

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

Laboratoire Pfizer

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 - Web : www.rees-france.com



Objectifs et Méthodes

- Objectif : Etablir un état des lieux de l'efficacité et de la sécurité des traitements concurrents de etanercept (Enbrel®)
- Méthodes :
 - Revue systématique de la littérature
 - Modèle de mélange de comparaisons de traitement

Classification des Traitements de Fond

- Traitement de Fond = Disease Modifying AntiRheumatic Drug (DMARD)
- DMARD classiques : méthotrexate, léflunumide, sulfasalazine...
- DMARD biologiques (apparition plus récente) :
 - L'anakinra (Kineret[®], Moins efficace*. Pas d'AMM internationale.)
 - Les anti-TNF α :
 - Disponibles: infliximab (Remicade[®]) , étanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]), certolizumab pegol (Cimzia[®]).
 - En attente d'Avis CT : golimumab(Simponi[®]),
 - Les autres biothérapies:
 - Disponibles: rituximab (Mabthera[®]2006), abatacept Oencia[®](2007). tocilizumab (RoActemra[®] 2009), .

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

Positionnement d'étanercept

- Enbrel® se positionne sur trois lignes :
 - chez les patients naïfs au méthotrexate ; sur cette ligne, ses concurrents sont : Humira® (adalimumab), et Remicade® (infliximab), RoActemra® (tocilizumab), certolizumab pegol (Cimzia®), golimumab (Simponi®). tocilizumab (RoActemra®)
 - chez les patients ayant une réponse insuffisante aux traitements de fond standards ; sur cette ligne, ses concurrents sont : Humira®, Remicade®, RoActemra®, Cimzia®, Simponi®, tocilizumab (RoActemra®)
 - chez les patients en échec d'un anti-TNF α . ; sur cette ligne, ses concurrents sont : Mabthera® (Rituximab) et Orencia® (Abatacept)

Choix des Critères d'Evaluation

➤ Efficacité

- Critères cliniques : ACR 20, et 50 à 24 semaines \pm 8

➤ Tolérance

- arrêts de traitement
- effets Indésirables
- infections

Acronymes Conventionnels

- DMARD : Disease Modifying AntiRheumatic Drug
- DMARDc : DMARD classique (MTX, ...)
- MTC : Méta-analyse par Mélange de Comparaisons de Traitements
- PR : Polyarthrite Rhumatoïde
- ADA : Adalimumab
- ETA : Etanercept
- GOL : Golimumab
- INF : Infliximab
- MTX : Méthotrexate
- TCZ : Tocilizumab

METHODES

Revue Systématique de la Littérature

*État des lieux des essais publiés sur les
principaux traitements de la PR.*

Typologies des Revues Bibliographiques

Revue Systématique qualitative

1. Rédiger la question clinique en la structurant autour des critères PICOS
Population cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
2. Etablir ex ante les critères d'éligibilité et de non éligibilité des études
3. Trouver les descripteurs (CISMef, EMTREE, MESH ou autres) et Ecrire l'équation de recherche correspondante
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)

7 Extraction des données selon une grille standardisée

Tables de données probantes

Revue systématique quantitative

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

Stratégie de Recherche

■ Objectif :

- identifier l'ensemble des *essais randomisés et les études observationnelles avec comparateurs* réalisés sur des patients *souffrants de* polyarthrite rhumatoïde active en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications) »
- qui ont procédé entre 2000 et 2010 à l'évaluation de l'un des traitements suivants (utilisés seul ou en association) : adalimumab, étanercept, infliximab, golimumab, et tocilizumab.

■ Exclusion d'anakinra, Inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1 d'abatacept Inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6, du rituximab anti corps CD20, et du certolizumab pegol anti-TNF alpha :

- Rationnel à définir.

La Requête MEDLINE

(arthritis rheumatoid AND (Randomized Controlled Trial [Publication Type] OR randomized Trial)) AND (adalimumab OR etanercept OR infliximab OR golimumab OR tumor necrosis factor receptor, tocilizumab OR anti-IL-6 receptor OR)

Recherche effectuée en mai 2010.

Critères d'Éligibilité des Études

■ Critères d'inclusion :

- Essai publié dans une revue référencée medline, embase
- Patients en échec à un DMARD classique (MTX inclus)
- Modalités d'administration des traitements proches des conditions AMM.
- Présentation des critères ACR 50, infections totales et arrêt de traitement à 24 semaines \pm 8 semaines,
- Essai clinique randomisé, en aveugle (pas d'open label), ou études observationnelles avec groupe contrôle

■ Critères d'exclusion :

- Étude ne présentant pas les critères ACR,
- Patients naïfs ou en échec d'un traitement biologique
- Étude « dose effet », méta-analyses, revue de la littérature,
- Traitements utilisés dans une indication autre que la PR,
- Études non publiées en langue française ou anglaise,
- Extension d'études entraînant une modification du protocole de traitement,

Synthèse Quantitative des Données

*Meta analyses par paires, comparaisons
indirectes ajustées, meta analyse
multitraitement.*

Synthèse Quantitative des Données

- Les essais randomisés se réduisent à une confrontation de 2 traitements en tête à tête. Il est irréaliste d'imaginer que l'on puisse disposer à court terme d'essais comparant l'ensemble des traitements actifs les plus couramment utilisés simultanément
- Les méta analyse par paire permettent de synthétiser les résultats d'essais indépendants, en fournissant une estimation de l'effet du traitement en fonction du poids des différentes études,
- Ni les essais randomisés ni les meta permettent d'identifier les avantages et les inconvénients d'un nouveau traitement par rapport à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique existant
- Méthodes alternatives : les comparaisons indirectes ajustées et les Meta-analyses multitraitements encore appelées meta-analyse en réseau MAR

Les Méta-Analyses par Paire

- **Technique statistique** pour synthétiser les résultats d'essais indépendants,
- Fournit une **estimation de l'effet du traitement** en fonction du poids des différentes études,
- Validité fonction de la qualité de la recherche bibliographique.

Les Comparaisons Indirectes Ajustées

- Permettent de rapprocher quantitativement les résultats des traitements pour lesquels il n'existe pas de données directement comparatives dans les essais cliniques.
- Prennent en compte l'effet différentiel entre les traitements estimés par rapport à un traitement de référence commun aux différents essais sélectionnés
- On peut alors calculer l'effet relatif du traitement A par rapport au traitement B avec son intervalle de confiance à 95%

Illustration

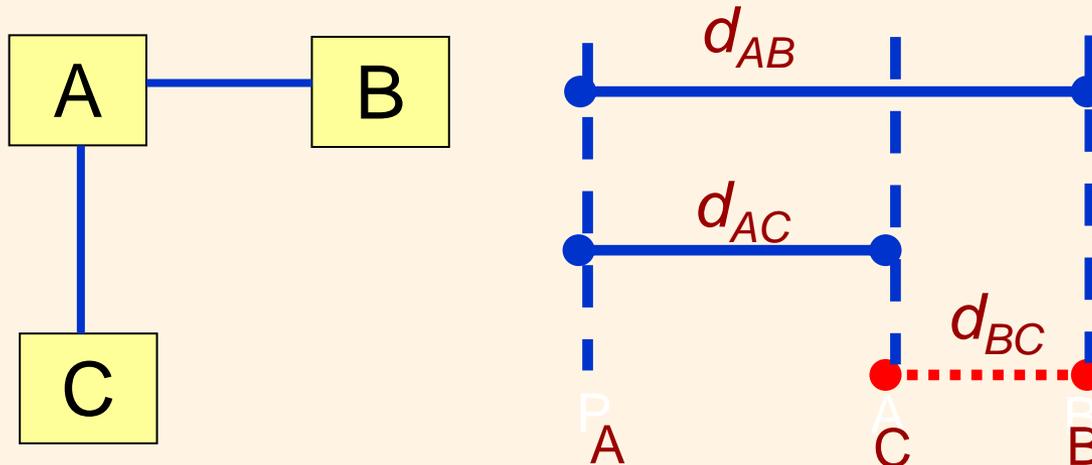
On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot A par ex : B relativement à A , C relativement à A (le comparateur de référence est indicé en premier)

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

$$OR[CB] = OR[AB] / OR[AC]$$

$$\text{Log } OR[CB] = \text{LOR } [AB] - \text{LOR } [AC]$$

$$d_{CB} = d_{AB} - d_{AC}$$



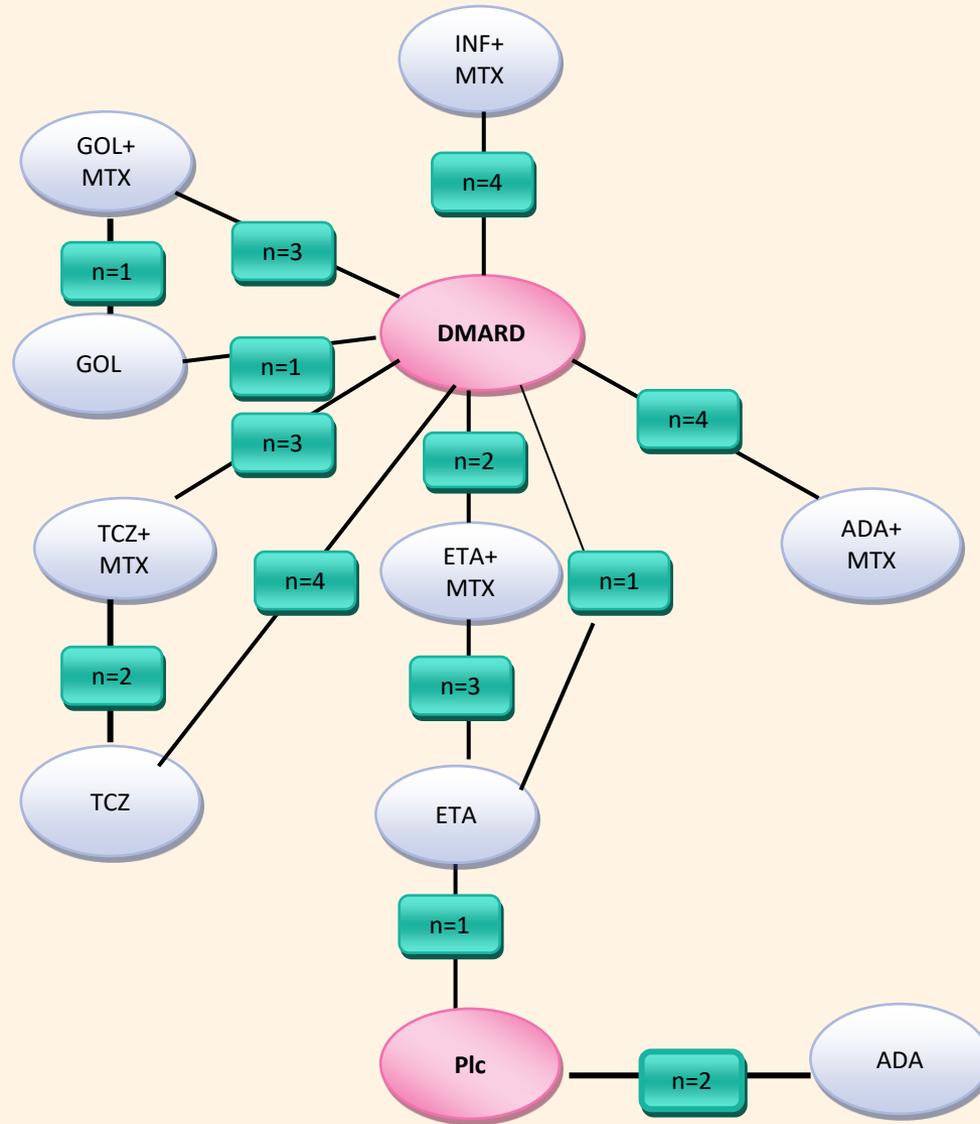
Les Meta-Analyses Multitraitements [MAMs]

- Les méta-analyses multitraitements (*MAM's en anglais Mixed Treatment Comparisons MCT*), permettent d'estimer l'efficacité relative des traitements par rapport à un comparateur commun lorsque leur nombre est supérieur à deux.
- Incorpore simultanément comparaisons directes et indirectes
- Hypothèse sous-jacente : les estimations indirectes et directes sont **cohérentes** (l'effet d'un traitement est le même quelle que soit la méthode d'estimation).
- La littérature scientifique admet le bien fondé de l'outil (Song 2003, Cadwell 2005, Cochrane 2009)
† Lu G et al. Stat Med. 2004 Oct 30;23(20):3105-24.

Construction du Réseau de Preuves

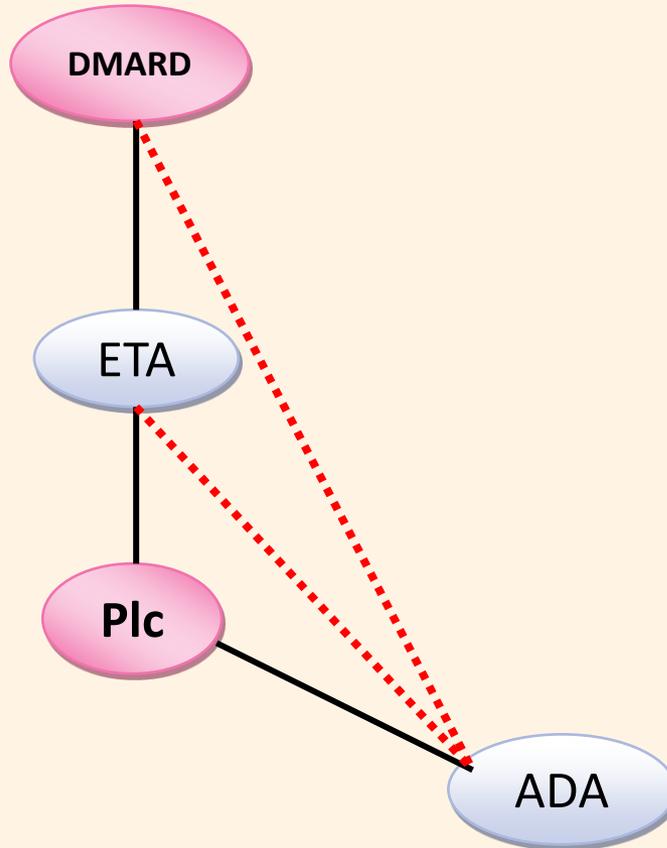
La mise en œuvre du modèle suppose de réunir l'ensemble des preuves disponibles dans le cadre d'un réseau d'essais chaînés sans aucune discontinuité

Réseau de Preuves Proposé

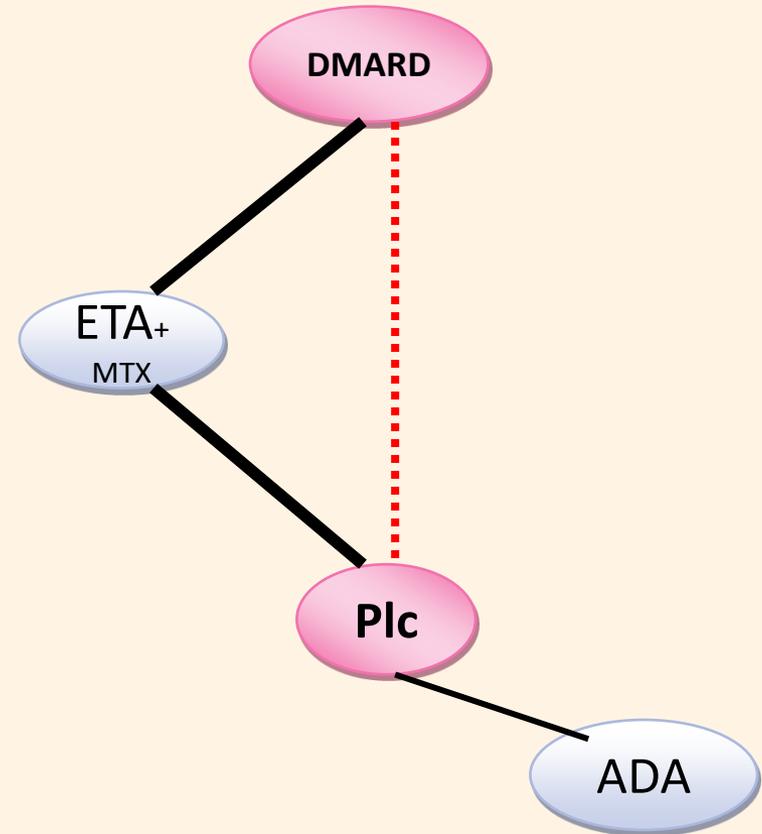


Incorporation des Preuves Directes Et Indirectes

Réseau En Etoile



Réseau En Escalier



— Evaluation directe

⋯ Evaluation indirecte

Modèles d'Effets

- Les MAM's peuvent être spécifiées de 2 façons différentes :
 - Modèle à effets fixes :
 - Chaque étude estime le même effet sous-jacent : la variabilité observée entre les effets estimés sur chaque étude ne provient que de la précision avec laquelle les effets sont mesurés
 - Modèle à effets aléatoires :
 - Prennent en compte la variabilité inter études (design, caractéristiques des patients...)

Choix Méthodologiques

- Modèle de méta-analyse multitraitements (MAMs) à effets aléatoires, estimé par Monte carlo par chaîne de Markov (MCCM) avec a priori non-informatifs.
 - Effets du traitement spécifiques à l'essai (hétérogénéité) mais provenant d'une même population (distribution normale).
 - Hétérogénéité constante pour tous les effets (σ^2 unique).
- Corrélations dans les essais à 3 bras prises en compte :
$$\begin{pmatrix} \delta_{jbk_1} \\ \delta_{jbk_2} \end{pmatrix} \sim \text{Norm} \left(\begin{pmatrix} d_{bk_1} \\ d_{bk_2} \end{pmatrix}, \sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & 1/2 \\ 1/2 & 1 \end{pmatrix} \right)$$

Outils Statistiques Bayésiens

- Soient δ le(s) paramètre(s) à estimer et X les données observables disponibles. On définit :
 - $P(\delta)$ = opinion a priori sur δ .
 - $P(X|\delta)$ = vraisemblance (probabilité d'observer X pour une distribution donnée de δ).
- Théorème de Bayes : $P(\delta|X) = \propto P(\delta) P(X|\delta)$
 - La probabilité a posteriori de δ est proportionnelle au produit de sa probabilité a priori par la vraisemblance.
- On peut estimer $P(\delta|X)$ par certains algorithmes de calcul (\rightarrow BUGS).

Le Modèle à Effet Fixe

- K traitements évalués dans i essais..
- Effets estimés : l'efficacité relative LORs d_{bk} .
- Mesuré relativement à un traitement pivot : le txt 1
- Nombre de succès r :
 - $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$
- Pour chaque essai i comparant le traitement k au comparateur de l'essai b : $\text{logit}(p_{ik}) =$
 - μ_{ib} si $k = b$
 - $\mu_{ib} + d_{bk} = \mu_i + d_k - d_b$ si k après b
- On estime $(K-1)$ paramètres d_{bk} (le d_{bb} du comparateur =0)
- L'efficacité relative du txt k (d_{bk}) n'est pas indicé par essai i , elle est indicé par traitement. On la postule égale pour tous les essais

Exemple : Estimation de δ par BUGS

■ BUGS : Bayesian Inference Using Gibbs Sampling

- Estimation Bayésienne de n'importe quel modèle si l'on précise la fonction de vraisemblance et la distribution a priori des paramètres.

- Ici :

	nE	nD	rE	rD
COMBE ₀₆	101	50	74	14
TEMPO	231	228	187	167

Pour toutes les études i (de 1 à 2), on a :

```
model
```

```
{  
  for(i in 1:2){  
    rD[i] ~ dbin(pD[i],nD[i])  
    rE[i] ~ dbin(pE[i],nE[i])  
    logit(pA[i]) <- mu[i]  
    logit(pE[i]) <- mu[i]+delta  
    mu[i] ~ dnorm(0.0,1.0E-5)  
  }  
  delta ~ dnorm(0.0,1.0E-5)  
}
```

Spécification de la fonction de Vraisemblance pour DMARD (D) et ETA (E)

Modèle logistique

Distribution a priori pour les paramètres

$\delta_{DE} = 1.511$

Hétérogénéité des Essais

- Postuler un effet δ identique dans tous les essais induit des biais si certains essais diffèrent (critères d'inclusion, processus de soin...).
- 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*.

Modèle à Effets Aléatoires

- Il reprend le modèle précédent (effets fixes) :
 - $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$.
 - $\text{logit}(p_{iD}) = \mu_i$ (DMARD classique)
 - $\text{logit}(p_{iT}) = \mu_i + \delta_i$
- δ_i est maintenant indicé : on admet que l'effet du traitement puisse être différent entre les essais.
- L'effet spécifique a un essai est supposé être «transposable» à tous les essais et l'ensemble des effets ont une distribution commune : $\delta_i \sim \text{Norm}(d, \sigma^2)$.
 - d est l'effet du traitement dans la population,
 - σ^2 la variance de cet effet entre les essais cliniques. Plus σ est élevé, plus l'hétérogénéité entre les études est grande.

Traduction BUGS

```
model
{
for(i in 1:2){
  rD[i] ~ dbin(pD[i],nD[i])
  rE[i] ~ dbin(pE[i],nE[i])
  logit(pA[i]) <- alpha[i]
  logit(pE[i]) <- alpha[i]+delta[i]
  alpha[i] ~ dnorm(0.0,1.0E-5)
  delta[i] ~ dnorm(B,prec)
}
sigma ~ dunif(0,2)
prec <- 1/(sigma*sigma)
}
```

δ est maintenant indicé...

...et suit une loi normale.

Le paramètre d'hétérogénéité est également caractérisé par une distribution a priori (ici, uniforme).

En langage BUGS, les distributions sont définies par leur précision et non par leur variance.

Indices Thérapeutiques Estimés

- **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 LORs $[d_k]$ 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 $[,]$.

Modèle hiérarchique bayésien synthétisant les preuves des études randomisées et non randomisées

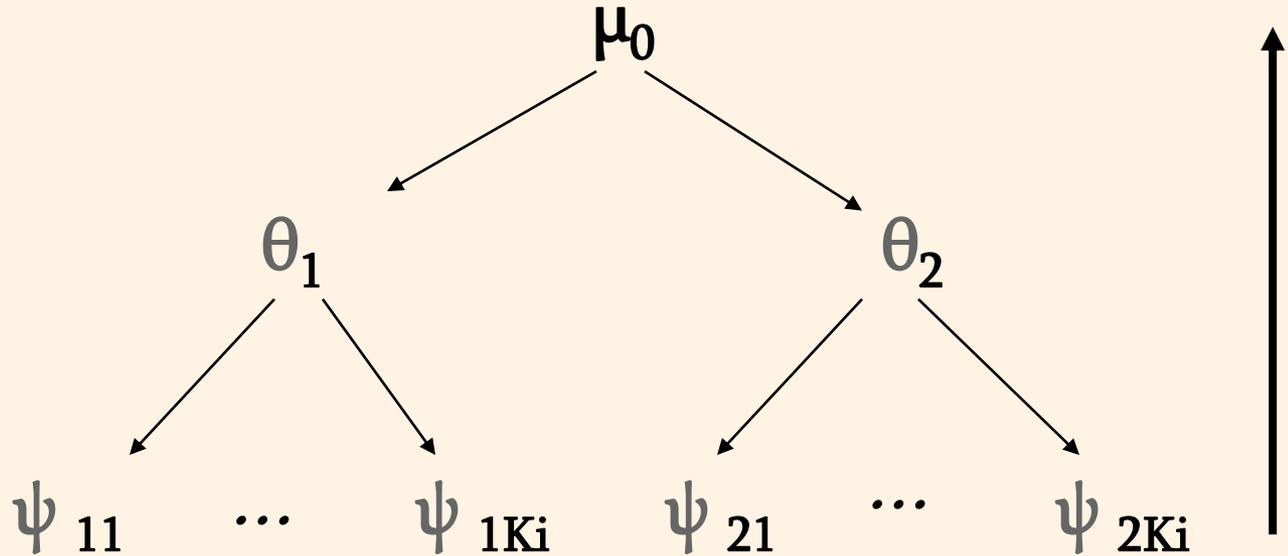
- ⑩ Etendre le modèle hiérarchique bayésien classique à celui plus généralisé qui combine les études randomisées et non randomisées
- ⑩ Permettre d'exploiter le maximum d'information sur les essais cliniques
- ⑩ Application sur la méta-analyse par paire

Illustration d'un Modèle Multi-Niveau

Effet global

Effet de type
d'étude

Effet d'étude



1: Etudes randomisées

2: Etudes non randomisées

Script WinBUGS

$$\begin{cases} r_{Cij} \sim \text{Binomial}(p_{Cij}, n_{Cij}) \\ r_{Tij} \sim \text{Binomial}(p_{Tij}, n_{Tij}) \end{cases}$$

1^{ère} niveau :

$$\begin{cases} \log \text{odds}(p_{Cij}) = \gamma_{ij} \\ \log \text{odds}(p_{Tij}) = \gamma_{ij} + \psi_{ij} \end{cases}$$

2^{ème} niveau :

ajustement de biais

$$\psi_{ij} \sim \text{Normal}\left(\theta_i + \sum_{m=1}^M \alpha_m (x_{mTij} - x_{mCij}), \delta_i^2\right)$$

3^{ème} niveau :

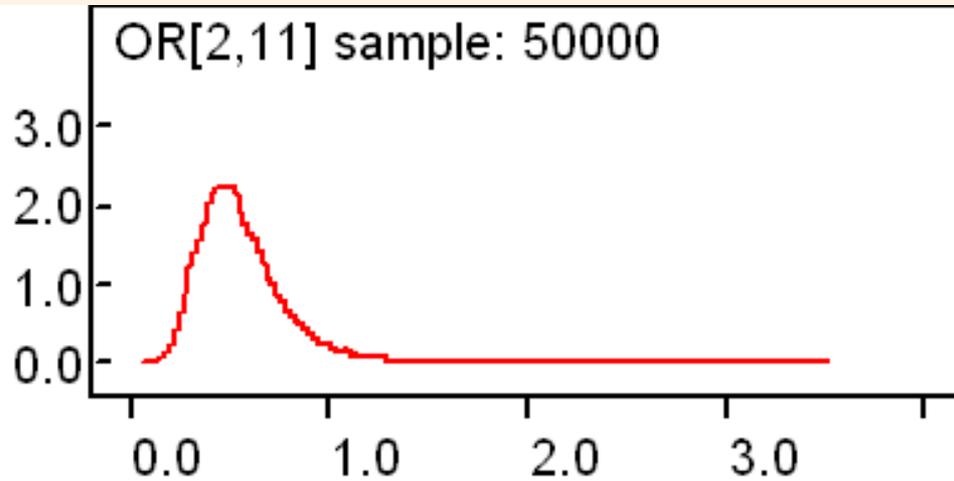
$$\theta_i \sim \text{Normal}(\mu, \tau^2)$$

Avec $i=1$ or 2 pour les types d'études; $j=1 \dots k_i$ études ;

$m=1, \dots, M$: facteurs de confusion

$\alpha_m(\mathbf{x}_{mTij} - \mathbf{x}_{mCij})$: proportion aux différences relatives entre les bras d'une étude
($x = 0$ ou 1)

Exemple de Distribution a Posteriori OR

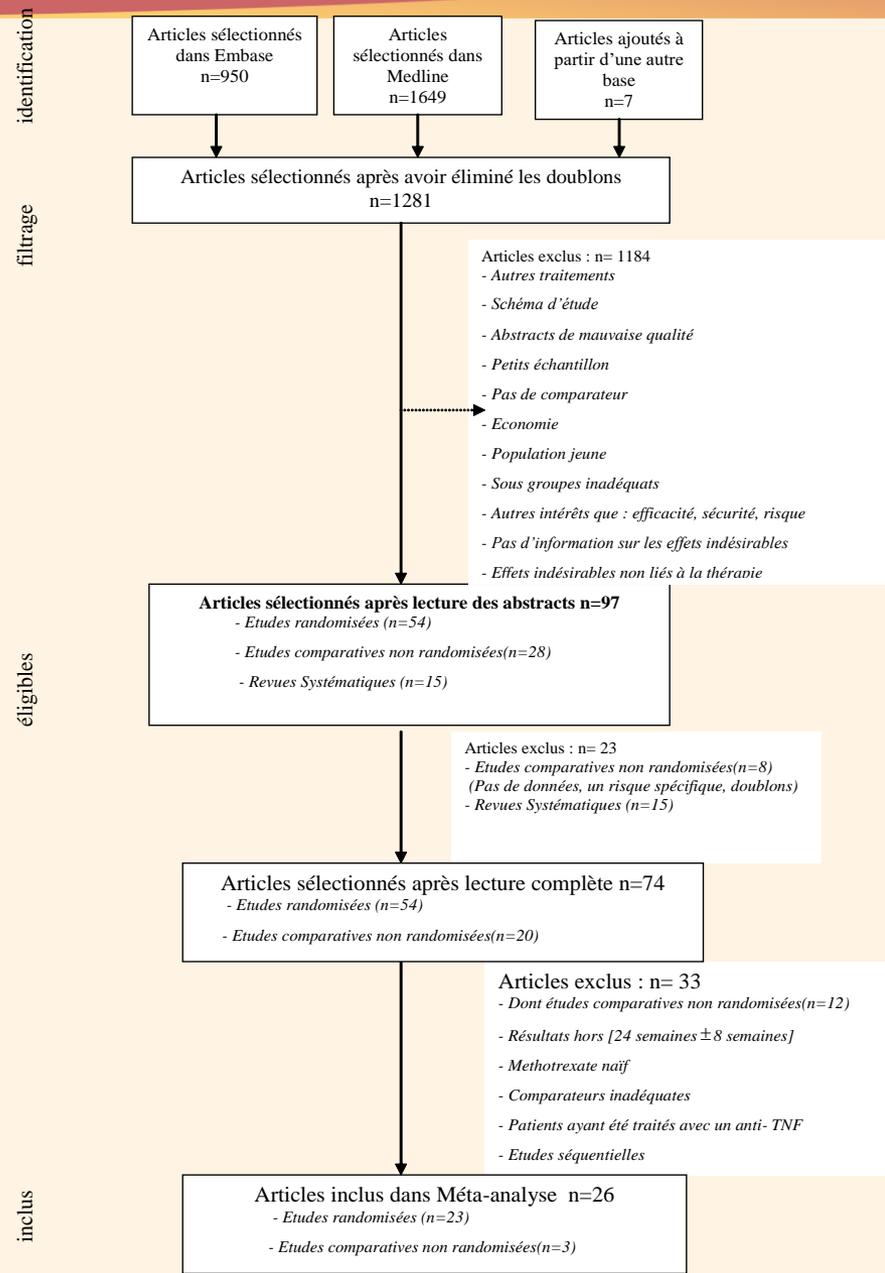


OR[2,11]:

- Suit une loi de Poisson
- La moyenne est biaisée par les valeurs extrêmes → Médiane

RESULTATS

Diagramme de Flux de Sélection des Essais



Population

Etudes	Effectifs
Combe 06	254
Klareskog 04 (TEMPO)	682
Weinblatt 99	89
Furst 03 (STAR)	636
Keystone 04 (DE019)	407
Kim 07	128
Weinblatt 03 (ARMADA)	129
Maini 99 (ATTRACT)	174
Schiff 08 (ATTEST)	275
Westhoven 06 (START)	723
Zhang 06	173
Kay 08	70
Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
Kremer 10	386
Genovese 08 (TOWARD)	1216
Maini 06 (CHARISMA)	151
Smolen 08 (OPTION)	409
Moreland 99	158
Van Riel 06 (ADORE)	307
Miyasaka 08 (CHANGE)	178
Van de Putte 04	223
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
Nishimoto 2008 (SATORI)	127
Dixon 2007	10829
Listing 2005	1459
Zink 2005	825
TOTAL	20536

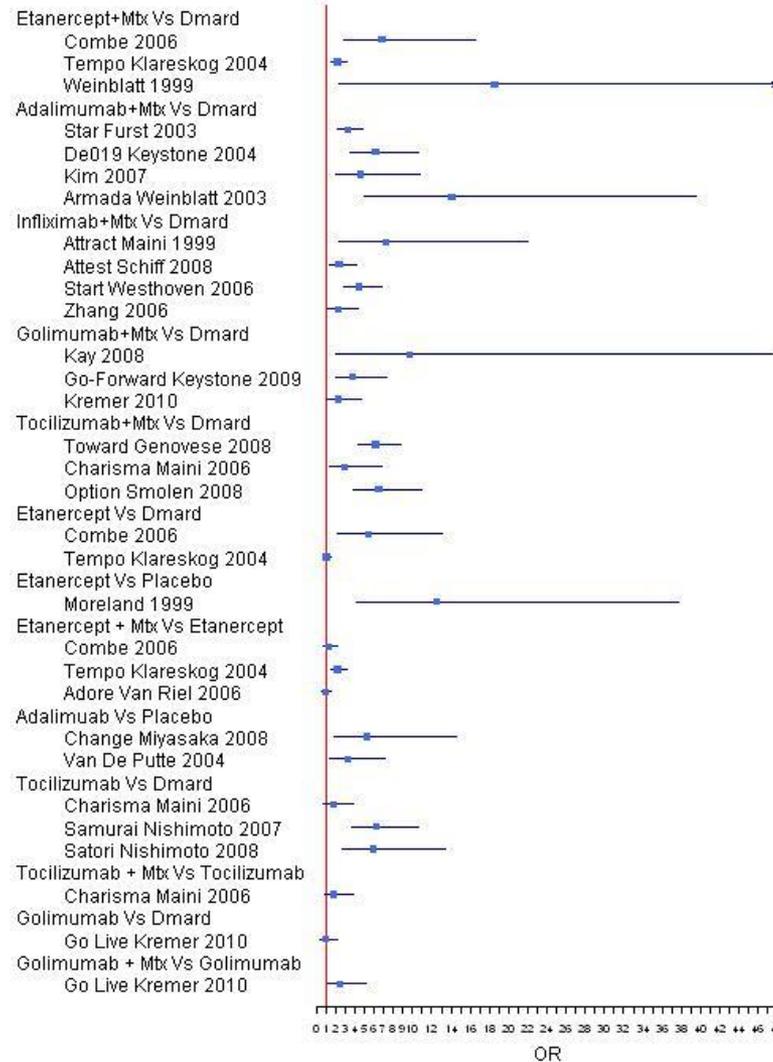
- 23 Essais randomisés
- 3 Etudes observationnelles
- 11 traitements
- 20536 patients

Critères d'Efficacité Bruts

Auteur, date, étude	Bras	Effectif	Date	ACR 20		ACR 50		ACR 70	
				n	%	n	%	n	%
Combe 2006	Placebo + Sul	50		14	28	7	14	1	2
	ETA _{25mg} + Sul	101	24s	75	74	53	52	25	25
Klareskog et Van der Heije 2004 et 2006 TEMPO	Placebo + MTX	228		167	73	91	40	41	18
	ETA _{25mg} + MTX	231	24s	187	81	136	59	85	37
Weinblatt 1999	Placebo + MTX	30		8	27	1	3	0	0
	ETA _{25mg} + MTX	59	24s	42	71	23	39	9	15
Furst 2003 STAR	Placebo + MTX	318		111	34,9	36	11,3	11	3,5
	ADA _{40mg} + MTX	318	24s	168	52,8	92	28,9	47	14,8
Keystone 2004 DE019	Placebo + MTX	200		59	29,5	19	9,5	5	2,5
	ADA _{40mg} + MTX	207	24s	131	63,3	81	39,1	43	20,8
Kim 2007	Placebo + MTX	63		23	36,5	9	14,3	5	7,9
	ADA _{40mg} + MTX	65	24s	40	61,5	28	43,1	14	21,5
Weinblatt 2003 ARMADA	Placebo + MTX	62		9	14,5	5	8,1	3	4,8
	ADA _{40mg} + MTX	67	24s	45	67,2	37	55,2	18	26,9
Maini 1999 ATTRACT	Placebo + MTX	88		18	20	4	5	0	0
	INF _{3mg} + MTX	86	30s	43	50	22	27	7	8
Schiff 2008 ATTEST	Placebo + MTX	110		46	41,8	22	20	10	9,1
	INF _{3mg} + MTX	165	28s	98	59,4	61	37	40	24,2
Westhoven 2006 START	Placebo + MTX	363		87	25,5	33	9,7	16	4,7
	INF _{3mg} + MTX	360	22s	199	58	110	32,1	48	14
Zhang 2006	Placebo + MTX	86		42	48,8	22	25,6	12	14
	INF _{3mg} + MTX	87	18s	66	75,9	38	43,7	20	23
Kay 2008	Placebo + MTX	35		13	37,1	2	5,7	0	0
	GOL _{50mg} + MTX	35	16s	21	60	13	37,1	3	8,6
Keystone 2009 GO FORWARD	Placebo + MTX	133		37	27,8	18	13,5	7	5,3
	GOL _{50mg} + MTX	89	24s	53	59,6	33	37,1	18	20,2
Kremer 2010	Placebo + MTX	129		32	24,8	12	9,3	4	3,1
	GOL _{2mg/kg} + MTX	129	24s	48	37,2	24	18,6	8	6,2
Genovese 2008 TOWARD	Placebo + MTX	413		101	24,5	37	9	12	2,9
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	803	24s	488	60,8	302	37,6	165	20,5
Maini 2006 CHARISMA	Placebo + MTX	49		20	41	14	29	8	16
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	50	16s	37	74	27	53	19	37
Smolen 2008 OPTION	Placebo + MTX	204		54	26	22	11	4	2
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	205	24s	120	59	90	44	45	22
Keystone 2008 RAPID 1	Placebo + MTX	199		27	13,6	15	7,6	6	3
	CZP _{200mg} + MTX	393	24s	231	58,8	146	37,1	84	21,4
Smolen 2009 RAPID 2	Placebo + MTX	127		11	8,7	4	3,1	1	0,8
	CZP _{200mg} + MTX	246	24s	141	57,3	80	32,5	39	15,9

Les Essais Atypiques : Identification Visuelle

ACR 50 : Odds ratio bruts par essai



Commentaires

- Identifiés à l'examen des forest plots :
 - Klareskog2004 : pas d'effet d'étalement en monothérapie, très forte efficacité du DMARD comparateur en association (73%, contre de 15% à 49% dans les 22 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) avec TEMPO et ARMADA, la seconde sans TEMPO ET ARMADA, ont été effectuées .

Vérification Statistique

Traitement	ACR50 avec TEMPO et ARMADA			
	OR poolé	Q de Cochran	p-Value	I ² de Higgins
ETA+MTX	2,7	8,88	0,01	77,5
ADA+MTX	4,57	8,42	0,04	64,4
INF+MTX	3,37	6,41	0,095	53,2
GOL+MTX	3,32	3,03	0,21	34
TCZ+MTX	5,72	2,82	0,25	29
ETA (vs DMARD)	1,29	9,87	<0,01	89,9
ETA+MTX (vs ETA)	1,47	8,21	0,02	75,7
ADA (vs Plc)	3,86	0,34	0,58	0
TCZ (vs DMARD)	8,15	24,27	<0,001	91,8

Elimination de TEMPO et ARMADA

Traitement	ACR50 avec TEMPO et ARMADA				ACR50 sans TEMPO et ARMADA			
	OR poolé	Q de Cochrane	p-Value	I ² de Higgins	OR poolé	Q de Cochrane	p-Value	I ² de Higgins
ETA+MTX	2,7	8,88	0,01	77,5	7,94	0,77	0,40	0,0
ADA+MTX	4,57	8,42	0,04	64,4	4,13	3,46	0,18	42,2
INF+MTX	3,37	6,41	0,095	53,2	3,37	6,41	0,10	53,2
GOL+MTX	3,32	3,03	0,21	34,0	3,32	3,03	0,21	34,0
TCZ+MTX	5,72	2,82	0,25	29,0	5,72	2,82	0,25	29
ETA (vs DMARD)	1,29	9,87	<0,01	89,9	nr	nr	nr	nr
ETA+MTX (vs ETA)	1,47	8,21	0,02	75,7	1,05	0,72	0,41	0,0
ADA (vs Plc)	3,86	0,34	0,58	0,0	3,86	0,34	0,58	0,0
TCZ (vs DMARD)	8,15	24,27	<0,001	91,8	8,15	24,27	<0,001	91,8

Diminution de l'Hétérogénéité

- 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 estimé des DMARD classiques,
 - Modifie le classement en faveur d'ETA sur tous les indices thérapeutiques mais de façon non significative, l'efficacité d'étaNERCEPT est comparable à celle des autres traitements.

Prise en Compte de l'Hétérogénéité Résiduelle

- 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.
 - Pas d'effet de l'a priori de l'écart-type sur les estimations.

EA:Indices Thérapeutiques Estimés(1/2)

Critère	ACR 50 EA (T et A)	ACR 50 EA (ss T et A)
Odds Ratio		
Adalimumab + MTX vs DMARD	5.965 (2.929 - 11.18)	4.482 (2.678 - 7.258)
Infliximab + MTX vs DMARD	3.697 (1.835 - 6.829)	3.508 (2.196 - 5.353)
Golimumab + MTX vs DMARD	4.176 (1.688 - 9.098)	3.802 (1.948 - 6.908)
Tocilizumab + MTX vs DMARD	6.245 (2.837 - 11.85)	6.188 (3.715 - 9.62)
Placebo vs DMARD	0.2882 (0.02982 - 1.157)	0.7659 (0.1037 - 2.699)
Adalimumab vs DMARD	1.417 (0.09622 - 6.763)	3.38 (0.3592 - 13.33)
Golimumab vs DMARD	1.514 (0.3271 - 4.48)	1.388 (0.4524 - 3.233)
Tocilizumab vs DMARD	4.715 (2.061 - 9.254)	4.784 (2.676 - 7.717)
Etanercept vs DMARD	2.887 (1.173 - 6.502)	8.803 (3.078 - 20.98)
Etanercept + MTX vs DMARD	4.344 (1.883 - 9.523)	9.666 (3.649 - 22.8)
Probabilité de succès :		
DMARD	0.1312 (0.114 - 0.1486)	0.1204 (0.1037 - 0.1374)
Adalimumab + Metrotrexate	0.4602 (0.306 - 0.6208)	0.3739 (0.2663 - 0.4961)
Infliximab + Metrotrexate	0.3486 (0.2149 - 0.5007)	0.3203 (0.2297 - 0.4183)
Golimumab + Metrotrexate	0.3695 (0.2043 - 0.5679)	0.3335 (0.2148 - 0.4758)
Tocilizumab + Metrotrexate	0.4698 (0.2962 - 0.6379)	0.4518 (0.3336 - 0.5663)
Placebo	0.03902 (0.004503 - 0.1452)	0.08694 (0.0143 - 0.2604)
Adalimumab	0.1423 (0.01432 - 0.4992)	0.2611 (0.04806 - 0.6372)
Golimumab	0.1723 (0.04669 - 0.3968)	0.1534 (0.05876 - 0.3022)
Tocilizumab	0.4014 (0.2342 - 0.5783)	0.3887 (0.2673 - 0.51)
Etanercept	0.2898 (0.1513 - 0.4855)	0.5146 (0.3064 - 0.7273)
Etanercept + Metrotrexate	0.3784 (0.2244 - 0.5794)	0.5389 (0.3448 - 0.7421)
DIC	331.443	293.876
Déviance résiduelle	1.027	1.055

EA :Indices Thérapeutiques Estimés (2/2)

Critère	ACR 50 EA (T et A)	ACR 50 EA (ss T et A)
Prob. Meilleur TTX :		
DMARD	0,00%	0,00%
Adalimumab + Metrotrexate	30,28%	2,15%
Infliximab + Metrotrexate	2,73%	0,20%
Golimumab + Metrotrexate	8,03%	1,23%
Tocilizumab + Metrotrexate	37,04%	16,33%
Placebo	0,00%	0,00%
Adalimumab	1,83%	2,87%
Golimumab	0,36%	0,03%
Tocilizumab	10,64%	3,08%
Etanercept	0,80%	26,42%
Etanercept + Metrotrexate	8,28%	47,69%
Prob. ETA+MTX sup. autres TTX :		
DMARD	99,96%	100,00%
Adalimumab + Metrotrexate	23,60%	91,17%
Infliximab + Metrotrexate	58,68%	97,03%
Golimumab + Metrotrexate	52,06%	94,60%
Tocilizumab + Metrotrexate	22,24%	75,89%
Placebo	99,95%	99,96%
Adalimumab	94,51%	95,50%
Golimumab	94,30%	99,79%
Tocilizumab	40,99%	88,73%
Etanercept	89,34%	64,26%
Prob. ETA sup. autres TTX :		
DMARD	98,99%	99,99%
Adalimumab + Metrotrexate	7,80%	86,61%
Infliximab + Metrotrexate	27,99%	94,44%
Golimumab + Metrotrexate	24,85%	91,54%
Tocilizumab + Metrotrexate	7,84%	68,60%
Placebo	99,89%	99,98%
Adalimumab	90,10%	95,10%
Golimumab	84,21%	99,59%
Tocilizumab	17,52%	83,46%
Etanercept + Metrotrexate	99,96%	35,74%

Critères de Tolérance Bruts

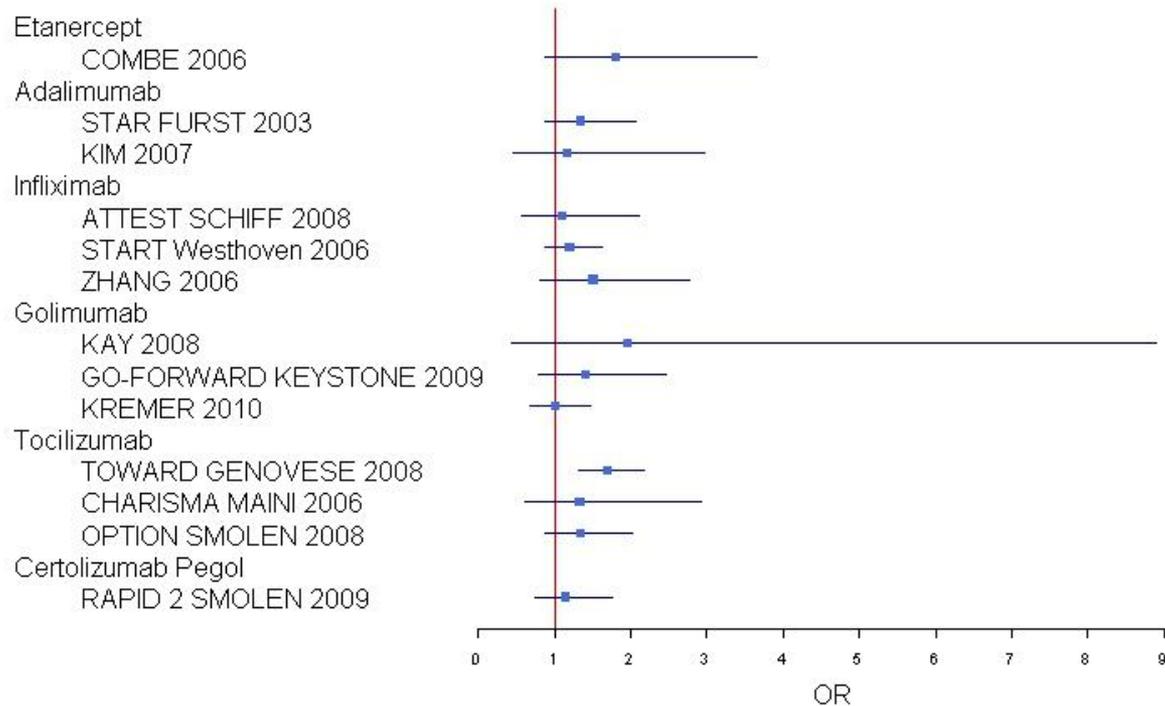
Auteur, date, étude	Bras	Effectif	Durée	Effets indésirables (AEs)			
				AEs		Infections	
				Total	Sévères	Total	Sévères
Combe 2006	Placebo+ Sul	50	24s	29	1	13	nr
	ETA _{25mg} + Sul	101		72	5	31	
Weinblatt 1999	Placebo + MTX	30	24s	nr	nr	19	nr
	ETA _{25mg} + MTX	59				30	
Furst 2003 STAR	Placebo + MTX	318	24s	263	71	157	6
	ADA _{40mg} + MTX	318		275	55	166	4
Kim 2007	Placebo + MTX	63	24s	52	6	22	nr
	ADA _{40mg} + MTX	65		55	7	24	
Maini 1999 ATTRACT	Placebo + MTX	88	30s	nr	14	34	5
	INF _{3mg} + MTX	86			8	47	1
Schiff 2008 ATTEST	Placebo + MTX	110	28s	92	13	57	3
	INF _{3mg} + MTX	165		140	19	86	7
Westhoven 2006 START	Placebo + MTX	363	22s	239	27	nr	6
	INF _{3mg} + MTX	360		251	28		6
Zhang 2006	Placebo + MTX	86	18s	48	3	nr	nr
	INF _{3mg} + MTX	87		57	1		
Kay 2008	Placebo + MTX	35	20s	29/34	2/34	13/34	1/34
	GOL _{50mg/4s} + MTX	35		34/37	4/37	12/37	1/37
Keystone 2009 GO FORWARD	Placebo + MTX	133	16s	81	3	32	1
	GOL _{50mg/4s} + MTX	89		61	5	25	2
Kremer 2010	Placebo + MTX	129	16s	87/129	2/129	43/129	1/129
	GOL _{2mg/kg} + MTX	129		87/128	3/128	39/128	2/128
Genovese 2008	Placebo + MTX	413	24s	253	18	131	8
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	803		584	54	300	22
Maini 2006	Placebo + MTX	49	16s	23	2	nr	0
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	50		27	7		3
Smolen 2008 OPTION	Placebo + MTX	204	16s	129	12	56	2
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	205		143	13	66	6
Smolen 2009 RAPID 2	Placebo + MTX	127	24s	67	5	26	0
	CZP _{200mg} + MTX	246		138	17	69	8

Motifs des Arrêts de Traitements

Auteur, date, étude	Bras	Effectif	Durée	Arrêts de traitement			
				Total	AEs	Efficacité	Autres
Combe 2006	Placebo + Sul	50	24s	nr	3	12	nr
	ETA _{25mg} + Sul	101					
Weinblatt 1999	Placebo + MTX	30	24s	6	1	4	1
	ETA _{25mg} + MTX	59					
Furst 2003 STAR	Placebo + MTX	318	24s	30	8	14	8
	ADA _{40mg} + MTX	318					
Kim 2007	Placebo + MTX	63	24s	23	4	19	0
	ADA _{40mg} + MTX	65					
Weinblatt 2003 ARMADA	Placebo + MTX	62	24s	nr	2	35	nr
	ADA _{40mg} + MTX	67					
Maini 1999 ATTRACT	Placebo + MTX	88	30s	35	nr	nr	nr
	INF _{3mg} + MTX	86					
Schiff 2008 ATTEST	Placebo + MTX	110	28s	3	1	1	1
	INF _{3mg} + MTX	165					
Westhoven 2006 START	Placebo + MTX	363	22s	23	8	nr	nr
	INF _{3mg} + MTX	360					
Zhang 2006	Placebo + MTX	86	18s	15	4	nr	nr
	INF _{3mg} + MTX	87					
Kay 2008	Placebo + MTX	35	16s	6	3	3	0
	GOL _{50mg/4s} + MTX	35					
Keystone 2009 GO FORWARD	Placebo + MTX	133	14s	6	4	0	2
	GOL _{50mg/4s} + MTX	89					
Genovese 2008 TOWARD	Placebo + MTX	413	24s	43	8	nr	nr
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	803					
Maini 2006 CHARISMA	Placebo + MTX	49	16s	9	4	6	2
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	50					
Smolen 2008 OPTION	Placebo + MTX	204	24s	80	6	71	3
	TCZ _{8mg/kg} + MTX	205					
Keystone 2008 RAPID 1	Placebo + MTX	199	16s	nr	nr	125	nr
	CZP _{200mg} + MTX	393					
Smolen 2009 RAPID 2	Placebo + MTX	127	24s	110	2	107	1
	CZP _{200mg} + MTX	246					

Forest Plot OR : AEs Totaux Bruts

Effets indésirables : Odds ratio par essai



Mélange Etudes Comparatives Randomisées et Registres : Arrêt de Traitement

Treatment	node	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
ETA	OR.moyen	0.4939	0.3315	0.006679	0.1013	0.4221	1.32
	OR.random	0.4696	0.3206	0.006072	0.0826	0.4054	1.226
	OR.obser	0.6731	0.3369	0.00488	0.1595	0.649	1.392
	LogOR.moyen	-0.9039	0.6491	0.01415	-2.29	-0.8625	0.2773
	logOR.random	-0.9765	0.6977	0.01407	-2.494	-0.9029	0.2034
	logOR.obser	-0.5216	0.5355	0.009094	-1.836	-0.4323	0.3309
INF	OR.moyen	0.8771	0.319	0.006128	0.4299	0.8262	1.641
	OR.random	0.8654	0.268	0.004233	0.4687	0.8252	1.512
	OR.obser	0.8665	0.283	0.003458	0.4517	0.8251	1.545
	LogOR.moyen	-0.1873	0.3321	0.006127	-0.8442	-0.191	0.4952
	logOR.random	-0.1877	0.2916	0.004541	-0.7577	-0.1921	0.4133
	logOR.obser	-0.1898	0.3018	0.003477	-0.7948	-0.1922	0.4351

Mélange Etudes Comparatives Randomisées et Registres : Infections

Treatment	Variables	mean	sd	MC error	2.5%	median	97.5%
ETA	OR.moyen	1.34	0.6544	0.02388	0.5098	1.233	2.766
	OR.random	1.274	0.5431	0.01624	0.5536	1.17	2.579
	OR.obser	1.953	0.8438	0.02705	0.7656	1.832	3.874
	LogOR.moyen	0.2006	0.4267	0.01518	-0.6737	0.2093	1.017
	logOR.random	0.1649	0.39	0.01126	-0.5912	0.1574	0.9474
	logOR.obser	0.5866	0.41	0.01286	-0.267	0.6053	1.354
ADA	OR.moyen	1.041	0.4942	0.01282	0.388	0.9521	2.266
	OR.random	1.031	0.4371	0.009855	0.4447	0.9621	2.061
	OR.obser	1.126	0.4185	0.007271	0.5108	1.082	2.072
	LogOR.moyen	-0.05529	0.4368	0.01153	-0.9466	-0.04905	0.8181
	logOR.random	-0.04481	0.3834	0.008679	-0.8104	-0.03865	0.723
	logOR.obser	0.06047	0.34	0.005909	-0.6717	0.07885	0.7287
INF	OR.moyen	1.906	0.9209	0.03396	0.7472	1.741	4.086
	OR.random	1.821	0.8049	0.02643	0.8718	1.641	3.739
	OR.obser	2.682	1.159	0.03541	1.132	2.509	5.395
	LogOR.moyen	0.5538	0.4203	0.01518	-0.2914	0.5542	1.407
	logOR.random	0.5256	0.3723	0.01126	-0.1372	0.4952	1.319
	logOR.obser	0.9075	0.3939	0.01215	0.1242	0.9201	1.685

DISCUSSION

Le Plus des MAMs

Les MAM 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.

Références Sur la Méthode MAM's

****Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. MRC Health Services Research Collaboration 2006**

Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med* 2003;22:2995–3016

Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. MRC Health Service Collaboration 2004

Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random effect regression model for meta-analysis. *Statistics in medicine* 1995;14:395-411

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91

Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ. Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in meta-analysis. In Egger M, Davey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in healthcare. Meta-analysis in context*. 2nd ed. London: BMJ Books; 2001. pp. 285-312

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-188

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005 Jul;9(26):1-134.

Hasselblad V. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making* 1998;18:37–43

Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49

Launois R, Payet S, 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. « Synthèse des données probantes et évaluation médico-économique : Les deux doigts d'une même main » *Le Nouveau Cancérologue*,2008 Vol. 1, N° 4 : 7-13.

Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quéméner A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » *Journal d'Économie Médicale* 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228

**** Lu G, Ades A.E. » Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons » *Statistic in Medecine* 2004; 23 : 3105-3124**

Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24

Morris CN. Parametric empirical bayes inference : theory and applications. *Journal of american statistical association* 1983;78:47-55

Normand SL. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining and reporting. *Statistics in Medicine* 1999; 18:321–359

Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ . Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003 Mar 1;326(7387):472

Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002 ;21 :1559-73

Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis : a comparison of methods. *Statistics in medicine* 1999;18:2693-2708

van Houwelingen HC, Arends LR, Stijnen T. Tutorial in biostatistics Advanced methods in meta-analysis : multivariate approach and meta-regression. *Statistics in Medicine* 2002;21:589-624