

Colloque AMIPS

Comparaisons Indirectes, méta-analyses et Transposition
en vie réelle: Approches méthodologiques
INTS – 23 avril 2009 – Paris

"Place de l'Innovation dans l' Arsenal Thérapeutique Existant: les Méta-Analyses en Réseau "

Pr Robert LAUNOIS

Réseau d'Evaluation En Economie de la Santé

28, rue d'Assas . 75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

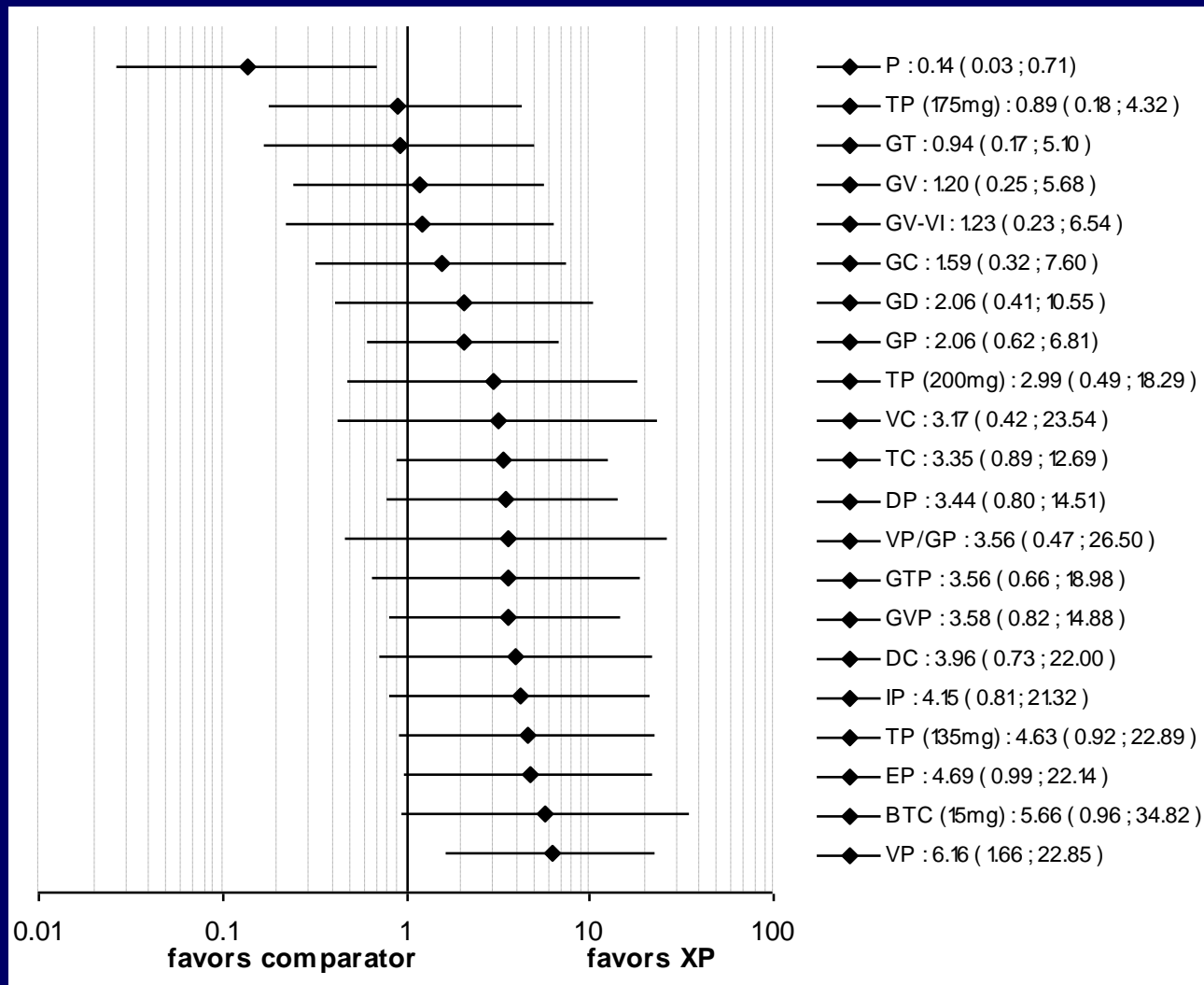
E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com

Les Essais Randomisés : des Outils Nécessaires Mais non Suffisants Pour Évaluer l'ASMR

- L'essai randomisé est un instrument **incontournable** pour évaluer l'efficacité relative des produits, mais ce n'est **pas le vecteur approprié** pour procéder à l'Évaluation des Technologies de Santé (ETS)
- Les essais randomisés **confrontent le plus souvent en face à face** 2 traitements seulement. Les méta analyses classiques présentent les mêmes limitations.
- Ce qui est important c'est de **dépasser ces analyses partielles**, en situant les avantages et les inconvénients du nouveau traitement **par rapport à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique existant**.

CER: Comparative Effectiveness Research

[Exemple: RR de neutropénie fébrile sévère grade 3-4 en première ligne métastatique du CBNPC]



29 Essais, 21 Traitements

B	bevacizumab
C	carboplatin
D	docetaxel
E	etoposide
G	gemcitabine
I	irinotecan
P	cisplatine
T	paclitaxel
V	vinorelbine
X	pemetrexed

Revue de Littérature

Typologies des Revues de Littérature

~~Revue narrative~~

Revue systématique qualitative

- Structurer la question de recherche sur la base de l'acronyme PICOT: Patients, Intervention, Comparateurs, Outcome,
- Arrêter les critères d'inclusion : période, designs, langues
- Définir les bases documentaires à exploiter
- Appliquer l'algorithme de sélection itérative des articles
- Noter la qualité des études (validité interne-externe)

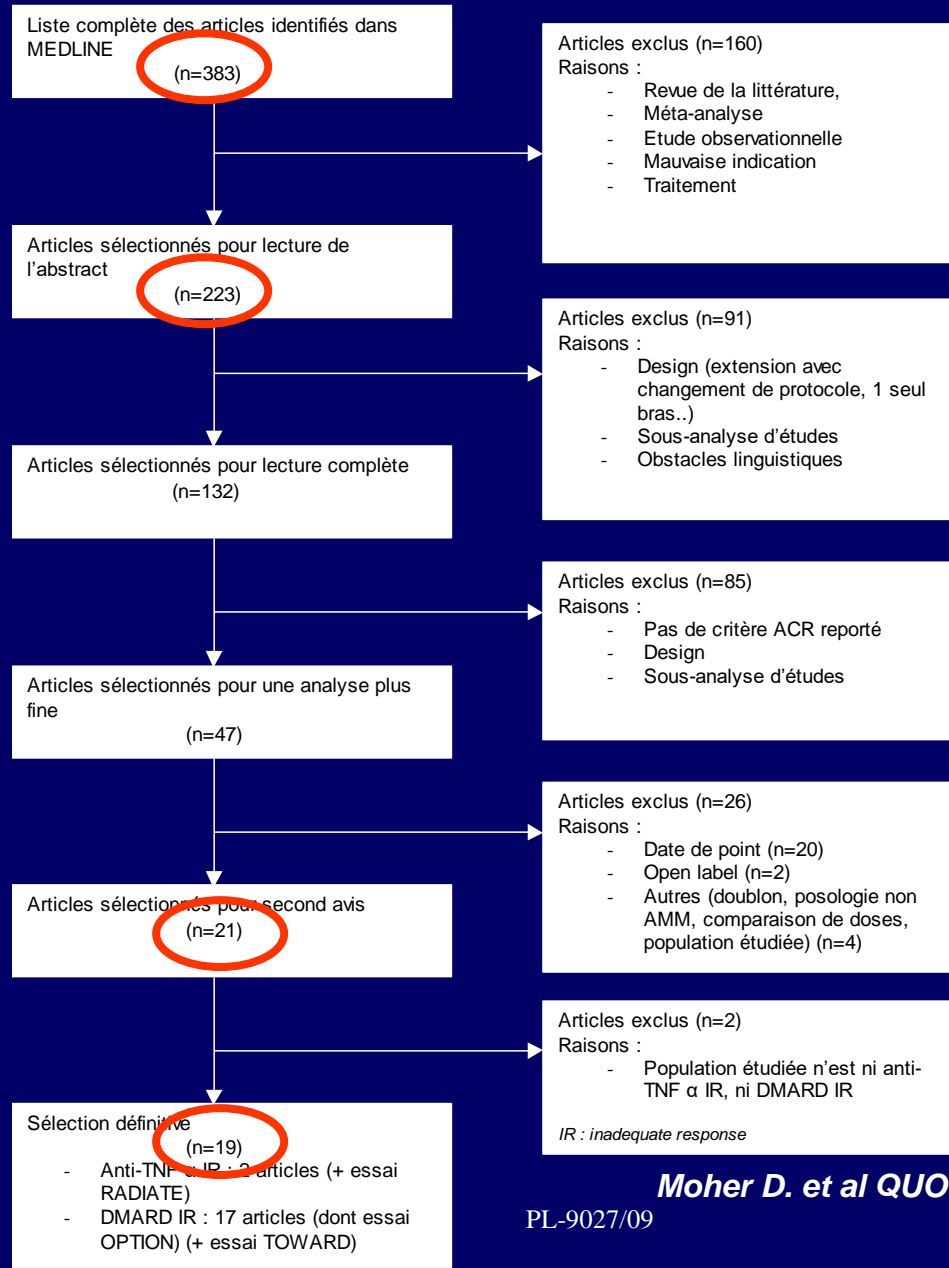
Extraction des données selon une grille standardisée

- Tables de données probantes

Revue systématique quantitative (?)

- Synthèse données probantes : méta, MCT
- Estimation de l'hétérogénéité
- Neutralisation des Biais

Processus Itératif de Sélection



Moher D. et al QUOROM statement. Lancet 1999

PL-9027/09

Estimer la Quantité d'Effet

- Risque ou Efficacité absolue [RA], [EA]
- Différence de risque ou d'efficacité absolu(e)
- Risque ou efficacité relative [RR], [ER]
- Rapport des côtes [OR]
- Log de rapports de côtes [LOR]
- Nombre de sujets à traiter [NNT]
- Rapport de risques instantanés [HR]

Rappels Pour Mémoire.....

	Placebo	Étanercept
ACR 20 Oui	9	46
ACR 20 Non	71	32

- **Efficacité absolue** : la probabilité P que le traitement soit efficace.
 - Étanercept : $P=46/78 = 59\%$
 - Placebo : $P=9/80 = 11\%$
- **Efficacité relative** : l'efficacité du traitement par rapport à son comparateur.
 - Le rapport des cotes OR(ETA vs. Plc)
 - = $1,4375/0,1267 = 11,34$

Quantifier de L'Incertitude

- De quelle incertitude parle-t-on ?
 - **Incertitude par essence** : Caractéristique consubstantielle au phénomène étudié.
Irréductible.
 - **Incertitude par ignorance** due au manque d'information sur le phénomène étudié :
Réductible par apport de données nouvelles.
- Comment la mesurer ?
 - Estimation ponctuelle + Intervalle de confiance
 - Distribution de probabilité a posteriori ?

Estimer L'Effet Global Moyen

- Méta-analyse
 - Modèle à effets fixes
 - Modèle à effets aléatoires
 - Méta-analyse fréquentiste, Méta-analyse bayésienne
- Comparaisons Indirectes
 - Naïve
 - Ajustée sur un comparateur commun
 - Méta-analyse multi-traitements

Méta-Analyse

Principe

- L'effet relatif global (poolé) du traitement dans tous les essais (d) est estimé par la méthode la + simple : 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

- Si les essais sont différents dans leurs critères d'inclusion, leurs protocoles de soins, l'organisation des services..., On introduit les *effets aléatoires*.

Choix d'Un Modèle d'Effets

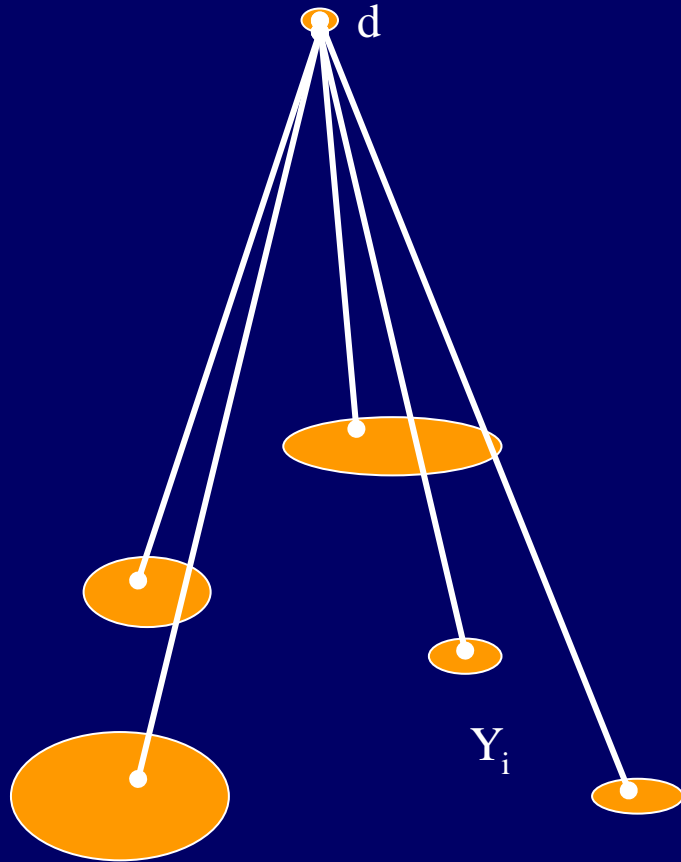
Les modèles à effets fixes: chaque essai estime le même effet (d) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

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

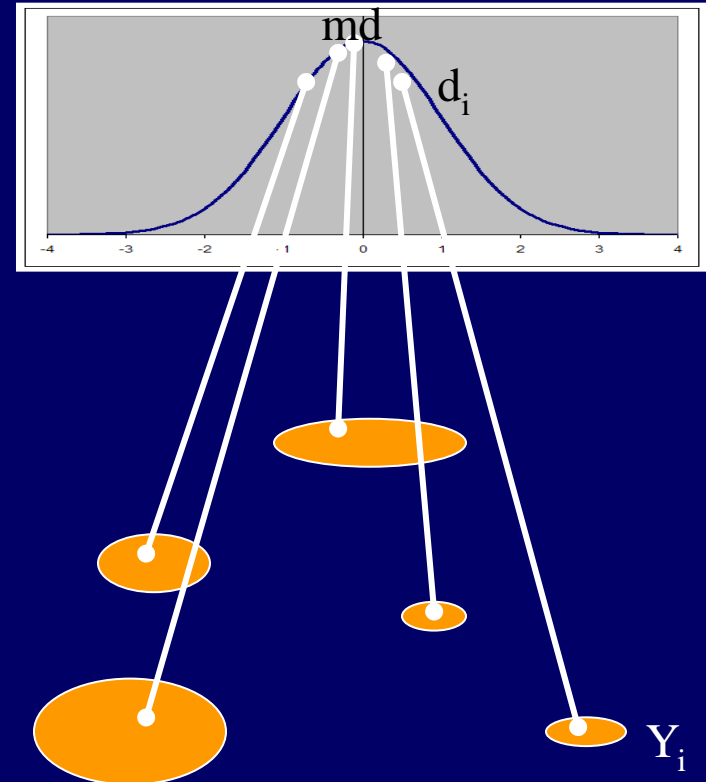
Illustration Graphique

Méta à Effets fixes



$$Y_i \sim N(d, v_i^2), i = 1, \dots, k$$

Méta à Effets aléatoires



$$Y_i \sim N(d_i, v_i^2) \text{ et } d_i \sim N(md, \tau^2), i = 1, \dots, k$$

Intégration des Comparaisons Indirectes

Pourquoi des Comparaisons Indirectes ?

- La plupart des essais réalisés pour obtenir l'AMM sont faits **contre placebo** et il n'existe aucune comparaison directe des traitements actifs entre eux. **Comment évaluer l'ASMR ?**
- Les méta analyses classiques (comparaisons directes) lorsqu'elles comparent des traitements actifs se limitent à des **comparaisons par paire** . **Approche partielle**
- Les comparaisons indirectes sont nécessaires lorsque:
 - Il n'y a pas d'essai comparant deux traitements actifs
 - Lorsque de tel essais existent mais sont en nombre limité
 - Lorsque le nombre de traitements à comparer est $>$ à deux.

Typologie des Comparaisons Indirectes

- Comparaisons indirectes « naïves »
- Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun
- Méta-analyse en réseau ou Multi-Traitements

Source : Glenny AM et al. Health Technol Assess 2005;9(26)

Comparaisons Indirectes Naïves

- Mesure de l'efficacité et des risques à partir des **valeurs absolues** des effets des traitements relevés sur des bras extraits d'essais différents
- Pas de comparateur commun
- La randomisation est brisée
- “ Raboutage ” à proscrire définitivement

Source : Glenny AM et al. Health Technol Assess 2005;9(26)

Comparaisons Indirectes Ajustées

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

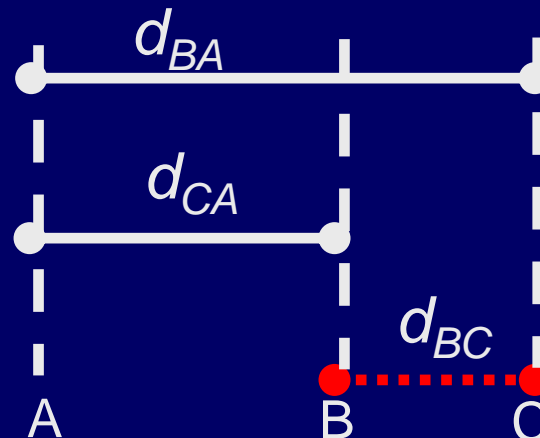
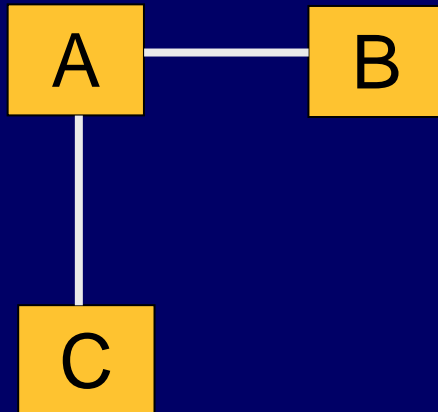
$$OR[BC] = [odd B / odd C]$$

$$OR[BC] = [odd B / odd A] / [odd C / odd A]$$

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

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

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



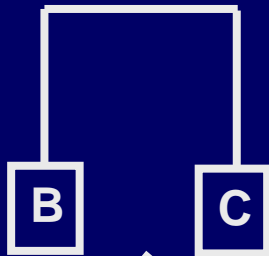
Méta-Analyse en Réseau [MAR]

- Les MAR mélangent deux sources d'information :
 - Issues de comparaisons directes,
 - Issues de comparaisons indirectes.
- L'objectif est d'employer toute l'information disponible dans le but de faire une méta-analyse multi-traitements.

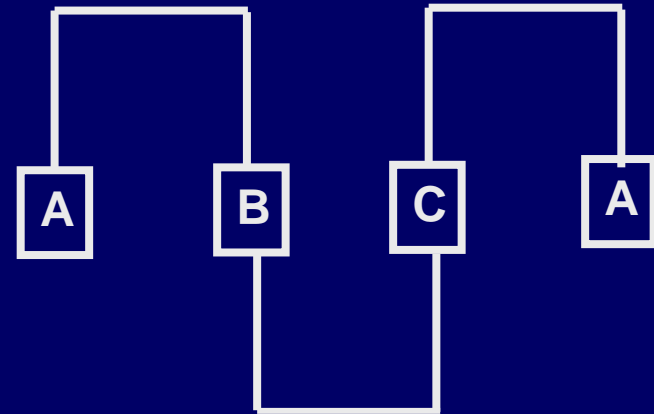
Lu G et al. Stat Med. 2004 Oct 30;23(20):3105-24.

Illustration Graphique

Comparaisons directes



Comparaisons indirectes



Mélange de Comparaisons de traitements

MAR Fréquentiste:

La Moyenne Pondérée Standardisée des Effets

Pour pooler des comparaisons directes avec des comparaisons indirectes, on peut utiliser la méthode de l'inverse de la variance :

$$d_{BA}^{(Poolé)} = \frac{\frac{1}{V(d_{BA}^{(I)})} d_{BA}^{(I)} + \frac{1}{V(d_{BA}^{(D)})} d_{BA}^{(D)}}{\frac{1}{V(d_{BA}^{(I)})} + \frac{1}{V(d_{BA}^{(D)})}}$$

(I) comparaisons indirectes; (D) comparaisons directes

MAR Bayésienne:

Synthèse Multi -Paramétrique des Données Probantes

- Les connaissances a priori de l'analyste sont actualisée à la lumière de l'observation de chaque essai et des effets réellement observés avec propagation de l'incertitude à travers le modèle
- Les plages des valeurs possibles de la quantité d'effet sont représentés ex post par une fonction de distribution de probabilité
- A chaque effet est associée non pas une valeur ponctuelle mais une distribution de probabilité

Décision Statistique

Paramètre à estimer: efficacité relative exprimée en log de rapport de cotes
 $d_{BC} = \log \text{OR}_{[BC]}$. Données observées = Y

■ Estimation Classique :

- Jugement sur les observations, à la lumière d'une hypothèse H_0 $P(\geq Y | d_{BC}=0)$. Contre intuitif
- *Si la probabilité d'obtenir un résultat au moins aussi extrême (ou plus extrême) que celui observé dans l'essai, en supposant vraie l'hypothèse nulle, est très petite : < 5% → rejet de H_0 : on adopte H_1 sans connaître l'intensité de l'effet*

■ Estimation Bayésienne :

- Jugement sur l'hypothèse, à la lumière des observations : $P(d_{BC} > 0 | Y)$. Permet de quantifier directement qu'une hypothèse soit vraie
- *Si $P < 50\%$: absence de preuve, $50\% < P < 75\%$: faible niveau de preuve en faveur du traitement, $75\% < P < 95\%$: preuve modérée en faveur du traitement, $95\% < P < 99\%$: fort niveau de preuve en faveur du traitement, $P > 99\%$: très fort niveau de preuve).*

Conditions de Mise en Oeuvre

- Les caractéristiques des essais analysés doivent être proches :
 - Age, sexe ratio, performance status
 - Stades de gravité
 - Schéma de l'étude, qualité méthodologique, durée du traitement
 - Comparateur commun en termes de dose, de durée
- La taille absolue des effets observés doit être proche

Application : MAR des Traitements Médicamenteux de la PR chez les Patients en Échec à un anti TNF

Présentation des résultats

Programme de la Méta-analyse Multi-Traitements

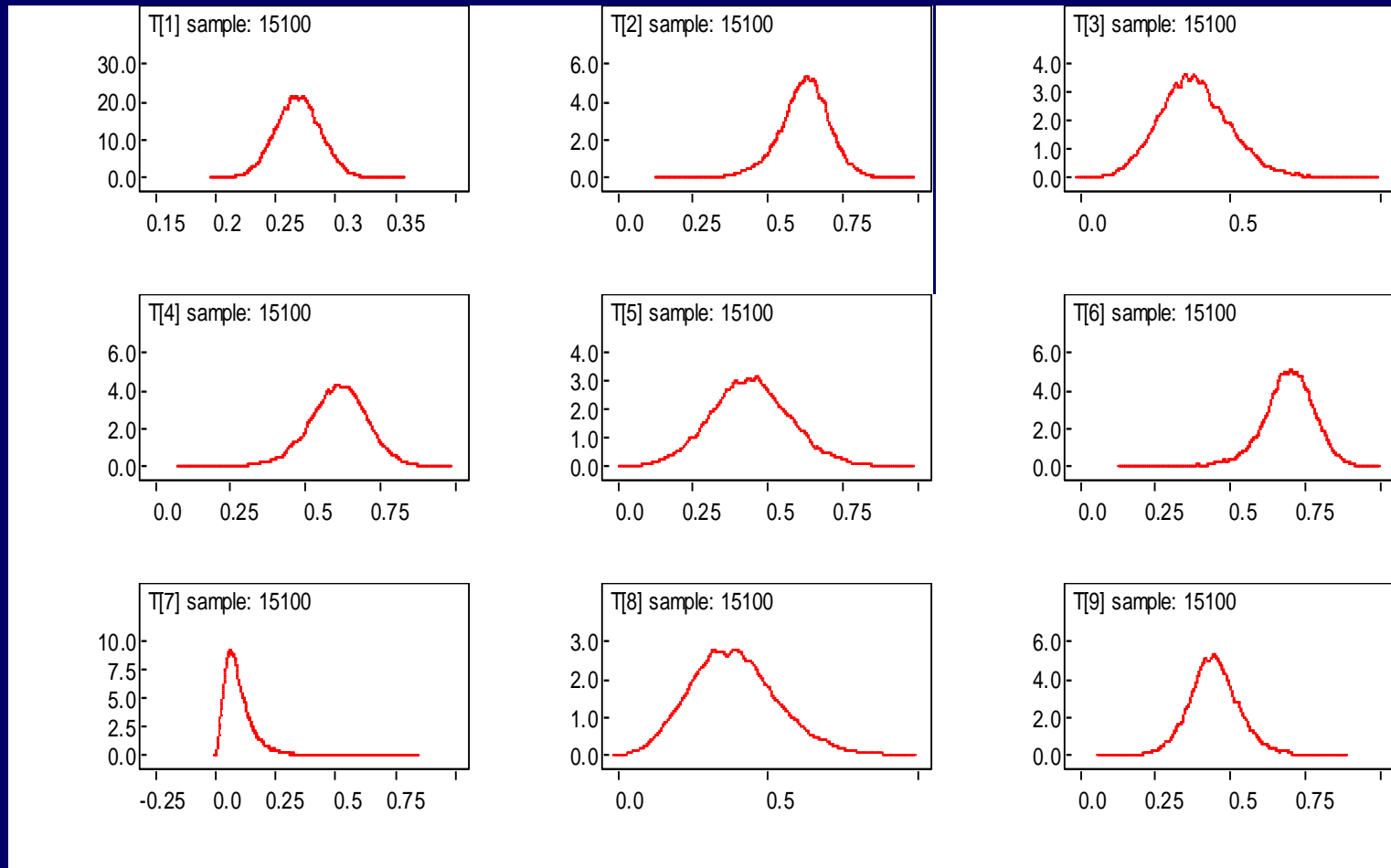
9 traitements 16 essais

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	r[,6]	n[,6]	r[,7]	n[,7]	r[,8]	n[,8]	r[,9]	n[,9]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]
36	201	152	298	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	2
34	122	66	122	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	2	NA	2
NA	1	29	40	15	40	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	2	3	NA	2
8	30	NA	1	NA	1	42	59	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	1	4	NA	2
NA	1	NA	1	141	217	NA	1	149	207	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	5	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	46	78	NA	1	9	80	NA	1	NA	1	5	7	NA	2
NA	1	NA	1	171	228	196	231	169	223	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	5	3
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	278	442	NA	1	NA	1	56	90	NA	1	5	8	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	141	239	NA	1	NA	1	86	165	NA	1	5	8	NA	2
59	200	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	131	207	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	7	70	40	70	NA	1	7	8	NA	2
9	62	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	45	67	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	21	110	52	113	NA	1	7	8	NA	2
18	88	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	43	86	1	9	NA	2
147	274	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	219	351	1	9	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	76	127	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	37	85	4	9	NA	2

Source: Programme WinBug



Distribution a Posteriori Taux ACR20 Obtenus Par 9 Traitements dans 16 Essais



Résultats du modèle MAR en termes de pourcentage de répondeurs ACR20 et de rapports de côtes

Traitement	Médiane	Percentile 2,5 %	Percentile 97,5 %
MTX+PLC	26,8 %	23,2 %	30,5 %
MTX+RTX ₁₀₀₀	62,5 %	42,9 %	78,3 %
MTX+ETA ₂₅	61,1 %	39,2 %	79,6 %
ETA ₂₅	44,0 %	18,5 %	72,3 %
MTX+ADA ₄₀	69,8 %	49,3 %	85,0 %
ADA ₄₀	38,1 %	12,8 %	70,5 %
MTX+INF _{3/8}	44,2 %	28,1 %	62,7 %
Monothérapies			
OR _{ETA/ADA}	0,78	0,37	1,61
Associations MTX			
OR _{RTX/ETA}	0,94	0,33	2,84
OR _{RTX/ADA}	1,39	0,44	4,79
OR _{RTX/INF}	0,48	0,17	1,39
OR _{ETA/ADA}	1,48	0,41	5,42
OR _{ETA/INF}	0,51	0,20	1,30
OR _{ADA/INF}	0,34	0,11	1,10

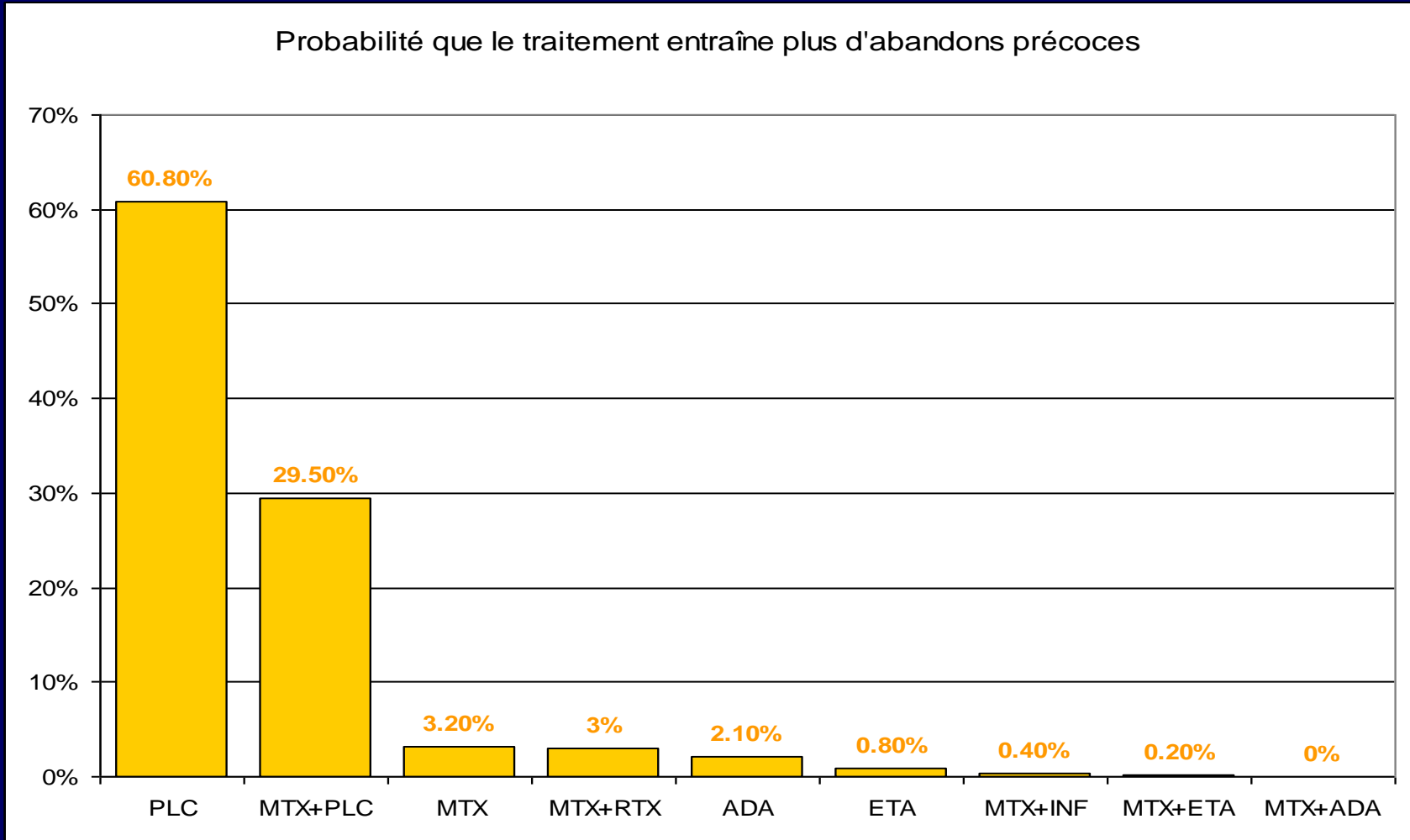
Source: Launois R, *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.

La Hiérarchisation des ASMRs

À partir des *distributions a posteriori* de l'efficacité des traitements, il est possible de calculer :

- Les sorties du modèle de manière similaires à celles d'un modèle fréquentiste (variance, intervalles de confiance...)
- La probabilité qu'un traitement T soit supérieur à **tous les traitements alternatifs** disponibles, 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 autre** traitement B : $P(E[A] > E[B])$.

Probabilité D'avoir un Taux d'abandon Précoce Supérieur à Celui de Tous les Autres Traitements



Source: Launois R, *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.

**Application : MTC Pemetrexed
Cisplatine vs Autres Chimio de 1^{ère}
Ligne dans le CBNPC**

Présentation des résultats

Literature Search : Trials & Population obtained

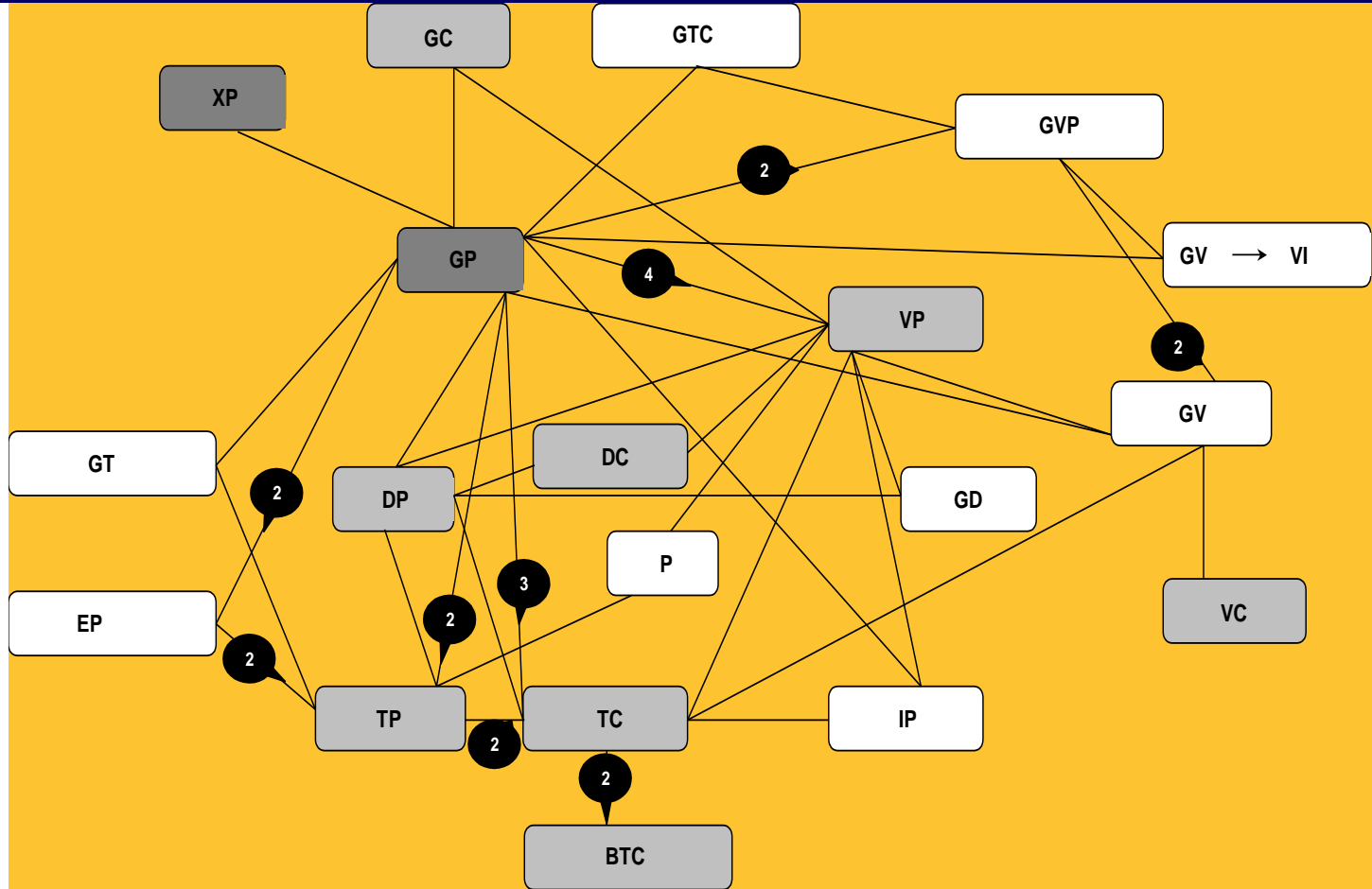
name	Publication year	number of patients
Study H3E-MC-JMDB	2007	1,725
Alberola	2003	557
Belani	2005	369
Bonomi	2000	574
Cardenal	1999	133
Comella	2001	343
Esteban	2006	114
Fossela	2003	1,218
Gatzmeier	2000	414
Gebbia	2003	278
Gridelli	2003	501
Johnson	2004	98
Katakami	2006	131
Laack	2004	214
Lilenbaum	2005	165
Manegold	2007	1,037
Martoni	2005	272
Ohe	2007	581
Pujol	2005	311
Rosell	2002	618
Sandler	2006	773
Scagliotti	2002	607
Schiller	2002	1,155
Smit	2003	458
Tan	2005	316
Thomas	2006	99
Wozniak	1998	415
Zatloukal	2003	176
Kelly	2001	408


29 trials

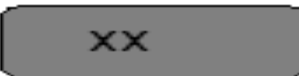
14,060 patients

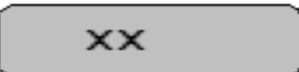
Network of evidence

B bevacizumab
 C carboplatin
 D docetaxel
 E etoposide
 G gemcitabine
 I irinotecan
 P cisplatin
 T paclitaxel
 V vinorelbine
 X pemetrexed

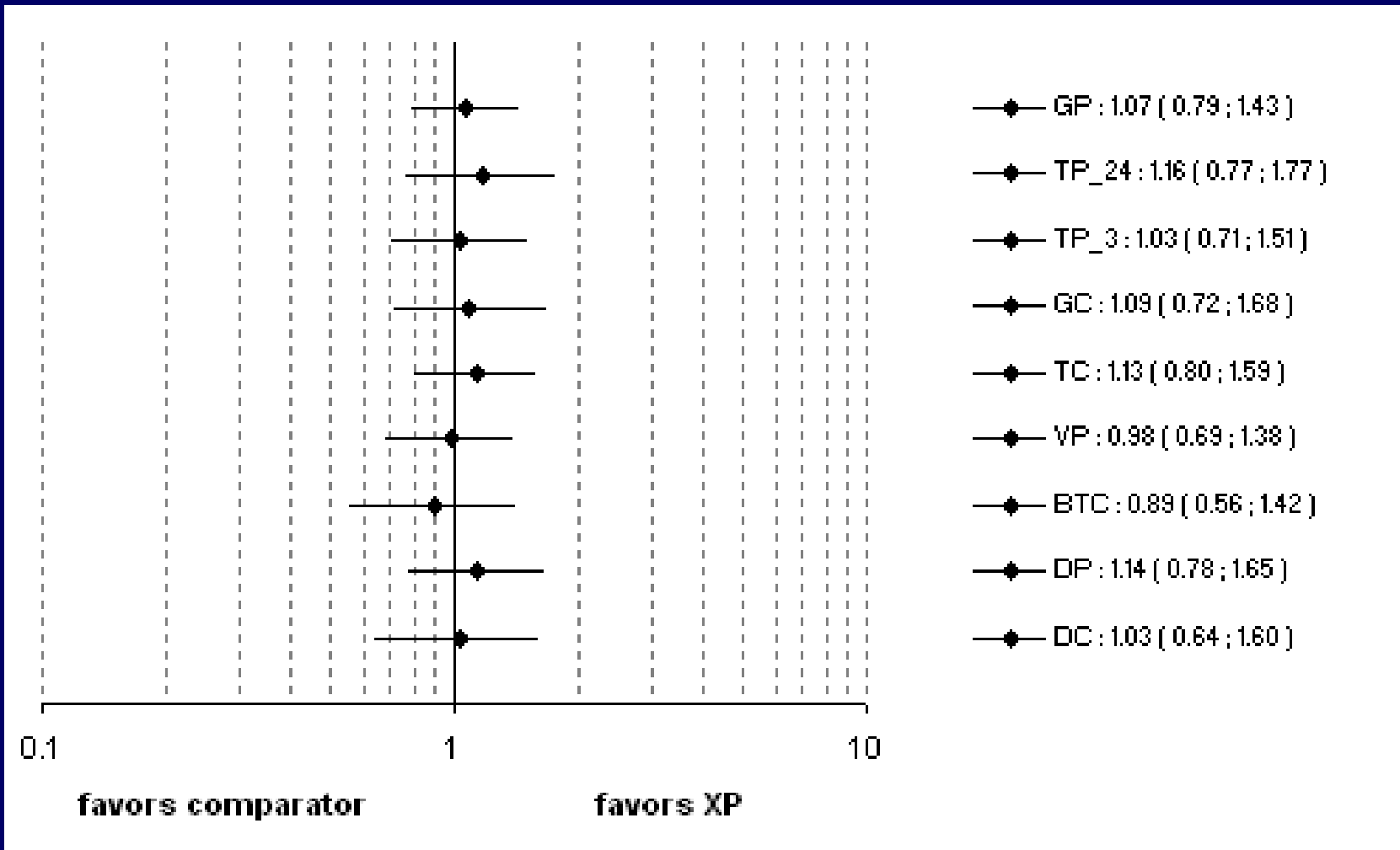


 X direct comparisons exist between the two products.

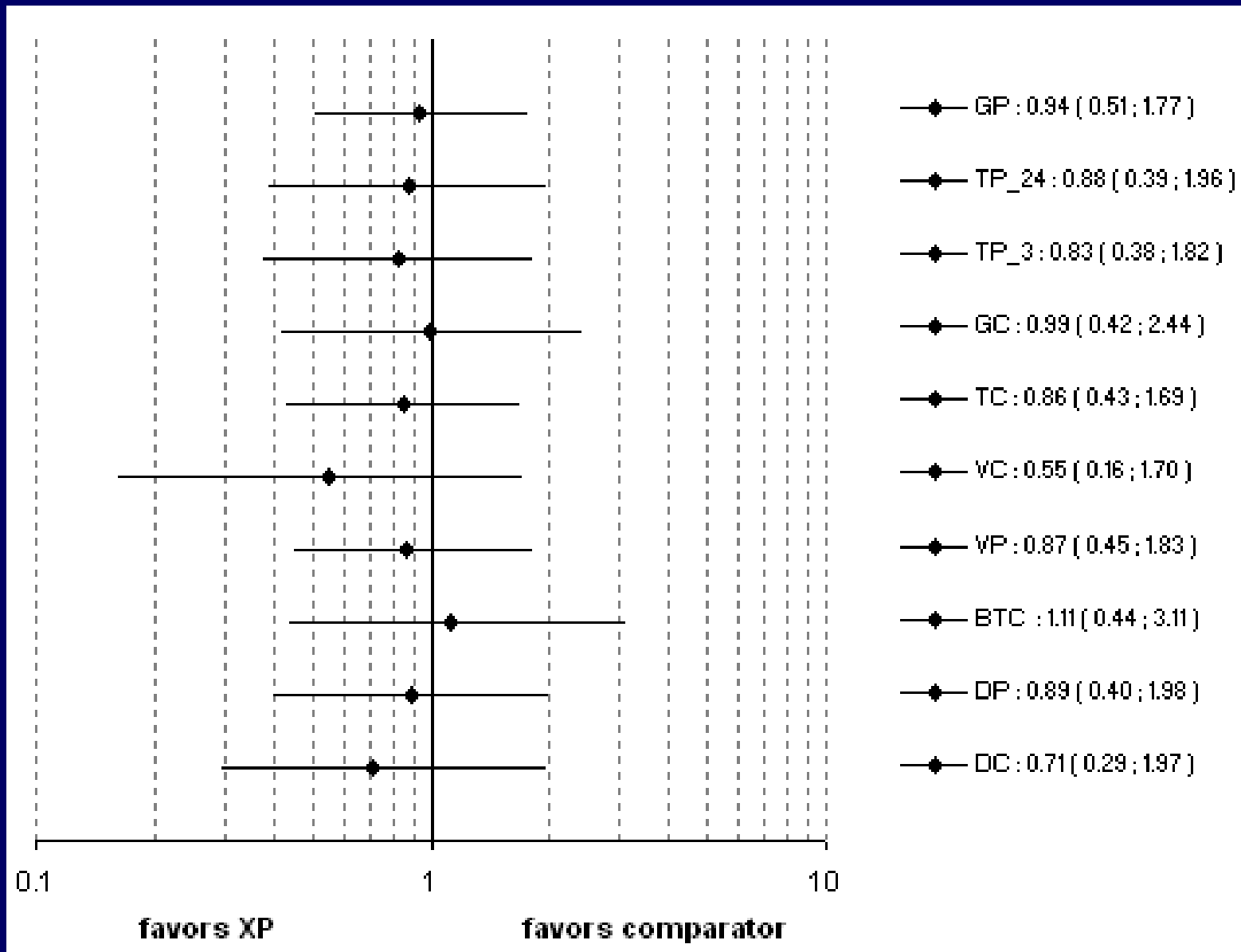
 XX The trial includes pemetrexed.

 XX The trial includes a comparator which is of particular interest.

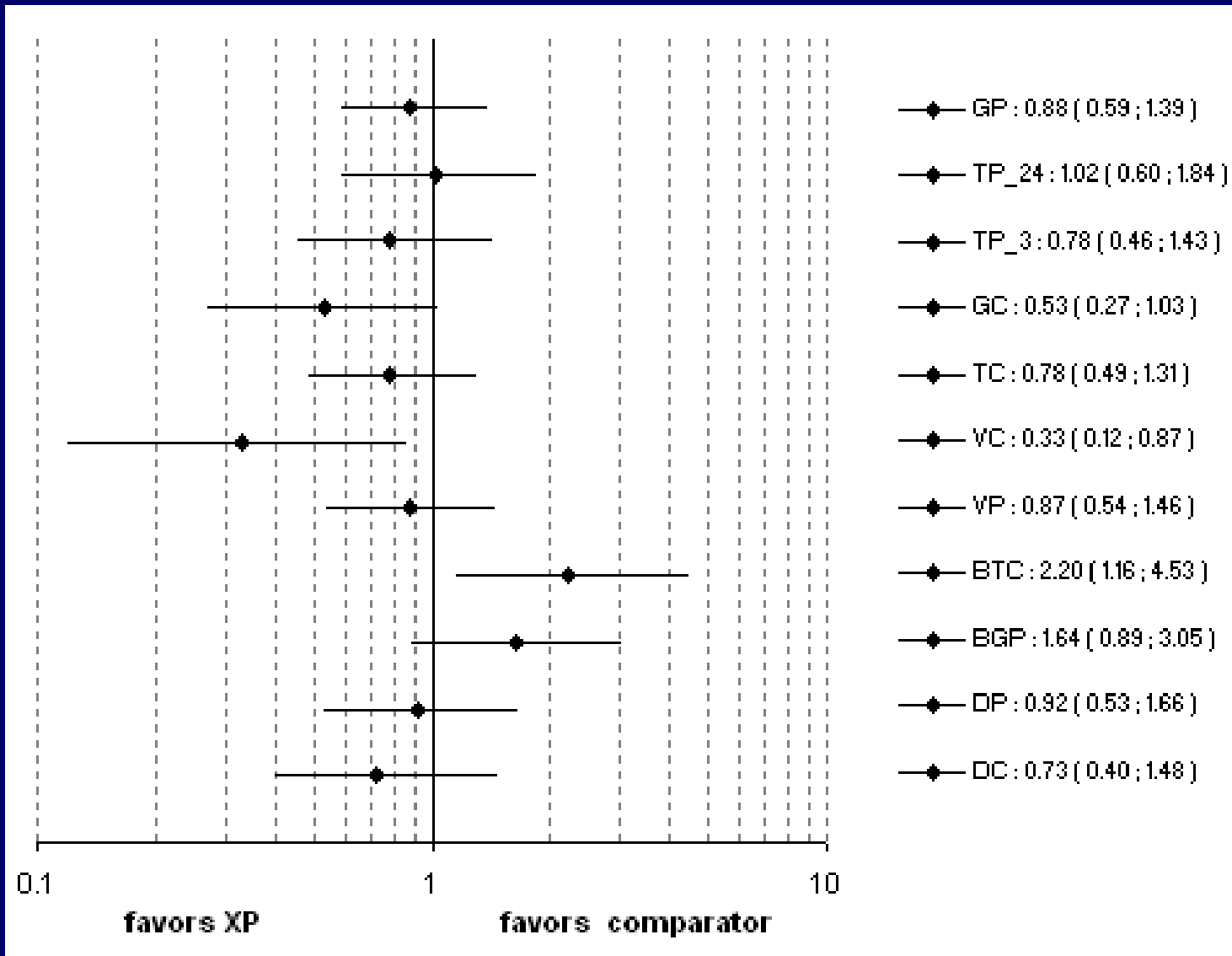
Estimated overall survival hazard ratios



Estimated odds ratios for one-year survival



Estimated odds ratios for overall response rate



Conclusion: le Plus Apporté par Les MAR

- Les MAR permettent d'estimer la plus value thérapeutique d'un nouveau TT face à tous les autres
- C'est de cette confrontation élargie qu'il est possible de conclure à l'existence ou non d'un véritable progrès thérapeutique
- Elles offrent un cadre d'analyse intégré qui permet de mettre en relation l'incertitude liée aux paramètres et l'incertitude liée aux actions de santé et à leurs conséquences économiques et sociales et humaines

Références Sur la Méthode MCT

****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., Quémener 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