

# Synthèse des Données Probantes dans le Traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde Sévère

*Présentation de  
Modèles*

**28, rue d'Assas**

**75006 Paris – France**

Tel: +33 1 44 39 16 90 – Fax: +33 1 44 39 16 92

E-mail : [reesfrance@wanadoo.fr](mailto:reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# Contexte

## *La Polyarthrite Rhumatoïde et son Traitement Médicamenteux*

# La Polyarthrite Rhumatoïde (PR)

- Clinique : Synovite (inflammation de la membrane synoviale tapissant l'articulation) → destruction articulaire → déformations, incapacité fonctionnelle.
- Épidémiologie : prévalence de 0,31% en France, prédominance féminine (sexe ratio de 6<sup>1</sup>).

1 - Guillemin F et al. Ann Rheum Dis. 2005 Oct;64(10):1427-30.

# Scores de Réponse Thérapeutique ACR

- Source<sup>3</sup> : American College of Rheumatology.
- Évalué sur 28 articulations.
- ACR 20 : Amélioration d'au moins 20% du nombre d'articulations douloureuses et du nombre de synovites et d'au moins 3 critères parmi les 5 suivants :
  - Douleur évaluée par le patient (EVA),
  - Appréciation globale du patient (EVA),
  - Appréciation globale du médecin (EVA),
  - Impotence fonctionnelle appréciée par le patient (HAQ<sup>a</sup>),
  - Inflammation biologique (VS<sup>b</sup> ou CRP<sup>c</sup>).
- ACR 50, ACR 70 : idem, mais pour une amélioration d'au moins 50% ou 70%.

3 - Felson DT et al. Arthritis Rheum. 1995; Jun; 38(6):775-83.

a - Health Assessment Questionnaire ; b - Vitesse de Sédimentation ; c - Protéine C réactive

# Classification des Traitements de Fond

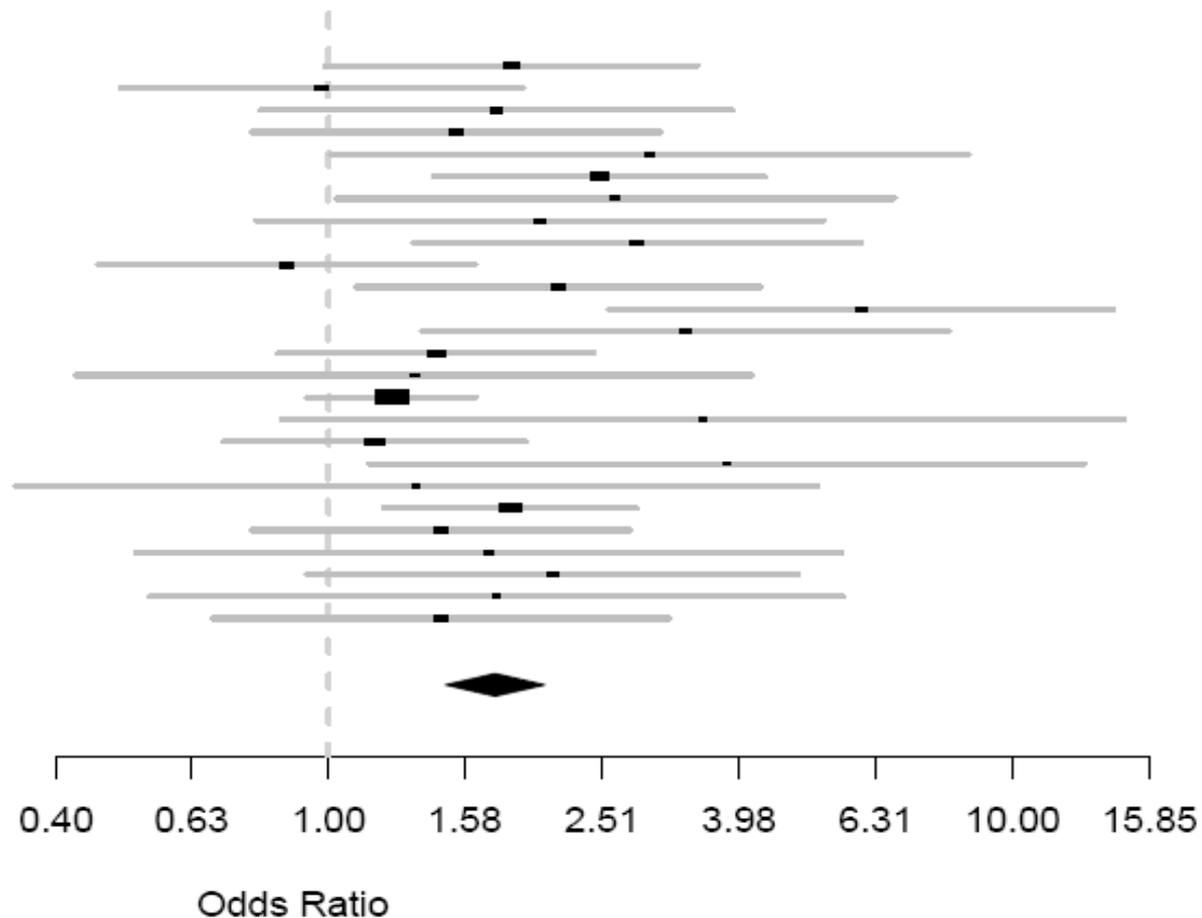
- Traitement de Fond = Disease Modifying AntiRheumatic Drug (DMARD)
- DMARD classiques : méthotrexate, léflunumide, sulfasalazine...
- Biothérapies (apparition plus récente) :
  - Les anti-TNF  $\alpha$  : infliximab, étanercept, adalimumab.
  - L'anakinra (Moins efficace<sup>4</sup>. Pas d'AMM en Belgique, en Suisse...)
  - Le rituximab (2006)
  - L'abatacept (2007)
- En attente de mise sur le marché : le tocilizumab.

4 - Nixon R et al. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7.

# les Méta-Analyses Multi-Traitements

Blondal89  
Campbell91  
Cagerstrom82  
Cee82  
Garcia89  
Garvey00  
Gross95  
Halla00  
Halla07  
Halla96  
Halmanson84  
Huber88  
Jarvis82  
Jensen91  
Killen84  
Killen90  
Malcolm80  
McGovern92  
Takamura90  
Taura94  
Trie92  
Tuska79  
Schneider85  
Tonnesen88  
Villa99  
Zelman92

Summary



# Prolégomènes: Les Méta-Analyses Par Paires

# La Méta Analyse: Une Synthèse du Savoir

- C'est une Technique statistique qui permet de synthétiser les résultats d'essais indépendants,
- Elle Fournit une estimation de l'effet global moyen du traitement en fonction du poids des différentes études,
- Sa validité est fonction de la qualité de la recherche bibliographique.

# Typologies des Revues Bibliographiques

## Revue Systématique qualitative

1. Rédiger la question clinique telle qu'elle se pose
2. Définir ex ante les critères de sélection des études : PICOS Population, cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
3. Trouver les descripteurs (CISMef, MESH ou autres) et Ecrire l'équation de recherche correspondants
4. Interroger deux bases documentaires au moins, sur une période définie
5. Sélectionner sous END Notes, les articles qui répondent aux critères d'éligibilité et présenter le diagramme de flux
6. Apprécier la qualité des études (validité interne-externe)

## Extraction des données selon une grille standardisée

7. Tables de données probantes

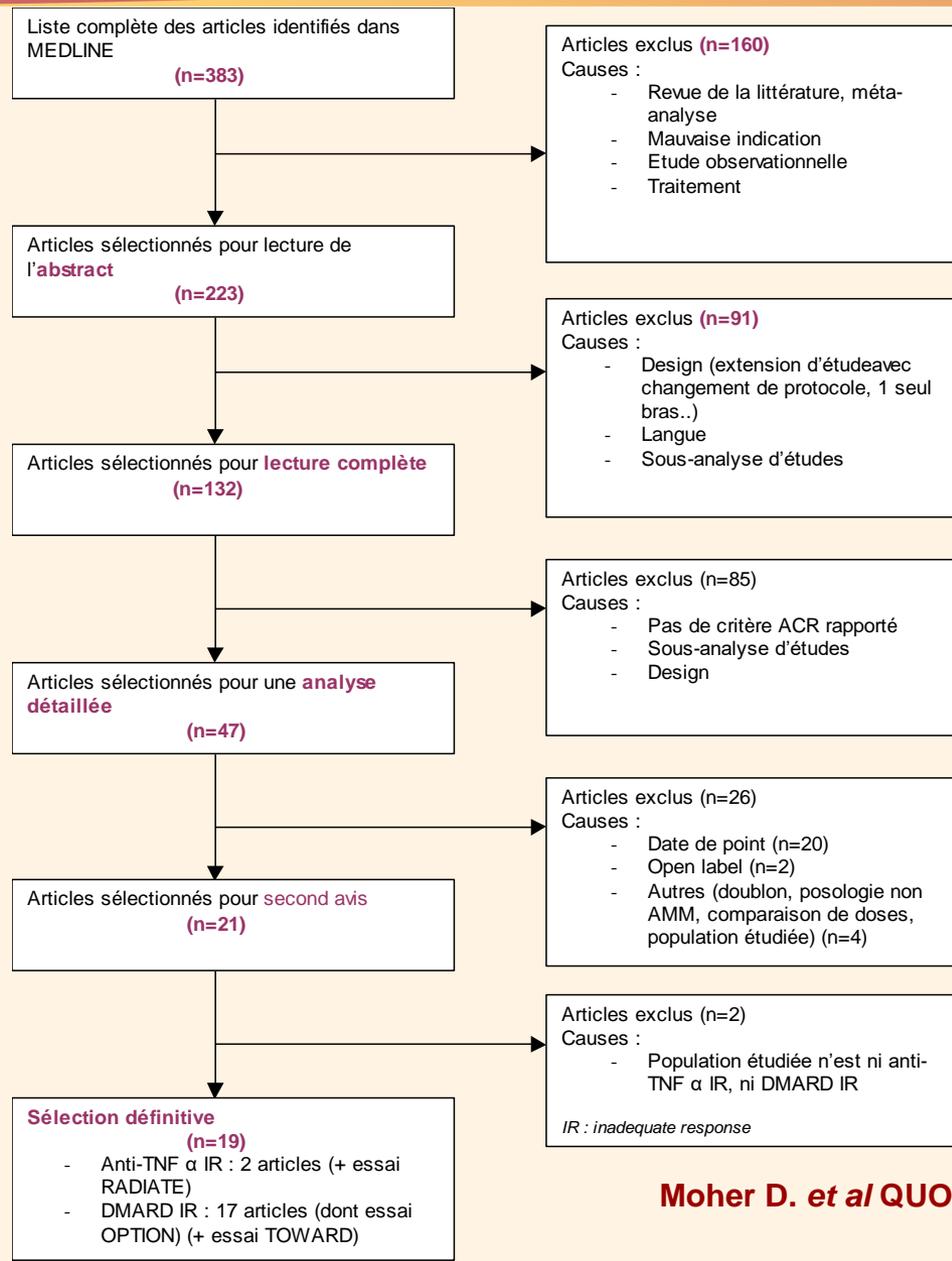
## Revue systématique quantitative

1. Synthèse données probantes : méta, MCT
2. Estimation de l'hétérogénéité
3. Neutralisation des Biais

# Equation de Recherche

- L'algorithme de recherche sous MEDLINE a été libellé de la façon suivante :
  - (arthritis rheumatoid AND (Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR randomized Trial)) AND (infliximab OR anti-IL-6 receptor OR rituximab OR CD20 antibody OR Antibodies, Monoclonal OR adalimumab OR infliximab OR etanercept OR tumor necrosis factor receptor OR abatacept OR CTLA)
- Résultats
  - 383 articles ont été identifiés auxquels il faut rajouter les résultats des essais de phase III fournis.

# Diagramme de Flux des Sélections



Moher D. et al QUOROM statement. Lancet 1999

# Repérage de la Quantité d'Effet

- Risque ou Efficacité absolue : [RA], [EA]
- Réduction Absolu du Risque ou Amélioration Absolue de l'Efficacité (e) : [RAR], [AAE]
- Risque ou efficacité relative : [RR], [ER]
- Réduction du risque relatif : [RRR]
- Rapport des côtes [OR]
- Log de rapports de côtes [LogOR]
- Nombre de sujets à traiter [NNT]
- Rapport de risques instantanés [HR]

# Effet Global Moyen

- Soit  $Y_i$  l'effet du traitement dans l'essai  $i$ .
- Nous voulons estimer  $d$ , l'effet (différentiel) poolé du traitement dans tous les essais.
- On postule que  $Y_i \sim \text{Normal}(d, V_i)$
- Estimation par la méthode de l'inverse de la variance:

$$d = \frac{\sum_i \frac{1}{v_i} Y_i}{\sum_i \frac{1}{v_i}}$$

→ Plus la variance  $v_i$  dans un essai est importante (faible précision), moins l'essai pèse sur l'effet poolé.

# Hétérogénéité des Essais

- Si certains essais diffèrent (critères d'inclusion, processus de soin...), postuler un effet du traitement identique induit des biais.
- S'il existe des différences systématiques entre essais, on parle d'*hétérogénéité*.
- Il est possible de prendre en compte cette hétérogénéité en introduisant des *effets aléatoires*.

# Choix d'Un Modèle d'Effets

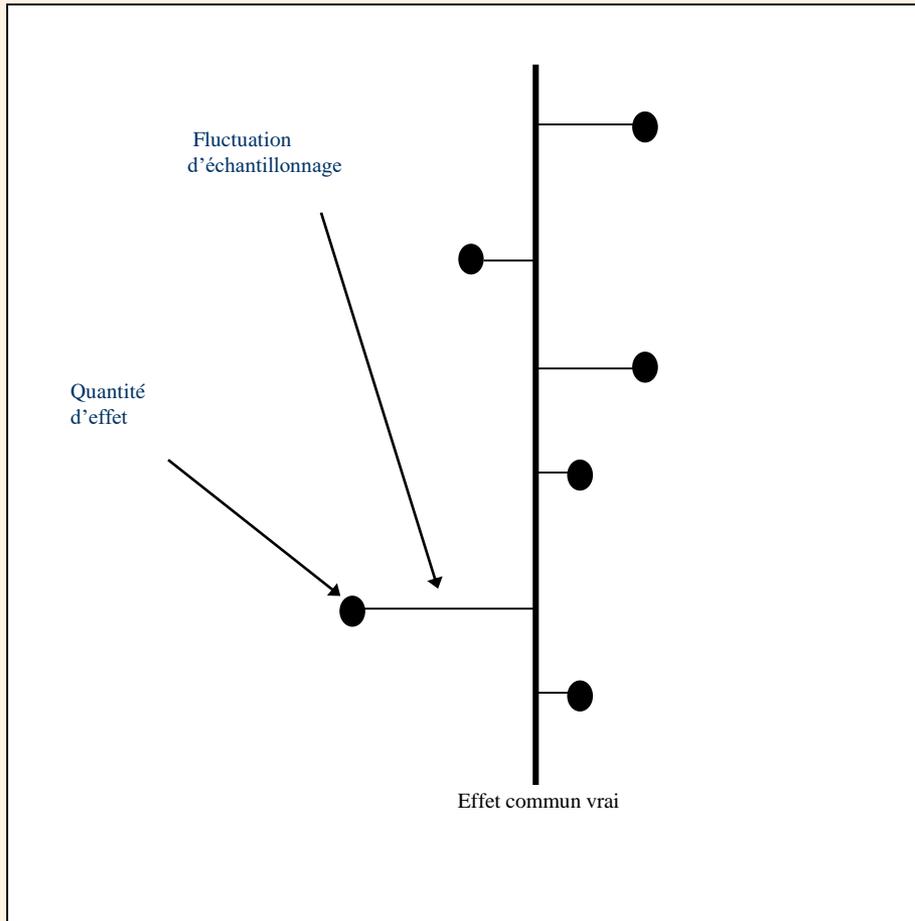
**Les modèles à effets fixes:** chaque essai estime le même effet ( $d$ ) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

**Les modèles à effets aléatoires:** chaque essai estime un effet différent ( $d_i$ ) mais les effets de chaque essai sont issus d'une même distribution de probabilités

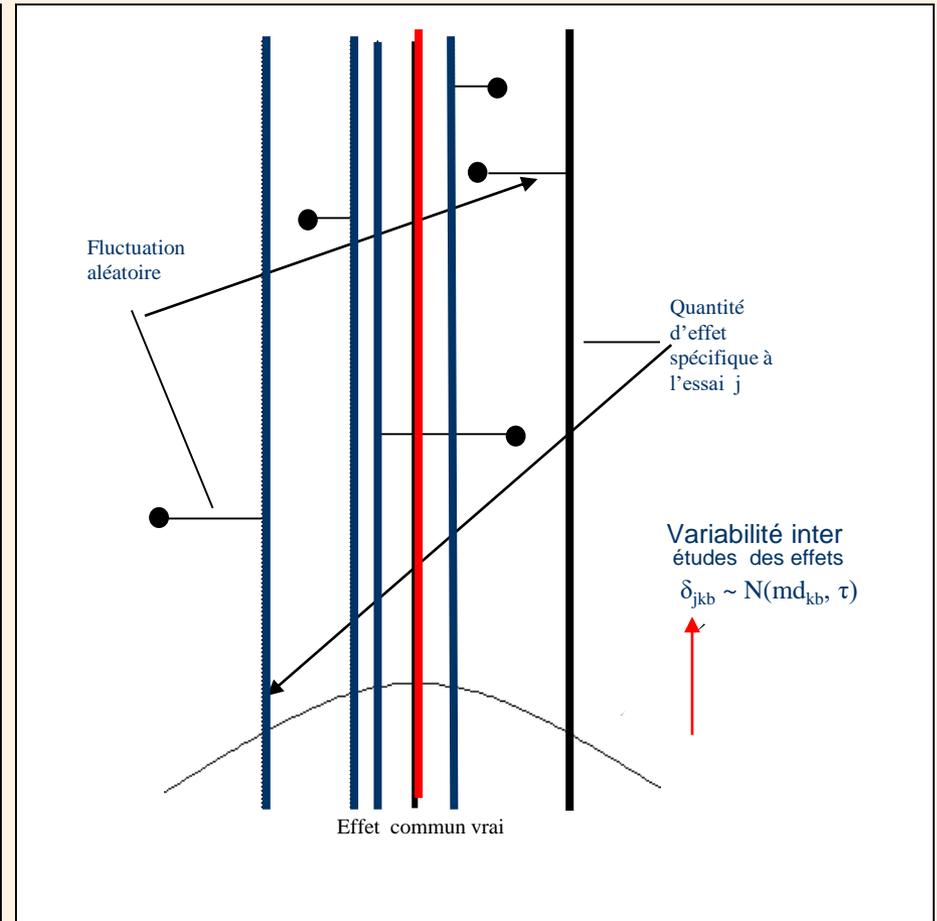
- Lorsque variabilité inter-études est faible, même estimation de l'effet global moyen ; sinon CI plus large

# Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

## Méta à effets fixes



## Méta à effets aléatoires



# Une Innovation Majeure les Méta-Analyses Multi-Traitements

# Les Essais Randomisés: des Outils Nécessaires Mais non Suffisants

- Si l'essai randomisé est l'instrument **incontournable** de l'évaluation de l'efficacité relative des produits, il n'est pas le **bon vecteur** pour procéder à l'évaluation des technologies médicales
  - **Les essais randomisés se réduisent à une confrontation de 2 traitements en face face** . Les méta analyses présentent le même défaut. Ils ne permettent pas d'identifier les avantages et les inconvénients d'un nouveau traitement par rapport à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique existant.
  - Les essais randomisés **négligent les répercussions financières et psychologiques** des traitements mise en œuvre. Ils reposent sur une approche partielle du problème à traiter.
- **Les Meta-Analyses Multi-traitements (ou comparaisons indirectes ou mélanges de comparaisons de traitement)** (Lu et Ades 2004) offrent la solution qui permet d'associer inférence statistique, synthèse des données probantes et prise de décision

# Intégration des Comparaisons Indirectes

- Souvent, on dispose  $i_1$  essais comparant B et C de  $i_2$  essais comparant B à A, et de  $i_3$  essais comparant C à A. Les traitements B et C sont comparés à un même groupe contrôle (e.g.A).
- La méta analyse classique (comparaisons directes) est adaptée aux  $i_1$  essais comparant les traitements B à C.
- Les MA-MT mélangent
  - Sources d'information directe sur l'effet de B par rapport à C : les essais BC.
  - Sources d'information indirecte : les essais AB et AC.

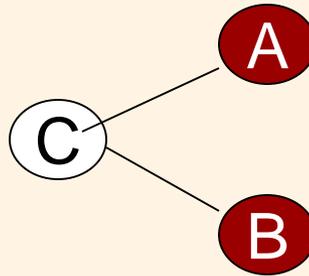
# Pourquoi des Meta Multi-Traitements

- La plupart des essais réalisés pour obtenir l'AMM sont faits contre Placebo.
- Toute les études économiques comparent des traitements actifs.
- Il est irréaliste d'imaginer que l'on puisse disposer à court terme d'essais comparant les 4 ou 5 traitements les plus couramment utilisés simultanément.
- La littérature scientifique admet le bien fondé de leur utilisation (Song 2003, Cadwell 2005)

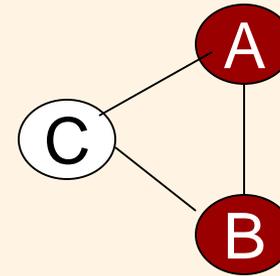
# Toutes les Preuves Sont Mobilisées



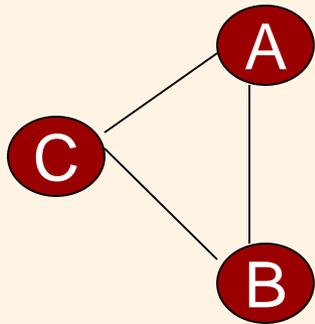
*Preuves directes*



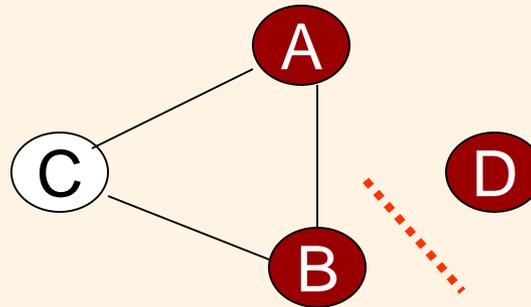
*Preuves indirectes*



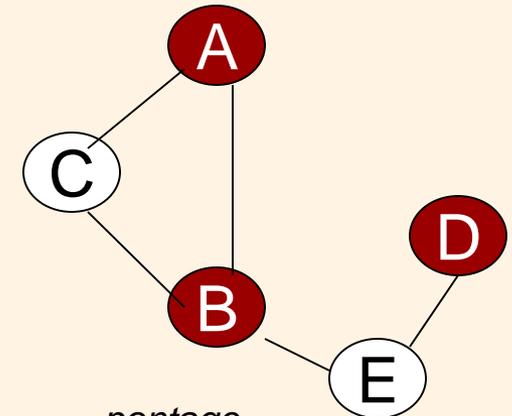
*Mélanges de preuves*



*Mélange de preuves*



*Chaînage discontinu*



*pontage*

 *txx à évaluer*

 *txx relais pour l'évaluation ttx cible*

# Typologie des Comparaisons

- Comparaisons indirectes « naïves »
- Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun
- Comparaisons Bayésiennes des traitements

# Comparaisons Indirectes Naïves

- Mesure les risques à partir des valeurs absolues des effets des traitements relevées sur des bras extraits d'essais différents
- Pas de comparateur commun.
- La randomisation est brisée
- A proscrire

# Comparaisons Indirectes Ajustées

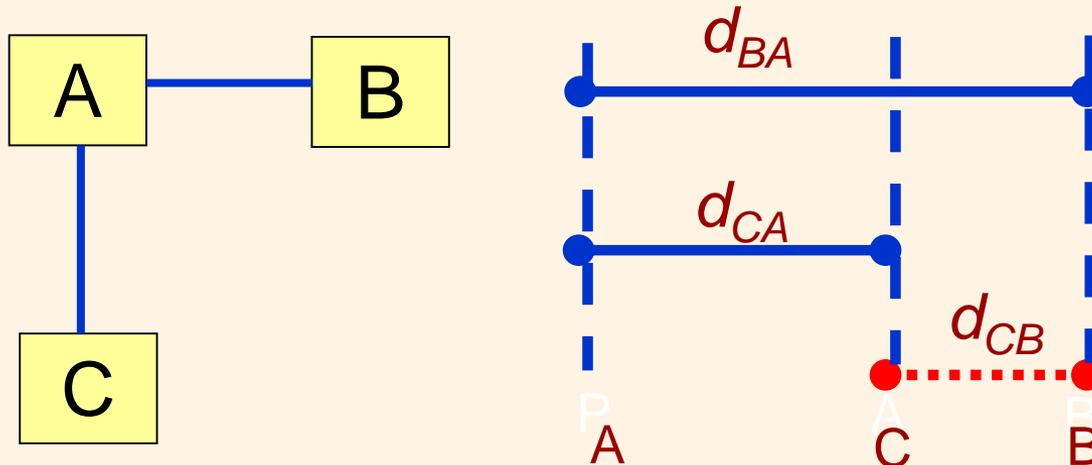
- On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot A par ex : B p/r à A , C p/r à A (le comparateur de référence est indiqué en second)

$$OR[CB] = [\text{odds } B / \text{odds } A] / [\text{odds } C / \text{odds } A]$$

$$OR[CB] = OR[BA] / OR[CA]$$

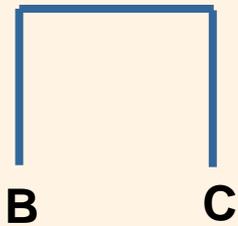
$$\text{Log } OR[CB] = \text{Log } OR[BA] - \text{Log } OR[CA]$$

$$d_{BC} = d_{BA} - d_{CA}$$

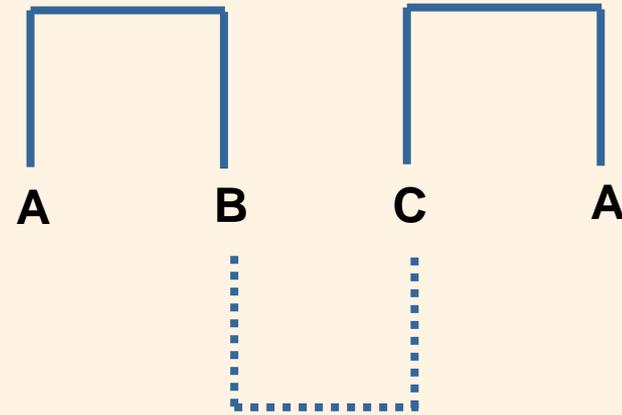


# Méta-Analyse Multi-Traitements [MA-MT]

**Comparaisons directes**



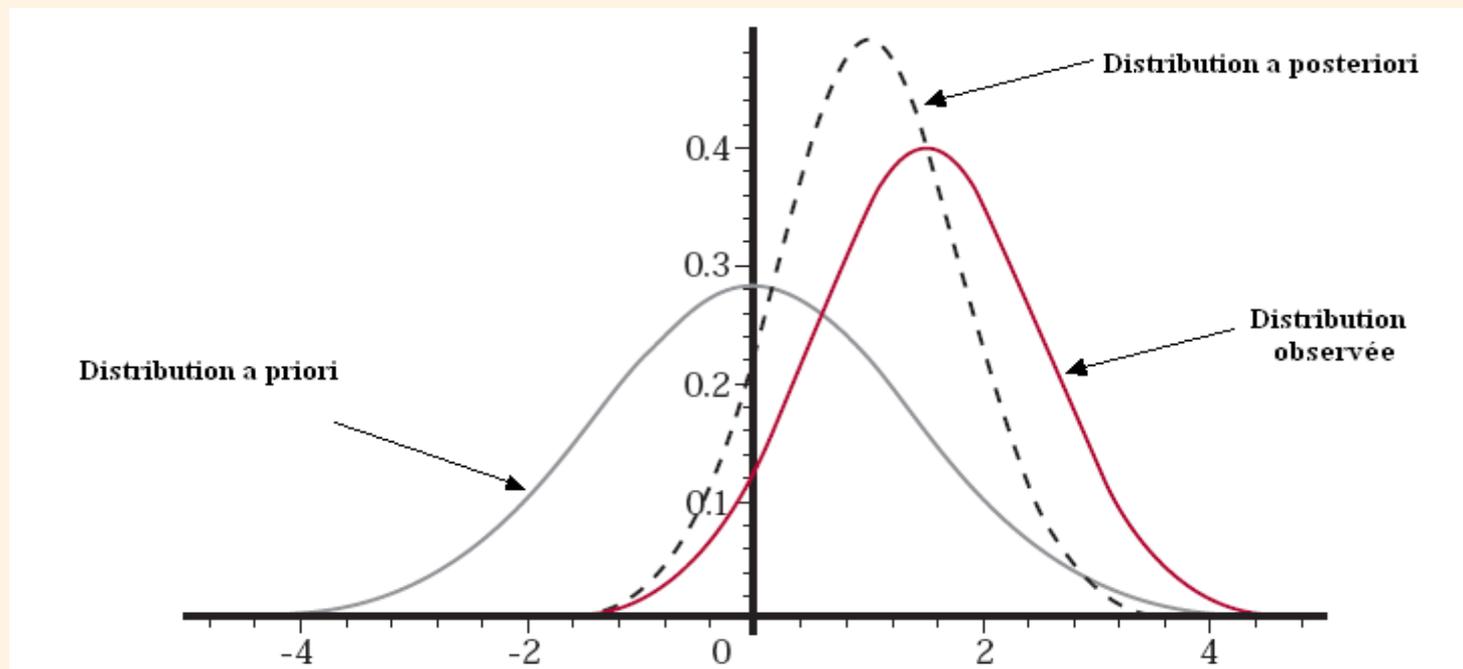
**Comparaisons indirectes**



**Mélange de preuves directes et indirectes**

# L'Inférence a Posteriori sur les Valeurs Incertaines des Paramètres

- Le logiciel WinBUGS<sup>®</sup> permet d'introduire des distributions *a priori* sur les paramètres : possibilité de combiner les intuitions a priori avec les données issues de l'étude menée



# Le Plus des MA-MT

Les MA-MT's sont adaptées au cas où :

- Il n'y a **pas de comparaison directe** entre deux traitements à évaluer.
- L'information directe existe, mais est **insuffisante** (peu d'essais). Il est intéressant de la compléter par l'information indirecte disponible.
- On ne s'intéresse pas qu'à un seul traitement, mais on cherche à en **classer  $k$  traitement** en fonction de leur efficacité.

# Indices Thérapeutiques Obtenus

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
  - Les probabilités absolues de succès de chaque ttx  $k$  par rapport à la valeur initiale du critère de jugement adopté sur l'ensemble des essais où ils ont été mis en oeuvre :  $[T]$  (i.e. le SMR).
  - L'efficacité relative des ttx  $k$  mesurée en log ORs  $[d_k]$  par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e. l'ASMR).
  - les ORs des traitements les uns par rapport aux autres :  
or  $[,]$  .
- **Classement des traitements :**
  - Probabilité pour chaque traitement  $k$  d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best  $[,]$  ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: psup  $[,]$ .

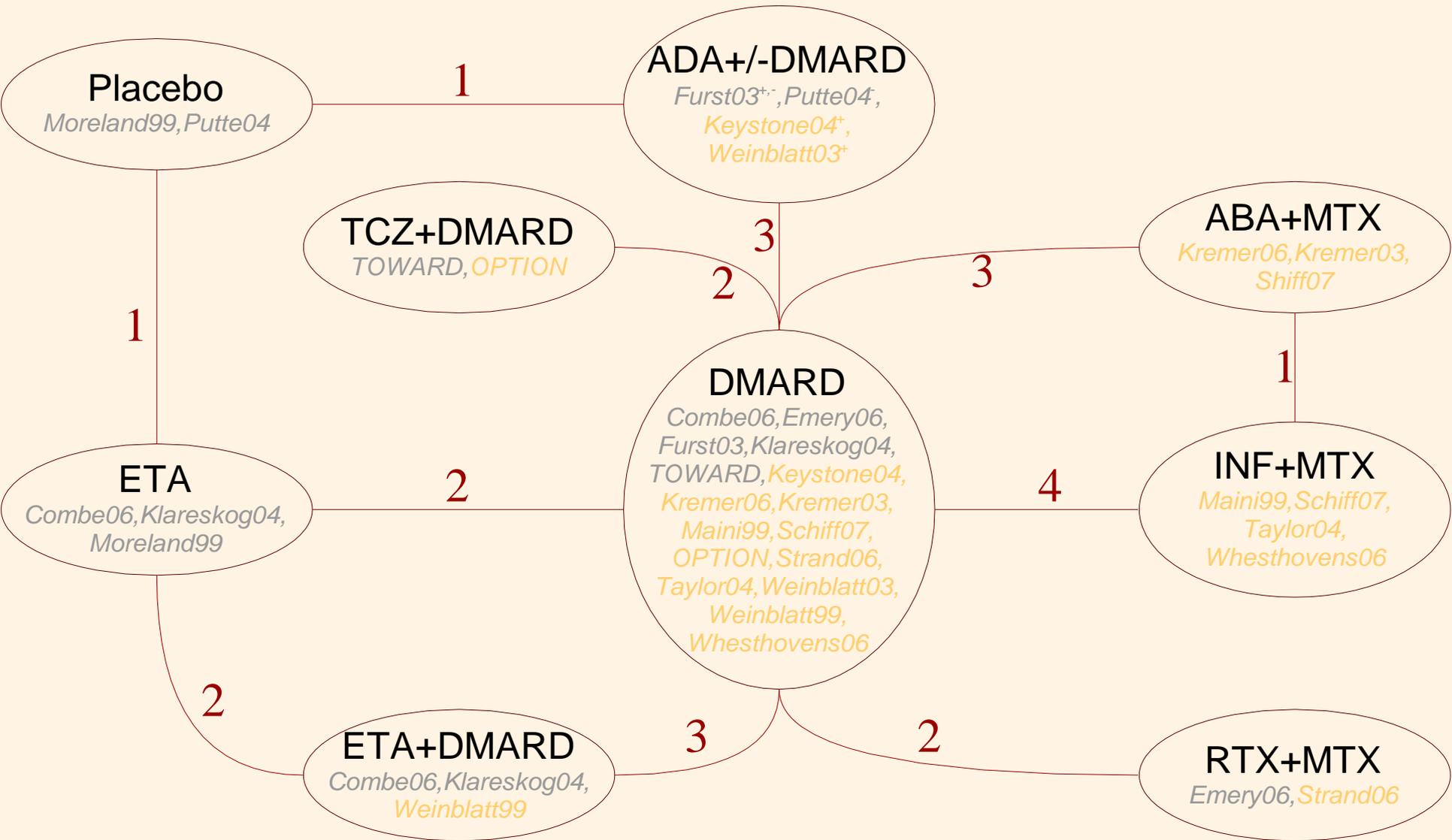
# Application : MTC des Traitements Médicamenteux de la PR chez les Patients en Échec à un DMARD Classique

*Présentation des résultats*

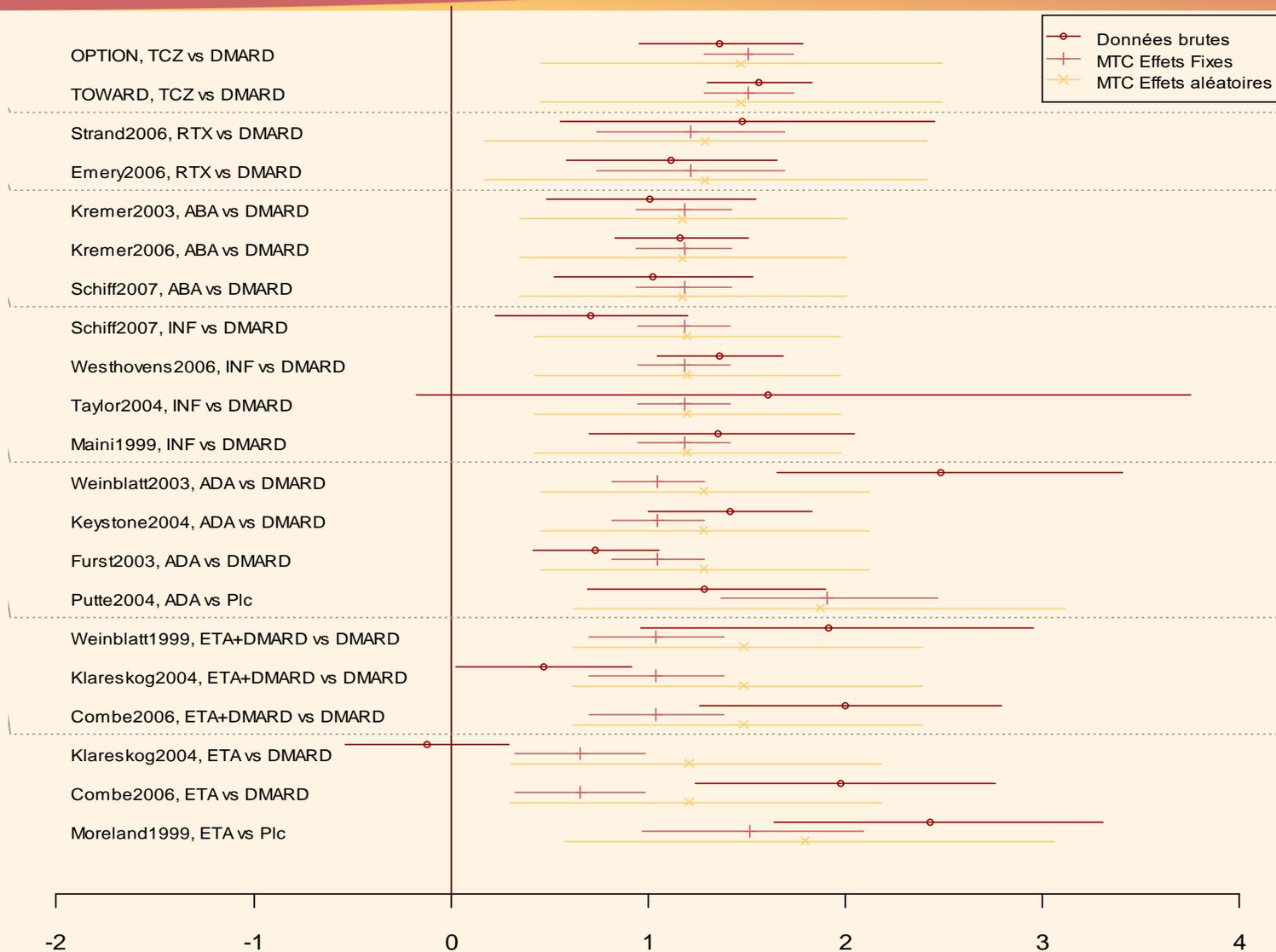
# Les Données Disponibles

- 18 essais :
  - 15 en tête à tête, 3 à trois bras,
  - 2 contre placebo, 16 contre DMARD classique.
- 9 traitements comparés :
  - Bras contrôle : Placebo, DMARD classique,
  - Anti-TNF  $\alpha$  : ETA monothérapie, ETA + DMARD classique, ADA +/- DMARD classique, INF + MTX,
  - Nouvelles biothérapies : ABA+MTX, RTX+MTX, TCZ+DMARD.
- 39 bras disponibles.

# Représentation de l'Information



# Hétérogénéité entre les Essais



Critère de jugement principal (ACR 20). Log Odds Ratio

# Les Essais Atypiques

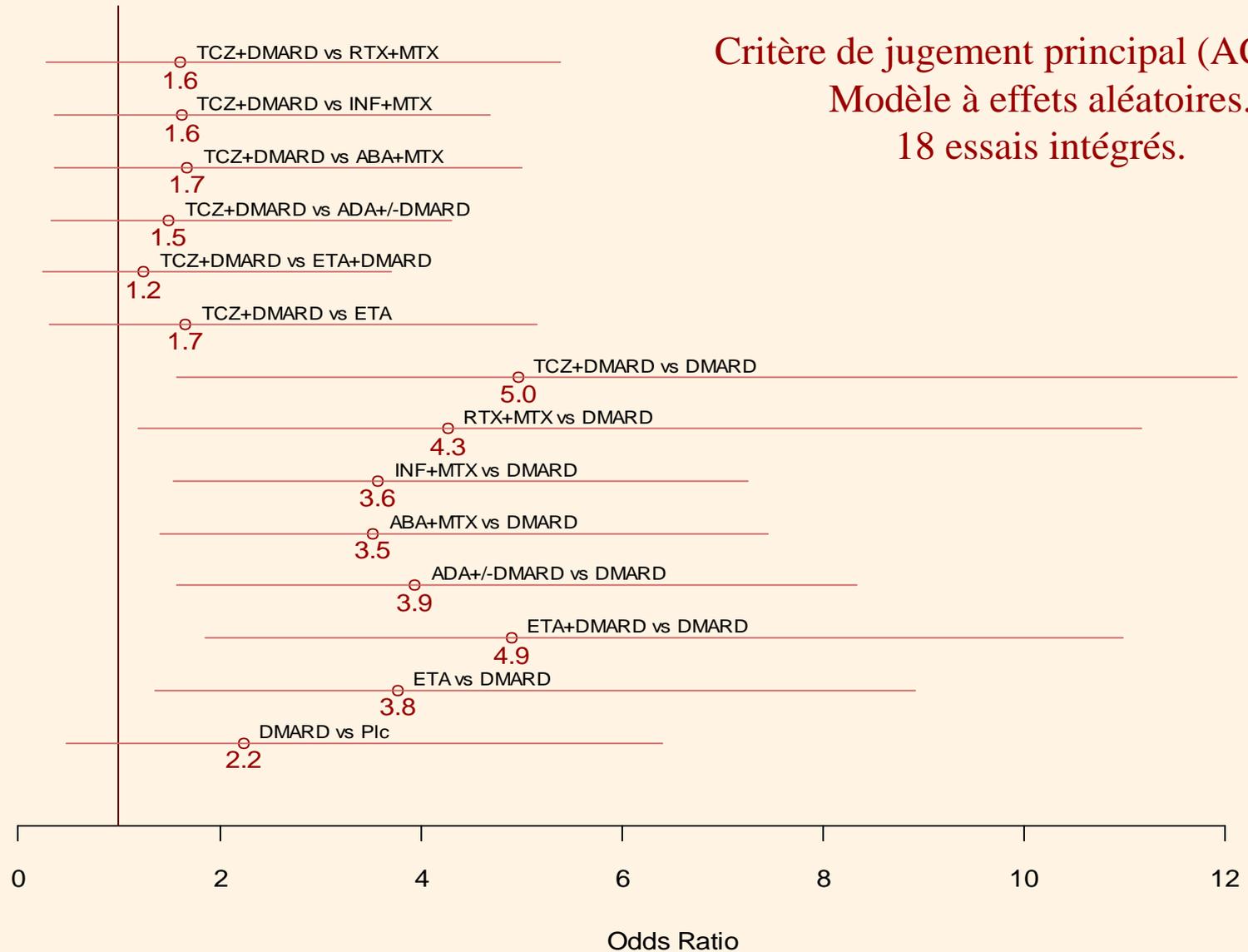
- Identifiés a priori (phase de sélection des articles) :
  - Combe2006 : spécifique à la sulfasalazine, alors que dans tous les autres essais le DMARD en échec est majoritairement le MTX.
  - Furst2003 : un essai de « safety » plus que d'« efficacy ».
- Identifiés a posteriori (collecte des données) :
  - Klareskog2004 : pas d'effet d'étanercept monothérapie, très forte efficacité du DMARD comparateur (73%, contre de 15% à 42% dans les 15 autres essais).
  - Weinblatt2003 ? L'OR d'ADA vs. DMARD y est plus élevé que dans les 2 autres essais.
- 2 MTC alternatives, la première (prévue dans le plan d'analyse initial) sans Combe et Furst, la seconde (décidée a posteriori) sans Klareskog, ont été effectuées à titre d'analyse de sensibilité.

# Prise en compte de l'hétérogénéité

- Modèle à effets aléatoires pris comme modèle de référence
  - Les effets aléatoires capturent la variabilité supplémentaire liée à des différences systématiques entre essais.
  - Dans un modèle à effets fixes, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte → intervalles de crédibilité moins étendus.
- Écart-type estimé de la distribution des effets des traitements : 0,675 (écart-type de la distribution de l'effet de TCZ par rapport à placebo : 0,831).
  - Pas d'effet de l'a priori de l'écart-type sur les estimations.

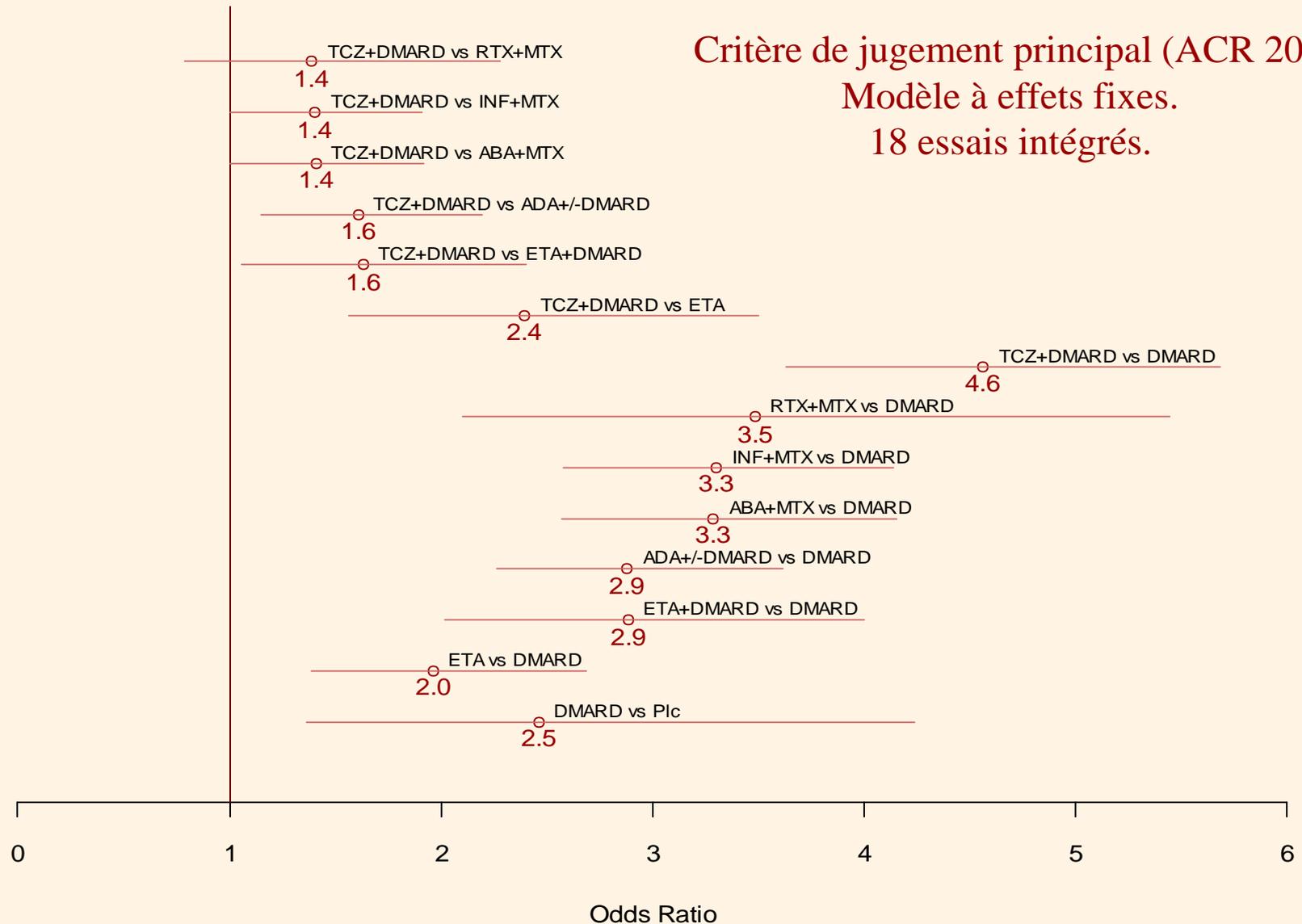
# Résultats : OR Estimés

Critère de jugement principal (ACR 20).  
Modèle à effets aléatoires.  
18 essais intégrés.



# Et si l'on Ignore l'Hétérogénéité ?

Critère de jugement principal (ACR 20).  
Modèle à effets fixes.  
18 essais intégrés.



# Effet de l'Hétérogénéité

- Le modèle à effets fixes postule que tous les essais sont homogènes et estiment le même effet du traitement.
  - DMARD apparaît supérieur à Placebo,
  - TCZ apparaît supérieur aux anti-TNF  $\alpha$  et à ABA.
- Le modèle à effets aléatoires capture la variabilité inter-essais et la traduit en incertitude sur l'effet des traitements.
  - On ne peut plus conclure sur la supériorité de DMARD par rapport à placebo, et de TCZ par rapport aux autres biothérapies.
  - L'incertitude sur l'effet des traitements est supérieure à celle présentée dans les essais cliniques individuels.

# Effet de Combe et Furst

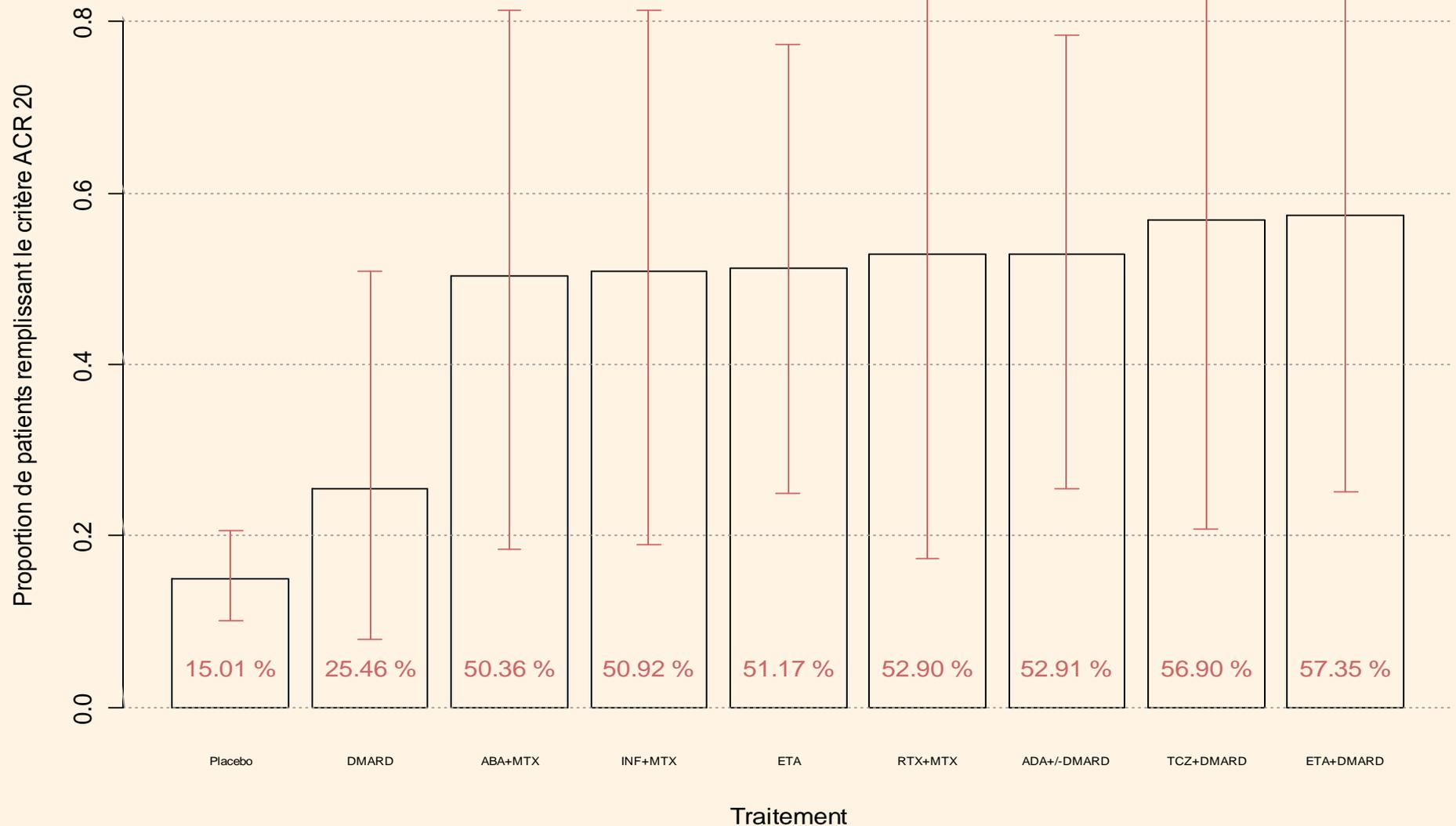
- La suppression des essais Combe et Furst :
  - Augmente l'hétérogénéité (l'écart-type de la distribution des effets passe de 0,67 à 0,69),
  - Diminue l'effet estimé d'ETA (en accordant plus de poids à Klareskog),
  - Augmente l'effet estimé d'ADA (en accordant plus de poids à Weinblatt2003),
  - N'a pas d'impact sur les conclusions générales.

# Effet de Klareskog

- La suppression de l'essai Klareskog :
  - Diminue l'hétérogénéité (l'écart-type de la distribution des effets passe de 0,67 à 0,37),
  - Augmente fortement l'effet estimé d'ETA (en supprimant le seul essai où ETA n'avait pas d'effet),
  - Diminue l'effet des estimés des DMARD classiques,
  - Modifie les conclusions générales, en amenant à considérer étanercept comme le traitement le plus efficace.

# Efficacité Absolue des Essais

Critère de jugement principal (ACR 20). Modèle à effets aléatoires. 18 essais intégrés.



# Le Bonus Bayésien : $P(H_0)$

- À partir des distributions a posteriori de l'efficacité des traitements, il est possible de calculer :
  - La probabilité de dominance d'un traitement T par rapport à tous les traitements alternatifs, c'est à dire la probabilité qu'il soit plus efficace que tous les autres :  $P(E[T] > E[A_1], \dots, E[A_8])$
  - La probabilité qu'un traitement A soit plus efficace qu'un traitement B :  $P(E[A] > E[B])$ .
- Probabilité que TCZ soit le traitement le plus efficace :
  - Hypothèse d'hétérogénéité des essais :  $p=0,2735$  (ETA+DMARD :  $p=0,2393$ ).
  - Hypothèse d'homogénéité des essais :  $p=0,8264$ .
  - Suppression de Combe et Furst :  $p=0,2747$  (ADA+/-DMARD :  $p=0,2474$ ).
  - Suppression de Klareskog :  $p=0,0393$  (ETA :  $p=0,5289$ , ETA+DMARD :  $p=0,3956$ ).