

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
multitraitements.*

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 multitraitement

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

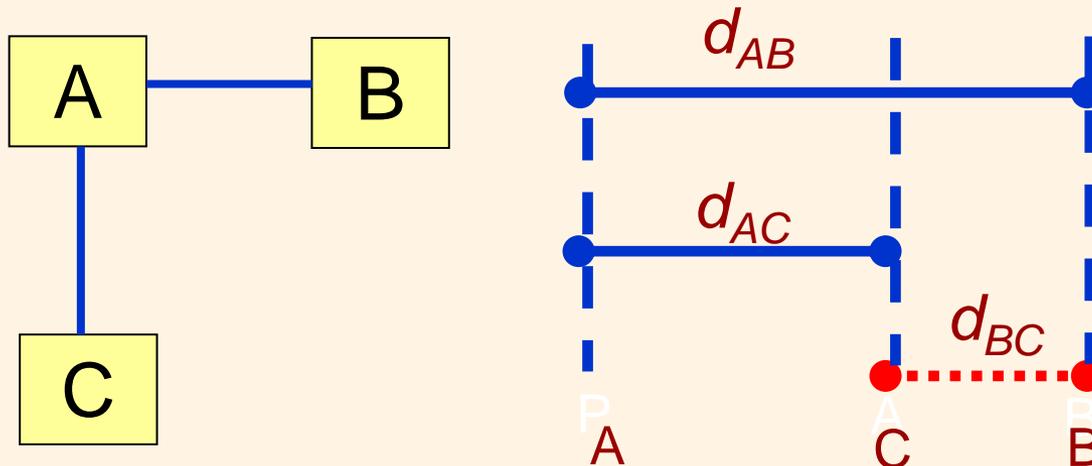
On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot A par ex : B relativement à A , C relativement à A (le comparateur de référence est indicé en premier)

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

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

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

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



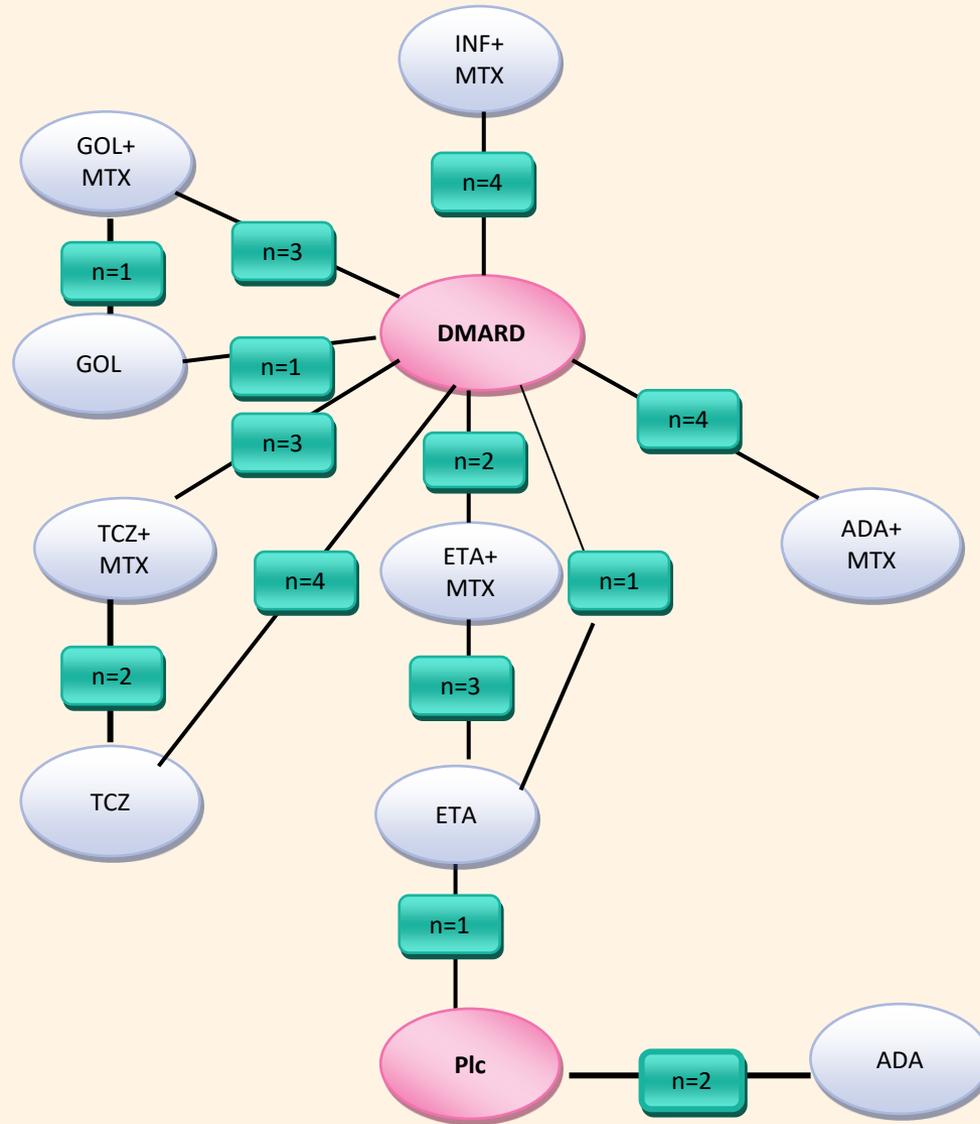
Les Meta-Analyses en Réseau [MARs]

- Les méta-analyses en réseau (*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

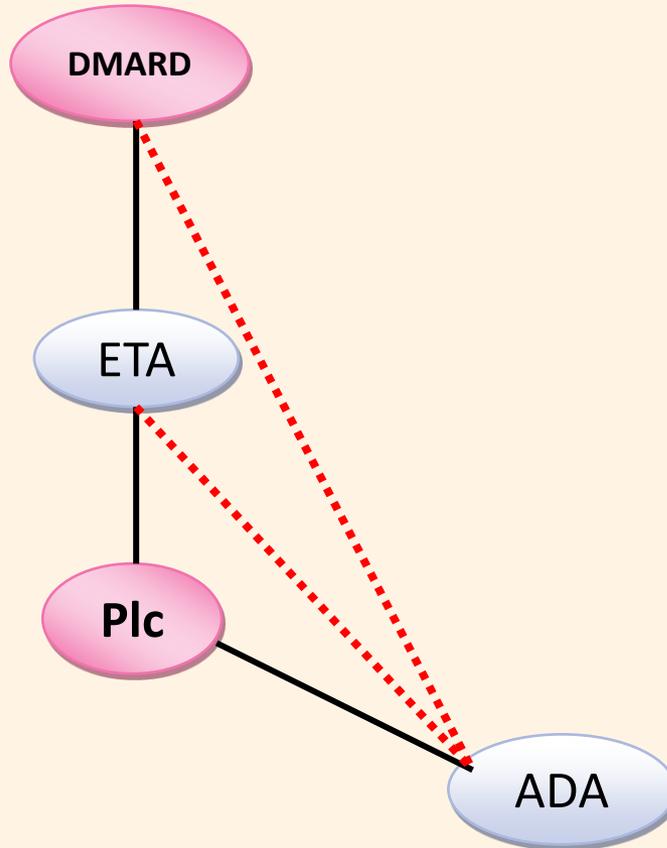
La mise en œuvre du modèle suppose de réunir l'ensemble des preuves disponibles dans le cadre d'un réseau d'essais chaînés sans aucune discontinuité

Réseau de Preuves Proposé

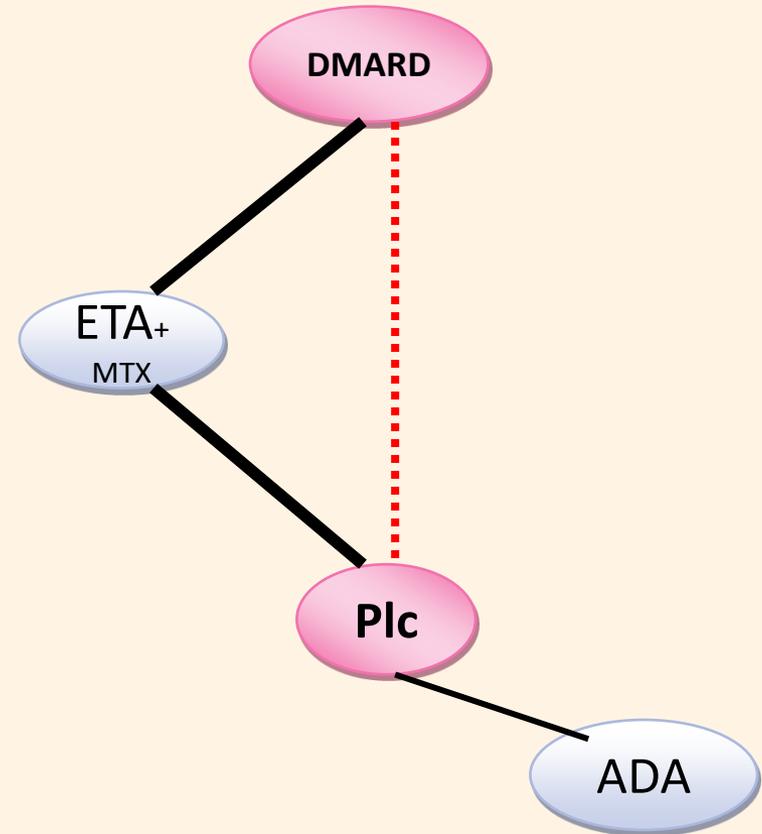


Incorporation des Preuves Directes Et Indirectes

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 en réseau (MARs) 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

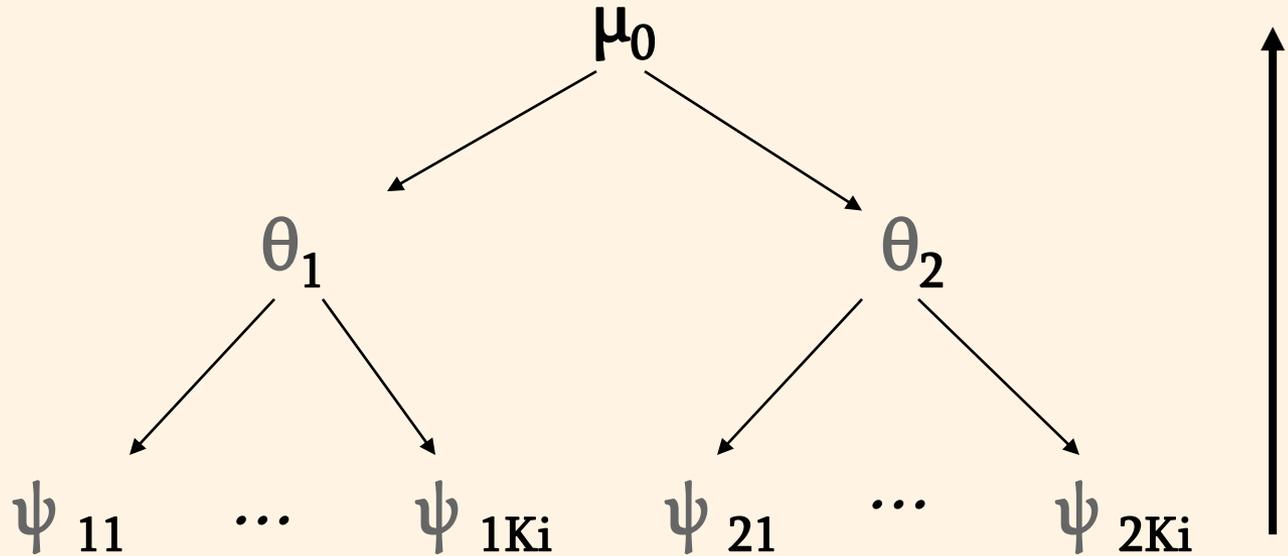
- ⑩ Etendre le modèle hiérarchique bayésien classique à celui plus généralisé qui combine les études randomisées et non randomisées
- ⑩ Permettre d'exploiter le maximum d'information sur les essais cliniques
- ⑩ Application sur la méta-analyse par paire

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 :

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

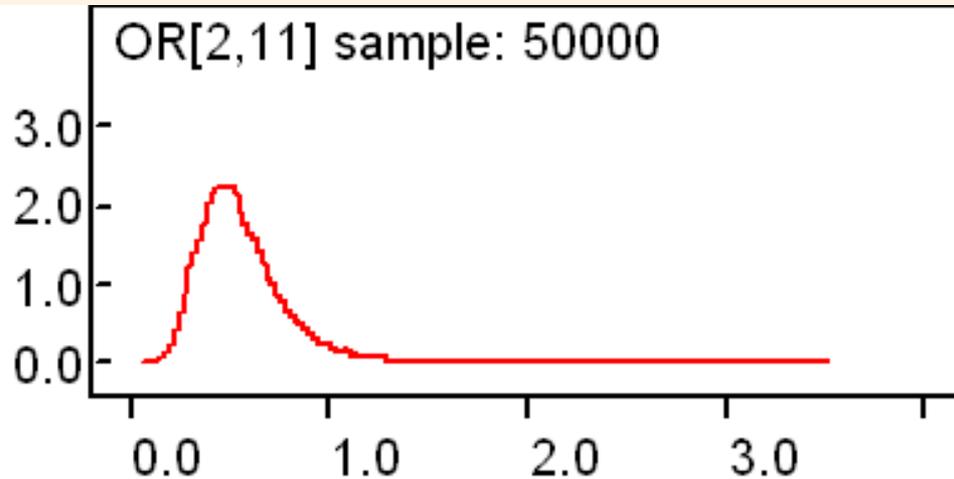
Avec $i=1$ or 2 pour les types d'études; $j=1 \dots k_i$ études ;

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

$\alpha_m(x_{mTij} - x_{mCij})$: proportion aux différences relatives entre les bras d'une étude

($x = 0$ ou 1)

Exemple de Distribution a Posteriori OR

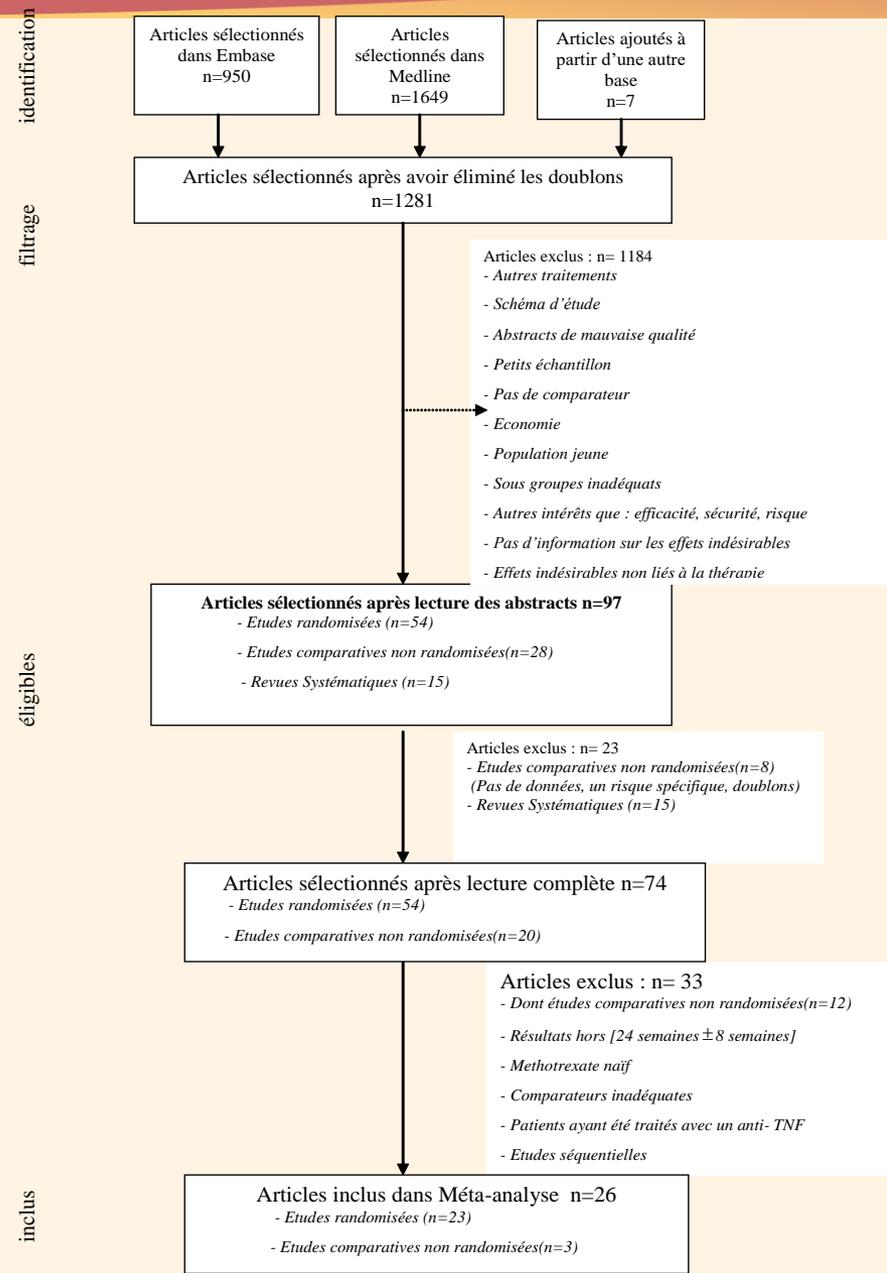


OR[2,11]:

- 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 |

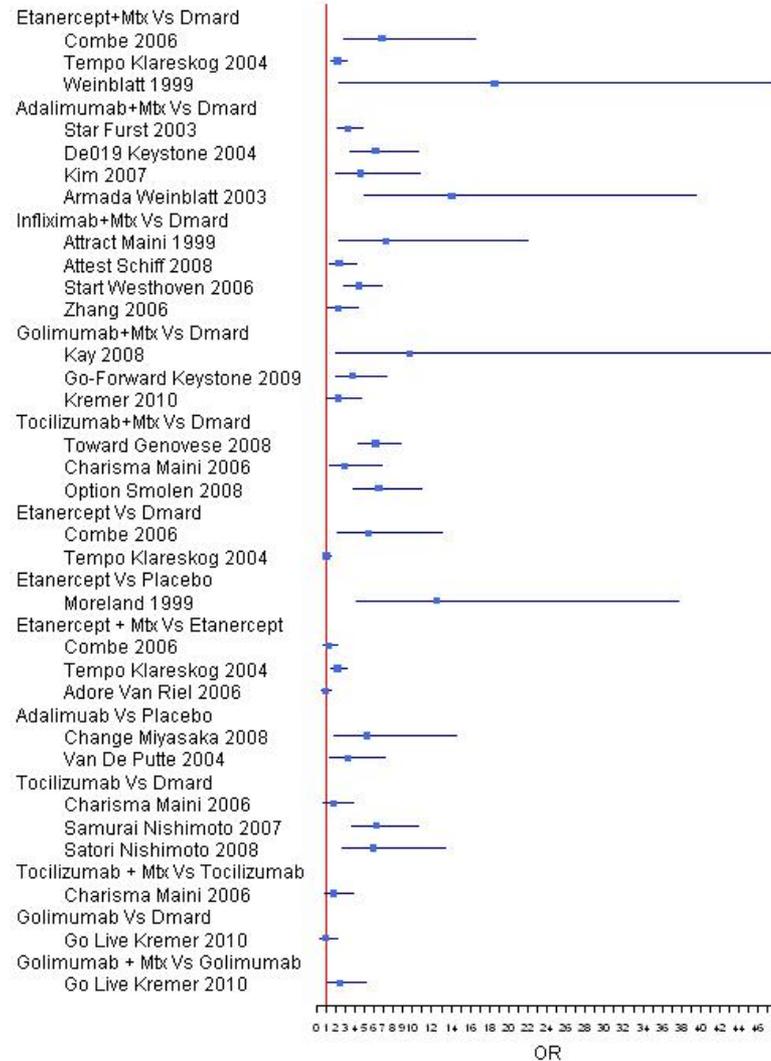
- 23 Essais randomisés
- 3 Etudes observationnelles
- 11 traitements
- 20536 patients

Critères d'Efficacité Absolue

| 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

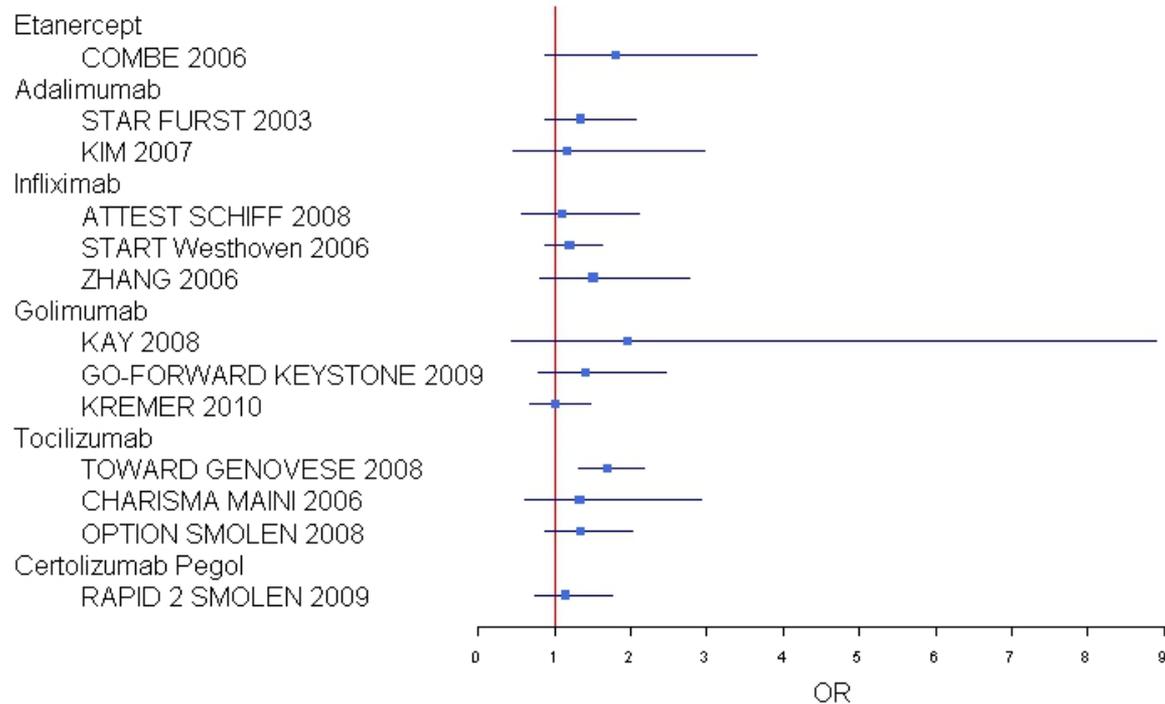
| Auteur, date, étude | Bras | Effectif | Durée | Effets indésirables (AEs) | | | |
|-----------------------------|------------------------------|----------|-------|---------------------------|---------|------------|---------|
| | | | | AEs | | Infections | |
| | | | | Total | Sévères | Total | Sévères |
| 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 MARs

Les MAR 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 MAR'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., 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