + MTX	67	37	55,22%
		Placebo + MTX	62	5	8,06%
Keystone	2004	Adalimumab [40 mg] + MTX	207	81	39,13%

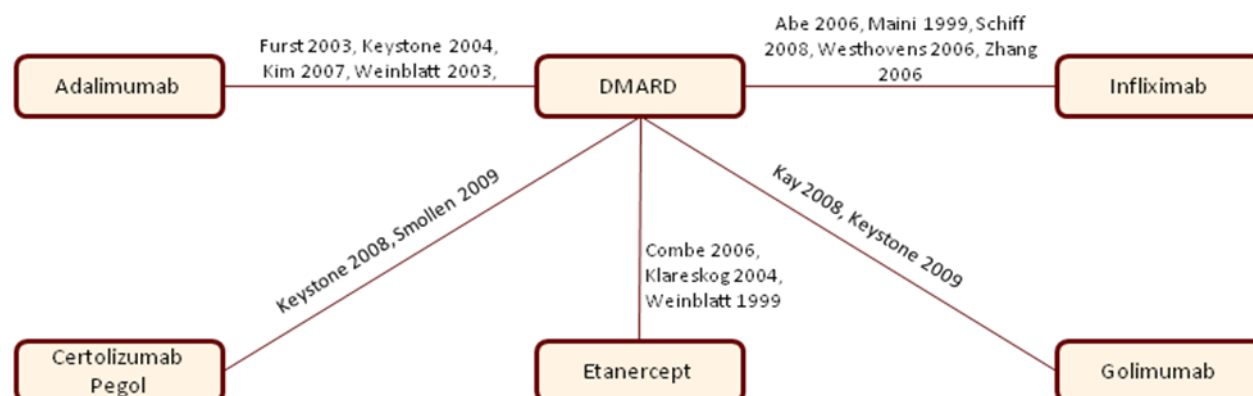
Nom de l'étude	Année	Traitement	Effectif du bras	Nombre de répondeurs	Taux de réponse
Kim	2007	Placebo + MTX	200	19	9,50%
		Adalimumab [40 mg] + MTX	65	28	43,08%
		Placebo + MTX	63	9	14,29%
Keystone RAPID 1	2008	Certolizumab Pegol [200 mg] + MTX	393	146	37,15%
Smolen RAPID2	2009	Placebo + MTX	199	15	7,54%
		Certolizumab Pegol [200 mg] + MTX	246	80	32,52%
		Placebo + MTX	127	4	3,15%
Weinblatt	1999	Etanercept [25 mg] + MTX	59	25	42,37%
		Placebo + MTX	30	0	0,00%
Klareskog TEMPO	2004	Etanercept [25 mg] + MTX	231	136	58,87%
		Placebo + MTX	228	91	39,91%
Combe	2006	Etanercept [25 mg] + MTX	101	53	52,48%
		Placebo + MTX	50	7	14,00%
Kay	2008	Golimumab [50 mg] + MTX	35	13	37,14%
		Placebo + MTX	35	2	5,71%
Keystone GO-FORWARD	2009	Golimumab [50 mg] + MTX	89	33	37,08%
		Placebo + MTX	133	18	13,53%
Maini ATTRACT	1999	Infiximab [3 mg/kg] + MTX	86	22	25,58%
		Placebo + MTX	88	4	4,55%
Zhang	2006	Infiximab [3 mg/kg] + MTX	87	38	43,68%
		Placebo + MTX	86	22	25,58%
Westhovens START	2006	Infiximab [3 mg/kg] + MTX	360	110	30,56%
		Placebo + MTX	363	33	9,09%
Abe	2006	Infiximab [3 mg/kg] + MTX	49	15	30,61%
		Placebo + MTX	47	4	8,51%
Schiff ATTEST	2008	Infiximab [3 mg/kg] + MTX	165	61	36,97%
		Placebo + MTX	110	22	20,00%

1261 patients ont été répondeurs selon le critère ACR50. Le taux de réponse ACR 50 observé en moyenne sur les bras DMARD est de 12,17% et varie entre 0% (étude Weinblatt 1999) et 39,94% (étude Klareskog 2004).

3.1.5 Construction du réseau de preuves

La sélection des articles a permis de construire le réseau de preuves de la méta-analyse, qui représente les comparaisons directes entre les traitements.

Figure 4 : Réseau de preuves de la méta-analyse



3.1.6 Détection de l'hétérogénéité

Les résultats des tests du Q de Cochrane et de l'I² de Higgins sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

3.1.6.1 Critère principal : ACR 20

Tableau 9 : Analyse de l'hétérogénéité pour le critère ACR 20

Traitement		OR poolé EA (IC 95%)	OR poolé EF (IC 95%)	Hétérogénéité mesurée
ADA	Avec l'étude ARMADA	3,81 [2,05 ; 7,08]	3,03 [2,42 ; 3,80]	I ² =82,4% ; Q=17 p=0,0007
	Sans l'étude ARMADA	2,85 [1,78 ; 4,58]	2,70 [2,13 ; 3,42]	I ² =69,1% ; Q=6,5 p=0,0392
CZP		10,57 [7 ; 15,96]	10,58 [7,28 ; 15,38]	I ² =14,4% ; Q=1,2 p=0,2799
ETA	Avec l'étude TEMPO	4,07 [1,27 ; 13,06]	2,66 [1,88 ; 3,76]	I ² =87,6% ; Q=16,2 p=0,0003
	Sans l'étude TEMPO	7,18 [3,93 ; 13,12]	7,18 [3,93 ; 13,11]	I ² =0% ; Q=0 p=0,8901
GOL		3,44 [2,11 ; 5,61]	3,43 [2,11 ; 5,60]	I ² =0% ; Q=0,5 p=0,4738
INF		3,36 [2,49 ; 4,54]	3,41 [2,73 ; 4,26]	I ² =33,4% ; Q=6 p=0,1986

Pour certolizumab pegol, golimumab et infliximab, l'hétérogénéité mesurée est faible (I²<25%) ou modérée (I² autour de 50%). Le test du Q de Cochrane abonde dans le même sens et ne détecte pas d'hétérogénéité (p-value>0.05).

Pour l'adalimumab et l'etanercept, l'hétérogénéité mesurée est plus importante, avec un I² de 82.4% pour les essais adalimumab et de 87.6% pour les essais etanercept. Il s'agit d'une hétérogénéité forte (I²>75%). Pour réduire cette hétérogénéité, il est nécessaire de retirer les études atypiques. Le retrait des essais de Weinblatt 2003 pour adalimumab et de Klareskog 2004 pour etanercept, précédemment identifiées comme déviants potentiels, diminue fortement l'indice d'hétérogénéité pour adalimumab (I²=69.1%) et pour etanercept fait disparaître toute trace de celle-ci (I²=0%).

Le retrait de l'étude ARMADA réduit l'odds ratio poolé d'adalimumab de plus de 1 point, tandis que l'exclusion de l'étude TEMPO augmente l'odds ratio poolé d'etanercept de plus de 3 points (OR=7,18).

3.1.6.2 Critère secondaire : ACR 50

Tableau 10 : Analyse de l'hétérogénéité pour le critère ACR 50

Traitement		OR poolé EA (IC 95%)	OR poolé EF (IC 95%)	Hétérogénéité mesurée
ADA	Avec l'étude ARMADA	5,34 [3,06 ; 9,31]	4,68 [3,48 ; 6,28]	I ² =64,4% ; Q=8,4 p=0,0378
	Sans l'étude ARMADA	4,30 [2,77 ; 6,66]	4,17 [3,05 ; 5,68]	I ² =42,3% ; Q=3,5 p=0,177
CZP		9,05 [4,73 ; 17,31]	8,93 [5,45 ; 14,61]	I ² =31% ; Q=1,4 p=0,2286
ETA	Avec l'étude TEMPO	5,11 [1,49 ; 17,54]	3,02 [2,18 ; 4,20]	I ² =79,6% ; Q=9,8 p=0,0074
	Sans l'étude TEMPO	10,60 [2,19 ; 51,29]	9,79 [4,27 ; 22,45]	I ² =43,3% ; Q=1,8 p=0,1841
GOL		4,56 [2,16 ; 9,64]	4,49 [2,47 ; 8,18]	I ² =16,5% ; Q=1,2 p=0,2738
INF		3,43 [2,30 ; 5,10]	3,41 [2,73 ; 4,26]	I ² =33,4% ; Q=6,7 p=0,1986

L'hétérogénéité mesurée est faible pour certolizumab pegol, golimumab et infliximab (respectivement I²=31%, I²=16.5% et I²=33.4%), et élevée pour adalimumab et etanercept (respectivement I²=64.4% et I²=79.6%). Le retrait des études ARMADA et TEMPO permet de réduire l'hétérogénéité : le I² diminue (I²<50%) et le test du Q de Cochran ne conclue plus à la présence d'hétérogénéité (p-value>0.05).

L'odds ratio poolé de l'adalimumab diminue de 1 point après le retrait de l'étude ARMADA. Dans le même temps, l'OR poolé d'etanercept augmente de 5 points après l'élimination de l'essai TEMPO.

Pour prendre en compte l'hétérogénéité résiduelle, un modèle à effets aléatoires sera adopté pour l'analyse principale.

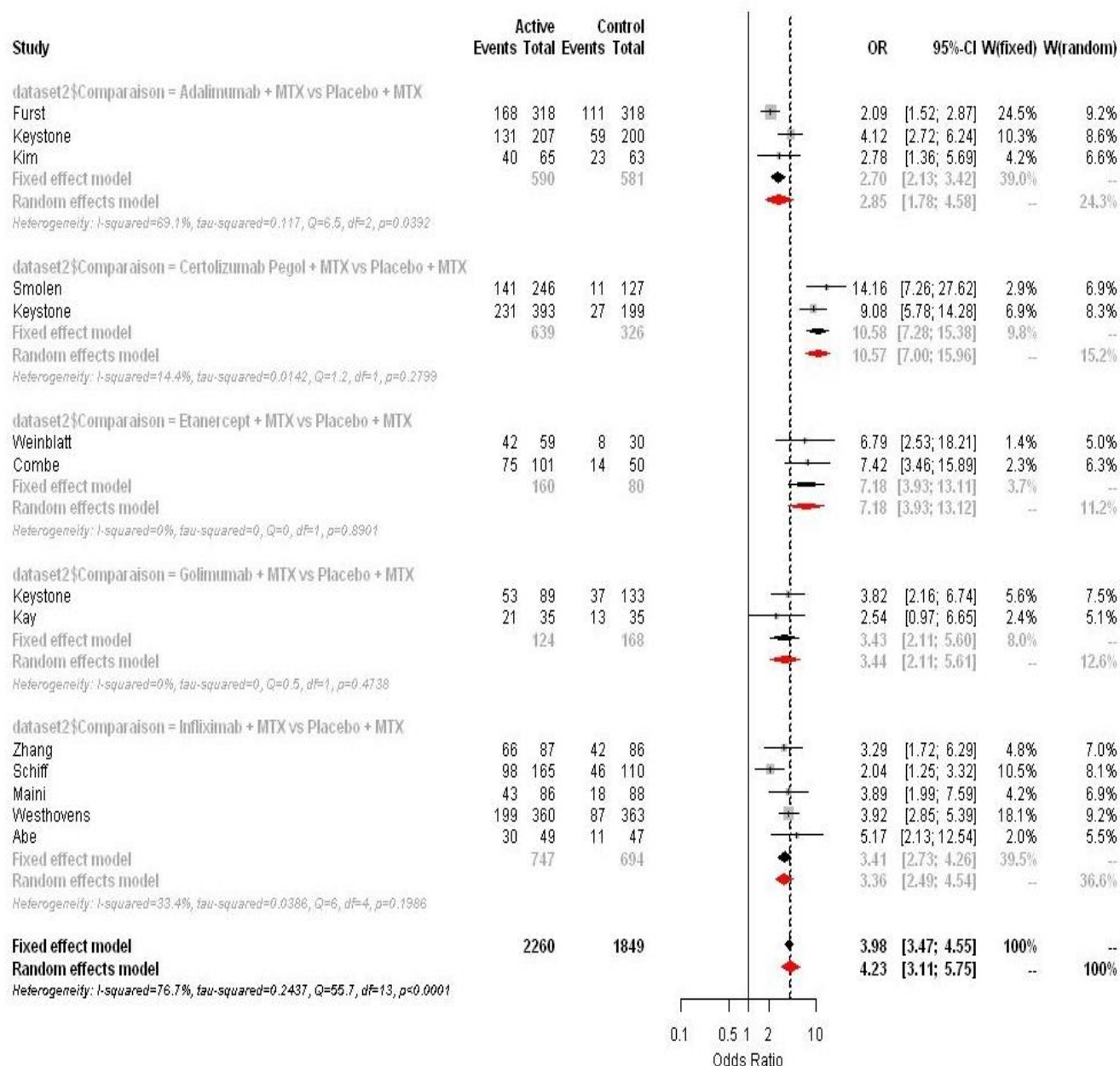
3.2 Méta-analyse par paires

3.2.1 Critère principal : ACR 20

La Figure 5 présente les résultats de la méta-analyse classique pour le critère ACR 20 sous forme de forest plot. Les résultats des modèles à effets fixes (losange noir) et à effets aléatoires (losange rouge) y sont présentés.

Les résultats de l'analyse de l'hétérogénéité y sont également repris.

Figure 5 : Résultats de la méta-analyse classique pour l'ACR 20



La représentation en forest plot montre visuellement que sur l'ensemble des essais, à l'exception de l'essai Kay 2008, les anti-TNF alpha, quels qu'ils soient, sont significativement supérieurs sur le critère de jugement principal ACR20 aux DMARD classiques. Les résultats de l'essai Kay 2008, sont très certainement imputables au nombre restreint de patients inclus (70 patients), ce qui explique la plus grande variabilité des résultats, la variance élevée et l'intervalle de confiance plus large. La méta-analyse confirme ces résultats quel que soit le modèle d'effets mis en œuvre.

Le modèle à effets fixes établit la supériorité des anti-TNF alpha sur les DMARD. Il démontre également la supériorité du Certolizumab pegol par rapport à adalimumab, golimumab et infliximab sur le critère de jugement principal ACR20 et celle d'etanercept par rapport à adalimumab sur ce même critère. Les

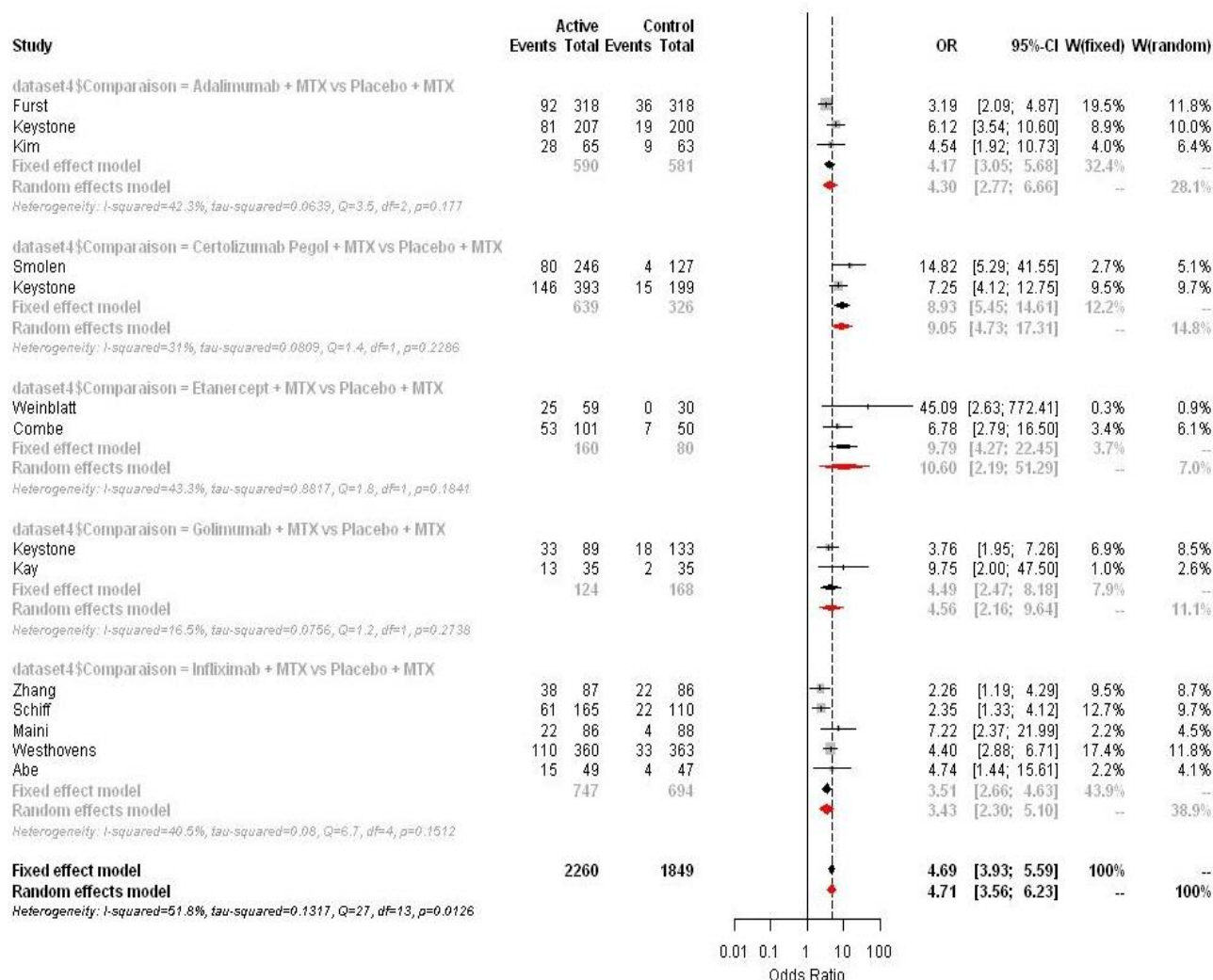
différences du golimumab par rapport à adalimumab, infliximab et etanercept ne sont pas significatives et il est impossible de conclure.

Le modèle à effets aléatoires démontre la même chose : à savoir une supériorité significative de tous les anti-TNF alpha sur les DMARDs. Le certolizumab pegol est le seul produit à démontrer des différences significatives par rapport à trois de ses concurrents directs: adalimumab, golimumab et infliximab. Si l'on procédait à une comparaison naïve mais fautive du golimumab par rapport à l'ensemble de ses comparateurs, il se placerait en troisième position derrière certolizumab pegol et etanercept. Mais au delà de ces apparences, il convient de souligner que le golimumab ne se démarque en aucune façon d'adalimumab, infliximab et etanercept puisque les intervalles de confiance respectifs de ces produits se chevauchent.

3.2.2 Critère secondaire : ACR 50

La représentation sur un forest plot des résultats obtenus dans le cadre de chacun des essais sur le critère ACR 50 (Figure 6) démontre la supériorité des anti-TNF alpha sur les DMARD quel que soit l'essai considéré.

Figure 6 : Résultats de la méta-analyse classique pour l'ACR 50



En résumé, la méta-analyse classique montre que tous les anti-TNF sont significativement supérieurs aux traitements de fond classique, quel que soit le modèle utilisé : qu'il s'agisse d'un modèle à effets aléatoires ou d'un modèle à effets fixes. Le modèle à effets aléatoires ne fait cependant pas apparaître de différences significatives entre les anti-TNF. Le modèle à effets fixes établit quant à lui la supériorité du certolizumab pegol par rapport à l'infliximab sur le critère ACR50. Numériquement, l'OR poolé du golimumab est de 4.56 en effets aléatoires (4.49 en effets fixes), ce qui le positionne à nouveau derrière certolizumab pegol (9.05 en EA, 8.93 en EF) et etanercept (10.60 en EA, 9.79 en EF), mais devant adalimumab (4.30 en EA, 4.17 en EF) et infliximab (3.43 en EA, 3.51 en EF) mais aucun de ces résultats n'est significatif.

3.3 Méta-analyse multitraitement

Pour chaque critère, quatre analyses ont été réalisées au titre de la méta-analyse multitraitement : une analyse principale et trois analyses de sensibilité. Le modèle de référence repose sur un modèle à effets aléatoires, la première analyse de sensibilité qui a été conduite dans le cadre de ce modèle exclue les études à population asiatique, et la seconde utilise une loi inverse gamma pour le prior de la variance inter-essais. Un modèle alternatif au modèle de référence est enfin proposé dans le cadre d'une analyse de sensibilité structurelle : il s'agit d'un modèle à effets fixes,

3.3.1 Critère principal : ACR 20

3.3.1.1 Hypothèse centrale : modèle de référence à effets aléatoires

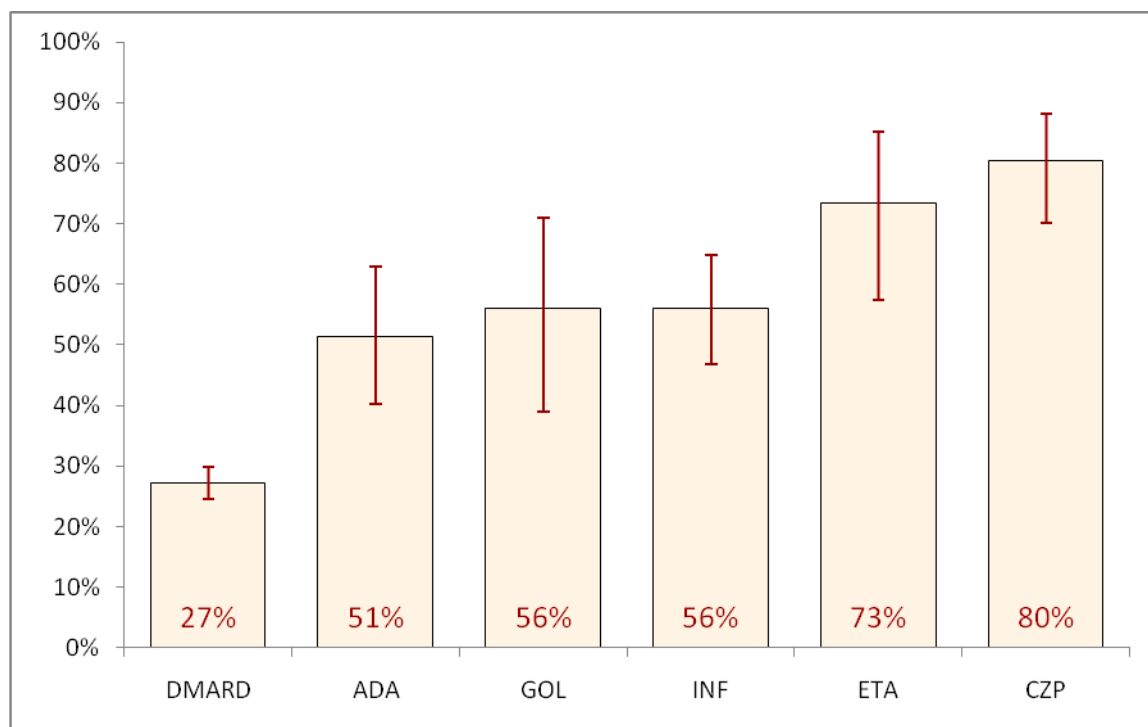
3.3.1.1.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

En termes de taux de réponse sur l'ACR 20, les traitements par DMARDs classiques sont les moins efficace (27%). Les biothérapies présentent toutes une efficacité mesurée en termes de taux de réponse par produit supérieure à 50%.

Parmi les biothérapies,

- Les taux absolus de réponse (TAR) de l'etanercept et du certolizumab pegol mesurés sur l'ACR20 à 24s sont supérieurs à 70% (73% pour etanercept et 80% pour certolizumab pegol).
- Les intervalles de crédibilité Etanercept et golimumab sont les plus étendus, ce qui s'explique par le petit nombre d'essais disponibles (2 essais pour etanercept et 2 essais pour golimumab) et les variances élevées qui les caractérisent (notamment pour les essais de Weinblatt 1999 et de Kay 2008).
- Les résultats sur le même critère ACR20 de l'adalimumab, du golimumab et de l'infliximab sont pratiquement identiques (respectivement 51%, 56% et 56% de taux de réponse).

Figure 7 : Taux de réponse ACR 20

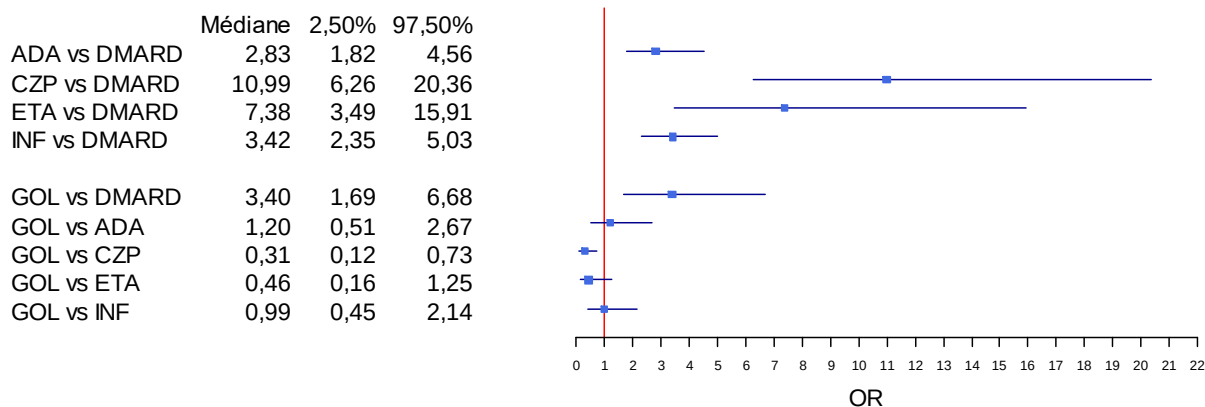


3.3.1.1.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

La Figure 8 représente les odds ratios estimés par la méta-analyse multitraitement et leurs intervalles de crédibilité.

- La valeur ajoutée thérapeutique relative des biothérapies est significativement supérieure à celle des traitements de fonds classiques comme le montre la figure 8 :
- Golimumab est significativement supérieur aux traitements de fonds classiques en termes de valeur ajoutée thérapeutique relative (OR=3.40 [IcR : 1.69 ; 6.68]) mais ne se différencie pas significativement de trois de ses comparateurs : ADA, ETA, INF. En revanche, l'analyse de son efficacité relative par rapport au certolizumab pegol (OR=0.31 [IcR : 0.12 ; 0.73]) montre que le golimumab est significativement inférieur au certolizumab pegol en termes de valeur ajoutée thérapeutique relative.
- L'efficacité relative du certolizumab pegol par rapport à l'adalimumab et à l'infliximab a été établie de façon indirecte par la confrontation de leurs rapports de cotes respectifs par rapport aux traitements de fond classiques : à savoir pour le CZP (OR=10.99 [IcR : 6.26 ; 20.36]) ; pour ADA (OR=3.42 [IcR : 2.35 ; 5.03]) et pour INF (OR=10.99 [IcR : 6.26 ; 20.36]) et par le constat que les intervalles de crédibilité correspondants ne se chevauchaient pas.

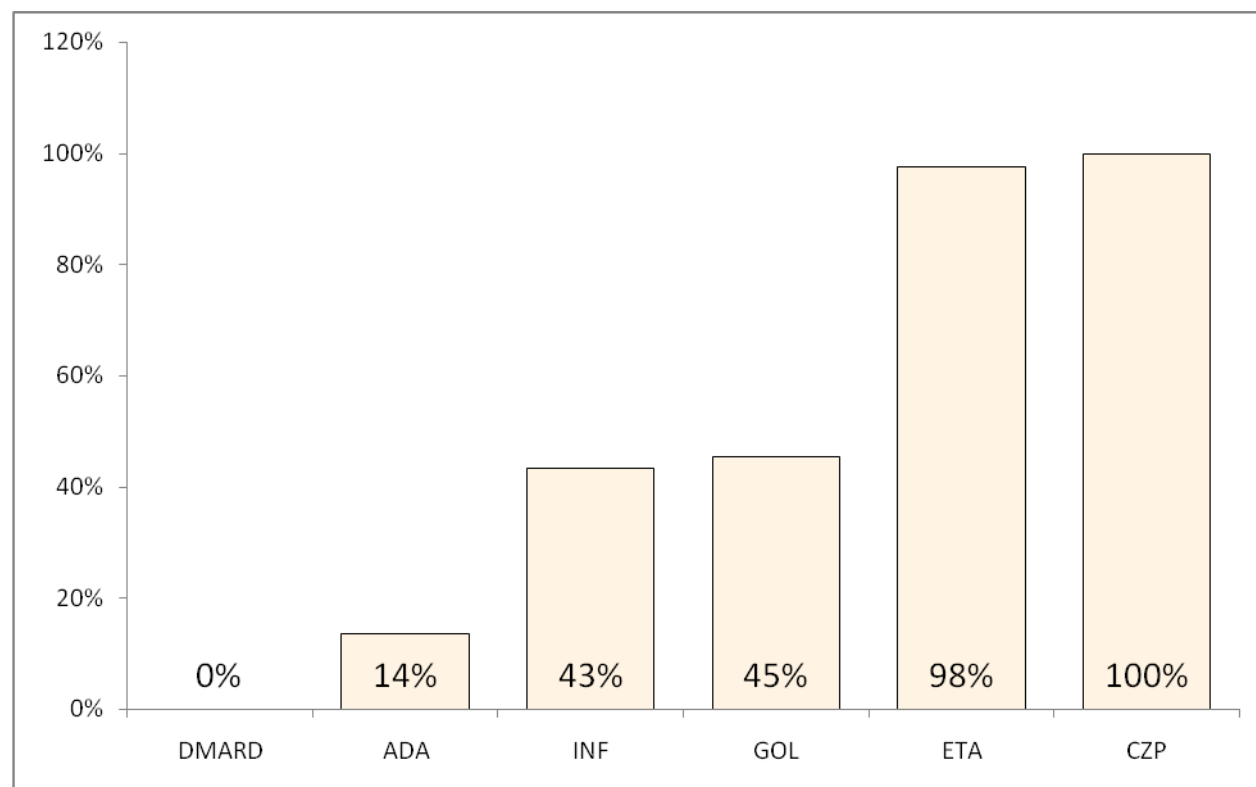
Figure 8 : Efficacité relative pour le critère ACR 20



3.3.1.1.3 Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements

- La probabilité du DMARD de figurer parmi les trois meilleurs traitements est égale à zéro,
- etanercept et certolizumab pegol sortent dans les trois premiers traitements lorsque ceux-ci sont classés de façon ordinale en fonction de leur efficacité. dans 98% et 100% des 40 000 simulations effectuées
- Golimumab obtient l'un des trois meilleurs taux de réponses estimés dans 45% des simulations, ce qui le positionne devant infliximab (43%) et adalimumab (14%).

Figure 9 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue



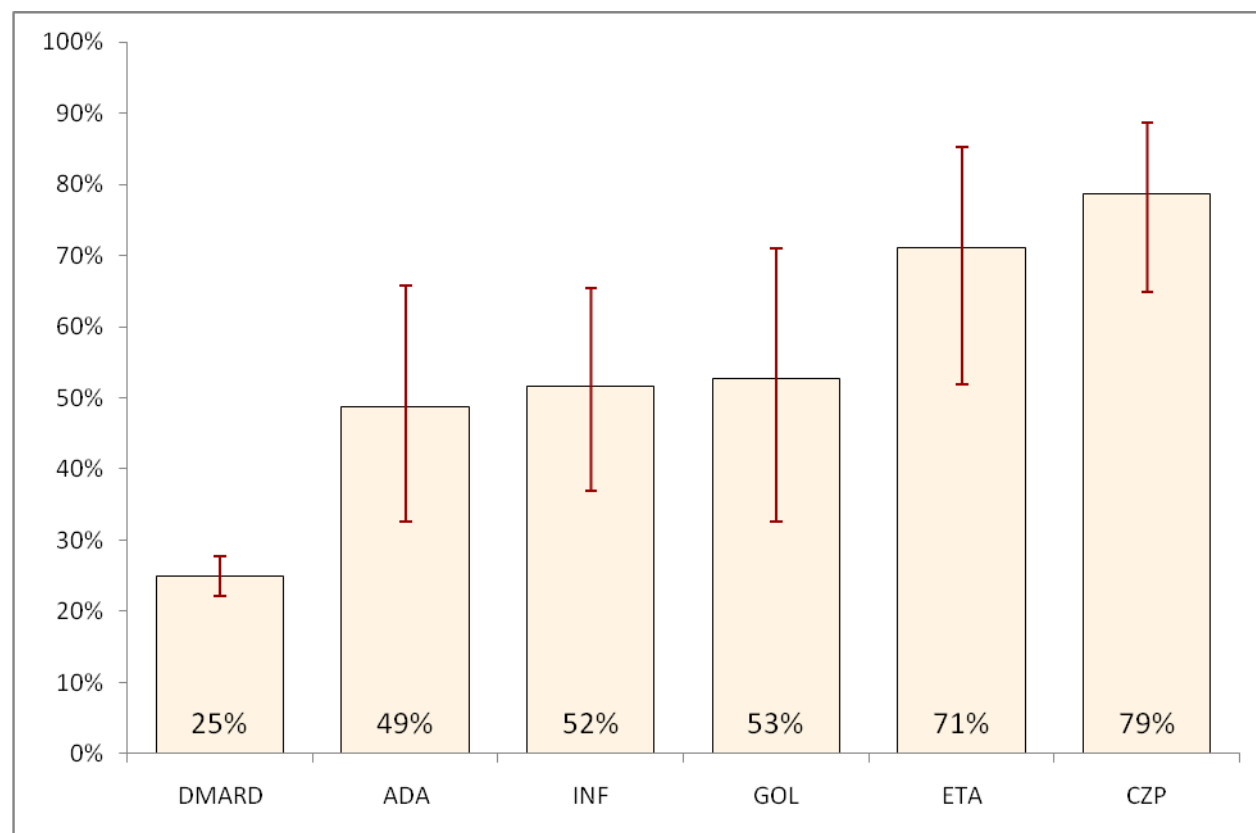
3.3.1.2 Variante 1 : Retrait des populations asiatiques

3.3.1.2.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

Le retrait des essais Kim 2007, Abe 2006 et Zhang 2006 entraîne mécaniquement un accroissement de l'incertitude autour des estimations, ce qui se traduit par une augmentation de l'étendue des intervalles de crédibilité, en particulier pour adalimumab et infliximab.

Les taux absolus de réponse ACR 20 estimés après le retrait des études asiatiques (Figure 10) ne sont pas modifiés de façon significative par rapport à l'analyse initiale (Figure 7). Les biothérapies obtiennent toutes des résultats supérieurs au DMARD classique (27%). Les efficacités absolues d'adalimumab, infliximab et golimumab sont identiques (avec des taux de réponse poolés sur l'ACR 20 atteignant respectivement 49%, 52% et 53%). Etanercept et certolizumab pegol présentent les taux de réponse les plus élevés (71% pour etanercept et 79% pour certolizumab pegol) mais non significatifs par rapport au golimumab en termes d'efficacité absolue (avec les réserves précédemment évoquées dans la partie méthode, sur la pertinence d'une telle comparaison)

Figure 10 : Efficacité absolue des traitements après exclusion des essais asiatiques, critère ACR 20



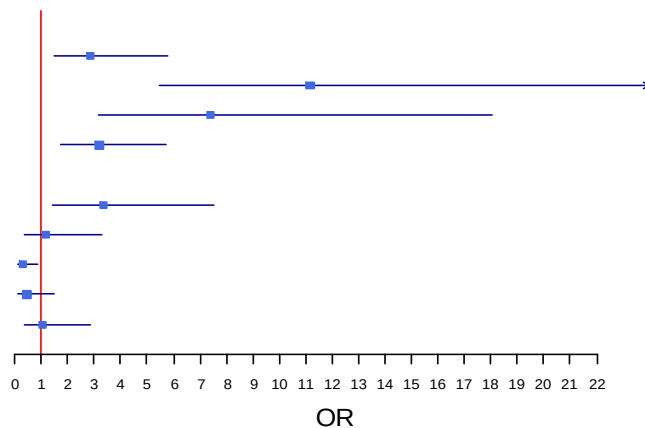
3.3.1.2.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement.

L'analyse de l'efficacité relative après retrait des essais asiatiques ne montre pas de changement par rapport à l'analyse initiale. Les cinq biothérapies considérées sont significativement supérieures sur le critère ACR 20 au traitement de fond.

Les différences entre golimumab et ses comparateurs ne sont pas significatives, à l'exception de celle observée en défaveur du golimumab sur l'ACR 20 par rapport au certolizumab pegol (OR 0,30 : [IcR : 0,09 ; 0,87]).

Figure 11 : Efficacité relative sur le critère ACR 20 après exclusion des essais asiatiques

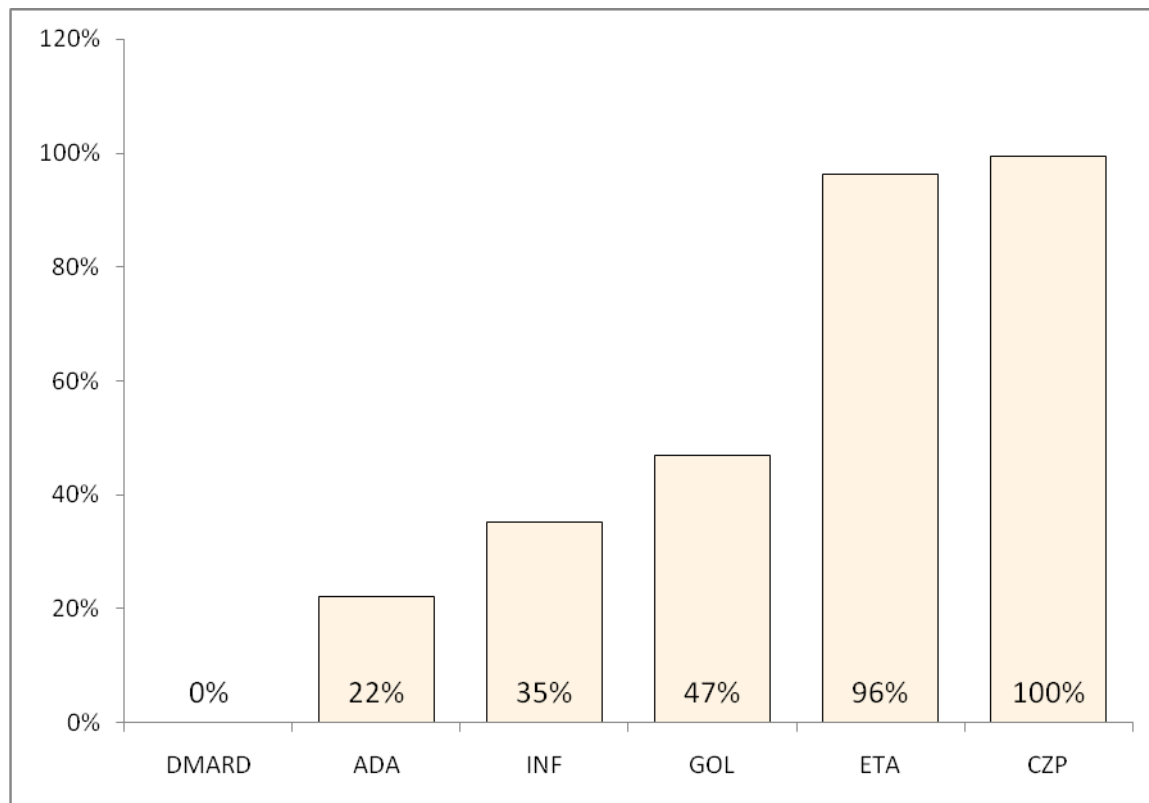
	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	2,85	1,46	5,80
CZP vs DMARD	11,17	5,48	24,03
ETA vs DMARD	7,40	3,14	18,02
INF vs DMARD	3,20	1,76	5,71
GOL vs DMARD	3,36	1,44	7,52
GOL vs ADA	1,18	0,39	3,31
GOL vs CZP	0,30	0,09	0,87
GOL vs ETA	0,45	0,13	1,48
GOL vs INF	1,05	0,37	2,86



3.3.1.2.3 Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements

L'exclusion des études asiatiques n'influence pas la probabilité du DMARD de figurer parmi l'un des trois meilleurs traitements, qui reste nulle. Certolizumab pegol et etanercept figurent dans le trio de tête des traitements les plus efficaces respectivement dans 100% et 96% des 40 000 simulations effectuées. Suivent golimumab, infliximab et adalimumab dans 47%, 35% et 22% des cas.

Figure 12 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue après élimination des études asiatiques, critère ACR 20



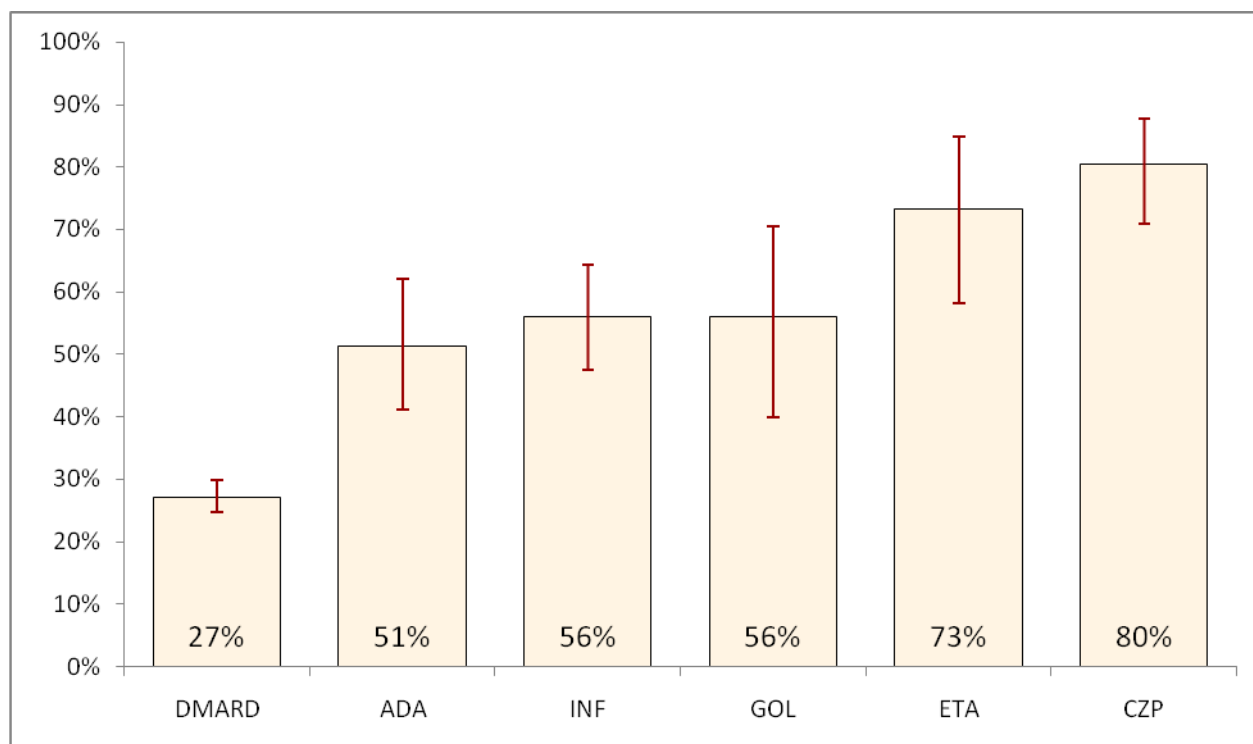
3.3.1.3 Variante 2 : Choix d'une distribution a priori inverse-gamma

Le remplacement d'une loi uniforme par une loi inverse-gamma pour la distribution a priori de l'écart-type de l'effet aléatoire n'influence quasiment pas les résultats du modèle.

3.3.1.3.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

Le modèle est peu sensible à la modification de la distribution a priori de l'écart-type des effets aléatoires. Les taux de réponse absolus aux traitements présentés dans la Figure 13 sont identiques à ceux présentés dans la Figure 7 quelle que soit la stratégie thérapeutique considérée.

Figure 13 : Efficacité absolue pour le critère ACR 20 en utilisant un a priori inverse-gamma



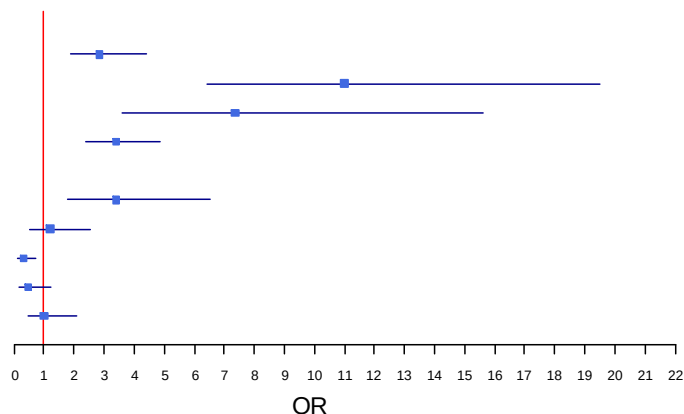
3.3.1.3.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

L'utilisation d'une loi inverse-gamma pour la distribution a priori de l'écart-type de l'effet aléatoire n'introduit aucun changement au niveau des rapports de cotes (*odds ratio*) estimés par le modèle. En termes d'efficacité relative, les biothérapies sont significativement supérieures aux DMARD classiques, et certolizumab est significativement supérieur à chacun de ses comparateurs, etanercept excepté.

Les différences en termes de valeur ajoutée thérapeutique relative du golimumab par rapport aux autres anti-TNF alpha sont non significatives, à l'exception de celle observée au détriment du golimumab par rapport au certolizumab pegol (OR : 0,31 ; [IcR : 0,13-0,72]).

Figure 14 : Efficacité relative pour le critère ACR 20, modèle avec a priori inverse-gamma

	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	2,83	1,87	4,39
CZP vs DMARD	10,99	6,42	19,51
ETA vs DMARD	7,37	3,59	15,60
INF vs DMARD	3,41	2,39	4,89
GOL vs DMARD	3,41	1,77	6,51
GOL vs ADA	1,20	0,54	2,57
GOL vs CZP	0,31	0,13	0,72
GOL vs ETA	0,46	0,17	1,22
GOL vs INF	1,00	0,47	2,09

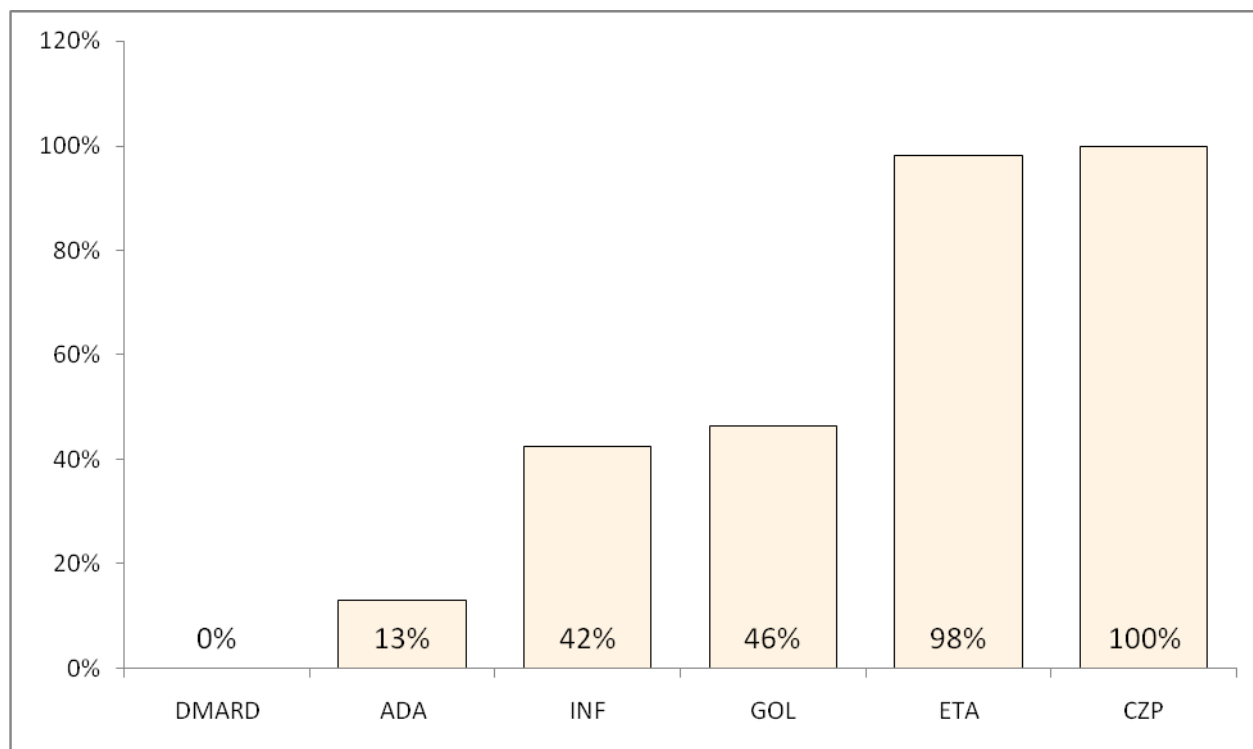


3.3.1.3.3 Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements

De façon identique à ce que nous avons observé pour l'efficacité absolue, la probabilité de figurer parmi les trois traitements ayant le plus fort taux de réponse ACR 20 n'est pas infléchi par le changement de la distribution de probabilité a priori.

La probabilité pour un DMARD classique d'être classé en termes d'efficacité absolue comme l'un des trois premiers traitements est toujours égal à zéro. Les DMARD classiques se trouvent classés en dernière position en termes de taux absolu de réponse derrière adalimumab (13%), infliximab (42%). Etanercept (98%) et certolizumab pegol (100%) sont en tête position du classement des traitements en fonction de leurs taux absolue de réponse puisqu'ils en occupent les deux premières places, golimumab arrivant en troisième position.

Figure 15 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue, modèle avec a priori inverse-gamma, critère ACR 20



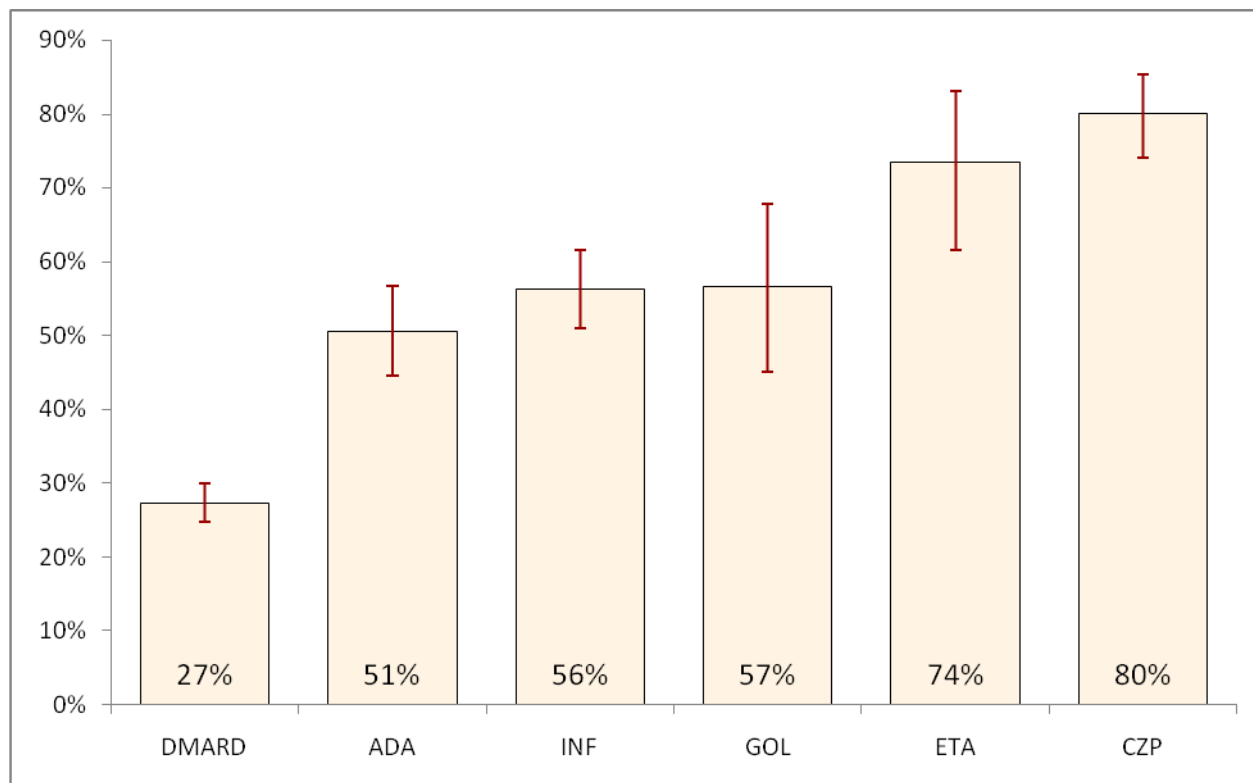
3.3.1.4 Variante 3 : Modèle alternatif à effets fixes

3.3.1.4.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

La suppression de l'effet aléatoire a pour principal effet de réduire l'étendue des intervalles de crédibilité estimés.

- Comme dans le cadre du modèle aléatoire, les DMARD classiques présentent l'efficacité absolue la plus faible (Taux de réponse sur l'ACR20 à 24s $\pm$ 10 de 27%), derrière les anti-TNF alpha. L'efficacité des 5 biothérapies est significativement supérieure à celle des traitements de fond
- A nouveau, certolizumab pegol et etanercept présentent les taux de réponse ACR20 à 24s $\pm$ 10 les plus élevés (respectivement 80% et 74%).
- La différence entre le taux absolu de réponse sur l'ACR20 à 24s $\pm$ 10 du certolizumab pegol et ceux du golimumab, d'infliximab et d'adalimumab est significative.
- Le taux de réponse poolé sur l'ACR20 à 24s $\pm$ 10 du golimumab (57%) reste inchangé. golimumab celui ci se positionnant devant adalimumab (51%) et infliximab (56%) mais de façon non significative.

Figure 16 : Efficacités absolues des traitements après suppression de l'effet aléatoire



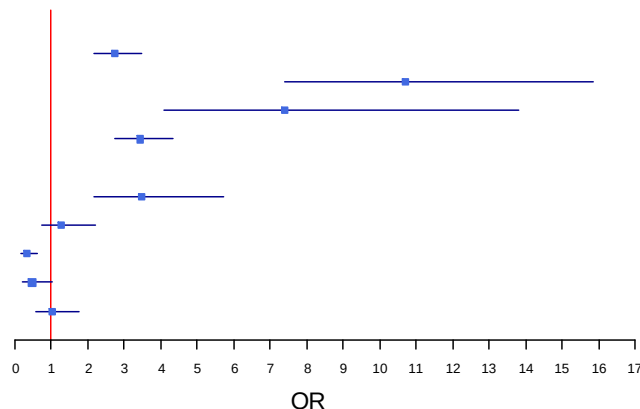
3.3.1.4.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

L'analyse de l'efficacité relative (Figure 17) est à mettre en relation avec celle de la Figure 8. Les résultats obtenus dans le cadre du modèle à effets fixes sont identiques à ceux obtenus précédemment. Chaque anti-TNF alpha est significativement supérieur au DMARD et certolizumab pegol est supérieur à ses comparateurs, hormis etanercept (OR : 0,47 ; [IcR : 0,21-1,02]).

Golimumab ne se démarque pas significativement des autres biothérapies (adalimumab, etanercept et infliximab).

Figure 17 : Efficacité relative sur le critère ACR 20 dans le modèle à effets fixes

	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	2,73	2,15	3,46
CZP vs DMARD	10,69	7,40	15,85
ETA vs DMARD	7,39	4,09	13,82
INF vs DMARD	3,44	2,76	4,32
GOL vs DMARD	3,49	2,15	5,71
GOL vs ADA	1,28	0,74	2,21
GOL vs CZP	0,33	0,18	0,60
GOL vs ETA	0,47	0,21	1,02
GOL vs INF	1,01	0,59	1,74

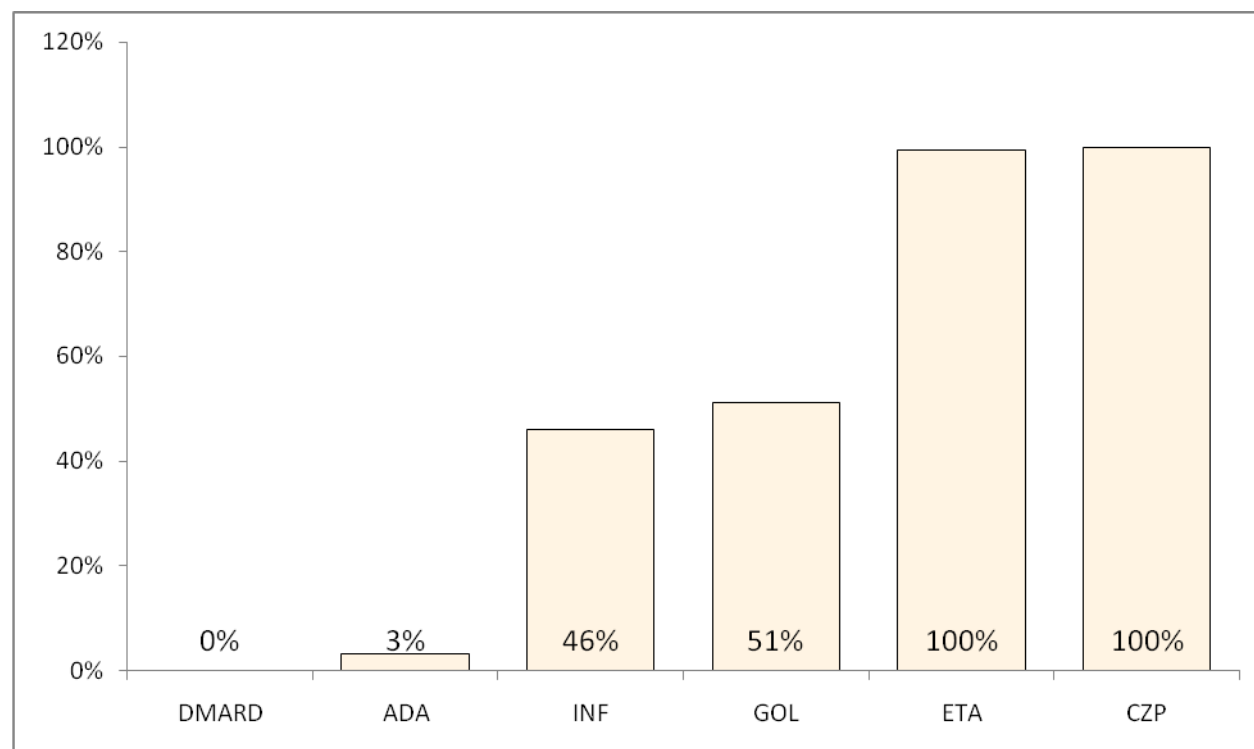


3.3.1.4.3 Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements

Etanercept et certolizumab font invariablement partie des trois traitements les plus efficaces en termes d'efficacité absolue : sur chacune des simulations réalisées, ces deux produits obtiennent l'un des trois meilleurs taux de réponse ACR 20. La probabilité du DMARD de faire partie de ce groupe est nulle, comme dans le cadre du modèle à effets aléatoires.

La probabilité de golimumab de faire partie des trois meilleurs traitements augmente de 6 points (51%), et celle d'infliximab de 3 points (46%) par rapport au modèle à effets aléatoires. La probabilité estimée pour adalimumab est la seule qui diminue, de 11 points (3%).

Figure 18 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes de taux de réponse ACR 20, modèle à effets fixes



3.3.2 Critère secondaire : ACR 50

3.3.2.1 Hypothèse centrale : modèle de référence à effets aléatoires

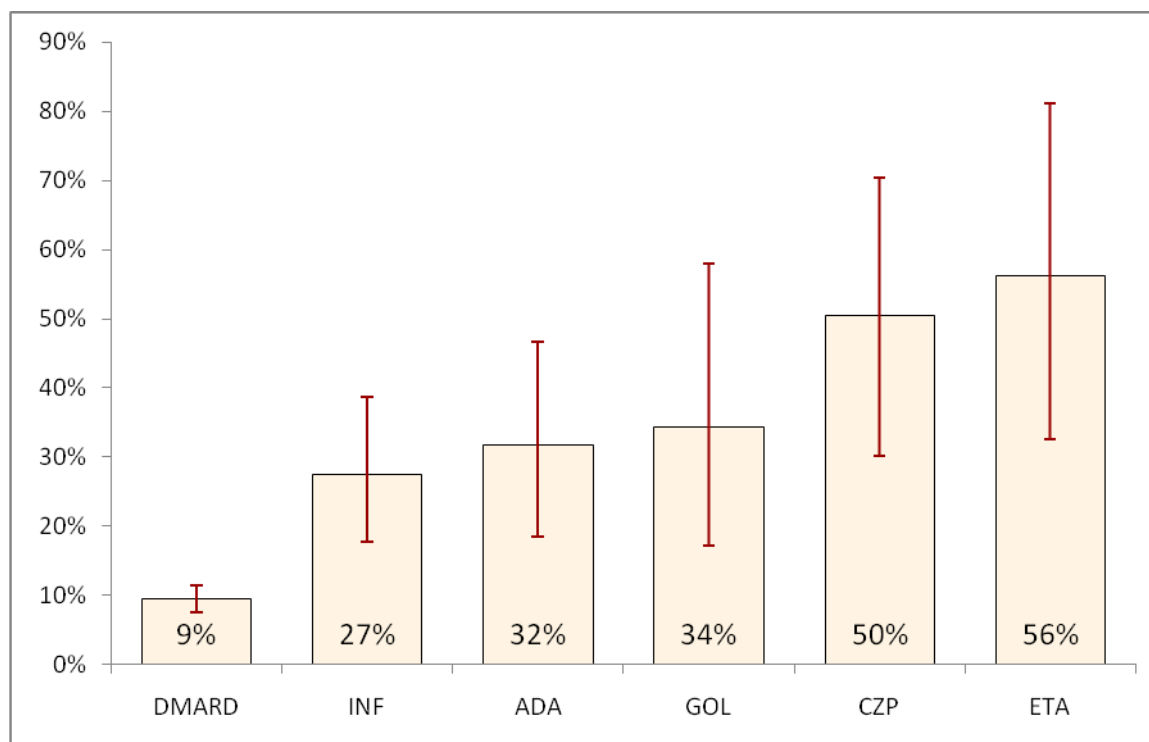
3.3.2.1.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

La Figure 19 présente les probabilités d'efficacité absolue estimées par la méta-analyse multitraitement, classées par ordre croissant.

Les traitements de fond classiques se positionnent derrière les biothérapies en ayant le taux absolu de réponse le plus faible (9%). Etanercept obtient le taux de réponse ACR 50 le plus élevé (56%), devant certolizumab pegol (50%). Golimumab (34%) se classe en troisième position devant adalimumab (32%) et infliximab (27%) contrairement à ce qui avait été relevé précédemment sur le critère ACR 20 où il n'était que quatrième.

Les biothérapies sont toutes significativement supérieures au DMARD, mais elles ne se différencient pas significativement les une par rapport aux autres sur le TAR.

Figure 19 : Taux de réponse ACR 50

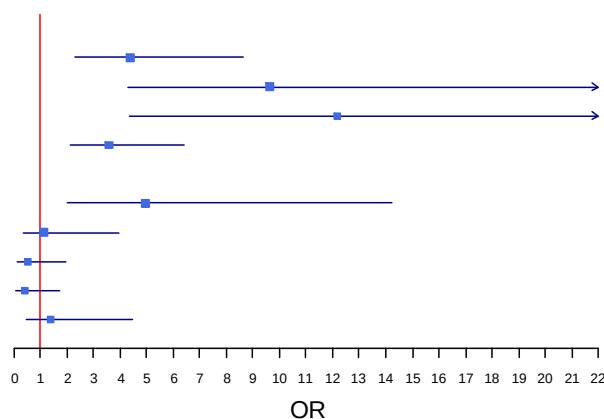


3.3.2.1.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

On observe en ACR 50 une différence significative entre le DMARD et les biothérapies, en faveur de ces dernières. En revanche, les odds ratios moyen ne montrent pas de différence entre golimumab et les autres anti-TNF, y compris avec le certolizumab pegol.

Figure 20 : Efficacité relative pour le critère ACR 50

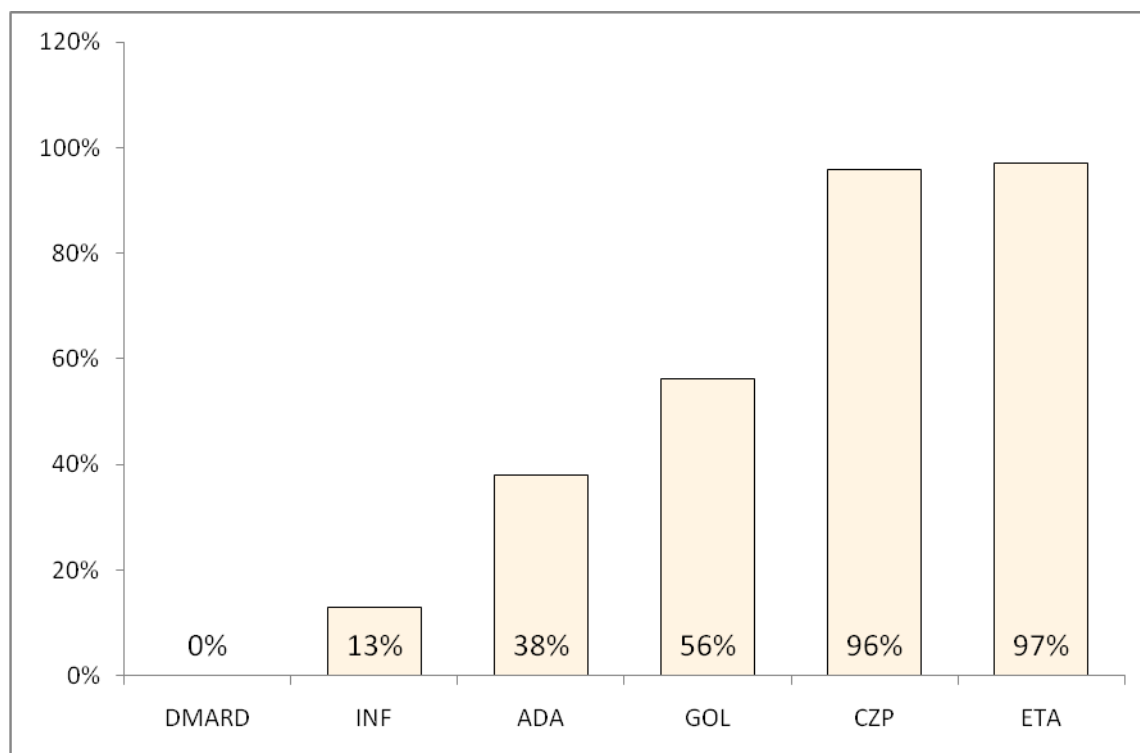
	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	2,83	1,82	4,56
CZP vs DMARD	10,99	6,26	20,36
ETA vs DMARD	7,38	3,49	15,91
INF vs DMARD	3,42	2,35	5,03
GOL vs DMARD	3,40	1,69	6,68
GOL vs ADA	1,20	0,51	2,67
GOL vs CZP	0,31	0,12	0,73
GOL vs ETA	0,46	0,16	1,25
GOL vs INF	0,99	0,45	2,14



3.3.2.1.3 Probabilité d'être parmi les trois meilleurs traitements

La Figure 21 représente la probabilité pour un traitement d'appartenir au triplet des traitements les plus efficaces, c'est à dire d'être un des trois traitements ayant la plus forte efficacité absolue. Etanercept et certolizumab pegol présentent les probabilités les plus élevées (respectivement 97% et 96%). d'être membre du groupe des traitements les plus efficaces. Golimumab est l'un des trois meilleurs traitements dans 56% des simulations, ce qui le positionne devant adalimumab (38%) et infliximab (13%). La probabilité du traitement de fond de faire partie du trio de tête est nulle.

Figure 21 : Probabilité de figurer parmi les trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue



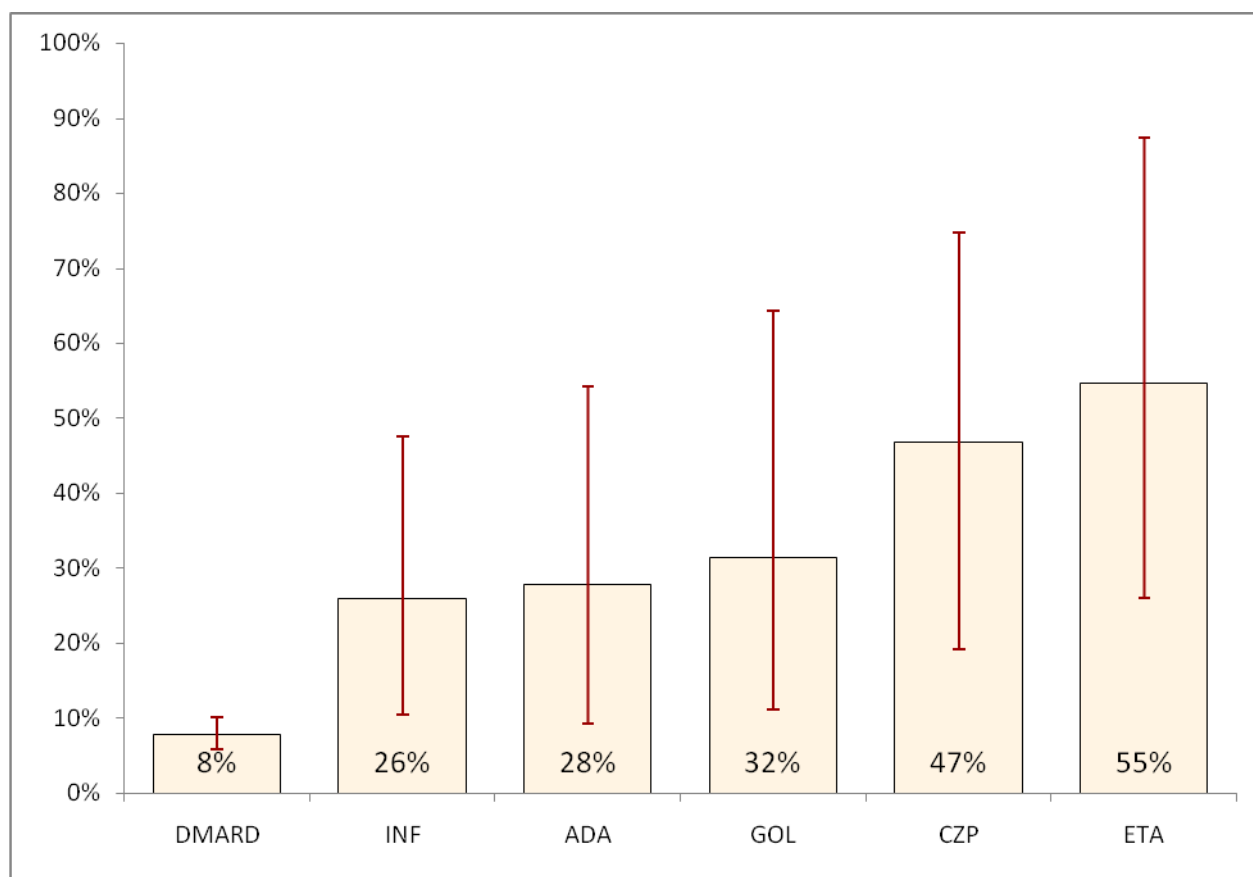
3.3.2.2 Variante 1 : Retrait des populations asiatiques

Les populations asiatiques sont réputées avoir un métabolisme différent des populations européennes et américaines, ce qui peut influencer sur les résultats obtenus. Dans cette analyse de sensibilité, trois essais (Abe 2006, Kim 2007 et Zhang 2006) ont été exclus car réalisés parmi des populations asiatiques.

3.3.2.2.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

Les résultats du modèle en termes d'efficacité absolue sont robustes à la suppression de ces trois essais et ne varient pas de plus 4 points.

Figure 22 : Efficacité absolue des traitements après exclusion des essais asiatiques, critère ACR 50

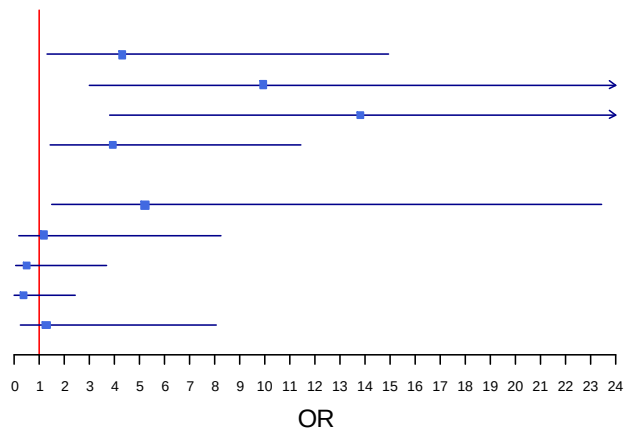


3.3.2.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

L'effet de l'exclusion des essais asiatiques sur l'incertitude est très visible au niveau de l'efficacité relative : les intervalles de crédibilité des odds ratios sont beaucoup plus vastes que dans l'analyse baseline. Malgré cela, la supériorité des biothérapies sur le traitement de fond reste démontrée. Les comparaisons entre golimumab et les autres anti-TNF alpha ne mettent pas en évidence de différences significatives.

Figure 23 : Efficacité relative sur le critère ACR 50 après exclusion des essais asiatiques

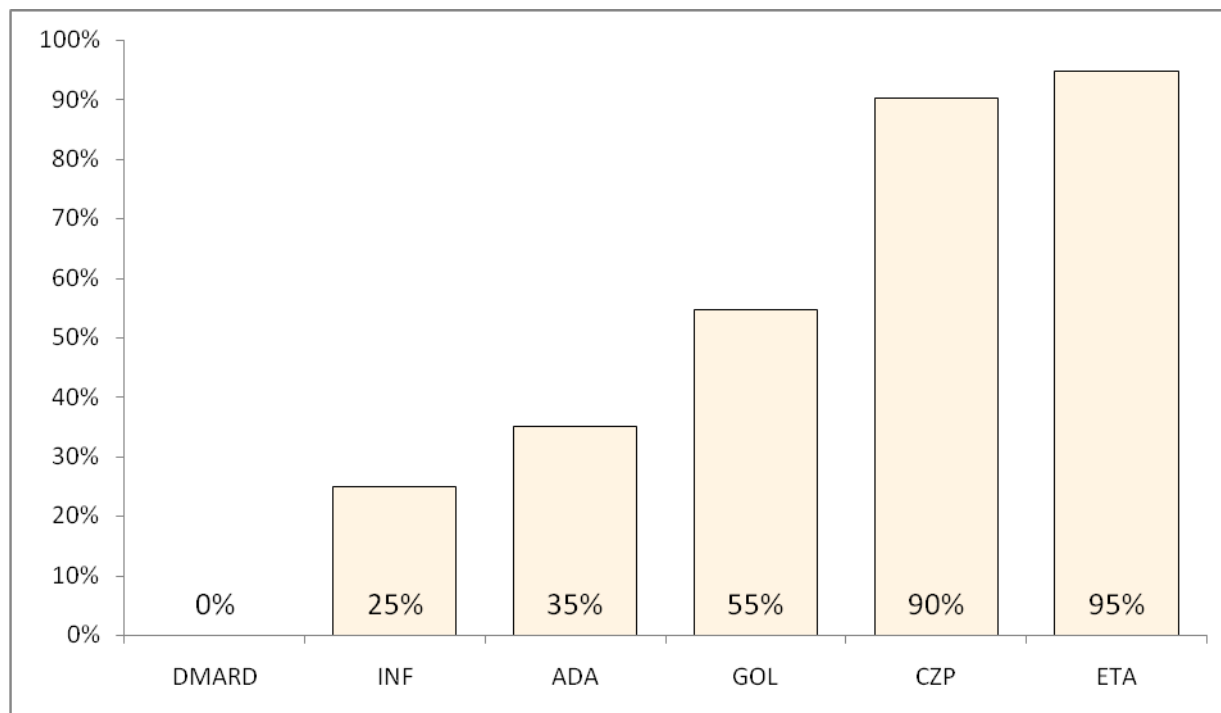
	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	4,35	1,33	14,92
CZP vs DMARD	9,97	2,99	38,35
ETA vs DMARD	13,80	3,85	98,20
INF vs DMARD	3,97	1,49	11,45
GOL vs DMARD	5,23	1,54	23,42
GOL vs ADA	1,20	0,22	8,26
GOL vs CZP	0,52	0,09	3,71
GOL vs ETA	0,38	0,04	2,44
GOL vs INF	1,31	0,27	8,06



3.3.2.2.3 Probabilité d'être parmi les 3 meilleurs traitements

On observe, par ailleurs, une légère chute des probabilités de figurer parmi les trois meilleurs traitements au regard de l'efficacité absolue pour etanercept (95%), certolizumab pegol (90%), golimumab (55%) et adalimumab (35%). Seule la probabilité pour infliximab augmente (25%). Cela s'explique par la hausse de l'incertitude autour d'infliximab, après l'élimination de deux articles le concernant (Abe 2006 et Zhang 2006).

Figure 24 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue après élimination des études asiatiques, critère ACR 50



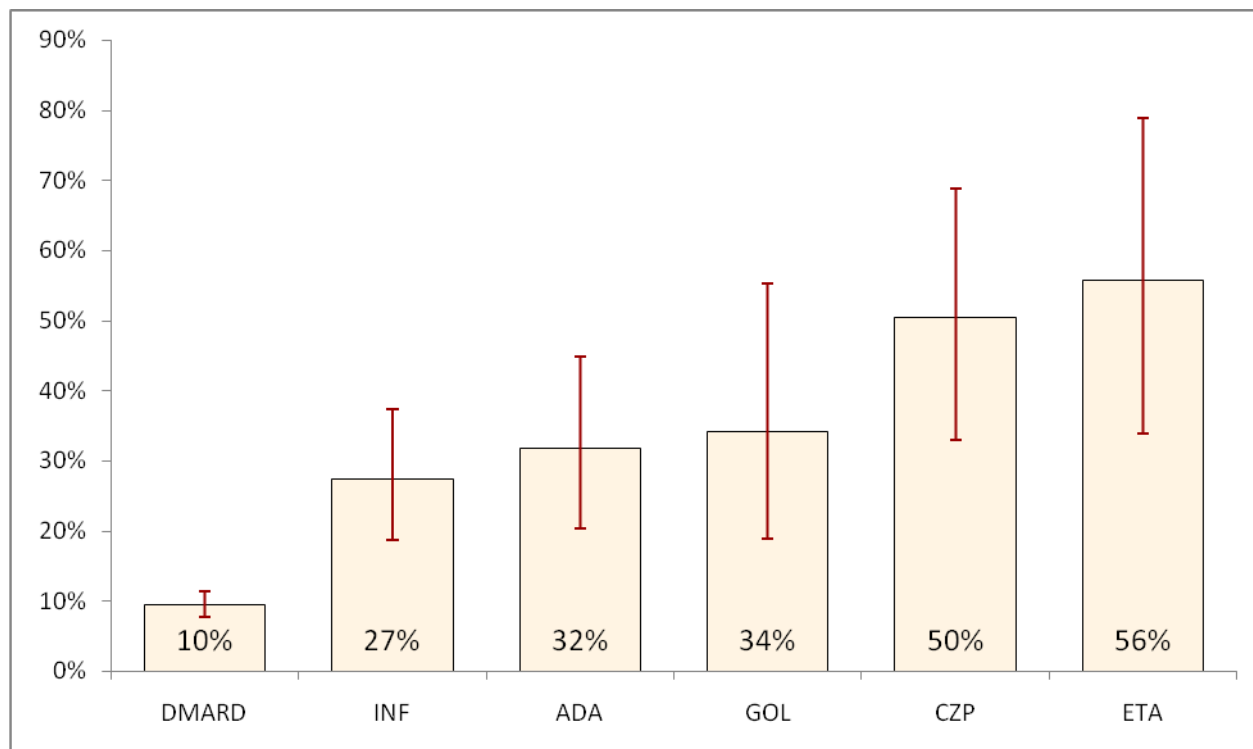
3.3.2.3 Variante 2 : Choix d'une distribution a priori inverse-gamma

Dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires, nous souhaitons étudier l'impact d'un changement de la distribution a priori de l'écart-type des effets aléatoires. L'analyse baseline utilise une loi uniforme (0,2) comme distribution a priori, nous allons ici utiliser une loi inverse-gamma de paramètres (0.01, 0.01).

3.3.2.3.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention

Le taux de réponse ACR 50 du DMARD classique augmente de 1 point et atteint 10%, il reste cependant derrière les anti-TNF alpha. Les efficacités absolues des biothérapies n'évoluent pas avec le changement de loi de probabilité.

Figure 25 : Efficacité absolue pour le critère ACR 50 en utilisant un a priori inverse-gamma



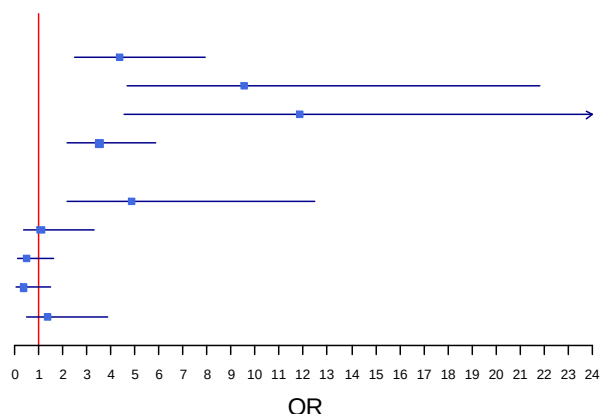
3.3.2.3.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement

La Figure 26 présente les résultats de la méta-analyse multitraitement en termes d'efficacité comparative. Comme pour les deux précédents indicateurs, le changement de la distribution a priori n'influence pas les résultats du modèle.

Les cinq anti-TNF alpha présentent des différences significatives par rapport au traitement de fond. Cependant les biothérapies ne se démarquent pas significativement entre elles

Figure 26 : Efficacité relative pour le critère ACR 50, modèle avec a priori inverse-gamma.

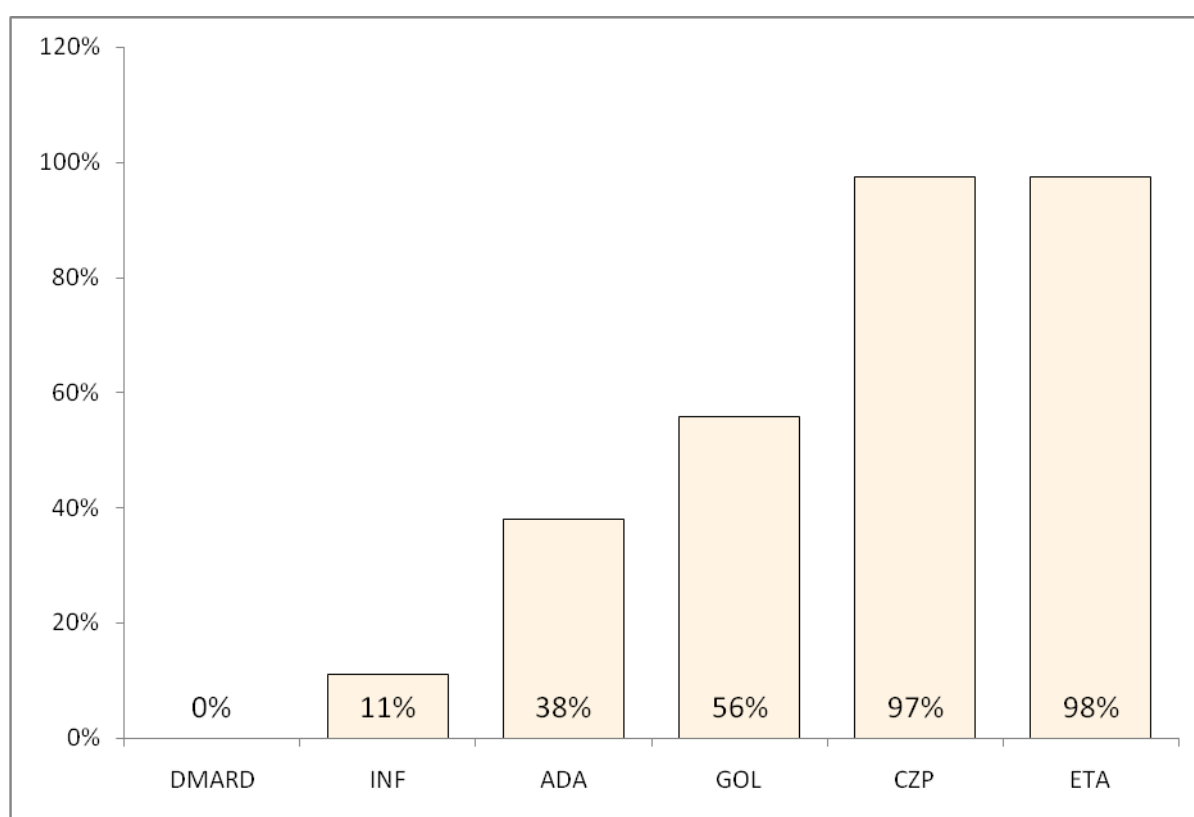
	Médiane	2,50%	97,50%
ADA vs DMARD	4,39	2,51	7,93
CZP vs DMARD	9,57	4,71	21,83
ETA vs DMARD	11,86	4,58	39,60
INF vs DMARD	3,54	2,23	5,88
GOL vs DMARD	4,87	2,18	12,47
GOL vs ADA	1,11	0,41	3,30
GOL vs CZP	0,51	0,16	1,64
GOL vs ETA	0,41	0,10	1,52
GOL vs INF	1,38	0,53	3,90



3.3.2.3.3 Probabilité d'être parmi les 3 meilleurs traitements

Les probabilités des diverses stratégies d'être classées en termes d'efficacité absolue, au rang des trois meilleurs traitements, ne changent quasiment pas. Les probabilités d'etanercept (98%) et certolizumab pegol (97%) diminuent d'un point, celles de golimumab (56%) et adalimumab (38%) restent stables et celle d'infliximab (11%) diminuent de 2 points. Les chances des DMARD classiques d'appartenir au triplet de tête sont toujours nulles.

Figure 27 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes d'efficacité absolue, modèle avec a priori inverse-gamma, critère ACR 50



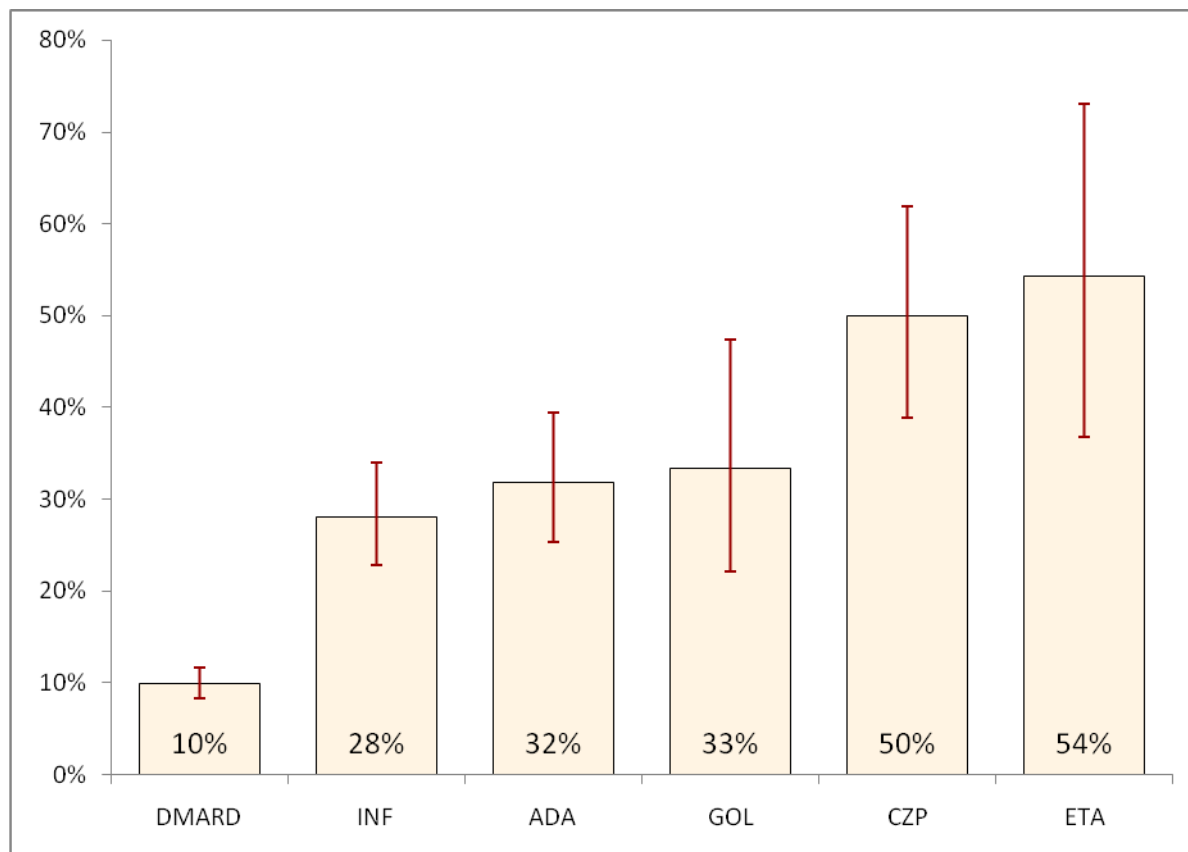
3.3.2.4 Variante 3 : Modèle alternatif à effets fixes

Le modèle à effets fixes se différencie du modèle à effets aléatoires car il postule que l'efficacité relative mesurée dans chaque essai n'est pas une variable aléatoire. Il ne tient ainsi pas compte de l'hétérogénéité entre les études. Il en résulte des estimations avec des intervalles de crédibilité plus réduits.

3.3.2.4.1 Taux absolu de réponse (TAR) aux traitements de la PR prescrits en seconde intention.

Les taux de réponse ACR 50 calculés par cette analyse de sensibilité ne varient que de 1% à 2% par rapport à l'analyse principale. Les biothérapies devancent le DMARD (10%) de façon significative. Infliximab (28%), adalimumab (32%) et golimumab (33%) obtiennent des résultats similaires et se positionnent derrière certolizumab pegol et etanercept, qui obtiennent une efficacité absolue supérieure ou égale à 50% (respectivement 50% et 54%).

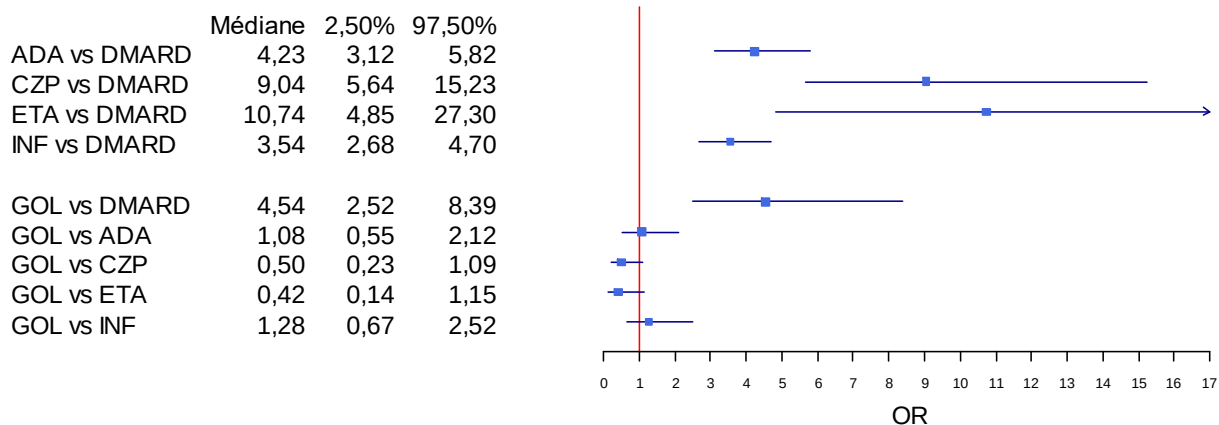
Figure 28 : Efficacités absolues des traitements après suppression de l'effet aléatoire, critère ACR 50



3.3.2.4.2 Valeur ajoutée thérapeutique relative (VAR) des différents anti-TNF administrés dans la PR en deuxième ligne de traitement.

La Figure 29 présente les odds ratios estimés, et leurs intervalles de crédibilité à 95%, pour les diverses comparaisons de traitement. On identifie une différence significative entre les anti-TNF alpha et le DMARD classique, mais pas de différence entre golimumab et les autres anti-TNF.

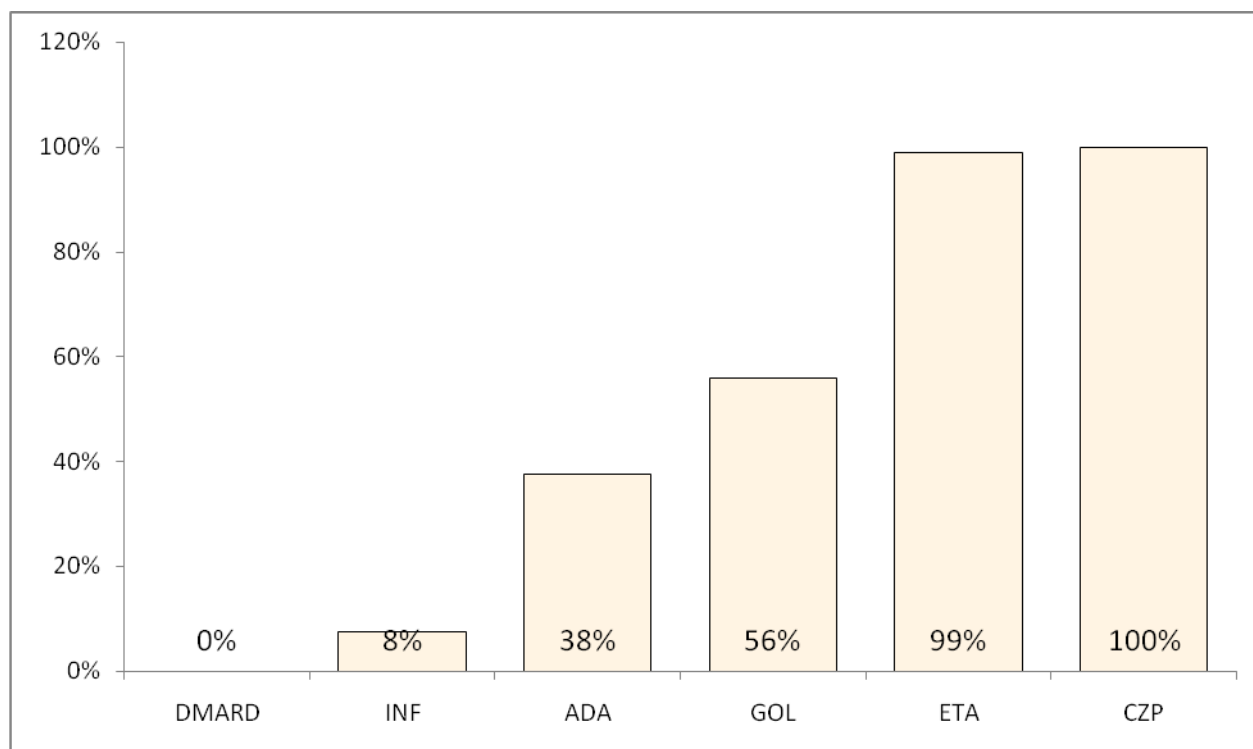
Figure 29 : Efficacité relative sur le critère ACR 50 dans le modèle à effets fixes



3.3.2.4.3 Probabilité d'être l'un des 3 meilleurs traitements

La probabilité que golimumab obtienne l'un des trois meilleurs taux de réponse ACR 50 est de 56%. Elle est de 100% pour etanercept, 99% pour certolizumab pegol, 38% pour adalimumab, 8% pour infliximab et 0% pour le DMARD classique.

Figure 30 : Probabilité d'être l'un des trois meilleurs traitements en termes de taux de réponse ACR 50, modèle à effets fixes



3.4 Analyse de non-infériorité

Une analyse bayésienne de non-infériorité a été réalisée. La marge d'équivalence retenue pour cette analyse est de 15%, c'est à dire que le golimumab a été considéré comme étant sur le plan clinique au moins aussi performant que son comparateur aussi longtemps que son taux de réponse sur l'ACR20 à 24 s ± 10 n'était pas inférieur de plus de 15% au taux de réponse observé sur chacun des autres anti-TNF ou sur leur moyenne. L'analyse de non-infériorité a été réalisée dans un cadre bayésien, Dans ce cadre on teste l'hypothèse H_0 : « golimumab est non-inférieur à son comparateur », contre l'hypothèse H_1 : « golimumab est inférieur à son comparateur ».

3.4.1 Analyse de non-infériorité dans la cadre du modèle principal et de ses variantes

3.4.1.1 Critère principal : ACR 20

Les probabilités que golimumab soit non-inférieur sur le critère ACR 20 par rapport à chacun de ses comparateurs et par rapport à la moyenne des TARs (nommée « moyenne des traitements ») sont présentées dans le Tableau 11, pour l'analyse principale ainsi que pour les 3 analyses de sensibilités.

Tableau 11 : Probabilité que Golimumab soit non-inférieur à ses comparateurs, critère ACR 20

Probabilité d'être non- inférieur à :	Analyse principale :	Analyses de sensibilité sur le modèle :		
	modèle à effets aléatoires	loi a priori inverse-gamma	exclusions des essais asiatiques	modèle à effets fixes
Adalimumab	96,90%	97,60%	93,40%	99,90%
Certolizumab Pegol	16,80%	16,70%	17,40%	12,90%
Etanercept	41,30%	41,90%	39,80%	42,10%
Infliximab	93,60%	94,50%	91,80%	98,80%
Moyenne des traitements	77,02%	78,14%	70,23%	86,81%

- Par rapport à la moyenne des efficacités absolues des autres anti-TNF, la non-infériorité de golimumab est établie avec un niveau de preuve suffisant pour emporter la conviction en faveur de cette hypothèse ($P = 77,02\%$) ($76\% < P < 91\%$: niveau de preuve substantiel sur l'échelle de Spiegelhalter).
- L'analyse principale montre avec de fortes preuves ($91\% < P < 97\%$), la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab ($P = 96,90\%$) et par rapport à infliximab ($P = 93,60\%$).
- Par rapport à certolizumab pegol et etanercept, les résultats évoquent la possibilité d'une éventuelle infériorité de golimumab, cependant la force de la preuve en faveur d'une telle hypothèse est faible ($24\% < P < 50\%$).

Les analyses de sensibilité effectuées sur le modèle n'en modifient les conclusions, voire renforcent les preuves en faveur de l'hypothèse de non-infériorité de golimumab pour une marge d'équivalence définie à $\pm 15\%$. Le retrait des essais asiatiques n'entraîne pas de changement au niveau de l'interprétation des résultats de l'analyse de non-infériorité. L'utilisation d'une loi a priori inverse-gamma pour l'écart-type de la distribution des effets aléatoires renforce la preuve de la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab (97,60%). De même, le modèle à effets fixes apporte une preuve décisive ($P > 99\%$) de la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab (99,90%) et une très forte preuve ($97\% < P < 99\%$) par rapport à infliximab (98,80%).

3.4.1.2 Critère secondaire : ACR 50

Les résultats de la méta-analyse multitraitement ont permis de réaliser une analyse de non-infériorité pour le critère ACR 50, les enseignements de celle-ci sont présentés dans le tableau 12 :

Tableau 12 : Probabilité que Golimumab soit non-inférieur à ses comparateurs, critère ACR 50

Probabilité d'être non- inférieur à :	Analyse principale :	Analyses de sensibilité sur le modèle :		
	modèle à effets aléatoires	loi a priori inverse-gamma	exclusions des essais asiatiques	modèle à effets fixes
Adalimumab	95,86%	96,93%	92,80%	99,60%
Certolizumab Pegol	46,16%	45,61%	49,39%	42,37%
Etanercept	33,62%	33,42%	33,34%	31,15%
Infliximab	98,88%	99,40%	95,41%	99,98%
Moyenne des traitements	82,70%	83,95%	76,41%	89,15%

- De la même manière que sur l'ACR 20, l'analyse apporte, dans le cadre du modèle à effets aléatoires, de très fortes preuves en faveur de la non-infériorité de golimumab par rapport à infliximab (98,88%), de fortes preuves par rapport à adalimumab (95,86%) et des preuves substantielles par rapport à la moyenne des traitements (82,70%) pour une marge d'équivalence définie à $\pm 15\%$.
- L'introduction d'une autre distribution a priori sur l'écart-type des effets aléatoires ne modifie pas les conclusions de l'analyse conduite à titre principale.
- L'utilisation d'un modèle à effets fixes aboutit à des conclusions identiques à celles de l'analyse initiale, à une exception près dans le cas d'adalimumab : la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab est démontrée avec plus de force puisque le niveau de preuves atteint de vient décisif (99,60%, preuve décisive).
- Le retrait des essais asiatiques a pour effet de diminuer la force de la preuve de non-infériorité de golimumab par rapport à infliximab (95,41%).

3.4.2 Analyse de sensibilité sur la non-infériorité en fonction des valeurs seuils retenues pour définir la marge d'équivalence

Deux analyses complémentaires de sensibilité ont été menées dans le cadre de l'étude de non-infériorité du golimumab pour appréhender quel pouvait être l'impact sur les conclusions d'un choix plus conservateur des bornes de la marge d'équivalence : $\pm 7,5\%$ et $\pm 5\%$

3.4.2.1 Critère principal : ACR 20

Le Tableau 13 présente les résultats de l'analyse de non-infériorité pour le critère ACR 20 en fonction des valeurs retenues pour définir les bornes de la marge d'équivalence.

Tableau 13 : Comparaison des résultats de l'analyse de non-infériorité selon les valeurs de la marge d'équivalence, critère ACR 20

Probabilité d'être non-inférieur à :	Marge d'équivalence à 15%	Marge d'équivalence à 7,5%	Marge d'équivalence à 5%
	modèle à effets aléatoires	modèle à effets aléatoires	modèle à effets aléatoires
Adalimumab	96,90%	88,46%	83,33%
Certolizumab Pegol	16,80%	4,03%	2,28%
Etanercept	41,30%	19,66%	13,98%
Infliximab	93,60%	78,46%	70,23%
Moyenne des traitements	77,02%	42,02%	29,86%

- La non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab semble clairement établie sur l'ACR20 $P = 96,90\%$; $88,46\%$; $83,33\%$ ce qui correspond respectivement sur l'échelle de Spiegelhalter à des niveaux de preuves forts [$91\% < P < 97\%$] ou substantiels en faveur de l'hypothèse de non-infériorité du golimumab [$76\% < P < 91\%$ voir section 2.7.3.2 p 29].
- La non-infériorité de golimumab par rapport à infliximab est également démontrée avec un fort niveau de preuves [$91\% < P < 97\%$] lorsque l'on utilise une marge d'équivalence de 15% ; avec un niveau de preuve substantiel lorsque l'on utilise une marge d'équivalence de 7,5% [$76\% < P < 91\%$, voir section 2.7.3.2 p 29], mais la force de la preuve devient faible, lorsqu'une marge de 5% est choisie [$50\% < P < 76\%$, voir section 2.7.3.2 p 29]
- L'analyse montre une infériorité de golimumab par rapport à certolizumab pegol quelle que soit la marge choisie :
 - Avec un risque faible pour golimumab d'être inférieur au certolizumab pegol lorsque la marge est de 15% [$3\% < P < 9\%$]
 - Avec risque fort pour golimumab d'être inférieur au certolizumab pegol lorsque la marge d'équivalence est de 7,5%, [$3\% < P < 9\%$ fortes preuves en défaveur de l'hypothèse de non-infériorité, cf. Section 2.7.3.2 p 29].

- Voir un risque très fort, d'être inférieur lorsqu'une marge d'équivalence de 5% est retenue [$1\% < P < 3\%$ très fortes preuves en défaveur de l'hypothèse de non-infériorité, voir section 2.7.3.2 p 29].
- Par rapport à etanercept,
 - Lorsque la marge d'équivalence est de 15%, la force des preuves réunies en défaveur d'une hypothèse de non-infériorité du golimumab par rapport à etanercept est faible.
 - En revanche lorsque les marges sont de 7,5% ou de 5% les preuves réunies en défaveur d'une hypothèse de non-infériorité du golimumab par rapport à etanercept deviennent substantielles [$9\% < P < 24\%$ niveau de preuve substantiel, voir section 2.7.3.2 p 29].
- Globalement par rapport à l'ensemble des anti-TNFs,
 - Les chances de golimumab d'être non inférieur sont substantielles (77,02%), si une marge d'équivalence de 15 % est recommandée [Preuves substantielles de non-infériorité sur l'échelle de Spiegelhalter si : $76\% < P < 91\%$];
 - Les chances de golimumab d'être inférieur lorsque les bornes sont à 10% existent mais demeurent faibles [Preuves faibles d'infériorité sur l'échelle de Spiegelhalter si $24\% < P < 50\%$]
 - En revanche, ces preuves en défaveur de l'hypothèse de non-infériorité deviennent fortes lorsqu'une marge d'équivalence de 5% est retenue

La réduction des bornes de la marge d'équivalence de 15% à 7,5% ou à 5% en valeur absolue par rapport à l'efficacité absolue du comparateur de référence entraîne une évolution des résultats en défaveur de golimumab.

Tableau 14 : Force de la preuve sur l'échelle de Spiegelhalter (Rappel)

Probabilité a posteriori	Force de la preuve : >50% en faveur de H_0, <50% en faveur de H_1
$P > 99\%$	Preuves indiscutables de la non-infériorité
$97\% < P < 99\%$	Très fortes preuves en faveur de l'hypothèse de non-infériorité
$91\% < P < 97\%$	Fortes preuves en faveur de l'hypothèse de non-infériorité
$76\% < P < 91\%$	Preuves substantielles en faveur de l'hypothèse de non-infériorité
$50\% < P < 76\%$	Preuves faibles en faveur de l'hypothèse de non-infériorité
$24\% < P < 50\%$	Preuves faibles en faveur de l'hypothèse d'infériorité
$9\% < P < 24\%$	Preuves substantielles en faveur de l'hypothèse d'infériorité
$3\% < P < 9\%$	Fortes preuves en faveur de l'hypothèse d'infériorité
$1\% < P < 3\%$	Très fortes preuves en faveur de l'hypothèse d'infériorité
$P < 1\%$	Preuves indiscutables de l'hypothèse d'infériorité

Voir les fondements section 2.7.3.2 p 29. Hypothèse H_0 : Non-infériorité de Golimumab ; Hypothèse H_1 : infériorité de golimumab

3.4.2.2 Critère secondaire : ACR 50

Le Tableau 15 permet d'établir, pour le critère ACR 50 et dans le cadre d'un modèle à effets aléatoires, une comparaison des résultats de l'analyse de non-infériorité de golimumab en fonction des bornes choisies pour définir la marge d'équivalence

Tableau 15 : Comparaison des résultats de l'analyse de non-infériorité selon les valeurs de la marge d'équivalence, critère ACR 50

Probabilité d'être non- inférieur à :	Marge d'équivalence à 15%	Marge d'équivalence à 7,5%	Marge d'équivalence à 5%
	modèle à effets aléatoires	modèle à effets aléatoires	modèle à effets aléatoires
Adalimumab	95,86%	82,73%	75,89%
Certolizumab Pegol	46,16%	26,65%	21,52%
Etanercept	33,62%	19,57%	15,85%
Infliximab	98,88%	92,69%	88,19%
Moyenne des traitements	82,70%	53,43%	42,94%

- Lorsque les bornes de la marge d'équivalence sont définies par un écart de $\pm 15\%$ par rapport à l'efficacité absolue du comparateur choisie en référence,
 - La non-infériorité du golimumab est très nettement démontrée vis à vis de l'adalimumab (95,86%) et de l'infliximab (98,88%) [$91\% < P < 97\%$; fortes preuves de non-infériorité].
 - L'infériorité de golimumab par rapport à **Certolizumab Pegol** (46,16%) et **Etanercept** (33,62%) est établie mais avec un niveau de preuve faible [$24\% < P < 50\%$: faibles preuves de non-infériorité]
- Comme précédemment, la réduction de la marge d'équivalence à 7,5%
 - Entraîne une diminution de la force de la preuve en faveur de la non-infériorité de golimumab à la fois par rapport à adalimumab et par rapport à infliximab puisque celle-ci passe pour le premier de 95,86 % à 75,89% et pour le second de 98,88% à 88,88%. Il s'ensuit une baisse conséquente de la crédibilité des preuves avancées qui passe pour adalimumab d'un fort niveau de preuve [$91\% < p < 97\%$] à un niveau de preuve qui demeure malgré tout substantiel : [$76\% < p < 90\%$] et pour infliximab d'un très fort niveau de preuve [$97\% < p < 91\%$] à un niveau de preuve qui milite encore en faveur de l'hypothèse de non-infériorité [$76\% < p < 90\%$].
 - Accroît les arguments en défaveur d'une hypothèse de non-infériorité de golimumab vis à vis de certolizumab pegol. Le faisceau de preuves réunies en faveur d'une non-infériorité du golimumab par rapport au certolizumab pegol qui était précédemment d'un faible niveau (46,16%) lorsque la marge d'équivalence était de $\pm 15\%$ [$24\% < p < 50\%$ faibles preuves de non-infériorité], constitue autant de preuves fortes en faveur de

l'hypothèse alternative lorsque la marge d'équivalence passe à $\pm 5\%$ [$3\% < p < 9\%$: fortes preuves en faveur de l'hypothèse d'infériorité]

- Par rapport à etanercept, il en va de même. La non-infériorité de golimumab par rapport à ce produit est établie sur L'ACR50 avec un niveau de preuve faible lorsque les bornes de la marge d'équivalence est fixée à $\pm 15\%$: la probabilité d'être non inférieur du golimumab ne dépasse pas 33,62% ce qui constitue un faisceau faible de preuves en faveur de cette hypothèse [$24\% < P < 50\%$: voir section 2.7.3.2 p 29]. L'utilisation d'une marge d'équivalence de 5% renforce l'hypothèse alternative d'infériorité $P = 15,85\%$ avec des preuves fortes en faveur de cette hypothèse [$3\% < P < 9\%$: voir section 2.7.3.2 p 29].

4 Conclusion

L'analyse de l'efficacité de golimumab sur le critère ACR 20 montre que celui-ci est supérieur aux traitements de fond classiques (DMARD). Les analyses ne permettent cependant pas de mettre en évidence des différences significatives entre golimumab et les autres anti-TNF alpha, hormis contre certolizumab pegol qui lui est significativement supérieur. L'analyse montre également que golimumab est non-inférieur par rapport à la moyenne des taux de réponse au traitement; Les analyses de sensibilité confirment la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab ou infliximab. La probabilité de Golimumab d'appartenir au groupe des trois meilleurs traitements est supérieure à celle d'adalimumab et d'infliximab.

Sur le critère ACR 50, les résultats estimés de golimumab apportent sensiblement les mêmes conclusions que pour le critère ACR 20. La supériorité de golimumab sur le DMARD est démontrée, mais aucune autre différence entre golimumab et ses comparateurs n'est observée (y compris vis à vis du certolizumab pegol). Les résultats de golimumab en termes de taux de réponse (moyen ou médian) et de chance d'être l'un des trois meilleurs anti-TNF alfa actuellement disponibles sur le marché, le positionnent devant adalimumab et infliximab.

L'analyse de non-infériorité de golimumab apporte des conclusions quasiment identiques pour l'ACR 20 et l'ACR 50 : la non-infériorité de golimumab par rapport à adalimumab et à infliximab peut être démontrée avec un fort niveau de preuve. Avec un degré de certitude moindre, elle peut également être établie par rapport à la moyenne des traitements. Les résultats de l'analyse sont conditionnés par la valeur de la marge d'équivalence retenue.

5 Références bibliographiques

5.1 Références des articles inclus dans la méta-analyse

1. Abe, T., T. Takeuchi, et al. (2006). "A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 33(1): 37-44.
2. Combe, B., C. Codreanu, et al. (2006). "Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison." *Ann Rheum Dis* 65(10): 1357-1362.
3. Furst, D. E., M. H. Schiff, et al. (2003). "Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor-(alpha) Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis)." *Journal of Rheumatology* 30(12): 2563-2571.
4. Kay, J., E. L. Matteson, et al. (2008). "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study." *Arthritis Rheum* 58(4): 964-975.
5. Keystone et al (2004) Radiographic, Clinical, and functional Outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant Methotrexate therapy : *Arth & Rheu* 50(5): 1400-1411
6. Keystone, E. C., M. C. Genovese, et al. (2009). "Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study." *Ann Rheum Dis* 68(6): 789-796.
7. Keystone, E., D. Van Der Heijde, et al. (2008). "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." *Arthritis and Rheumatism* 58(11): 3319-3329.
8. Kim, H. Y., S. K. Lee, et al. (2007). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate." *APLAR Journal of Rheumatology* 10(1): 9-16.
9. Klareskog, L., D. Van Der Heijde, et al. (2004). "Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial." *Lancet* 363(9410): 675-681.
10. Maini et al. (1999) « Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor & monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial". *Lancet* 354: 1932-39

11. Schiff, M., M. Keiserman, et al. (2008). "Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate." *Ann Rheum Dis* 67(8): 1096-1103.
12. Smolen, J., R. B. Landewe, et al. (2009). "Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial." *Ann Rheum Dis* 68(6): 797-804.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. "Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor _ monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial". *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
14. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. "A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate". *N Engl J Med* 1999;340:253–9.
15. Westhovens, R., D. Yocum, et al. (2006). "The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial." *Arthritis Rheum* 54(4): 1075-1086.
16. Zhang, F. C., Y. Hou, et al. (2006). "Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China." *APLAR Journal of Rheumatology* 9(2): 127-130.

5.2 Références des articles non inclus dans la méta-analyse

1. Bejarano, V., M. Quinn, et al. (2008). "Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 59(10): 1467-1474.
2. Allaart, C. F., Y. P. Goekoop-Ruiterman, et al. (2006). "Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the best study." *Clin Exp Rheumatol* 24(6 Suppl 43): S-77-82.
3. Bathon, J. M., R. W. Martin, et al. (2000). "A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 343(22): 1586-1593.
4. Breedveld, F. C., M. H. Weisman, et al. (2006). "The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment." *Arthritis Rheum* 54(1): 26-37.
5. Chen, D. Y., S. J. Chou, et al. (2009). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis." *Journal of the Formosan Medical Association* 108(4): 310-319.

6. Combe, B., C. Codreanu, et al. (2009). "Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study." *Ann Rheum Dis* 68(7): 1146-1152.
7. Emery, P., F. Breedveld, et al. (2010). "Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: two-year, double-blind, randomized study." *Arthritis Rheum* 62(3): 674-682.
8. Emery, P., F. C. Breedveld, et al. (2008). "Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial." *Lancet* 372(9636): 375-382.
9. Emery, P., R. M. Fleischmann, et al. (2009). "Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 60(8): 2272-2283.
10. Fleischmann, R., et al., Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 805-11.
11. Furst, D. E., N. Gaylis, et al. (2007). "Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study." *Ann Rheum Dis* 66(7): 893-899.
12. Genovese, M. C., J. M. Bathon, et al. (2002). "Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes." *Arthritis and Rheumatism* 46(6): 1443-1450.
13. Goekoop-Ruiterman, Y. P., J. K. De Vries-Bouwstra, et al. (2005). "Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): a randomized, controlled trial." *Arthritis Rheum* 52(11): 3381-3390.
14. Hall, S., J. Smolen, et al. (2009). "Golimumab, a human TNF-alpha monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients previously treated with anti-TNF-A agents (go-after study)." *Internal Medicine Journal* 39(Full record): A71.
15. Johnsen, A. K., M. H. Schiff, et al. (2006). "Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study." *J Rheumatol* 33(4): 659-664.
16. Keystone, E. C., M. H. Schiff, et al. (2004). "Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Arthritis and Rheumatism* 50(2): 353-363.

17. Kremer, J., C. Ritchlin, et al. (2010). "Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Arthritis Rheum* 62(4): 917-928.
18. Lan, J. L., S. J. Chou, et al. (2004). "A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study." *Journal of the Formosan Medical Association* 103(8): 618-623.
19. Lipsky, P. E., D. M. F. M. Van Der Heijde, et al. (2000). "Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis." *New England Journal of Medicine* 343(22): 1594-1602.
20. Miyasaka, N., Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol*, 2008. 18(3): p. 252-62.
21. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor" (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
22. Moreland LW, Schiff MH, Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial, *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):478-86.
23. Nash, P., P. Emery, et al. (2009). "Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in methotrexate-naive active rheumatoid arthritis (go-before study)." *Internal Medicine Journal* 39(Full record): A71.
24. Pavelka, K., K. Jarosova, et al. (2009). "Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy." *Ann Rheum Dis* 68(8): 1285-1289.
25. Smolen, J. S., J. Kay, et al. (2009). "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial." *Lancet* 374(9685): 210-221.
26. Van De Putte, L.B.A., et al., Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004. 63(5): p. 508-516.
27. Van der Heijde, D., L. Klareskog, et al. (2006). "Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial." *Arthritis Rheum* 54(4): 1063-1074.

28. Van der Heijde, D., L. Klareskog, et al. (2007). "Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis." *Arthritis Rheum* 56(12): 3928-3939.
29. Van Riel, P.L.C.M., et al., Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: The ADORE study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2006. 65(11): p. 1478-1483.
30. Van Vollenhoven, R. F., S. Ernestam, et al. (2009). "Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial." *Lancet* 374(9688): 459-466.
31. Weinblatt, M. E., M. H. Schiff, et al. (2008). "Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study." *Arthritis Rheum* 58(7): 1921-1930.
32. Weinblatt, M., M. Schiff, et al. (2007). "Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial." *Ann Rheum Dis* 66(2): 228-234.
33. Weisman, M. H., H. E. Paulus, et al. (2007). "A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases." *Rheumatology (Oxford)* 46(7): 1122-1125.
34. Westhovens R, Wolfe F, Rahman MU, et al. The safety and efficacy of infliximab therapy in RA. Poster presented at: European League Against Rheumatism Annual Scientific Meeting; June 9-12, 2004; Berlin, Germany.

5.3 *Références des articles méthodologiques*

1. Ades AE, Welton NJ, Caldwell D, Price M, Goubar A, Lu G. Multiparameter evidence synthesis in epidemiology and medical decision-making. *J Health Serv Res Policy*. Oct 2008;13 Suppl 3:12-22.
2. Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med*. Oct 15 2003;22(19):2995-3016.
3. Ades AE, Cliffe S. Markov chain Monte Carlo estimation of a multiparameter decision model: consistency of evidence and the accurate assessment of uncertainty. *Med Decis Making*. Jul-Aug 2002;22(4):359-371.
4. Caldwell DM, Welton NJ, Ades AE. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. *J Clin Epidemiol*. Aug 2010;63(8):875-882.

5. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. Oct 15 2005;331(7521):897-900.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. Feb 28 2009;373(9665):746-758.
7. Cooper NJ, Sutton AJ, Morris D, Ades AE, Welton NJ. Addressing between-study heterogeneity and inconsistency in mixed treatment comparisons: Application to stroke prevention treatments in individuals with non-rheumatic atrial fibrillation. *Stat Med*. Jun 30 2009;28(14):1861-1881.
8. Cucherat M. Guide de lecture critique des comparaisons indirectes. 2009; <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/comp%20ind%20lecture.htm>. Accessed 01/03/2011.
9. Cucherat M. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. 2009; <http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>. Accessed 01/03/2011.
10. Cucherat M. Les comparaisons indirectes : méthodes et validité: Haute Autorité de Santé;2009.
11. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. Mar 30 2010;29(7-8):932-944.
12. Dias S, Welton N, Marinho CR, Salanti G, Higgins J, Ades A. Estimation and adjustment of bias in randomised evidence using Mixed Treatment Comparison Meta-analysis. 2009.
13. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. Oct 2007;8(10):898-911.
14. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med*. Jun 15 1999;130(12):995-1004.
15. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 2: The Bayes factor. *Ann Intern Med*. Jun 15 1999;130(12):1005-1013.
16. Hoaglin D, Hawkins N, Jansen J, et al. Conducting network meta-analysis studies: ISPOR;2010.
17. Jansen J, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons & network meta-analysis for health care decision making: ISPOR;2010.
18. Kass R, Raftery A. Bayes Factors. *Journal of the american statistical association*. 1995;90(430):773-795.
19. Launois R, Avouac B, Berenbaum F, et al. Comparison of Certolizumab Pegol with Other Anticytokine Agents for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Multiple-treatment Bayesian Metaanalysis. *J Rheumatol*. Jan 20 2011. [Epub ahead of print]

20. Launois R. Synthèse des données probantes et évaluation des technologies médicales Santé Décision Management. 2009;1-2:27-47.
21. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. Dec 2008;75(6):688-695.
22. Launois R. Synthèse des données probantes et évaluation médico-économique. Les deux doigts d'une même main. Le nouveau cancérologue. 2008;1(4):7-13.
23. Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou Franca L, Boissier MC. Modèle d'impact budgétaire lors de l'utilisation du rituximab (MabThera®) après échec d'un ou plusieurs anti-TNFα dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en France Revue du Rhumatisme. 2008;75:1229-1236.
24. Launois R, Payet S, Riou Franca L, et al. L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération. Journal d'économie médicale. 2006;24(5):213-228.
25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):e1-34.
26. Lu G, Ades A. Modeling between-trial variance structure in mixed treatment comparisons. Biostatistics. Oct 2009;10(4):792-805.
27. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. Oct 30 2004;23(20):3105-3124.
28. Moher D, Altman DG, Liberati A, Tetzlaff J. PRISMA statement. Epidemiology. Jan 2011;22(1):128; author reply 128.
29. Moher D. Corrigendum to: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses: The PRISMA Statement International Journal of Surgery 2010; 8: 336-341. Int J Surg. Aug 3 2010.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. J Clin Epidemiol. Oct 2009;62(10):1006-1012.
31. Nony P, Cucherat M, Haugh MC, Boissel JP. Critères de qualité d'une méta-analyse d'essais cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux. 1997;9(3):157-166.
32. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. JAMA. Mar 8 2006;295(10):1152-1160.
33. Rothmann M, Li N, Chen G, Chi GY, Temple R, Tsou HH. Design and analysis of non-inferiority mortality trials in oncology. Stat Med. Jan 30 2003;22(2):239-264.

34. Rothmann MD, Tsou HH. On non-inferiority analysis based on delta-method confidence intervals. *J Biopharm Stat.* Aug 2003;13(3):565-583.
35. 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.* Feb 2011;64(2):163-171.
36. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol.* Aug 2009;62(8):857-864.
37. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* Jun 2008;17(3):279-301.
38. Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med.* Apr 1 2008;148(7):544-553.
39. Snapinn SM. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000;1(1):19-21.
40. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ.* 2009;338:b1147.
41. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health care evaluation. Chichester ; Hoboken, NJ: Wiley; 2004.
42. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(9):753-767.
43. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Stat Methods Med Res.* Aug 2001;10(4):277-303.
44. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. An illustrated guide to the methods of meta-analysis. *J Eval Clin Pract.* May 2001;7(2):135-148.
45. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Systematic reviews of trials and other studies. *Health Technol Assess.* 1998;2(19):1-276.
46. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med.* Jun 15 2002;21(11):1559-1573.
47. Welton NJ, Cooper NJ, Ades AE, Lu G, Sutton AJ. Mixed treatment comparison with multiple outcomes reported inconsistently across trials: evaluation of antivirals for treatment of influenza A and B. *Stat Med.* Nov 29 2008;27(27):5620-5639.
48. Wiens BL. Choosing an equivalence limit for noninferiority or equivalence studies. *Control Clin Trials.* Feb 2002;23(1):2-14.

6 Annexes :

6.1 Programmation Winbugs

Les programmes suivants ont été développés pour et en utilisant le logiciel WinBUGS 1.43.

6.1.1 Structures des données

La déclaration des données doit commencer par la spécification du nombre de bras, N, du nombre d'essais, NS, du nombre de traitement, NT:

```
list(N=30, NS=15, NT=6, Ndm=15)
```

Les données restantes sont représentées au sein de vecteurs de longueur 38 implementés en colonne, chaque ligne représentant le bras d'un essais.

s[] indique l'essai.

b[] indique le traitement du groupe contrôle.

m[] prend les valeurs 1 ou 2 pour les essai à 2 bras, ou 1,2 ou 3 pour les essais à trois bras. Ce vecteur n'est utilisé que dans un modèle à effets aléatoires.

t[] indique le traitement.

n[] donne les effectifs par bras.

r20[] donne le nombre de répondeur au critère sélectionné (ici r20 pour le critère ACR 20).

Les traitements comparés dans cette méta-analyse multitraitemment sont codés de la façon suivante :

1 = DMARD

2 = Adalimumab

3 = Certolizumab Pegol

4 = Etanercept

5 = Infliximab

6 = Golimumab

s[]	b[]	t[]	n[]	r50[]
1	1	1	318	36
1	1	2	318	92

2	1	1	200	19
2	1	2	207	81
3	1	1	63	9
3	1	2	65	28
4	1	1	199	15
4	1	3	393	146
5	1	1	127	4
5	1	3	246	80
6	1	1	30	0
6	1	4	59	25
7	1	1	50	7
7	1	4	101	53
8	1	1	88	4
8	1	5	86	22
9	1	1	86	22
9	1	5	87	38
10	1	1	363	33
10	1	5	360	110
11	1	1	110	22
11	1	5	165	61
12	1	1	47	4
12	1	5	49	15
13	1	1	35	2
13	1	6	35	13
14	1	1	133	18
14	1	6	89	33
15	1	1	129	12
15	1	6	129	24

END

6.1.2 Modèle à effets fixes

```

Model{                                     # Début de déclaration du modèle

for (i in 1:N){                           # Boucle sur le nombre de bras
  logit(p[i]) <- mu[s[i]] + d[t[i]] - d[b[i]] # Modèle statistique
  r20[i] ~ dbin(p[i],n[i]) }              # Vraisemblance binomiale sur les répondeurs

for (j in 1:NS) {                         # Boucle sur le nombre d'essais
  mu[j] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) }             # A priori (non-informatif) sur l'effet du
                                          # traitement du groupe contrôle pour les 19 essais

d[1] <- 0                                # Initialisation du vecteur des effets des
for (k in 2:NT) {                         # traitements
  d[k] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) }              # Boucle sur le nombre de traitement
                                          # A priori (non-informatif) pour les efficacités
                                          # des traitements par rapport au traitement de

```

}

référence, en log(OR)

Fin de déclaration du modèle

6.1.3 Modèle à effets aléatoires

Model{

Début de déclaration du modèle

sw[1] <- 0

Initialisation du vecteur d'ajustement pour les essais à 3 bras

for (i in 1:N){

logit(p[i]) <- mu[s[i]] + delta[i] * (1-equals(t[i],b[i]))

Boucle sur le nombre de bras

r20[i] ~ dbin(p[i],n[i])

Modèle statistique

delta[i] ~ dnorm(md[i],taud[i])

Vraisemblance binomiale

taud[i] <- tau * (1 + equals(m[i],3)/3)

Distribution de l'effet du traitement intra-essai, en log(OR)

md[i] <- d[t[i]] - d[b[i]] + equals(m[i],3) * sw[i] }

Précision de la distribution des log(OR), avec un ajustement pour les essais à 3 bras

Moyenne de la distribution des log(OR)

for (i in 2:N) {

sw[i] <- (delta[i-1] - d[t[i-1]] + d[b[i-1]])/2 }

Boucle sur le nombre de bras

Ajustement pour les essais à 3 bras

for (j in 1:NS) {

mu[j] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) }

Boucle sur le nombre d'essais

A priori (non-informatif) sur l'effet du traitement du groupe contrôle pour les 19 essais

d[1] <- 0

for (k in 2:NT) {

d[k] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) }

Initialisation du vecteur des effets des traitements

Boucle sur le nombre de traitement

A priori (non-informatif) pour les efficacités des traitements par rapport au traitement de référence, en log(OR)

sd ~ dunif(0,2)

tau<-1/pow(sd,2)

#A priori (non-informatif) pour l'ecart-type de l'effet aléatoire

}

Fin de déclaration du modèle

6.1.4 Éléments supplémentaires utilisés dans l'analyse

Plusieurs éléments viennent compléter ce programme :

1. Le premier code établit une distribution pour le log(OR) de la réponse (ici ACR 20) pour le traitement de référence (ici DMARD), et, pour chacun des autres traitements lui additionne le surcroît d'efficacité correspondant

2. Classe les traitements en fonction de l'efficacité, et calcule la probabilité d'être le meilleur traitement que ce soit sur l'ensemble des traitements (best[]) ou en comparaison « face à face » (bestc[])
3. Calcule les odds ratio entre les traitements comparés par la MTC

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

for (k in 1:NT) {
  logit(T[k]) <- sum(mu1[])/Ndm + d[k] }

# Probabilités d'être le meilleur
for (k in 1:NT) {
  rk[k] <- NT + 1 - rank(T[],k)
  best[k] <- equals(rk[k],1)
  best2[k] <- equals(rk[k],1) +
equals(rk[k],2) + equals(rk[k],3) }

# Calcul des OR
for (c in 1:(NT-1)) {
  for (k in (c+1):NT) {
    lor[c,k] <- d[k] - d[c]
    log(or[c,k]) <- lor[c,k] } }

# Probabilités d'être le meilleur par rapport à
chacun des traitements
for (c in 1:(NT-1)) {
  for (k in (c+1):NT) {
    classt[c,k]<-step(T[k]-T[c])

    bestc[c,k] <- equals(classt[c,k],1)
  }
}
```

Boucle sur le nombre de bras
Stocke dans un vecteur l'effet du traitement de référence de l'essai i
Boucle sur le nombre de traitement
Calcul de l'efficacité absolue des traitements à partir de l'efficacité du traitement de référence et des surcroîts d'efficacité associés à chaque traitement

Boucle sur le nombre de traitement
Calcule la probabilité que le rang soit 1^{er}
Calcule la probabilité que le rang soit 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème}

Boucle sur le nombre de traitement -1
Boucle sur le nombre de traitement
Calcul des log(OR)
Passage à l'exponentielle pour avoir les ORs

Boucle sur le nombre de traitement -1
Boucle sur le nombre de traitement
Renvoie 1 si l'efficacité absolue du traitement k est meilleure que celle du traitement c
Calcule la probabilité que le traitement k soit meilleur que le traitement c

6.2 Motifs d'exclusion des articles non retenus dans la méta-analyse

TTX	N	Référence	Raison d'exclusion
ADA	1	Bejarano, V., M. Quinn, et al. (2008). "Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis." <i>Arthritis Rheum</i> 59(10): 1467-1474.	Patients naïfs au MTX
ADA	2	Breedveld, F. C., M. H. Weisman, et al. (2006). "The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment." <i>Arthritis Rheum</i> 54(1): 26-37.	Patients naïfs au MTX
ADA	3	Van De Putte, L.B.A., et al., Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 2004. 63(5): p. 508-516.	Monothérapie
ADA	4	Miyasaka, N., Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. <i>Mod Rheumatol</i> , 2008. 18(3): p. 252-62.	Monothérapie
ADA	5	Chen, D. Y., S. J. Chou, et al. (2009). "Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis." <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> 108(4): 310-319.	Résultats à 12 semaines
CZP	6	Fleischmann, R., et al., Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. <i>Ann Rheum Dis</i> , 2009. 68(6): p. 805-11.	Monothérapie
ETA	7	Bathon, J. M., R. W. Martin, et al. (2000). "A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis." <i>New England Journal of Medicine</i> 343(22): 1586-1593.	Patients naïfs au MTX
ETA	8	Emery, P., F. C. Breedveld, et al. (2008). "Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial." <i>Lancet</i> 372(9636): 375-382.	Patients naïfs au MTX
ETA	9	Emery, P., F. Breedveld, et al. (2010). "Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: two-year, double-blind, randomized study." <i>Arthritis Rheum</i> 62(3): 674-682.	Essai séquentiel
ETA	10	Furst, D. E., N. Gaylis, et al. (2007). "Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study." <i>Ann Rheum Dis</i> 66(7): 893-899.	Open-label et ayant été traités avec ETA
ETA	11	Genovese, M. C., J. M. Bathon, et al. (2002). "Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: Two-year radiographic and clinical outcomes." <i>Arthritis and Rheumatism</i> 46(6): 1443-1450.	Patients naïfs au MTX

ETA	12	Johnsen, A. K., M. H. Schiff, et al. (2006). "Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study." J Rheumatol 33(4): 659-664.	Comparateur Etanercept 100
ETA	13	Keystone, E. C., M. H. Schiff, et al. (2004). "Once-Weekly Administration of 50 mg Etanercept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." Arthritis and Rheumatism 50(2): 353-363.	Essai séquentiel
ETA	14	Lan, J. L., S. J. Chou, et al. (2004). "A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study." Journal of the Formosan Medical Association 103(8): 618-623.	Résultats à 12 semaines
ETA	15	Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor" (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997;337:141-7.	Résultats à 12 semaines
ETA	16	Van der Heijde, D., L. Klareskog, et al. (2007). "Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum 56(12): 3928-3939.	Résultats à 3 ans
ETA	17	Weinblatt, M., M. Schiff, et al. (2007). "Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial." Ann Rheum Dis 66(2): 228-234.	Comparateur Abatacept
ETA	18	Weinblatt, M. E., M. H. Schiff, et al. (2008). "Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study." Arthritis Rheum 58(7): 1921-1930.	Résultats à 12 semaines
ETA	19	Weisman, M. H., H. E. Paulus, et al. (2007). "A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases." Rheumatology (Oxford) 46(7): 1122-1125.	51,5% des patients naïfs au MTX; Essai sur les comorbidités
ETA	20	Combe, B., C. Codreanu, et al. (2009). "Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study." Ann Rheum Dis 68(7): 1146-1152.	Résultats à 2 ans
ETA	21	Van der Heijde, D., L. Klareskog, et al. (2006). "Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial." Arthritis Rheum 54(4): 1063-1074.	Résultats à 2 ans
ETA	22	Moreland LW, Schiff MH, Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial, Ann Intern Med. 1999 Mar 16;130(6):478-86.	Monothérapie
ETA	23	Van Riel, P.L.C.M., et al., Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: The ADORE study. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006. 65(11): p. 1478-1483.	Monothérapie

GOL	24	Emery, P., R. M. Fleischmann, et al. (2009). "Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis." <i>Arthritis Rheum</i> 60(8): 2272-2283.	Patients naïfs au MTX
GOL	25	Hall, S., J. Smolen, et al. (2009). "Golimumab, a human TNF-alpha monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients previously treated with anti-TNF-A agents (go-after study)." <i>Internal Medicine Journal</i> 39(Full record): A71.	Même étude que Smolen 2009
GOL	26	Nash, P., P. Emery, et al. (2009). "Golimumab, a new human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in methotrexate-naïve active rheumatoid arthritis (go-before study)." <i>Internal Medicine Journal</i> 39(Full record): A71.	Patients naïfs au MTX
GOL	27	Smolen, J. S., J. Kay, et al. (2009). "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial." <i>Lancet</i> 374(9685): 210-221.	Après d'échec d'un anti TNF
GOL	28	Kremer, J., C. Ritchlin, et al. (2010). "Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study." <i>Arthritis Rheum</i> 62(4): 917-928.	Utilisation hors conditions de l'AMM
INF	29	Allaart, C. F., Y. P. Goekoop-Ruiterman, et al. (2006). "Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the best study." <i>Clin Exp Rheumatol</i> 24(6 Suppl 43): S-77-82.	Essai séquentiel
INF	30	Goekoop-Ruiterman, Y. P., J. K. De Vries-Bouwstra, et al. (2005). "Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): a randomized, controlled trial." <i>Arthritis Rheum</i> 52(11): 3381-3390.	Essai séquentiel
INF	31	Pavelka, K., K. Jarosova, et al. (2009). "Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy." <i>Ann Rheum Dis</i> 68(8): 1285-1289.	Comparateur doses Infliximab
INF	32	Van Vollenhoven, R. F., S. Ernestam, et al. (2009). "Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial." <i>Lancet</i> 374(9688): 459-466.	40 semaines
INF	33	Westhovens R, Wolfe F, Rahman MU, et al. The safety and efficacy of infliximab therapy in RA. Poster presented at: European League Against Rheumatism Annual Scientific Meeting; June 9-12, 2004; Berlin, Germany.	Même article que 2006
INF	34	Lipsky, P. E., D. M. F. M. Van Der Heijde, et al. (2000). "Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis." <i>New England Journal of Medicine</i> 343(22): 1594-1602.	Résultats à 2 ans

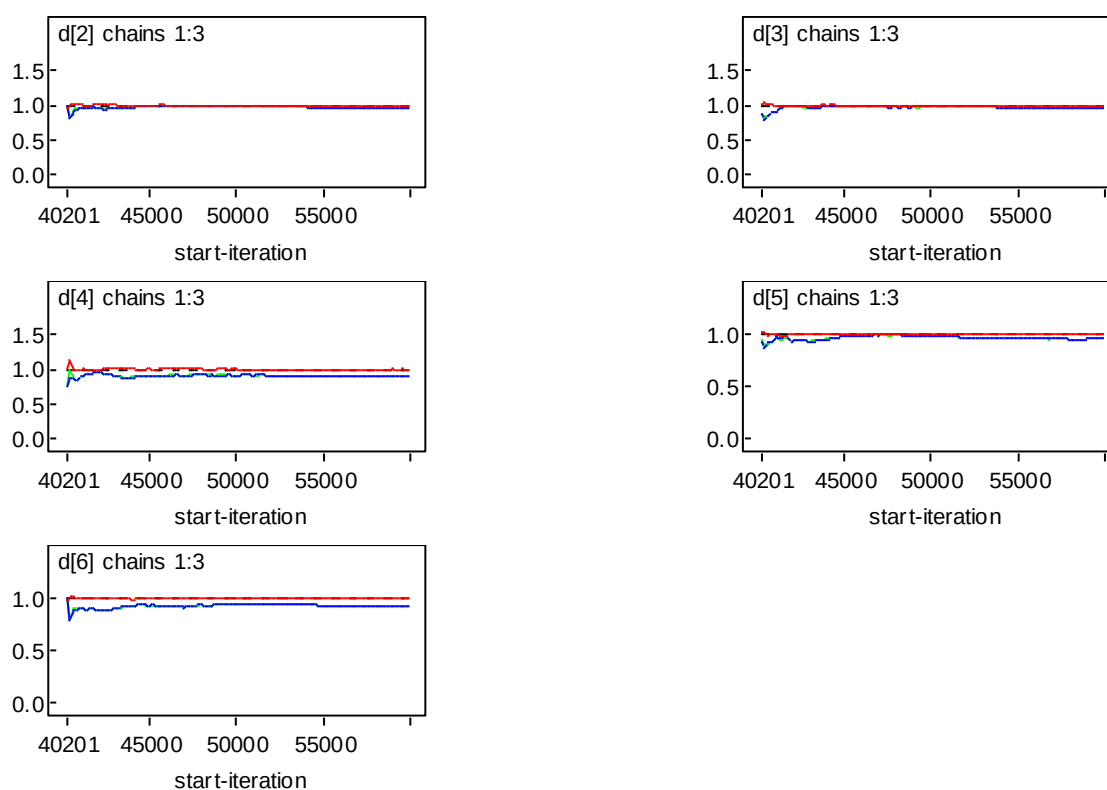
6.3 Diagnostics de convergence de Gelman-Rubin

Le test de convergence de Gelman-Rubin permet de vérifier que les paramètres du modèle convergent bien vers la distribution a posteriori. Le diagnostic de convergence est construit autour de quatre statistiques : la variance intra-chaîne, la variance inter-chaîne, la variance estimée et la statistique de Gelman-Rubin. La statistique de Gelman-Rubin correspond au rapport entre la variance estimée et la variance intra-chaîne.

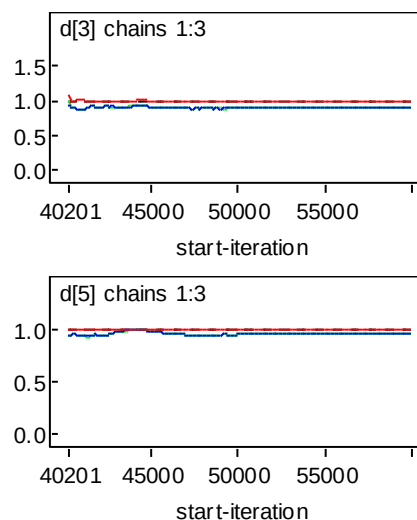
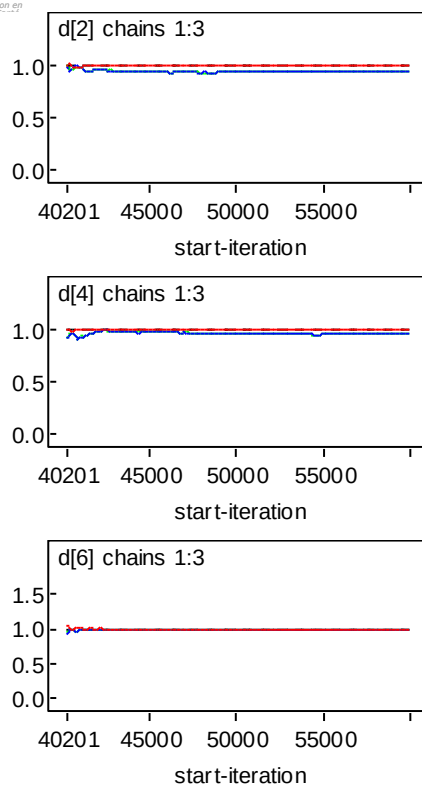
La représentation graphique du test est composée de trois courbes : une verte, une bleue et une rouge. La courbe rouge représente la statistique de Gelman-Rubin et doit approximativement être égale à 1.

6.3.1 Critère principal : ACR 20

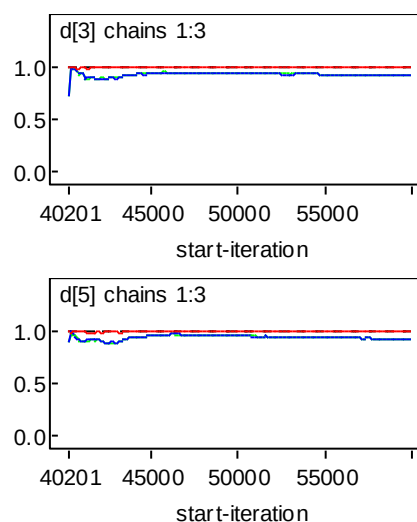
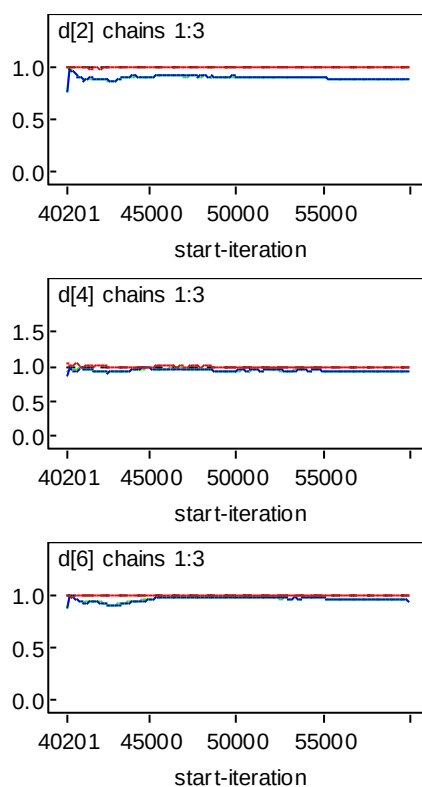
6.3.1.1 Analyse principale : modèle à effets aléatoires



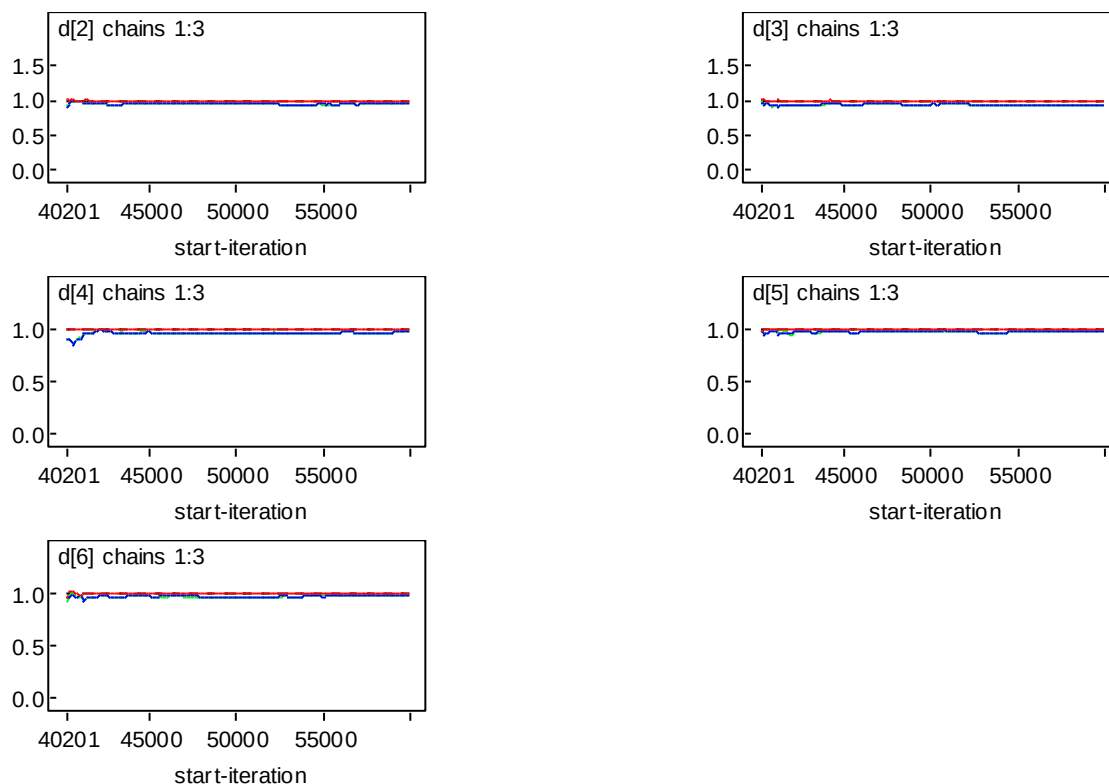
6.3.1.2 Analyse de sensibilité : modèle à effets fixes



6.3.1.3 Analyse de sensibilité : exclusion des essais asiatiques

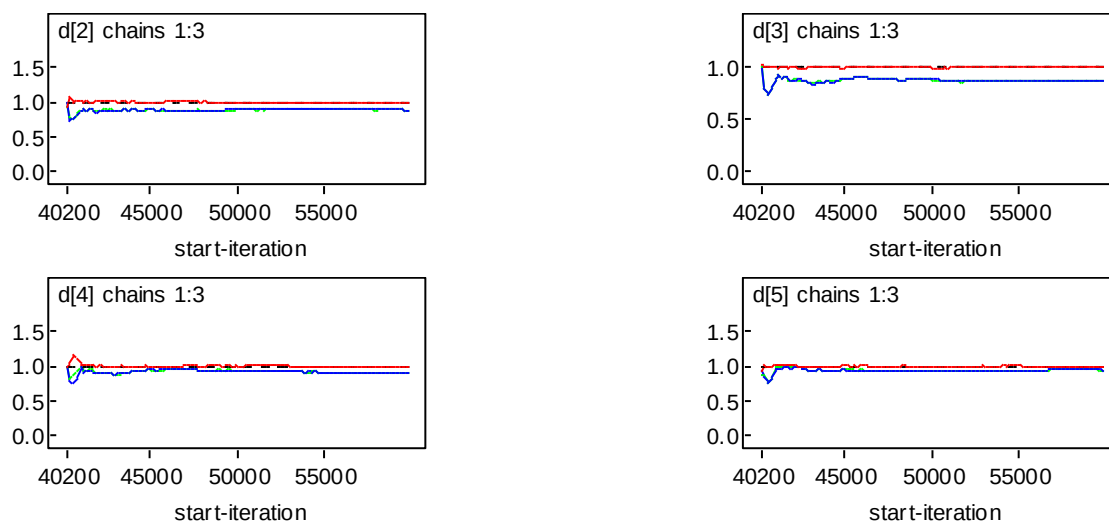


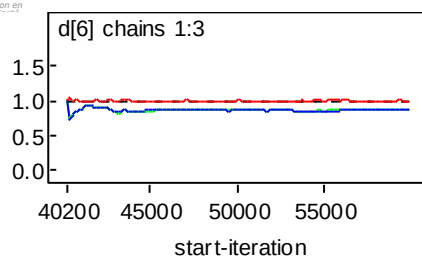
6.3.1.4 Analyse de sensibilité : loi inverse-gamma



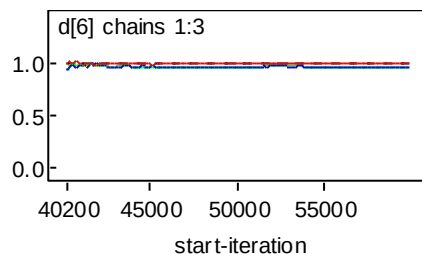
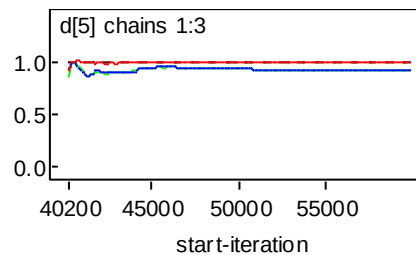
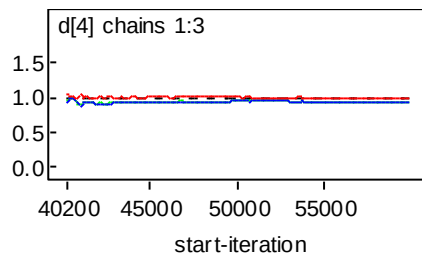
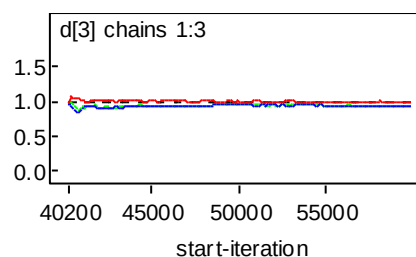
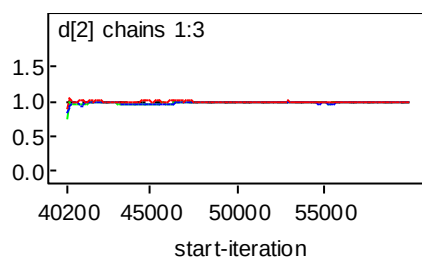
6.3.2 Critère secondaire : ACR 50

6.3.2.1 Analyse principale : modèle à effets aléatoires

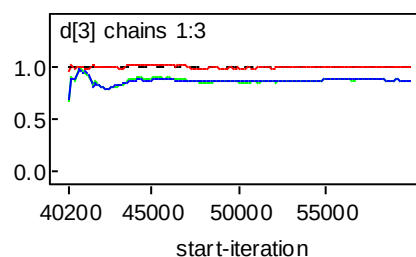
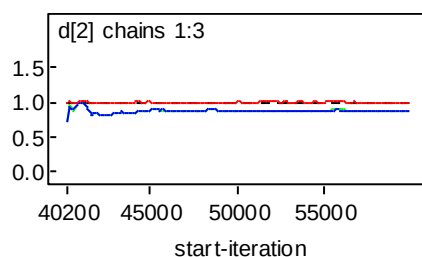


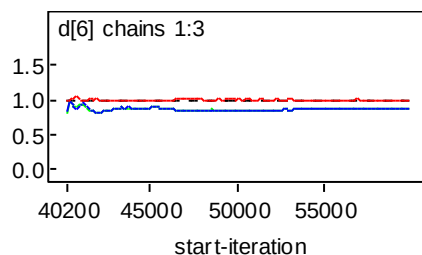
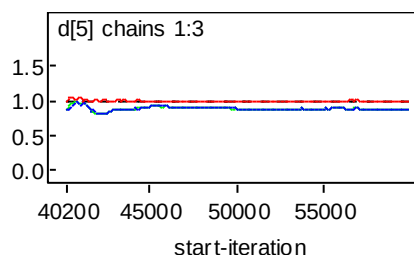
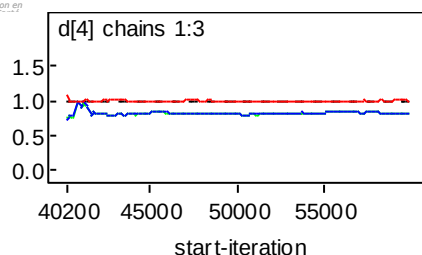


6.3.2.2 Analyse de sensibilité : modèle à effets fixes

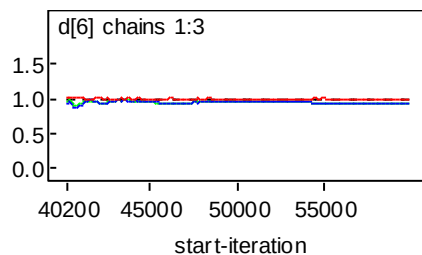
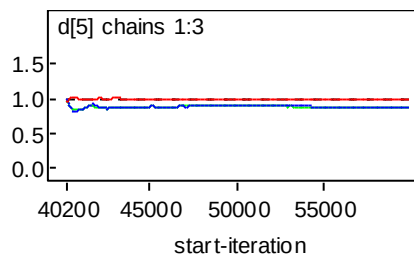
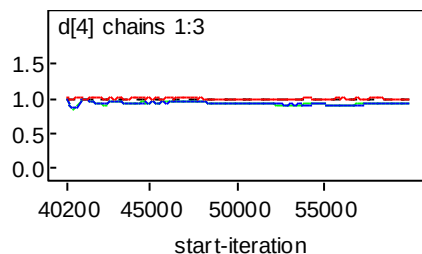
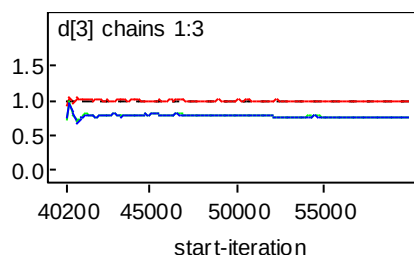
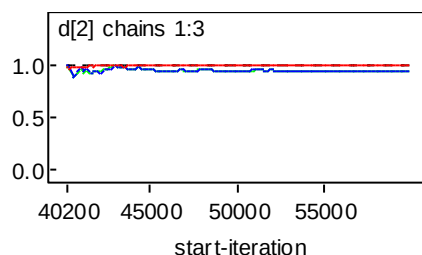


6.3.2.3 Analyse de sensibilité : exclusion des essais asiatiques





6.3.2.4 Analyse de sensibilité : loi inverse-gamma



6.4 Sorties brutes de la méta-analyse multitraitement

Identification des traitements :

1. DMARD
2. Adalimumab
3. Certolizumab Pegol
4. Etanercept
5. Infliximab
6. Golimumab

Identification des statistiques estimées :

- $T[X]$: Taux Absolu de Réponse (TAR) du traitement X.
- $Best[X]$: Probabilité que le traitement X soit le meilleur traitement, c.à.d. qu'il ait le meilleur taux absolu de réponse.
- $Best2[X]$: Probabilité que le traitement X fasse partie des trois meilleurs traitements en termes de taux absolu de réponse.
- $Bestc[X,Y]$: Probabilité que le traitement Y soit meilleur que le traitement X en termes de taux absolu de réponse.
- $d[X]$: Valeur Ajoutée Différentielle (VAD) du traitement X par rapport au DMARD, mesurée en log-OR.
- $lor[X,Y]$: Valeur Ajoutée Relative (VAR) du traitement Y par rapport au traitement X, mesurée en log-OR.
- $or[X,Y]$: Valeur ajoutée relative du traitement Y par rapport au traitement X, mesurée en OR.
- $rk[X]$: Classement du traitement X établi à partir du taux absolu de réponse.
- sd : Ecart-type des effets aléatoires.
- $sumdev$: Déviance résiduelle.
- $sumdevsurN$: Déviance résiduelle rapportée au nombre de bras pour permettre la comparaison entre deux modèles.
- DIC : Deviance Information Criteria, critère de bon ajustement du modèle aux données. Permet la comparaison et le choix entre deux modèles.

6.4.1 ACR 20

6.4.1.1 Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.2721	0.01346	1.178E-4	0.2459	0.272	0.2989
T[2]	0.5144	0.05606	3.236E-4	0.4032	0.5136	0.6293
T[3]	0.8014	0.04541	3.498E-4	0.7024	0.8042	0.8818
T[4]	0.729	0.07054	6.342E-4	0.5747	0.734	0.8512

T[5]	0.5606	0.04535	2.97E-4	0.4686	0.5611	0.6494
T[6]	0.557	0.08109	6.682E-4	0.39	0.5596	0.7097
best[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	4.333E-4	0.02081	6.444E-5	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.8048	0.3963	0.003246	0.0	1.0	1.0
best[4]	0.1906	0.3928	0.003239	0.0	0.0	1.0
best[5]	6.417E-4	0.02532	7.336E-5	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.003467	0.05878	2.029E-4	0.0	0.0	0.0
best2[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.1359	0.3427	0.001946	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9989	0.03302	1.071E-4	1.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9769	0.1502	7.495E-4	1.0	1.0	1.0
best2[5]	0.4335	0.4956	0.003799	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.4547	0.4979	0.004058	0.0	0.0	1.0
bestc[1,2]	0.9996	0.02121	6.315E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	1.0	0.002887	8.347E-6	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	1.0	0.005	1.443E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	1.0	0.006455	1.86E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9987	0.03568	1.158E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.9984	0.03944	1.247E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9817	0.1341	5.893E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.759	0.4277	0.002659	0.0	1.0	1.0
bestc[2,6]	0.6829	0.4654	0.003524	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.192	0.3939	0.003236	0.0	0.0	1.0
bestc[3,5]	0.002325	0.04816	1.636E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	0.006767	0.08198	3.055E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,5]	0.03488	0.1835	0.001011	0.0	0.0	1.0
bestc[4,6]	0.05975	0.237	0.001387	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.4921	0.4999	0.004047	0.0	0.0	1.0
d[2]	1.044	0.2279	0.001361	0.5988	1.039	1.517
d[3]	2.405	0.2969	0.002504	1.835	2.397	3.013
d[4]	2.004	0.3842	0.003656	1.251	1.999	2.767
d[5]	1.231	0.1918	0.001295	0.8524	1.229	1.615
d[6]	1.22	0.3467	0.00287	0.5243	1.224	1.898
lor[1,2]	1.044	0.2279	0.001361	0.5988	1.039	1.517
lor[1,3]	2.405	0.2969	0.002504	1.835	2.397	3.013
lor[1,4]	2.004	0.3842	0.003656	1.251	1.999	2.767
lor[1,5]	1.231	0.1918	0.001295	0.8524	1.229	1.615
lor[1,6]	1.22	0.3467	0.00287	0.5243	1.224	1.898
lor[2,3]	1.361	0.373	0.002713	0.6176	1.358	2.114
lor[2,4]	0.9606	0.4475	0.003871	0.06695	0.9615	1.844
lor[2,5]	0.1871	0.2982	0.001902	-0.4171	0.1899	0.7719
lor[2,6]	0.1766	0.4152	0.003168	-0.6646	0.1837	0.9823
lor[3,4]	-0.4006	0.4828	0.00425	-1.359	-0.3961	0.5468
lor[3,5]	-1.174	0.3537	0.0029	-1.891	-1.167	-0.4885
lor[3,6]	-1.185	0.4554	0.003835	-2.111	-1.177	-0.3106

lor[4,5]	-0.7735	0.4288	0.003806	-1.624	-0.7703	0.07106
lor[4,6]	-0.784	0.5194	0.004669	-1.825	-0.7784	0.2233
lor[5,6]	-0.01052	0.3956	0.003228	-0.8084	-0.007333	0.7624
or[1,2]	2.916	0.7057	0.004154	1.82	2.825	4.56
or[1,3]	11.59	3.802	0.03062	6.263	10.99	20.36
or[1,4]	7.996	3.317	0.03051	3.493	7.383	15.91
or[1,5]	3.488	0.6903	0.004599	2.345	3.418	5.027
or[1,6]	3.598	1.315	0.01041	1.689	3.4	6.676
or[2,3]	4.189	1.795	0.01229	1.854	3.887	8.28
or[2,4]	2.891	1.434	0.01173	1.069	2.616	6.323
or[2,5]	1.261	0.4022	0.002453	0.659	1.209	2.164
or[2,6]	1.3	0.5833	0.004143	0.5145	1.202	2.671
or[3,4]	0.7538	0.4208	0.003269	0.2569	0.673	1.728
or[3,5]	0.3292	0.1267	9.397E-4	0.1509	0.3114	0.6135
or[3,6]	0.3392	0.1704	0.001313	0.1211	0.3083	0.733
or[4,5]	0.5062	0.2359	0.00195	0.197	0.4629	1.074
or[4,6]	0.5229	0.3158	0.00249	0.1612	0.4591	1.25
or[5,6]	1.07	0.4541	0.003513	0.4456	0.9927	2.143
rk[1]	5.998	0.04239	1.443E-4	6.0	6.0	6.0
rk[2]	4.422	0.7469	0.005293	3.0	5.0	5.0
rk[3]	1.203	0.4239	0.003307	1.0	1.0	2.0
rk[4]	1.921	0.6067	0.004494	1.0	2.0	3.0
rk[5]	3.696	0.754	0.005353	3.0	4.0	5.0
rk[6]	3.76	0.9247	0.007383	2.0	4.0	5.0
sd	0.2756	0.1523	0.00213	0.031	0.2567	0.6331
sumdev	26.91	7.118	0.04849	14.73	26.35	42.42
sumdevsurN	0.9611	0.2542	0.001732	0.526	0.941	1.515

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r20	166.280	142.800	23.480	189.760
total	166.280	142.800	23.480	189.760

6.4.1.2 Variante 1 : Retrait des populations asiatiques

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.2496	0.01426	1.18E-4	0.222	0.2494	0.2778
T[2]	0.4885	0.08169	3.352E-4	0.3254	0.4869	0.6584
T[3]	0.7828	0.06057	3.496E-4	0.6486	0.7878	0.887
T[4]	0.7048	0.08467	6.111E-4	0.519	0.7113	0.8516
T[5]	0.5143	0.06999	3.2E-4	0.3687	0.5156	0.6541
T[6]	0.5257	0.09596	5.598E-4	0.3267	0.5278	0.7106
best[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0

best[2]	0.00325	0.05692	1.935E-4	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.7744	0.418	0.002718	0.0	1.0	1.0
best[4]	0.2121	0.4088	0.002635	0.0	0.0	1.0
best[5]	0.002333	0.04825	1.498E-4	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.007908	0.08858	3.135E-4	0.0	0.0	0.0
best2[1]	4.167E-5	0.006455	1.86E-5	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.2214	0.4152	0.001928	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9956	0.06587	2.155E-4	1.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9629	0.1891	8.517E-4	0.0	1.0	1.0
best2[5]	0.3512	0.4773	0.002602	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.4688	0.499	0.003026	0.0	0.0	1.0
bestc[1,2]	0.9945	0.0739	2.827E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	0.9999	0.01118	3.195E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	0.9995	0.0214	6.576E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	0.9985	0.03913	1.249E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9938	0.07855	2.626E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.9915	0.09189	3.411E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9586	0.1992	8.985E-4	0.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.6234	0.4845	0.0024	0.0	1.0	1.0
bestc[2,6]	0.6383	0.4805	0.00278	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.2169	0.4121	0.002673	0.0	0.0	1.0
bestc[3,5]	0.008142	0.08986	3.175E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	0.01614	0.126	4.883E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,5]	0.04885	0.2156	9.844E-4	0.0	0.0	1.0
bestc[4,6]	0.08182	0.2741	0.001428	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.5486	0.4976	0.002972	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.055	0.3417	0.001372	0.379	1.049	1.759
d[3]	2.42	0.3709	0.002388	1.701	2.413	3.179
d[4]	2.007	0.4437	0.003425	1.143	2.002	2.892
d[5]	1.16	0.2918	0.001344	0.5626	1.163	1.742
d[6]	1.209	0.4151	0.002428	0.3676	1.213	2.018
lor[1,2]	1.055	0.3417	0.001372	0.379	1.049	1.759
lor[1,3]	2.42	0.3709	0.002388	1.701	2.413	3.179
lor[1,4]	2.007	0.4437	0.003425	1.143	2.002	2.892
lor[1,5]	1.16	0.2918	0.001344	0.5626	1.163	1.742
lor[1,6]	1.209	0.4151	0.002428	0.3676	1.213	2.018
lor[2,3]	1.364	0.5029	0.002676	0.3613	1.364	2.383
lor[2,4]	0.9516	0.5588	0.00361	-0.1618	0.9518	2.055
lor[2,5]	0.1051	0.4502	0.001929	-0.8201	0.1152	0.9965
lor[2,6]	0.1533	0.5382	0.002842	-0.9509	0.1635	1.195
lor[3,4]	-0.4128	0.5799	0.004091	-1.567	-0.4104	0.7263
lor[3,5]	-1.259	0.4723	0.002767	-2.228	-1.25	-0.335
lor[3,6]	-1.211	0.5582	0.003432	-2.356	-1.202	-0.1363
lor[4,5]	-0.8465	0.5323	0.003569	-1.913	-0.8392	0.1939
lor[4,6]	-0.7983	0.6087	0.004147	-2.031	-0.7897	0.3938
lor[5,6]	0.04813	0.5073	0.002805	-0.9823	0.05223	1.049

or[1,2]	3.056	1.392	0.005716	1.461	2.854	5.804
or[1,3]	12.09	5.674	0.0336	5.481	11.17	24.03
or[1,4]	8.237	4.624	0.03035	3.135	7.403	18.02
or[1,5]	3.333	1.079	0.004662	1.755	3.2	5.708
or[1,6]	3.656	1.822	0.009707	1.444	3.363	7.522
or[2,3]	4.491	3.973	0.01799	1.435	3.913	10.84
or[2,4]	3.054	2.588	0.01327	0.8506	2.59	7.809
or[2,5]	1.237	0.8926	0.003429	0.4404	1.122	2.709
or[2,6]	1.357	1.289	0.005184	0.3864	1.178	3.305
or[3,4]	0.7906	0.7311	0.003761	0.2087	0.6634	2.067
or[3,5]	0.3188	0.2081	9.721E-4	0.1077	0.2864	0.7153
or[3,6]	0.3503	0.3017	0.001391	0.09483	0.3005	0.8726
or[4,5]	0.4972	0.3933	0.001984	0.1477	0.432	1.214
or[4,6]	0.5468	0.5765	0.002814	0.1313	0.454	1.483
or[5,6]	1.2	0.8817	0.004239	0.3744	1.054	2.856
rk[1]	5.986	0.1231	5.215E-4	6.0	6.0	6.0
rk[2]	4.217	0.8718	0.004697	2.0	4.0	5.0
rk[3]	1.25	0.4992	0.003044	1.0	1.0	2.0
rk[4]	1.956	0.7056	0.004286	1.0	2.0	4.0
rk[5]	3.87	0.8401	0.004274	2.0	4.0	5.0
rk[6]	3.721	0.9707	0.005974	2.0	4.0	5.0
sd	0.3854	0.2223	0.002509	0.06773	0.3453	0.9395
sumdev	21.62	6.49	0.03871	10.75	21.0	36.0
sumdevsurN	0.9827	0.295	0.00176	0.4888	0.9546	1.636

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r20	134.069	114.064	20.005	154.073
total	134.069	114.064	20.005	154.073

6.4.1.3 Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma pour l'a priori de l'écart-type des effets aléatoires

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.2721	0.01335	1.025E-4	0.2463	0.272	0.2985
T[2]	0.5147	0.0528	2.918E-4	0.4104	0.5143	0.6205
T[3]	0.8015	0.04296	3.186E-4	0.7083	0.8044	0.8776
T[4]	0.7288	0.06839	6.109E-4	0.5812	0.7338	0.8485
T[5]	0.5599	0.04267	2.563E-4	0.4742	0.5603	0.6433
T[6]	0.5588	0.07759	5.72E-4	0.4	0.5606	0.7056
best[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	1.75E-4	0.01323	4.115E-5	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.8098	0.3924	0.002816	0.0	1.0	1.0
best[4]	0.1875	0.3903	0.002822	0.0	0.0	1.0

best[5]	3.25E-4	0.01802	5.571E-5	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.0022	0.04685	1.576E-4	0.0	0.0	0.0
best2[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.1296	0.3359	0.001659	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9996	0.02	5.552E-5	1.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9812	0.1358	6.417E-4	1.0	1.0	1.0
best2[5]	0.4246	0.4943	0.00305	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.4649	0.4988	0.003226	0.0	0.0	1.0
bestc[1,2]	0.9998	0.01354	4.023E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	1.0	0.005	1.443E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9994	0.02466	7.571E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.9994	0.02397	7.972E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9858	0.1185	5.15E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.7605	0.4268	0.002352	0.0	1.0	1.0
bestc[2,6]	0.6904	0.4623	0.002759	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.1882	0.3909	0.002819	0.0	0.0	1.0
bestc[3,5]	0.001142	0.03377	1.069E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	0.004375	0.066	2.336E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,5]	0.0295	0.1692	8.451E-4	0.0	0.0	1.0
bestc[4,6]	0.0571	0.232	0.001311	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.5023	0.5	0.003276	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.044	0.2138	0.001176	0.627	1.041	1.479
d[3]	2.402	0.2812	0.002216	1.859	2.397	2.971
d[4]	2.001	0.3741	0.003478	1.279	1.997	2.747
d[5]	1.227	0.1806	0.001132	0.8727	1.227	1.587
d[6]	1.227	0.3308	0.002456	0.5689	1.228	1.874
lor[1,2]	1.044	0.2138	0.001176	0.627	1.041	1.479
lor[1,3]	2.402	0.2812	0.002216	1.859	2.397	2.971
lor[1,4]	2.001	0.3741	0.003478	1.279	1.997	2.747
lor[1,5]	1.227	0.1806	0.001132	0.8727	1.227	1.587
lor[1,6]	1.227	0.3308	0.002456	0.5689	1.228	1.874
lor[2,3]	1.358	0.3528	0.002565	0.6611	1.356	2.062
lor[2,4]	0.9569	0.4319	0.003624	0.1155	0.9543	1.811
lor[2,5]	0.1829	0.2804	0.001685	-0.3803	0.185	0.7309
lor[2,6]	0.1824	0.3937	0.002722	-0.6093	0.1858	0.9427
lor[3,4]	-0.4011	0.4682	0.004123	-1.321	-0.4018	0.5274
lor[3,5]	-1.175	0.3331	0.00247	-1.844	-1.171	-0.5224
lor[3,6]	-1.176	0.4356	0.003444	-2.053	-1.17	-0.3337
lor[4,5]	-0.774	0.4138	0.003638	-1.596	-0.7708	0.03064
lor[4,6]	-0.7745	0.4987	0.004301	-1.763	-0.7696	0.1979
lor[5,6]	-4.867E-4	0.3774	0.002689	-0.7522	0.002119	0.7367
or[1,2]	2.908	0.6502	0.00354	1.872	2.833	4.387
or[1,3]	11.51	3.935	0.02719	6.419	10.99	19.51
or[1,4]	7.944	3.236	0.02885	3.593	7.367	15.6

or[1,5]	3.469	0.6451	0.003983	2.393	3.41	4.887
or[1,6]	3.603	1.295	0.009096	1.766	3.413	6.513
or[2,3]	4.171	9.803	0.02997	1.937	3.879	7.862
or[2,4]	2.864	1.695	0.01142	1.122	2.597	6.118
or[2,5]	1.249	0.3722	0.002144	0.6837	1.203	2.077
or[2,6]	1.297	0.577	0.003687	0.5438	1.204	2.567
or[3,4]	0.7479	0.385	0.003212	0.267	0.6691	1.694
or[3,5]	0.3264	0.1142	8.026E-4	0.1582	0.31	0.5931
or[3,6]	0.3392	0.1582	0.001175	0.1283	0.3105	0.7163
or[4,5]	0.5027	0.2399	0.001847	0.2028	0.4626	1.031
or[4,6]	0.5222	0.3167	0.002313	0.1716	0.4632	1.219
or[5,6]	1.073	0.4254	0.00292	0.4713	1.002	2.089
rk[1]	5.999	0.02943	9.377E-5	6.0	6.0	6.0
rk[2]	4.436	0.7324	0.004315	3.0	5.0	5.0
rk[3]	1.194	0.4071	0.002866	1.0	1.0	2.0
rk[4]	1.913	0.5805	0.004125	1.0	2.0	3.0
rk[5]	3.711	0.7468	0.004579	3.0	4.0	5.0
rk[6]	3.746	0.9158	0.006072	2.0	4.0	5.0
sumdev	26.73	7.038	0.03146	14.74	26.13	42.21
sumdevsurN	0.9547	0.2514	0.001124	0.5265	0.9332	1.507
tau	29.24	36.45	0.3414	3.297	17.75	128.3

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r20	166.102	142.984	23.118	189.220
total	166.102	142.984	23.118	189.220

6.4.1.4 Variante 3 : Modèle à effets fixes

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.273	0.01297	8.096E-5	0.2478	0.2729	0.2988
T[2]	0.506	0.03119	1.661E-4	0.4448	0.506	0.5668
T[3]	0.7994	0.02881	2.646E-4	0.7399	0.8004	0.8526
T[4]	0.732	0.05532	3.429E-4	0.6155	0.735	0.8315
T[5]	0.5634	0.02713	1.481E-4	0.5097	0.5636	0.6159
T[6]	0.566	0.05839	2.777E-4	0.4499	0.5667	0.6783
best[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.8439	0.363	0.002053	0.0	1.0	1.0
best[4]	0.156	0.3628	0.002051	0.0	0.0	1.0
best[5]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best[6]	1.083E-4	0.01041	2.979E-5	0.0	0.0	0.0
best2[1]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.03198	0.1759	6.633E-4	0.0	0.0	1.0

best2[3]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9953	0.06827	2.336E-4	1.0	1.0	1.0
best2[5]	0.4604	0.4984	0.002164	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.5123	0.4998	0.002139	0.0	1.0	1.0
bestc[1,2]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	1.0	0.0	1.667E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9989	0.03264	1.091E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.9172	0.2756	0.001158	0.0	1.0	1.0
bestc[2,6]	0.8123	0.3905	0.001553	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.156	0.3628	0.002051	0.0	0.0	1.0
bestc[3,5]	0.0	0.0	1.667E-13	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	2.083E-4	0.01443	4.417E-5	0.0	0.0	0.0
bestc[4,5]	0.008667	0.09269	3.307E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,6]	0.02873	0.167	6.272E-4	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.5192	0.4996	0.002136	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.004	0.1209	6.386E-4	0.7669	1.004	1.242
d[3]	2.373	0.1935	0.001859	2.001	2.369	2.763
d[4]	2.004	0.3102	0.001992	1.409	2.0	2.626
d[5]	1.236	0.1143	6.182E-4	1.014	1.236	1.462
d[6]	1.25	0.2499	0.001188	0.7645	1.249	1.742
lor[1,2]	1.004	0.1209	6.386E-4	0.7669	1.004	1.242
lor[1,3]	2.373	0.1935	0.001859	2.001	2.369	2.763
lor[1,4]	2.004	0.3102	0.001992	1.409	2.0	2.626
lor[1,5]	1.236	0.1143	6.182E-4	1.014	1.236	1.462
lor[1,6]	1.25	0.2499	0.001188	0.7645	1.249	1.742
lor[2,3]	1.368	0.2286	0.001986	0.9286	1.365	1.823
lor[2,4]	0.9997	0.3329	0.002037	0.358	0.9945	1.665
lor[2,5]	0.2316	0.167	9.073E-4	-0.09494	0.2315	0.56
lor[2,6]	0.2456	0.2782	0.001348	-0.2983	0.2449	0.7907
lor[3,4]	-0.3686	0.3653	0.002729	-1.077	-0.3704	0.3553
lor[3,5]	-1.137	0.2237	0.001958	-1.582	-1.134	-0.7034
lor[3,6]	-1.123	0.3155	0.002295	-1.743	-1.123	-0.5039
lor[4,5]	-0.768	0.3302	0.002095	-1.428	-0.7639	-0.1296
lor[4,6]	-0.7541	0.3986	0.002262	-1.54	-0.7527	0.0239
lor[5,6]	0.01391	0.2747	0.001318	-0.5236	0.01346	0.5561
or[1,2]	2.75	0.3341	0.001752	2.153	2.729	3.461
or[1,3]	10.93	2.157	0.02072	7.395	10.69	15.85
or[1,4]	7.789	2.515	0.01582	4.093	7.386	13.82
or[1,5]	3.465	0.398	0.00215	2.757	3.44	4.315
or[1,6]	3.601	0.9186	0.004348	2.148	3.486	5.707
or[2,3]	4.033	0.9414	0.008173	2.531	3.916	6.191
or[2,4]	2.874	0.9991	0.006008	1.43	2.703	5.288

or[2,5]	1.278	0.215	0.001165	0.9094	1.26	1.751
or[2,6]	1.329	0.3781	0.001823	0.7421	1.278	2.205
or[3,4]	0.7397	0.2817	0.00205	0.3406	0.6905	1.427
or[3,5]	0.329	0.07399	6.412E-4	0.2056	0.3219	0.4949
or[3,6]	0.342	0.1107	7.864E-4	0.175	0.3254	0.6042
or[4,5]	0.4897	0.1643	0.001034	0.2397	0.4659	0.8785
or[4,6]	0.5092	0.2098	0.001155	0.2144	0.4711	1.024
or[5,6]	1.053	0.2961	0.001411	0.5924	1.014	1.744
rk[1]	6.0	0.0	1.667E-13	6.0	6.0	6.0
rk[2]	4.728	0.5124	0.002189	3.0	5.0	5.0
rk[3]	1.156	0.3633	0.002054	1.0	1.0	2.0
rk[4]	1.882	0.4393	0.002408	1.0	2.0	3.0
rk[5]	3.593	0.609	0.002712	3.0	4.0	5.0
rk[6]	3.64	0.8029	0.003462	2.0	3.0	5.0
sumdev	33.3	6.193	0.02307	23.18	32.65	47.21
sumdevsurN	1.189	0.2212	8.241E-4	0.828	1.166	1.686

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r20	172.673	153.635	19.038	191.711
total	172.673	153.635	19.038	191.711

6.4.2 ACR 50

6.4.2.1 Hypothèse centrale : Modèle à effets aléatoires

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.0948	0.00968	1.406E-4	0.07597	0.09479	0.1141
T[2]	0.3192	0.06926	5.213E-4	0.1859	0.3169	0.4663
T[3]	0.5046	0.09971	9.875E-4	0.302	0.5042	0.7046
T[4]	0.5644	0.1244	0.001511	0.3264	0.5621	0.8119
T[5]	0.276	0.05199	3.726E-4	0.1781	0.2741	0.3867
T[6]	0.3518	0.1027	9.016E-4	0.1728	0.3429	0.5805
best[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	0.0064	0.07974	4.288E-4	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.3391	0.4734	0.005067	0.0	0.0	1.0
best[4]	0.6099	0.4878	0.005188	0.0	1.0	1.0
best[5]	0.0013	0.03603	1.84E-4	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.0433	0.2035	0.001522	0.0	0.0	1.0
best2[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.3808	0.4856	0.003999	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9592	0.1978	0.001309	0.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9703	0.1698	0.001129	0.0	1.0	1.0
best2[5]	0.1279	0.334	0.00231	0.0	0.0	1.0

best2[6]	0.5617	0.4962	0.00435	0.0	1.0	1.0
bestc[1,2]	0.9993	0.02549	1.324E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	0.9998	0.01414	6.987E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	0.9999	0.01	4.97E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	0.9995	0.02179	1.117E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9986	0.03739	1.919E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.9407	0.2362	0.001626	0.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.956	0.205	0.001347	0.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.2832	0.4505	0.003644	0.0	0.0	1.0
bestc[2,6]	0.5927	0.4913	0.004325	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.6358	0.4812	0.005129	0.0	1.0	1.0
bestc[3,5]	0.02643	0.1604	9.568E-4	0.0	0.0	1.0
bestc[3,6]	0.1378	0.3446	0.002913	0.0	0.0	1.0
bestc[4,5]	0.0202	0.1407	0.001032	0.0	0.0	0.0
bestc[4,6]	0.1015	0.3019	0.002529	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.7477	0.4344	0.003598	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.485	0.3288	0.002376	0.8367	1.478	2.158
d[3]	2.281	0.435	0.004646	1.458	2.266	3.188
d[4]	2.542	0.6016	0.00787	1.474	2.5	3.836
d[5]	1.282	0.2723	0.002022	0.7635	1.275	1.854
d[6]	1.621	0.4904	0.004458	0.6985	1.6	2.653
lor[1,2]	1.485	0.3288	0.002376	0.8367	1.478	2.158
lor[1,3]	2.281	0.435	0.004646	1.458	2.266	3.188
lor[1,4]	2.542	0.6016	0.00787	1.474	2.5	3.836
lor[1,5]	1.282	0.2723	0.002022	0.7635	1.275	1.854
lor[1,6]	1.621	0.4904	0.004458	0.6985	1.6	2.653
lor[2,3]	0.7956	0.5404	0.005061	-0.2576	0.7897	1.896
lor[2,4]	1.057	0.6817	0.008046	-0.1794	1.017	2.534
lor[2,5]	-0.2032	0.4243	0.003044	-1.045	-0.2057	0.6625
lor[2,6]	0.1356	0.5898	0.004959	-0.9982	0.1208	1.369
lor[3,4]	0.2613	0.7358	0.008626	-1.118	0.2363	1.813
lor[3,5]	-0.9988	0.5093	0.004942	-2.03	-0.9919	0.02052
lor[3,6]	-0.6601	0.6553	0.006324	-1.921	-0.673	0.6765
lor[4,5]	-1.26	0.6519	0.007561	-2.67	-1.221	-0.06385
lor[4,6]	-0.9214	0.7678	0.008498	-2.502	-0.8985	0.5489
lor[5,6]	0.3387	0.5576	0.004693	-0.7378	0.3267	1.491
or[1,2]	4.671	1.785	0.01259	2.309	4.385	8.651
or[1,3]	10.84	6.56	0.06276	4.298	9.641	24.24
or[1,4]	15.58	13.97	0.1622	4.367	12.18	46.34
or[1,5]	3.745	1.142	0.008531	2.146	3.577	6.387
or[1,6]	5.762	3.716	0.03214	2.011	4.955	14.2
or[2,3]	2.614	4.167	0.02511	0.7729	2.203	6.662
or[2,4]	3.775	5.803	0.04747	0.8358	2.766	12.61
or[2,5]	0.8965	0.4674	0.00335	0.3518	0.8141	1.94
or[2,6]	1.39	1.422	0.009963	0.3686	1.128	3.933
or[3,4]	1.772	2.683	0.02319	0.3271	1.267	6.132

or[3,5]	0.4211	0.2735	0.00222	0.1313	0.3709	1.021
or[3,6]	0.654	0.6801	0.005447	0.1465	0.5102	1.967
or[4,5]	0.3476	0.2576	0.002435	0.06927	0.2949	0.9381
or[4,6]	0.5343	0.5486	0.004651	0.0819	0.4072	1.731
or[5,6]	1.664	1.401	0.01038	0.4782	1.386	4.444
rk[1]	5.997	0.05355	3.0E-4	6.0	6.0	6.0
rk[2]	3.773	0.8662	0.006786	2.0	4.0	5.0
rk[3]	1.86	0.8019	0.007992	1.0	2.0	4.0
rk[4]	1.53	0.7898	0.007803	1.0	1.0	4.0
rk[5]	4.418	0.7563	0.006235	3.0	5.0	5.0
rk[6]	3.422	1.084	0.009702	1.0	3.0	5.0
sd	0.4127	0.2521	0.004349	0.0405	0.372	1.026
sumdev	30.46	7.486	0.0803	17.43	29.89	46.53
sumdevsurN	1.088	0.2674	0.002868	0.6224	1.067	1.662

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r50	156.235	132.302	23.933	180.169
total	156.235	132.302	23.933	180.169

6.4.2.2 Variante 1 : Retrait des populations asiatiques

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.07932	0.01093	1.891E-4	0.05777	0.07941	0.1004
T[2]	0.2858	0.1084	6.786E-4	0.09237	0.2778	0.5414
T[3]	0.4681	0.1339	0.001148	0.1918	0.4676	0.7464
T[4]	0.5531	0.1543	0.001957	0.26	0.547	0.8743
T[5]	0.2657	0.08934	5.748E-4	0.1041	0.2591	0.4747
T[6]	0.3296	0.1293	8.738E-4	0.1106	0.3152	0.6428
best[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	0.02078	0.1426	7.348E-4	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.3061	0.4609	0.004825	0.0	0.0	1.0
best[4]	0.6025	0.4894	0.005011	0.0	1.0	1.0
best[5]	0.0108	0.1034	5.427E-4	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.05978	0.2371	0.001475	0.0	0.0	1.0
best2[1]	2.5E-5	0.005	2.496E-5	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.3506	0.4772	0.003146	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9037	0.2949	0.002656	0.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9485	0.2209	0.001456	0.0	1.0	1.0
best2[5]	0.2505	0.4333	0.003085	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.5466	0.4978	0.003423	0.0	1.0	1.0
bestc[1,2]	0.9874	0.1115	6.573E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	0.9979	0.04523	2.379E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	0.9995	0.02236	1.085E-4	1.0	1.0	1.0

bestc[1,5]	0.9923	0.08713	4.603E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9917	0.09073	5.072E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.8815	0.3232	0.002335	0.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9271	0.2599	0.001648	0.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.4334	0.4955	0.003552	0.0	0.0	1.0
bestc[2,6]	0.6075	0.4883	0.003448	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.6534	0.4759	0.005009	0.0	1.0	1.0
bestc[3,5]	0.09233	0.2895	0.002563	0.0	0.0	1.0
bestc[3,6]	0.1989	0.3992	0.003387	0.0	0.0	1.0
bestc[4,5]	0.05428	0.2266	0.001539	0.0	0.0	1.0
bestc[4,6]	0.1287	0.3348	0.00254	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.6644	0.4722	0.003135	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.48	0.5759	0.003285	0.2812	1.469	2.703
d[3]	2.321	0.618	0.005571	1.096	2.299	3.647
d[4]	2.711	0.8044	0.01172	1.349	2.625	4.587
d[5]	1.393	0.488	0.003104	0.3963	1.379	2.438
d[6]	1.693	0.6654	0.004633	0.4286	1.654	3.154
lor[1,2]	1.48	0.5759	0.003285	0.2812	1.469	2.703
lor[1,3]	2.321	0.618	0.005571	1.096	2.299	3.647
lor[1,4]	2.711	0.8044	0.01172	1.349	2.625	4.587
lor[1,5]	1.393	0.488	0.003104	0.3963	1.379	2.438
lor[1,6]	1.693	0.6654	0.004633	0.4286	1.654	3.154
lor[2,3]	0.8416	0.8433	0.006371	-0.8499	0.824	2.66
lor[2,4]	1.231	0.9848	0.01205	-0.5205	1.142	3.503
lor[2,5]	-0.08695	0.7589	0.004665	-1.647	-0.08974	1.518
lor[2,6]	0.2128	0.8773	0.005662	-1.506	0.1809	2.111
lor[3,4]	0.3894	1.002	0.01225	-1.434	0.3177	2.664
lor[3,5]	-0.9285	0.7869	0.006317	-2.591	-0.9183	0.6896
lor[3,6]	-0.6287	0.9016	0.006901	-2.419	-0.6471	1.311
lor[4,5]	-1.318	0.935	0.01158	-3.47	-1.241	0.3451
lor[4,6]	-1.018	1.017	0.01152	-3.271	-0.965	0.8924
lor[5,6]	0.2998	0.8233	0.005265	-1.315	0.2705	2.087
or[1,2]	5.292	5.482	0.03366	1.325	4.347	14.92
or[1,3]	12.65	13.77	0.1122	2.993	9.968	38.35
or[1,4]	23.56	93.71	0.8038	3.853	13.8	98.2
or[1,5]	4.583	3.134	0.02155	1.486	3.97	11.45
or[1,6]	7.097	10.11	0.06864	1.535	5.229	23.42
or[2,3]	3.636	10.78	0.06725	0.4275	2.28	14.3
or[2,4]	7.359	69.28	0.398	0.5942	3.132	33.22
or[2,5]	1.292	2.309	0.01501	0.1927	0.9142	4.562
or[2,6]	2.029	5.432	0.03555	0.2219	1.198	8.256
or[3,4]	3.553	111.5	0.5845	0.2384	1.374	14.36
or[3,5]	0.5697	1.632	0.009234	0.07493	0.3992	1.993
or[3,6]	0.8893	3.221	0.01775	0.08903	0.5236	3.709
or[4,5]	0.4022	0.5856	0.00428	0.0311	0.2891	1.412
or[4,6]	0.6189	1.854	0.01054	0.03797	0.381	2.441

or[5,6]	2.078	7.181	0.04086	0.2685	1.311	8.06
rk[1]	5.969	0.1843	0.00127	5.0	6.0	6.0
rk[2]	3.862	1.046	0.007052	2.0	4.0	5.0
rk[3]	2.065	0.9999	0.01045	1.0	2.0	5.0
rk[4]	1.603	0.9062	0.008664	1.0	1.0	4.0
rk[5]	4.092	0.963	0.007355	2.0	4.0	5.0
rk[6]	3.409	1.175	0.00832	1.0	3.0	5.0
sd	0.6602	0.4024	0.007346	0.06514	0.5834	1.664
sumdev	23.98	6.823	0.07378	12.36	23.36	38.98
sumdevsurN	1.09	0.3101	0.003354	0.5619	1.062	1.772

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r50	124.363	103.892	20.471	144.834
total	124.363	103.892	20.471	144.834

6.4.2.3 Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma pour l'a priori de l'écart-type des effets aléatoires

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.09581	0.009312	1.227E-4	0.07746	0.09579	0.1142
T[2]	0.3205	0.06142	4.37E-4	0.2032	0.3183	0.4484
T[3]	0.5057	0.08928	8.484E-4	0.3303	0.5047	0.6882
T[4]	0.5596	0.1151	0.001469	0.3391	0.5579	0.7892
T[5]	0.2754	0.0468	3.669E-4	0.1871	0.2737	0.3725
T[6]	0.3489	0.09278	7.955E-4	0.1877	0.3415	0.5528
best[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	0.004925	0.07001	3.559E-4	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.3455	0.4755	0.004936	0.0	0.0	1.0
best[4]	0.617	0.4861	0.005119	0.0	1.0	1.0
best[5]	6.0E-4	0.02449	1.235E-4	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.03193	0.1758	0.001205	0.0	0.0	1.0
best2[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.381	0.4856	0.003495	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9742	0.1585	9.517E-4	0.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9751	0.1559	9.963E-4	1.0	1.0	1.0
best2[5]	0.1121	0.3155	0.001978	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.5577	0.4967	0.003754	0.0	1.0	1.0
bestc[1,2]	0.9996	0.01871	9.824E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	1.0	0.005	2.496E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	0.9998	0.01414	7.83E-5	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	0.9994	0.02449	1.182E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.9572	0.2024	0.001304	0.0	1.0	1.0

bestc[2,4]	0.9617	0.1918	0.001256	0.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.2592	0.4382	0.002969	0.0	0.0	1.0
bestc[2,6]	0.5857	0.4926	0.003717	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.6349	0.4815	0.005045	0.0	1.0	1.0
bestc[3,5]	0.0148	0.1208	6.495E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	0.1114	0.3146	0.002273	0.0	0.0	1.0
bestc[4,5]	0.0151	0.122	7.435E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,6]	0.0868	0.2815	0.002221	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.7569	0.429	0.003225	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.483	0.2892	0.002084	0.9205	1.479	2.07
d[3]	2.273	0.386	0.003949	1.549	2.258	3.083
d[4]	2.506	0.5504	0.007424	1.523	2.473	3.679
d[5]	1.269	0.2438	0.001812	0.802	1.263	1.772
d[6]	1.601	0.4412	0.003954	0.78	1.583	2.523
lor[1,2]	1.483	0.2892	0.002084	0.9205	1.479	2.07
lor[1,3]	2.273	0.386	0.003949	1.549	2.258	3.083
lor[1,4]	2.506	0.5504	0.007424	1.523	2.473	3.679
lor[1,5]	1.269	0.2438	0.001812	0.802	1.263	1.772
lor[1,6]	1.601	0.4412	0.003954	0.78	1.583	2.523
lor[2,3]	0.7903	0.4795	0.004286	-0.1498	0.7785	1.771
lor[2,4]	1.023	0.6195	0.007465	-0.1083	0.9919	2.326
lor[2,5]	-0.2135	0.3767	0.002677	-0.9597	-0.2152	0.5356
lor[2,6]	0.1176	0.5231	0.00426	-0.8888	0.1018	1.194
lor[3,4]	0.2328	0.6645	0.008215	-1.023	0.2116	1.612
lor[3,5]	-1.004	0.4546	0.004244	-1.94	-0.994	-0.1313
lor[3,6]	-0.6727	0.5813	0.004988	-1.815	-0.6733	0.4951
lor[4,5]	-1.237	0.5987	0.007487	-2.497	-1.213	-0.13
lor[4,6]	-0.9055	0.6975	0.008127	-2.321	-0.8864	0.4157
lor[5,6]	0.3312	0.5018	0.004294	-0.6299	0.3207	1.361
or[1,2]	4.599	1.51	0.01089	2.511	4.387	7.927
or[1,3]	10.5	4.821	0.048	4.706	9.569	21.83
or[1,4]	14.58	15.31	0.1601	4.584	11.86	39.6
or[1,5]	3.669	0.975	0.00733	2.23	3.537	5.881
or[1,6]	5.494	2.953	0.02669	2.181	4.87	12.47
or[2,3]	2.488	1.517	0.01296	0.8609	2.178	5.876
or[2,4]	3.478	4.462	0.04282	0.8973	2.696	10.24
or[2,5]	0.8695	0.4115	0.002788	0.383	0.8064	1.708
or[2,6]	1.31	1.427	0.01004	0.4112	1.107	3.301
or[3,4]	1.614	1.984	0.01871	0.3596	1.236	5.012
or[3,5]	0.4067	0.213	0.00171	0.1437	0.3701	0.877
or[3,6]	0.6097	0.4694	0.003586	0.1629	0.51	1.641
or[4,5]	0.3447	0.2225	0.002362	0.08232	0.2974	0.8781
or[4,6]	0.514	0.4384	0.004071	0.09819	0.4121	1.515
or[5,6]	1.592	1.057	0.008625	0.5327	1.378	3.902
rk[1]	5.999	0.03498	1.779E-4	6.0	6.0	6.0
rk[2]	3.764	0.8299	0.005805	2.0	4.0	5.0

rk[3]	1.804	0.7284	0.006699	1.0	2.0	4.0
rk[4]	1.505	0.7569	0.007641	1.0	1.0	3.0
rk[5]	4.468	0.7181	0.005128	3.0	5.0	5.0
rk[6]	3.46	1.041	0.008436	1.0	3.0	5.0
sumdev	30.78	7.266	0.05628	18.09	30.28	46.51
sumdevsurN	1.099	0.2595	0.00201	0.6461	1.082	1.661
tau	22.53	35.0	0.4578	1.454	10.65	123.4

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r50	156.536	133.398	23.138	179.674
total	156.536	133.398	23.138	179.674

6.4.2.4 Variante 3 : Modèle à effets fixes

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
T[1]	0.09966	0.00858	7.467E-5	0.08323	0.09952	0.1169
T[2]	0.3195	0.03567	2.615E-4	0.2526	0.3183	0.3939
T[3]	0.501	0.0588	7.078E-4	0.3884	0.5005	0.6191
T[4]	0.5447	0.0939	9.259E-4	0.3678	0.5431	0.7302
T[5]	0.282	0.02815	2.292E-4	0.2285	0.2812	0.339
T[6]	0.3374	0.06415	4.176E-4	0.2208	0.334	0.4731
best[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best[2]	1.25E-4	0.01118	6.579E-5	0.0	0.0	0.0
best[3]	0.3622	0.4806	0.004461	0.0	0.0	1.0
best[4]	0.6278	0.4834	0.004434	0.0	1.0	1.0
best[5]	2.5E-5	0.005	2.496E-5	0.0	0.0	0.0
best[6]	0.009875	0.09888	5.53E-4	0.0	0.0	0.0
best2[1]	0.0	0.0	2.887E-13	0.0	0.0	0.0
best2[2]	0.3753	0.4842	0.003014	0.0	0.0	1.0
best2[3]	0.9985	0.0387	2.23E-4	1.0	1.0	1.0
best2[4]	0.9901	0.09901	5.732E-4	1.0	1.0	1.0
best2[5]	0.0757	0.2645	0.001492	0.0	0.0	1.0
best2[6]	0.5604	0.4963	0.003019	0.0	1.0	1.0
bestc[1,2]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,3]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,4]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,5]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[1,6]	1.0	0.0	2.887E-13	1.0	1.0	1.0
bestc[2,3]	0.996	0.06273	4.045E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,4]	0.9839	0.1259	7.6E-4	1.0	1.0	1.0
bestc[2,5]	0.2026	0.4019	0.002612	0.0	0.0	1.0
bestc[2,6]	0.5845	0.4928	0.003005	0.0	1.0	1.0
bestc[3,4]	0.6318	0.4823	0.004458	0.0	1.0	1.0

bestc[3,5]	4.5E-4	0.02121	1.252E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[3,6]	0.0401	0.1962	0.001244	0.0	0.0	1.0
bestc[4,5]	0.004325	0.06562	3.713E-4	0.0	0.0	0.0
bestc[4,6]	0.04773	0.2132	0.001237	0.0	0.0	1.0
bestc[5,6]	0.7707	0.4204	0.002399	0.0	1.0	1.0
d[2]	1.444	0.1587	0.001121	1.137	1.443	1.76
d[3]	2.209	0.253	0.003138	1.73	2.202	2.723
d[4]	2.392	0.4415	0.004449	1.579	2.374	3.307
d[5]	1.266	0.1427	0.001007	0.9866	1.265	1.547
d[6]	1.516	0.3056	0.00187	0.9259	1.513	2.127
lor[1,2]	1.444	0.1587	0.001121	1.137	1.443	1.76
lor[1,3]	2.209	0.253	0.003138	1.73	2.202	2.723
lor[1,4]	2.392	0.4415	0.004449	1.579	2.374	3.307
lor[1,5]	1.266	0.1427	0.001007	0.9866	1.265	1.547
lor[1,6]	1.516	0.3056	0.00187	0.9259	1.513	2.127
lor[2,3]	0.765	0.2989	0.003361	0.1867	0.761	1.362
lor[2,4]	0.9477	0.4704	0.004476	0.07099	0.9338	1.914
lor[2,5]	-0.178	0.2149	0.001594	-0.6019	-0.1775	0.2444
lor[2,6]	0.07236	0.3436	0.002145	-0.6028	0.07241	0.7515
lor[3,4]	0.1827	0.5092	0.005616	-0.7787	0.1703	1.212
lor[3,5]	-0.943	0.2901	0.003262	-1.527	-0.9394	-0.3822
lor[3,6]	-0.6927	0.3963	0.003712	-1.479	-0.6939	0.08782
lor[4,5]	-1.126	0.463	0.004652	-2.076	-1.109	-0.2717
lor[4,6]	-0.8753	0.5373	0.004899	-1.966	-0.863	0.1395
lor[5,6]	0.2503	0.3369	0.00211	-0.4053	0.2482	0.9226
or[1,2]	4.291	0.6888	0.004889	3.119	4.233	5.815
or[1,3]	9.406	2.469	0.03079	5.643	9.043	15.23
or[1,4]	12.1	6.083	0.06425	4.851	10.74	27.3
or[1,5]	3.582	0.5148	0.003657	2.682	3.543	4.7
or[1,6]	4.774	1.508	0.009217	2.524	4.542	8.386
or[2,3]	2.248	0.6966	0.007796	1.205	2.14	3.903
or[2,4]	2.893	1.541	0.01544	1.074	2.544	6.777
or[2,5]	0.8565	0.1855	0.001363	0.5478	0.8374	1.277
or[2,6]	1.141	0.4064	0.00254	0.5473	1.075	2.12
or[3,4]	1.372	0.7932	0.00866	0.459	1.186	3.36
or[3,5]	0.4061	0.119	0.00131	0.2173	0.3909	0.6824
or[3,6]	0.5411	0.2228	0.002011	0.2278	0.4996	1.092
or[4,5]	0.3599	0.1672	0.001578	0.1254	0.3297	0.7621
or[4,6]	0.4798	0.267	0.00221	0.14	0.4219	1.15
or[5,6]	1.36	0.4757	0.002967	0.6668	1.282	2.516
rk[1]	6.0	0.0	2.887E-13	6.0	6.0	6.0
rk[2]	3.767	0.7168	0.004671	3.0	4.0	5.0
rk[3]	1.676	0.5468	0.005028	1.0	2.0	3.0
rk[4]	1.436	0.6354	0.005525	1.0	1.0	3.0
rk[5]	4.563	0.6346	0.003958	3.0	5.0	5.0
rk[6]	3.557	0.917	0.005478	2.0	3.0	5.0

sumdev	37.07	6.197	0.03567	26.98	36.4	50.92
sumdevsurN	1.324	0.2213	0.001274	0.9637	1.3	1.819

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

	Dbar	Dhat	pD	DIC
r50	162.874	143.872	19.002	181.877
total	162.874	143.872	19.002	181.877

6.5 Sorties brutes de l'analyse de non-infériorité

Identification des statistiques estimées :

- Probnoninf2 : Probabilité que golimumab soit non-inférieur à adalimumab
- Probnoninf3 : Probabilité que golimumab soit non-inférieur à certolizumab pegol
- Probnoninf4 : Probabilité que golimumab soit non-inférieur à etanercept
- Probnoninf5 : Probabilité que golimumab soit non-inférieur à infliximab
- probnoninf3 : Probabilité que golimumab soit non-inférieur à la moyenne des taux absolus de réponses des anti-TNF autres que Golimumab

6.5.1 ACR 20

6.5.1.1 Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9686	0.1745	7.877E-4	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1682	0.374	0.002823	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.413	0.4924	0.004274	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.936	0.2448	0.001402	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.7702	0.4207	0.003161	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	Mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8846	0.3195	0.001904	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.04034	0.1968	0.001012	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1966	0.3975	0.003251	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7846	0.4111	0.003083	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4202	0.4936	0.003946	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8333	0.3727	0.002395	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.02283	0.1493	6.845E-4	0.0	0.0	0.0
Probnoninf4	0.1398	0.3468	0.002565	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7023	0.4572	0.003564	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.2986	0.4576	0.003665	0.0	0.0	1.0

6.5.1.2 Variante 1 : Retrait des essais asiatiques

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%
Probnoninf2	0.9337	0.2487	0.001138	0.0
Probnoninf3	0.174	0.3791	0.002118	0.0
Probnoninf4	0.3977	0.4894	0.003397	0.0
Probnoninf5	0.9179	0.2746	0.001262	0.0
probnoninf3	0.7023	0.4572	0.002668	0.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8315	0.3743	0.001921	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.0596	0.2367	0.001085	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.2049	0.4036	0.002466	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7844	0.4112	0.002191	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.3799	0.4854	0.002862	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.7773	0.4161	0.002204	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.03939	0.1945	8.399E-4	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1551	0.362	0.002101	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7152	0.4513	0.002594	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.2762	0.4471	0.002546	0.0	0.0	1.0

6.5.1.3 Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma comme a priori de l'écart-type des effets aléatoires

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9756	0.1544	6.621E-4	1.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1672	0.3731	0.002409	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.4187	0.4933	0.003808	0.0	0.0	1.0

Probnoninf5	0.9454	0.2272	0.00113	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.7814	0.4133	0.002536	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8968	0.3043	0.001639	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.03778	0.1907	9.348E-4	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1933	0.3949	0.002798	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.797	0.4022	0.002444	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4251	0.4944	0.003275	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8442	0.3626	0.002032	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.02009	0.1403	6.002E-4	0.0	0.0	0.0
Probnoninf4	0.1364	0.3432	0.00227	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7124	0.4526	0.002851	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.3015	0.4589	0.002984	0.0	0.0	1.0

6.5.1.4 Variante 3 : Modèle à effets fixes

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9992	0.02842	9.126E-5	1.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1294	0.3357	0.001795	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.4209	0.4937	0.002438	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9876	0.1106	3.704E-4	1.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.8681	0.3383	0.00134	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9756	0.1542	5.525E-4	1.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.01288	0.1128	4.529E-4	0.0	0.0	0.0
Probnoninf4	0.1577	0.3644	0.001683	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.875	0.3307	0.001314	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4437	0.4968	0.002083	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9461	0.2257	8.184E-4	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.004175	0.06448	2.286E-4	0.0	0.0	0.0

Probnoninf4	0.09986	0.2998	0.001305	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7854	0.4105	0.001718	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.2843	0.4511	0.001802	0.0	0.0	1.0

6.5.2 ACR 50

6.5.2.1 Hypothèse centrale : modèle à effets aléatoires

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9586	0.1992	9.441E-4	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.4616	0.4985	0.004437	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.3362	0.4724	0.004687	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9888	0.1052	4.318E-4	1.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.827	0.3782	0.002726	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8273	0.378	0.002539	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.2665	0.4421	0.003661	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1957	0.3967	0.003493	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9269	0.2603	0.001509	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.5343	0.4988	0.004174	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.7589	0.4278	0.003089	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.2152	0.411	0.003191	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1585	0.3652	0.003086	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.8819	0.3228	0.002179	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4294	0.495	0.00413	0.0	0.0	1.0

6.5.2.2 Variante 1 : Retrait des essais asiatiques

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.928	0.2585	0.001404	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.4939	0.5	0.003646	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.3334	0.4714	0.003954	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9541	0.2093	0.001117	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.7641	0.4246	0.002678	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8012	0.3991	0.002209	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.3205	0.4667	0.003339	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.2126	0.4092	0.003079	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.8521	0.355	0.001941	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.499	0.5	0.003145	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.7412	0.438	0.0025	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.2747	0.4464	0.003183	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1812	0.3852	0.002822	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.7985	0.4011	0.002276	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4099	0.4918	0.003295	0.0	0.0	1.0

6.5.2.3 Variante 2 : Utilisation d'une loi inverse-gamma comme a priori de l'écart-type des effets aléatoires

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9693	0.1725	8.1E-4	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.4561	0.4981	0.003928	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.3342	0.4717	0.004339	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.994	0.07691	2.868E-4	1.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.8395	0.367	0.002431	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8414	0.3653	0.002288	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.2448	0.43	0.003199	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.184	0.3875	0.003107	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9415	0.2347	0.001307	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.532	0.499	0.003676	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.7669	0.4228	0.002819	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1911	0.3932	0.002798	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1455	0.3526	0.002731	0.0	0.0	1.0

Probnoninf5	0.8975	0.3033	0.00189	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4207	0.4937	0.003602	0.0	0.0	1.0

6.5.2.4 Variante 3 : Modèle à effets fixes

Marge d'équivalence de 15% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.996	0.06305	2.246E-4	1.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.4237	0.4941	0.003867	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.3115	0.4631	0.003247	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9998	0.01384	4.27E-5	1.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.8915	0.311	0.001505	0.0	1.0	1.0

Marge d'équivalence de 7,5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.9025	0.2966	0.001333	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1618	0.3682	0.002516	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1402	0.3472	0.002129	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9758	0.1537	6.099E-4	1.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.4922	0.4999	0.00265	0.0	0.0	1.0

Marge d'équivalence de 5% :

node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
Probnoninf2	0.8193	0.3847	0.001875	0.0	1.0	1.0
Probnoninf3	0.1064	0.3083	0.001972	0.0	0.0	1.0
Probnoninf4	0.1009	0.3012	0.001789	0.0	0.0	1.0
Probnoninf5	0.9377	0.2417	0.001062	0.0	1.0	1.0
probnoninf3	0.3461	0.4757	0.002517	0.0	0.0	1.0