

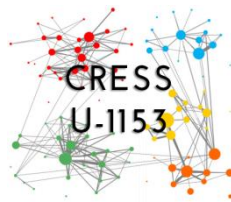
Réseaux d'essais et méta-analyse en réseau

Ludovic Trinquart

Centre Cochrane Français – Columbia University

Séminaire « Méta-analyse et cancer »

11 avril 2014



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

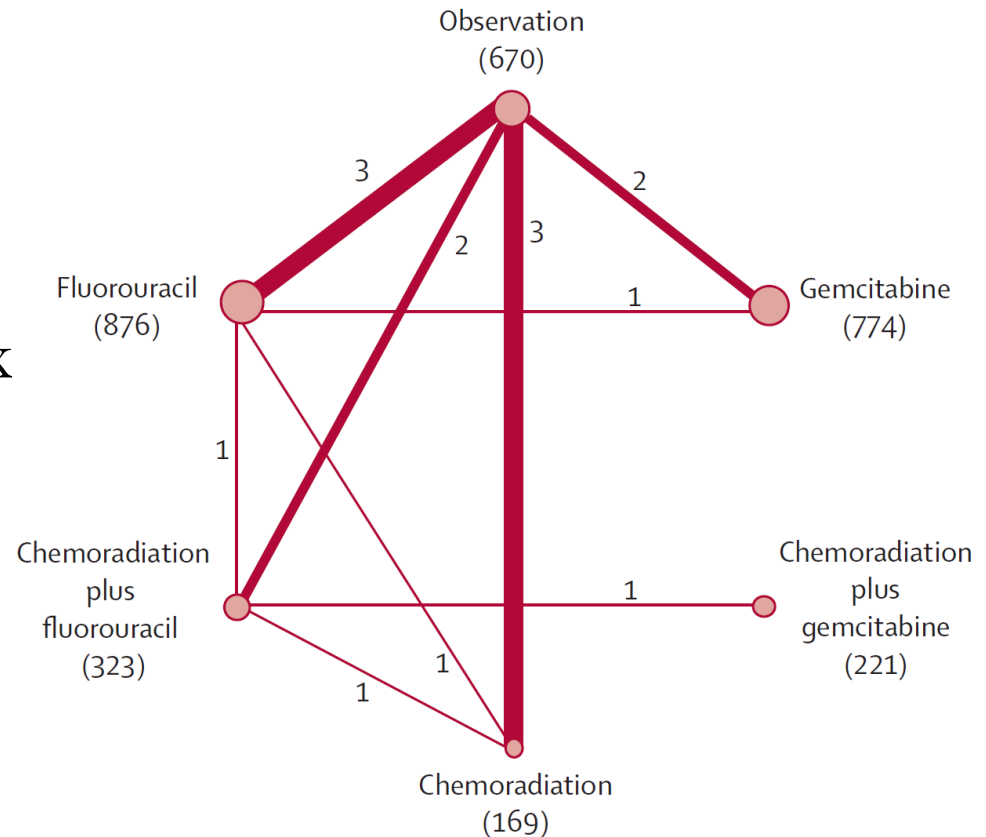


Columbia University
MAILMAN SCHOOL
OF PUBLIC HEALTH

Réseaux d'essais

- Tous les traitements disponibles pour une même indication
- Tous les essais randomisés comparant ces traitements entre eux ou à un comparateur inactif (placebo, pas de traitement, etc.)

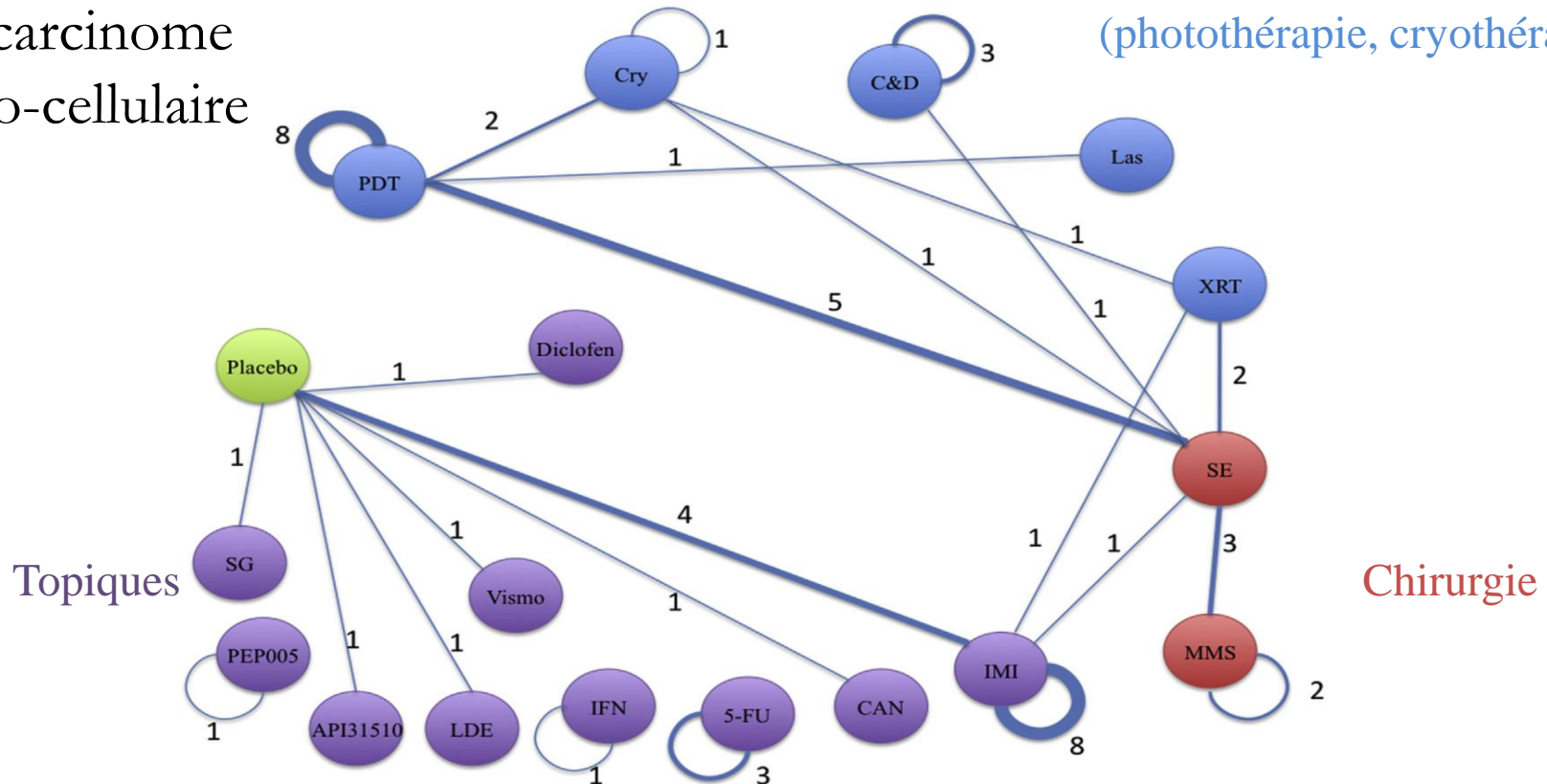
cancer pancréatique réséqué



Géométrie des réseaux d'essais

Traitements
du carcinome
baso-cellulaire

Procédures destructives
(photothérapie, cryothérapie)



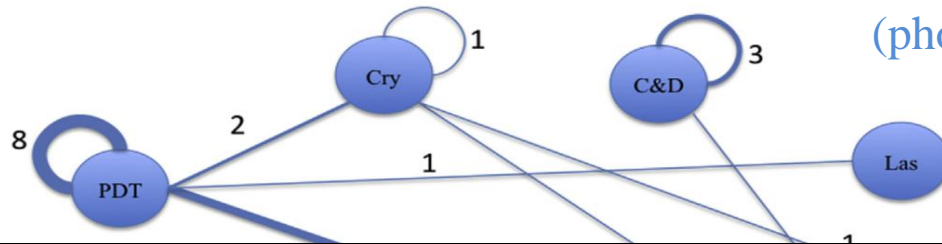
Salanti et al. Ann Intern Med. 2008;148:544-553

Kim, Tang, Ioannidis. J Clin Epidemiol. 2014;67:391-400

Géométrie des réseaux d'essais

Traitements
du carcinome
baso-cellulaire

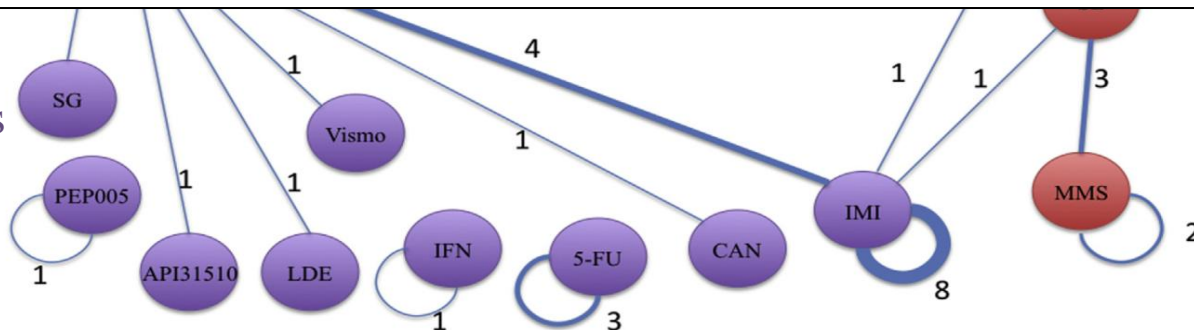
Procédures destructives
(photothérapie, cryothérapie)



L'analyse de la géométrie d'un réseau d'essais peut révéler:

- des préférences sélectives dans le choix des comparaisons
- des manques dans l'agenda de recherche (research gaps)

Topiques

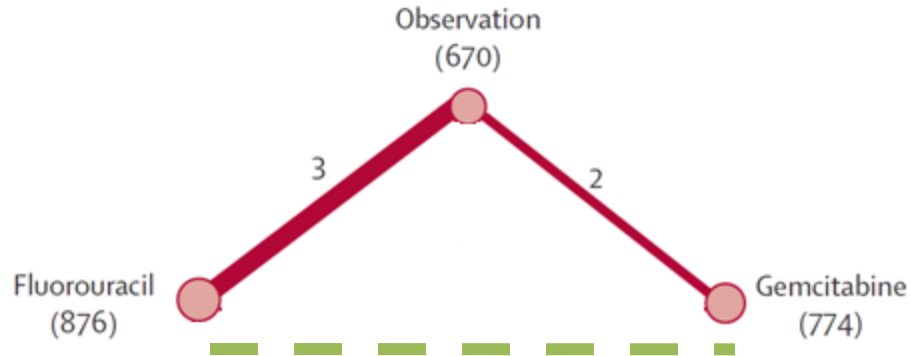


Chirurgie

Salanti et al. Ann Intern Med. 2008;148:544-553

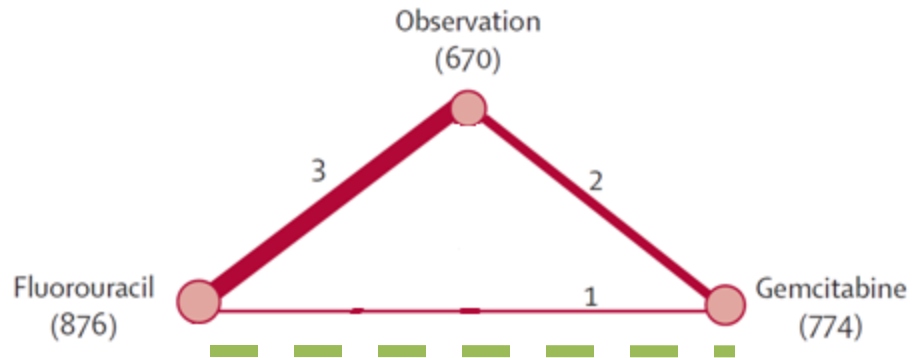
Kim, Tang, Ioannidis. J Clin Epidemiol. 2014;67:391-400

Comparaison indirecte ajustée



$$HR^{\text{indirect}}_{F \text{ vs } G} = HR^{\text{direct}}_{F \text{ vs } \text{Obs}} / HR^{\text{direct}}_{G \text{ vs } \text{Obs}}$$

Combinaison de l'information directe et indirecte

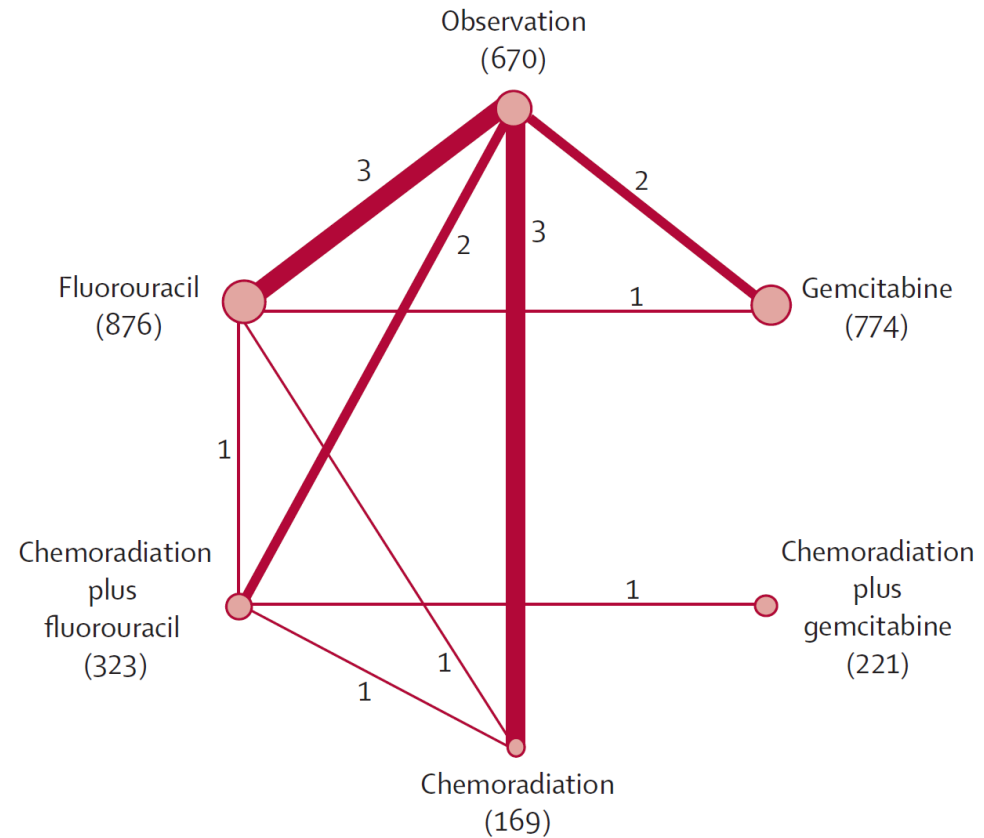


$$HR^{\text{combiné}}_{F \text{ vs } G} = (w^{\text{direct}} HR^{\text{direct}}_{F \text{ vs } G} + w^{\text{indirect}} HR^{\text{indirect}}_{F \text{ vs } G}) / (w^{\text{direct}} + w^{\text{indirect}})$$

Pondération par l'inverse de la variance

Méta-analyse en réseau

Généralisation à tout le réseau



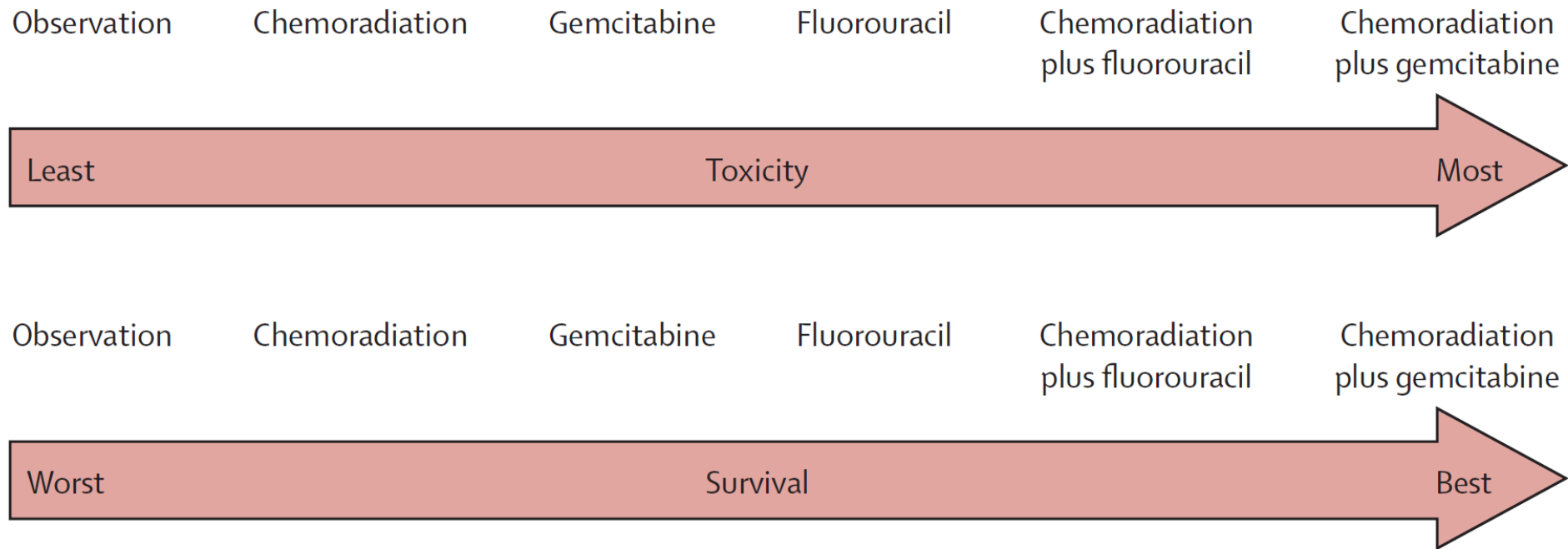
Effets relatifs entre traitements

Observation	0.63 (0.48–0.83)	0.79 (0.64–0.97)	0.95 (0.62–1.46)		
0.62 (0.42–0.88)	Fluorouracil	0.90 (0.78–1.04)		1.31 (0.90–1.90)	
0.68 (0.44–1.07)	1.10 (0.70–1.86)	Gemcitabine			
0.91 (0.55–1.46)	1.48 (0.87–2.50)	1.35 (0.69–2.46)	Chemo- radiation	0.67 (0.47–0.95)	
0.54 (0.15–1.80)	0.87 (0.27–2.69)	0.79 (0.21–2.71)	0.59 (0.19–1.74)	Chemo- radiation+ fluorouracil	0.82 (0.65–1.03)
0.44 (0.10–1.81)	0.72 (0.18–2.75)	0.65 (0.14–2.70)	0.48 (0.12–1.79)	0.82 (0.40–1.71)	Chemo- radiation+ gemcitabine

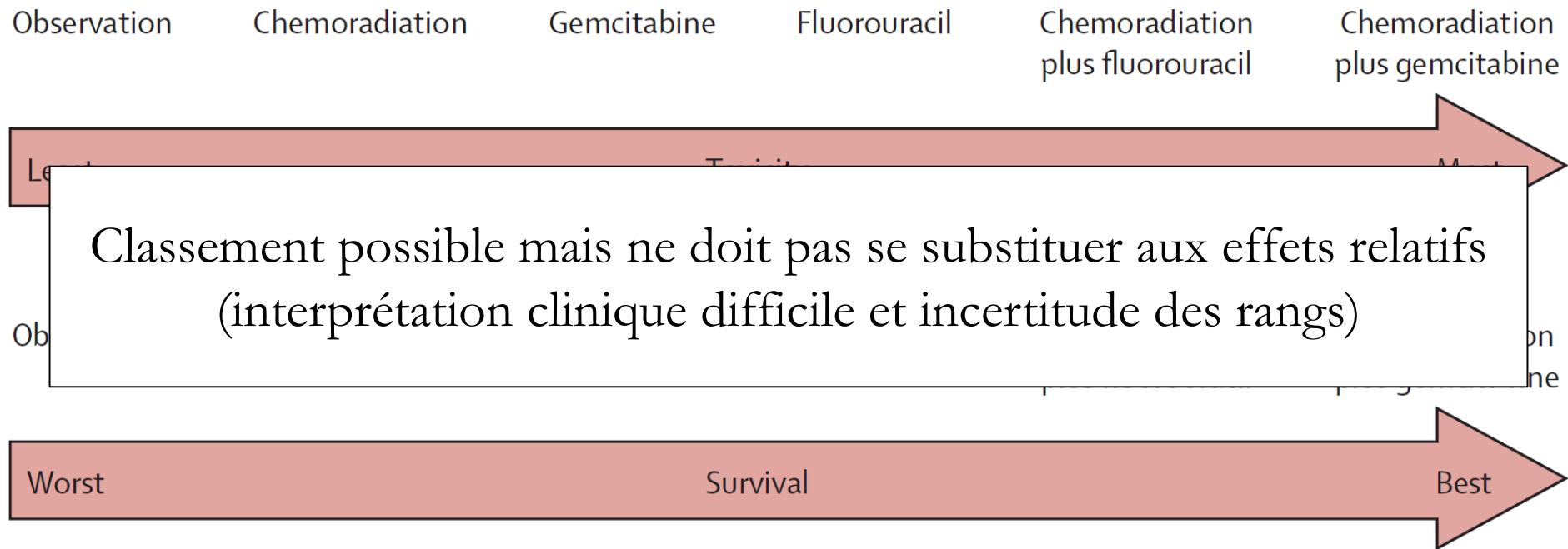
Effets relatifs entre traitements

Observation	0.63 (0.48–0.83)	0.79 (0.64–0.97)	0.95 (0.62–1.46)		
0.62 (0.42–0.88)	Fluorouracil	0.90 (0.78–1.04)		1.31 (0.90–1.90)	
0.68 (0.44–1.0)	Estimation de toutes les comparaisons possibles Gain de précision par synthèse de toute l'information				
0.91 (0.55–1.46)					
	(0.87–2.50)	(0.69–2.46)	radiation	(0.47–0.95)	
0.54 (0.15–1.80)	0.87 (0.27–2.69)	0.79 (0.21–2.71)	0.59 (0.19–1.74)	Chemo- radiation+ fluorouracil	0.82 (0.65–1.03)
0.44 (0.10–1.81)	0.72 (0.18–2.75)	0.65 (0.14–2.70)	0.48 (0.12–1.79)	0.82 (0.40–1.71)	Chemo- radiation+ gemcitabine

Classements des traitements?



Classements des traitements?



Validité des résultats

- Inférence valide sous l'hypothèse de cohérence
 - entre information directe et indirecte
 - hypothèse testable partiellement
- Inférence valide sous l'hypothèse de similarité
 - des essais A vs. C et B vs. C vis-à-vis des modificateurs potentiels de l'effet traitement
 - hypothèse non testable

Présentation des méta-analyses en réseau

- Très hétérogène
- La quasi-totalité des méta-analyses en réseau publiées ne rapportent pas
 - une description du réseau d'essais et
 - les quantités d'effet issues de l'information directe, indirecte et de la méta-analyse en réseau
- Recommandations PRISMA pour la présentation des méta-analyses en réseau en cours de développement

Bafeta, Trinquart, Seror, Ravaud. BMJ 2014;348:g1741

Hutton et al. PLoS One. 2014 Mar 26;9(3):e92508

Validité des résultats

- Validité conditionnelle au
 - biais de publication
 - risque de biais des essais
- 70% des méta-analyses en réseau publiées ne rapportent pas une stratégie de recherche des études exhaustive et une évaluation du risque de biais des essais

Validité des résultats

- Validité conditionnelle au
 - biais de publication
 - risque de biais des essais

- 70% d'une revue systématique
stratégie de recherche des études cliniques et une du
risque de biais des essais

Séminaire Méta-analyses

Méta-analyses en réseau sur données individuelles d'essais randomisés. Application au traitement des cancers des VADS localement avancés.

Pierre BLANCHARD

Département de Radiothérapie – Service de Biostatistique et d' Epidémiologie
Institut Gustave Roussy

Hétérogénéité et incohérence

Hétérogénéité

Au niveau des différents essais
d'une comparaison

Variation de l'effet traitement
selon l'essai (interaction
traitement*essai)

Effet aléatoire

Incohérence

Au niveau des boucles
fermées

Différence entre
information directe et
indirecte

Terme d'incohérence

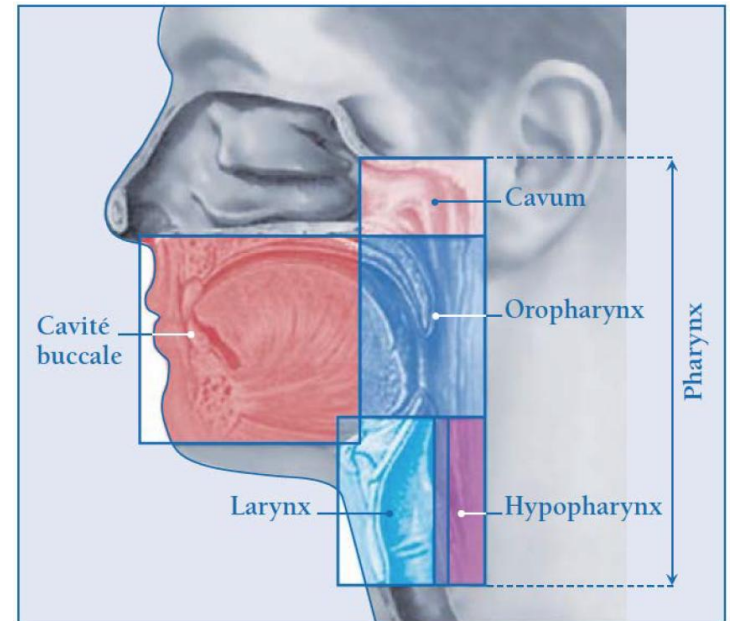
Généralités sur les cancers des VADS

- **Épidémiologie**

- Environ 16.000 nouveaux cas par an
- Environ 8.000 décès par an

- **Étiologie**

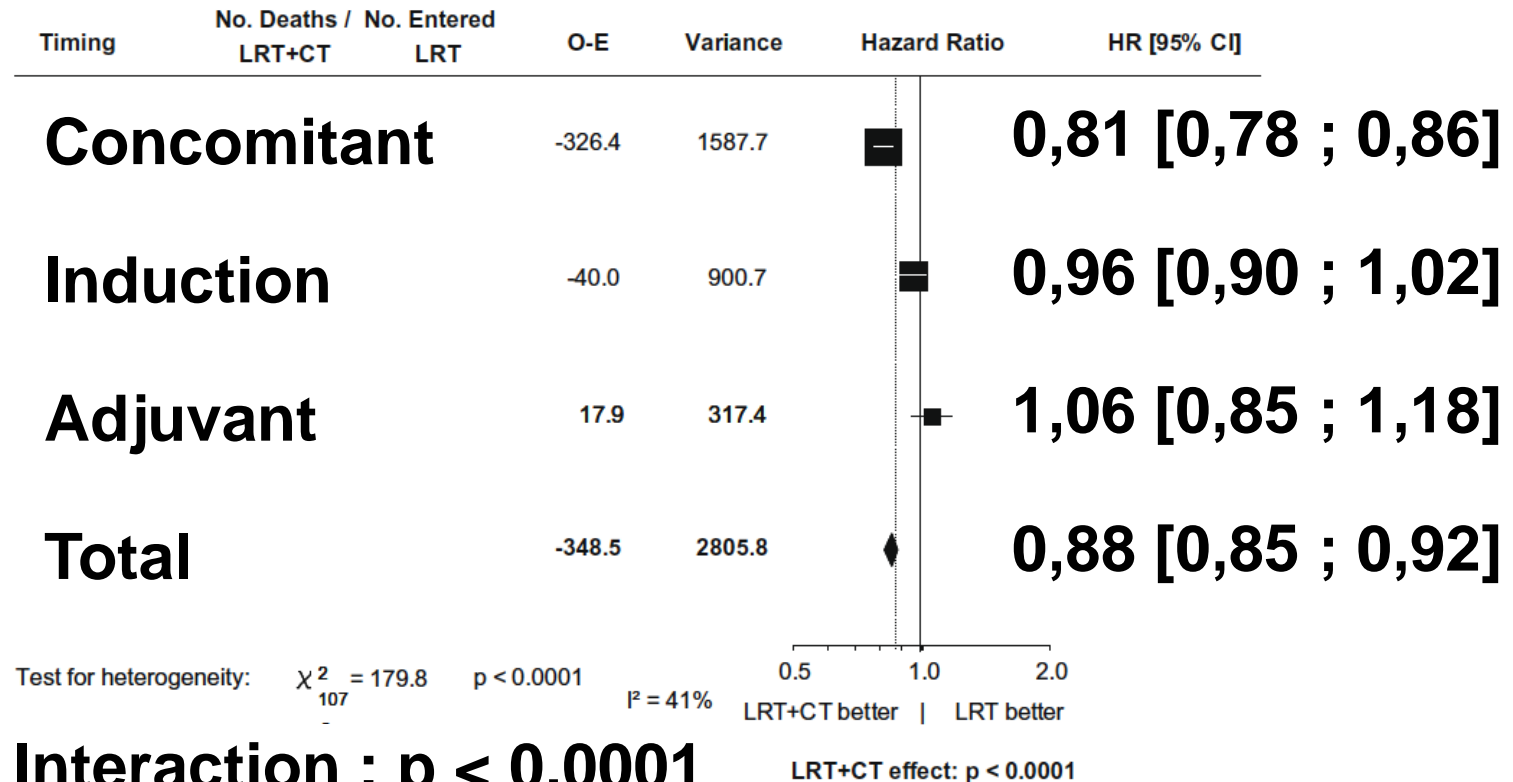
- Alcool-tabagisme+++
- Rôle croissant de l'infection à HPV



- **Localement avancé** dans plus de 50% des cas : traitement multidisciplinaire
 - Chirurgie +/- radiothérapie +/- chimiothérapie
 - Radiothérapie +/- chimiothérapie
- Deux principaux traitements : ajout de **chimiothérapie** (concomitante) – **modification du fractionnement de RT**

Traitement des cancers des VADS : chimiothérapie

(a) Hazard ratio of death.



MACH-NC : *Pignon et al, Lancet 2000, Radiother Oncol 2009*

Mise à jour 2004 : 93 essais – 17.346 patients

Traitement des cancers des VADS : fractionnement de la radiothérapie

Hyperfractionnement

- Dose/fraction réduite
- Limiter les effets tardifs
- Augmenter la dose totale

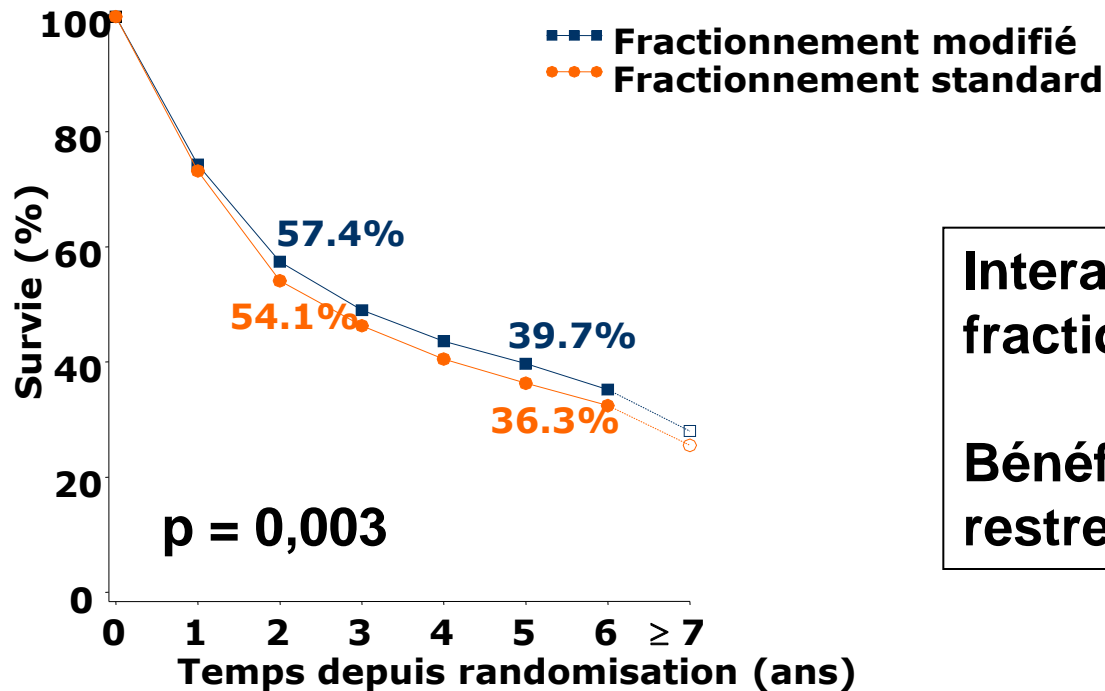
Accélération avec/sans réduction de dose

- Réduire la durée totale de traitement
- Dose totale identique ou inférieure (selon degré d'accélération)



**Accroître la dose intensité
améliorer contrôle locoregional – survie ?**

Traitement des cancers des VADS : fractionnement de la radiothérapie



Interaction avec le type de
fractionnement (p=0,02)

Bénéfice (8%) en survie
restreint à hyperfractionnement

MARCH : *Bourhis et al, Lancet 2006*

Mise à jour 2000 : 15 essais – 6515 patients

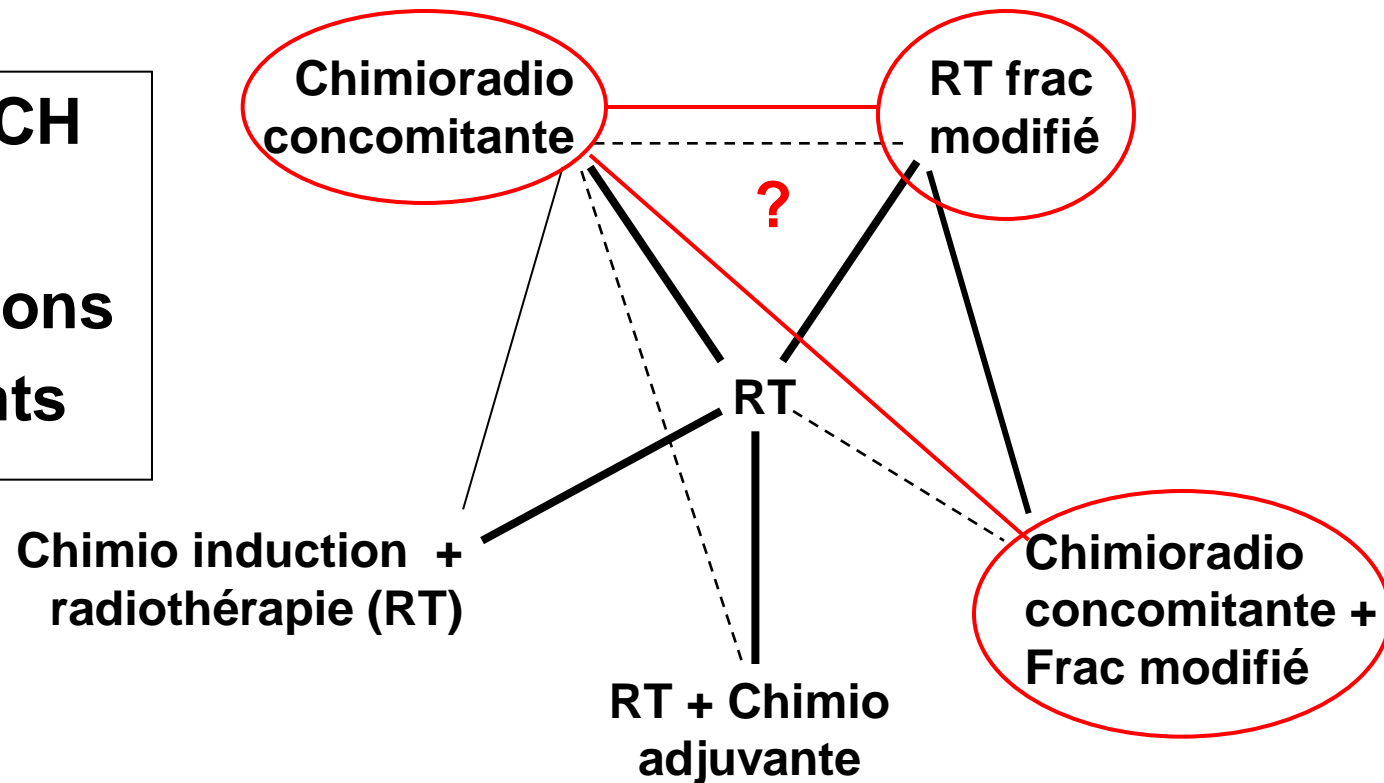
Application : le réseau thérapeutique des cancers des VADS

MACH-NC/MARCH

98 essais

119 comparaisons

≈ 24.000 patients



Épaisseur des traits fonction du nombre d'essais - Frac = fractionnement

Résultats (1) : estimations

Traitement comparé à RT	Effet fixe	Effet aléatoire	Avec Incohérence
Chimioradiothérapie concomitante	0,82 [0,78 ; 0,86]	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,80 [0,74 ; 0,85]
Chimio induction + RT	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,94 [0,87 ; 1,02]	0,95 [0,87 ; 1,03]
RT + Chimio adjuvante	1,02 [0,90 ; 1,15]	1,00 [0,85 ; 1,17]	0,99 [0,84 ; 1,17]
RT à fractionnement modifié	0,92 [0,87 ; 0,98]	0,91 [0,83 ; 0,99]	0,91 [0,83 ; 0,99]
Chimioradiothérapie conco + frac modifié	0,70 [0,61 ; 0,80]	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,70 [0,56 ; 0,92]
P (CRT-FM = 1 ^{er} ttt)	0,98	0,95	0,84

Résultats (2) : implication clinique ?

Chimioradiothérapie (CRT) + fractionnement modifié = le meilleur traitement

CRT-frac modifié vs CRT-frac standard :

HR (effet fixe) : 0,86 [0,75 ; 0,99]

HR (effet aléatoire) : 0,87 [0,72 ; 1,03]

Deux comparaisons directes publiées depuis ne montrant pas de différence...

Résultats (3) : implication clinique ?

- **Supériorité de CRT (qq soit frac) sur les modifications de fractionnement (sans CT)**
 - HR (effet aléatoire) : 1,14 [1,03 ; 1,26] en faveur de CRT concomitante
- **Confirmé par récente méta-analyse (Blanchard et al, ECCO 2013) :**
 - HR (effet fixe) : 1,22 [1,03; 1,43]

Résultats (4) : choix du modèle

	Effet fixe	Effet aléatoire	Avec Incohérence
DIC	53	40	40,3
D-bar	48	3,3	3,1
p_D	5	36,4	37,3
P(incohérence)	-	-	0,39
RV (Rapport variance)	-	-	0,43

$$DIC = \bar{D} + p_D \quad P(\text{incohérence}) = P(\sigma^2_{\varphi} > \sigma^2) \quad RV = \frac{\sigma^2_{\varphi}}{\sigma^2_{\varphi} + \sigma^2}$$

Modèles tous supérieurs au modèle à effet fixe
Mais équivalents entre eux : choix du modèle à effet aléatoire

Incohérence non négligeable mais non majoritaire

Résultats (5) : incohérence

Boucle	<i>hazard-ratio</i> estimé	Estimation directe	Estimation indirecte	p
« 1231 »	HR 2 vs 3	0,94 [0,82 ; 1,09]	0,82 [0,73 ; 0,92]	0,13
« 1561 »	HR 6 vs 5	0,65 [0,66 ; 0,85]	0,85 [0,54 ; 1,34]	0,49
« 1561 »	HR 6 vs 1	0,77 [0,54 ; 1,10]	0,67 [0,56 ; 0,81]	0,48

p = Proba (estimation directe = estimation indirecte)

1 = Radiothérapie (RT), 2 = Radiochimio concomitante, 3 = Chimio (CT)
 induction + RT, 4 = RT + CT Adjuvante, 5 = RT à fractionnement modifié, 27
 6 = RT avec fract modif et CT conco

Comparaison réseau avec méta-analyse standard (1)

- **Similarité des design et des populations** → **IDEM META-ANALYSE STANDARD** expertise clinique
- **Homogénéité de l'effet traitement** → **IDEM META-ANALYSE STANDARD** interaction avec covariables effets aléatoires
- **Cohérence** → **SPECIFIQUE AUX RESEAUX** modèles avec incohérence localisation dans chaque boucle fermée

Comparaison réseau avec méta-analyse standard (2)

		Comparaisons directes uniquement (effet fixe)					
Ttt		1	2	3	4	5	6
Directes + indirectes (effet aléatoire)	1		0,82 [0,77 ; 0,86]	0,96 [0,89 ; 1,02]	0,98 [0,85 ; 1,11]	0,91 [0,86 ; 0,97]	0,77 [0,55 ; 1,10]
	2	0,80 [0,75 ; 0,85]		1,06 [0,92 ; 1,22]	1,48 [1,11 ; 1,96]	1,33 [0,99 ; 1,78]	-
	3	0,94 [0,87 ; 1,02]	1,18 [1,07 ; 1,30]		-	-	-
	4	1,01 [0,86 ; 1,17]	1,26 [1,06 ; 1,48]	1,07 [0,89 ; 1,27]		-	-
	5	0,91 [0,83 ; 0,99]	1,14 [1,03 ; 1,26]	0,97 [0,86 ; 1,08]	0,91 [0,76 ; 1,09]		0,75 [0,66 ; 0,86]
	6	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,87 [0,72 ; 1,03]	0,74 [0,61 ; 0,89]	0,69 [0,55 ; 0,87]	0,76 [0,65 ; 0,88]	

1 = RT, 2 = radiochimio conco , 3 = CT induction + RT , 4 = RT + CT Adjuvante, 5 = RT à frac modif, 6 = RT avec fract modif et CT conco 29

D'où vient l'estimation finale ?

<i>hazard-ratio</i> estimé	Nombre d'essais directs (nb d'événements)	Estimation directe	Estimation indirecte 1 ^{er} degré	Estimation indirecte Réseau complet	Combinaison Estimation directe + indirecte
HR[4,2]	1 (184)	1,48 [1,11 ; 1,97]	1,20 [1,03 ; 1,38]	1,20 [1,0 ; 1,45]	1,26 [1,06 ; 1,48]
HR[5,2]	1 (89)	1,33 [0,99 ; 1,77]	1,12 [1,03 ; 1,22]	1,12 [1,0 ; 1,25]	1,14 [1,03 ; 1,26]
HR[6,1]	1 (120)	0,77 [0,54 ; 1,10]	0,69 [0,59 ; 0,79]	0,67 [0,56 ; 0,81]	0,69 [0,58 ; 0,82]
HR[6,5]	9 (1019)	0,75 [0,66 ; 0,86]	0,84 [0,59 ; 1,20]	0,85 [0,54 ; 1,34]	0,76 [0,65 ; 0,88]
HR[2,3]	7 (766)	0,94 [0,82 ; 1,09]	0,86 [0,78 ; 0,93]	0,82 [0,73 ; 0,92]	0,85 [0,77 ; 0,93]

1 = RT, 2 = radiochimio conco , 3 = CT induction + RT , 4 = RT + CT Adjuvante, 5 = RT à frac modif, 6 = RT avec fract modif et CT conco 30

Intérêts/Limites de l'approche en réseau

Intérêts

Déterminer des efficacités relatives **à la lumière de l'ensemble des preuves**

Gagner de la puissance grâce aux comparaisons indirectes

Permettre l'estimation de comparaisons **peu ou pas réalisées en pratique**

Classer les traitements

Limites

Hypothèses nombreuses

Manque potentiel de **puissance** (taille de la MA)

Importance des **analyses de sensibilité**

Importance du **biais de publication** + prise en compte de facteurs de niveau essai avec interaction avec effet traitement

Reste exploratoire : proposer des essais randomisés