



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie
dans l'évaluation des médicaments

Document compagnon

Dossier 10 – La place de la méta-analyse dans l'évaluation des traitements

14 avril 2022

Comité de rédaction et relecture (par ordre alphabétique)

Jean Luc Cracowski

Michel Cucherat

Dominique Deplanque

Behrouz Kassai

Charles Khouri

Silvy Laporte

Clara Locher

Florian Naudet

Matthieu Roustit



Licence Creative Commons

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.

Table des matières

1	Introduction.....	5
2	Problématiques méthodologiques	6
3	Étude de cas	8
4	REFERENCES	9

1 Introduction

La place de la méta-analyse dans la démonstration de l'intérêt clinique d'un traitement est discutée depuis plusieurs dizaines d'années [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Dans ce contexte, l'intérêt de la méta-analyse serait, en regroupant plusieurs essais, de montrer le bénéfice du traitement sur d'autres critères que ceux utilisés comme critères principaux dans les essais sources et d'éviter ainsi le recours à des essais plus importants (méga-essais).

Par exemple, en regroupant plusieurs essais d'etidronate réalisés pour mesurer l'effet du produit sur la densité osseuse, la réalisation d'une méta-analyse a permis de documenter l'effet du traitement sur les fractures vertébrales [7]. Aucun des essais n'avait comme critère principal ces fractures et aucun n'avait la puissance statistique nécessaire. Cependant dans certains essais (pas tous) des données sur les fractures vertébrales sont disponibles. En les agrégeant par une méta-analyse, il est possible d'augmenter la puissance et peut-être de mettre en évidence de manière statistiquement significative un bénéfice du produit sur la prévention des fractures vertébrales. La preuve de l'intérêt du traitement serait apportée par la méta-analyse et non pas par un essai.

2 Problématiques méthodologiques

La méta-analyse classique est une approche rétrospective dont elle hérite des limites méthodologiques : comme les résultats des études sont disponibles lorsque la méta-analyse est réalisée, il est possible de choisir les essais et les critères de jugements à inclure en fonction du résultat de la méta-analyse qu'ils produisent. Même si le travail de méta-analyse n'effectue pas une sélection des études, celle-ci a peut-être eu lieu en amont, lors de la publication ou non des études en fonction de leur résultat (biais de publication). Au sein des études, un report sélectif des analyses en fonction de leur résultat peut également avoir lieu (report sélectif des critères).

Il peut donc être décidé de répondre à une question (bénéfice du traitement sur la mortalité par exemple) par la voie de la méta-analyse en fonction du résultat produit. L'approche rétrospective ne s'inscrit pas dans la démarche hypothético déductive nécessaire à l'obtention d'un haut degré de certitude des résultats. L'aptitude à trouver un résultat potentiellement intéressant à tort est de plus amplifiée par la multiplicité non contrôlée des analyses que l'on peut faire dans une méta-analyse : nombreux critères de jugement, sous-groupes en fonction de la qualité des études, de leur contemporanéité, des traitements, des patients, etc. L'utilisation d'un de ces multiples résultats pour soutenir une revendication sera alors entièrement déterminée par le résultat lui-même.

La méta-analyse est aussi sensible au biais des études elles-mêmes. La présence d'études exposées aux biais (essais randomisés ou études observationnelles) conduit à un résultat de méta-analyse lui-même à risque de biais. Pour cette raison, une restriction aux études à faible risque de biais lorsqu'elle existe peut-être préférable par rapport à une méta-analyse incluant toutes les études y compris celles à risque de biais. Même si ce principe ne conduit pas à l'exhaustivité, il évite de dégrader le résultat de la méta-analyse du fait de la présence des études à risque de biais alors qu'existent des études apportant un haut degré de certitude.

Par exemple, de multiples méta-analyses ont montré un bénéfice de l'utilisation de l'ivermectine sur la mortalité, la réduction des symptômes ou le risque d'hospitalisation lié à une infection à COVID-19. Lorsque les résultats sont groupés en fonction du risque de biais des études incluses il apparaît que le résultat global est très largement influencé par des études à fort risque de biais ; les études à faible risque de biais étant totalement négatives [8].

La dernière problématique de la méta-analyse est le sens médical du regroupement des études qui peuvent porter sur des populations de patients différentes ou avoir utilisé des modalités de traitements différents. Une méta-analyse peut faire conclure à tort à l'intérêt du traitement pour une sous-population de patients, car la méta-analyse regroupant les essais réalisés chez ces patients avec d'autres essais montre globalement un bénéfice, mais qui est conditionné par le bon résultat du traitement obtenu chez les autres sous-populations. De même, un effet délétère spécifique d'une population ou d'un traitement peut disparaître en méta-analyse où les résultats le montrant sont dilués par ceux d'autres études réalisées avec des patients ou des traitements ne présentant pas cet effet indésirable.

Par exemple, une méta-analyse peut amener à faire conclure à un effet de classe, donc avec son résultat applicable à tous les représentants de la classe, alors qu'en réalité l'effet n'a été obtenu ou vraiment documenté que pour une molécule de ladite classe (sans que cela ne soit détecté par le test d'hétérogénéité compte tenu de sa faible puissance et/ou de sa non-prise en considération).

Au total ces limites rendent rédhibitoire l'utilisation d'une telle méta-analyse pour apporter la preuve d'un bénéfice clinique d'un traitement en l'absence d'études concluantes par elle-même ; la méta-analyse servant principalement soit à vérifier la cohérence externe du résultat d'un essai pivot, soit à générer de nouvelles hypothèses à tester dans un nouvel essai.

La solution est la planification a priori de la méta-analyse (analyse conjointe) avant la réalisation des essais. Cette approche est parfois connue sous le nom de méta-analyse prospective [9]. Ainsi disparaît la problématique liée au choix rétrospectif des études et des critères de jugements participant à la méta-analyse. La démarche hypothético-déductive est parfaitement respectée, car l'objectif de la méta-analyse est aussi établi a priori.

Le candersartan dans l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de 3 essais CHARM [10, 11, 12] dont le critère de jugement était le critère composite hospitalisations ou décès cardiovasculaires. Pour documenter l'efficacité du produit sur les décès, le plan de développement prévoyait de répondre à cette question par la méta-analyse des 3 essais, ce regroupement permettant (CHARM program) d'obtenir le nombre de sujets nécessaires pour garantir la puissance statistique sur ce critère [13].

Un autre exemple est celui de la réalisation d'une méta-analyse prospective par le groupe de travail REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) de l'OMS [14] qui avait pour objectif de synthétiser par une approche de méta-analyse prospective l'efficacité des antagonistes IL-6 chez les patients hospitalisés pour COVID-19. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité de ces traitements sur la mortalité à 28 jours. Les données nécessaires à la méta-analyse et aux analyses de sous-groupes ont été pré-spécifiées et les investigateurs et sponsors de tous les essais ont été invités à participer au développement du protocole de la méta-analyse, ce qui a permis l'harmonisation du recueil, et l'exhaustivité, des critères de jugements et des variables nécessaires à cette analyse.

Une limite persiste, celle de l'hétérogénéité statistiques des résultats des études qui peut rendre difficile l'interprétation de la méta-analyse et compromettre la démonstration du bénéfice. Il faut bien sûr aussi que le regroupement de ces études ait un sens clinique avec des populations des essais qui correspondent à une même entité clinique. Un essai entrepris pour répondre à la même question aurait regroupé aussi ces différents patients.

3 Étude de cas

Dans la sclérose en plaques, les exigences réglementaires demandent la réalisation de 2 essais pivots sur le taux annualisé de poussées. L'enjeu actuel des traitements est de montrer qu'ils retardent l'apparition des déficits. Mais ce critère demande plus de patients pour garantir la puissance.

L'ofatumumab a été évalué dans deux essais randomisés identiques ASCLEPIOS I et ASCLEPIOS II [15]. Le critère de jugement principal de ces 2 essais était le taux annualisé de poussées. Il a été prévu d'emblée un regroupement de ces études pour répondre à la question de l'impact de ce traitement sur la progression du handicap. Cet objectif a de plus été intégré dans le plan de contrôle du risque alpha global et ne pouvait être testé que si les 2 études étaient concluantes sur leur critère de jugement principal.

Secondary clinical end points were disability worsening confirmed at 3 months, disability worsening confirmed at 6 months, and disability improvement (i.e., lessening of disability) confirmed at 6 months; a prespecified meta-analysis of these end points used the combined data from both trials.

The type I error was controlled by a statistical testing procedure, with seven prespecified secondary end points tested; disability worsening confirmed at 3 months or 6 months and disability improvement confirmed at 6 months were tested in preplanned meta-analyses of the combined trials only if the primary null hypothesis for the annualized relapse rate was rejected in both trials independently.

Un autre exemple est celui de la méta-analyse prospective sur données individuelles réalisée et intégrée dans le plan de développement du tirzepatide (SURPASS) [16], un agoniste des récepteurs GLP-1 utilisé dans le diabète de type 2. Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer le risque d'évènements cardiovasculaires lié à la prise de tirzepatide. Les évènements cardio-vasculaires (MACE) ont donc été recueillis et adjudiqués dans les 7 essais de phase 2 et 3 réalisés. Les résultats de cette méta-analyse ont permis d'élargir les résultats de l'étude SURPASS-4 (qui avait pour objectif principal d'évaluer le risque cardio-vasculaire lié à la prise de tirzepatide chez les patients à haut risque) chez les patients à faible et moyen risque cardiovasculaire avec une puissance suffisante et ainsi de répondre aux exigences de la FDA et de l'EMA.

4 REFERENCES

- 1 Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34 doi:10.1136/bmj.315.7109.629; PMID:9310563;
- 2 Villar J, Carroli G, Belizán JM. Predictive ability of meta-analyses of randomised controlled trials. *The Lancet* 1995;345:772–76 doi:10.1016/s0140-6736(95)90646-0; PMID:7891492;
- 3 LeLorier J, Grégoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *New Engl J Med* 1997;337:536–42 doi:10.1056/NEJM199708213370806; PMID:9262498;
- 4 Cappelleri JC, Ioannidis JP, Schmid CH, et al. Large trials vs meta-analysis of smaller trials: how do their results compare? *JAMA* 1996;276:1332–38 ; PMID:8861993;
- 5 Meta-analysis under scrutiny. *The Lancet* 1997;350:675 ; PMID:9291895;
- 6 Carrigan G, Whipple S, Capra WB, et al. Using Electronic Health Records to Derive Control Arms for Early Phase Single-Arm Lung Cancer Trials: Proof-of-Concept in Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107:369–77 doi:10.1002/cpt.1586; PMID:31350853;
- 7 Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD003376 doi:10.1002/14651858.CD003376; PMID:11687195;
- 8 Izcovich A, Peiris S, Ragusa M, et al. Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for COVID-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022;144:43–55 doi:10.1016/j.jclinepi.2021.12.018; PMID:34933115;
- 9 Tierney JF, Fisher DJ, Vale CL, et al. A framework for prospective, adaptive meta-analysis (FAME) of aggregate data from randomised trials. *PLOS Medicine* 2021;18:e1003629 doi:10.1371/journal.pmed.1003629; PMID:33956789;
- 10 Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *The Lancet* 2003;362:772–76 doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5; PMID:13678870;
- 11 McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet* 2003;362:767–71 doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3; PMID:13678869;
- 12 Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet* 2003;362:777–81 doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7; PMID:13678871;
- 13 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *The Lancet* 2003;362:759–66 doi:10.1016/s0140-6736(03)14282-1; PMID:13678868;
- 14 Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021;326:499–518 doi:10.1001/jama.2021.11330; PMID:34228774;
- 15 Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546–57 doi:10.1056/NEJMoa1917246; PMID:32757523;
- 16 Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022;28:591–98 doi:10.1038/s41591-022-01707-4; PMID:35210595;