

***TIRER PARTI DE TOUTE L'INFORMATION EN
ECONOMIE DE LA SANTE***
L'apport de la méta-analyse classique

Michel Cucherat, Lyon

Utilisation de la méta-analyse

■ Utilisations raisonnables

- Faire la synthèse des résultats
- Montrer l'homogénéité des résultats
- Réconcilier des résultats discordants

- Donne un résultat du plus haut niveau de preuve
 - Car issu d'une revue systématique

■ Utilisations excessives

- Rechercher des effets non démontrés
- Gagner en puissance
- Rechercher des effets indésirables

- Donne un résultat exploratoire (non démonstratif)

■ Distinction indépendante de la qualité de réalisation de la MA

LES UTILISATIONS RAISONNABLES

Exemple de problématique fréquente

Eight RCTs showed trends towards better MMSE score in the treated groups when compared to the placebo groups, although this was not always demonstrated to be statistically significant.

These trends were mirrored in one unpublished trial of people with mild AD

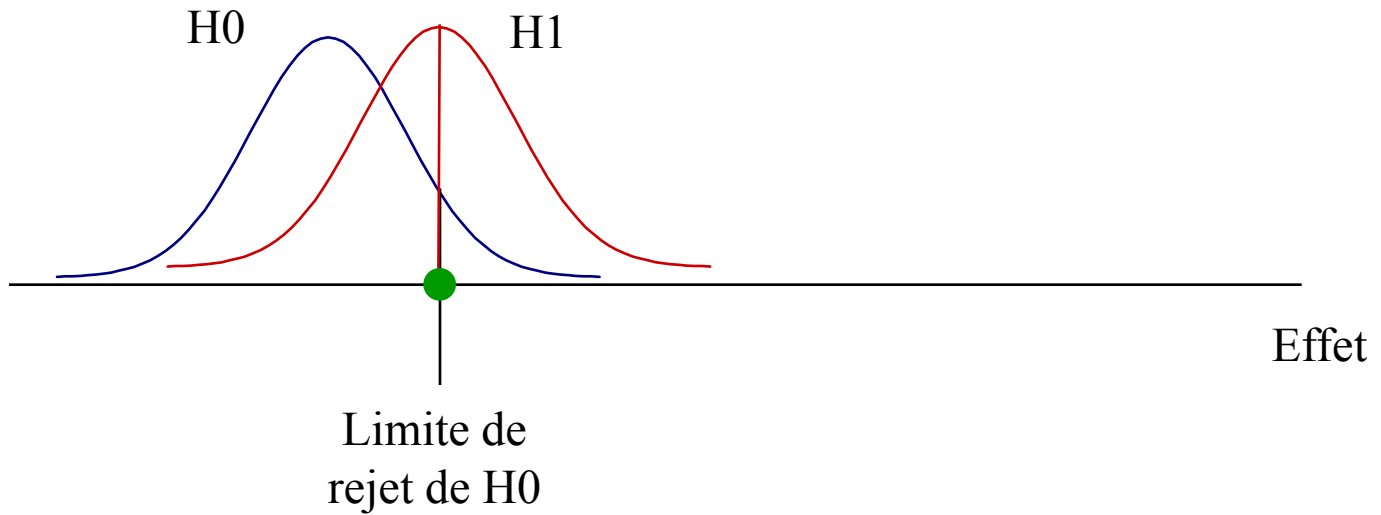
Exemple

	Nb de patients	Mortalité grp trt	Mortalité grp controle	P
Essai 1	56	6.9%	5.2%	NS
Essai 2	100	6.0%	2.0%	NS
Essai 3	395	2.5%	6.5%	NS
Essai 4	52	4.3%	17.2%	NS
Essai 5	103	4.2%	3.5%	NS
Essai 6	301	1.9%	7.3%	p<0.05

Les résultats apparemment discordants sont de règle

- Quelle est la probabilité d'obtenir un second essai significatif
- après un premier essai
 - ayant obtenu $p=0.049$
 - et ayant estimé parfaitement le vrai effet du traitement

Réplication d'un essai



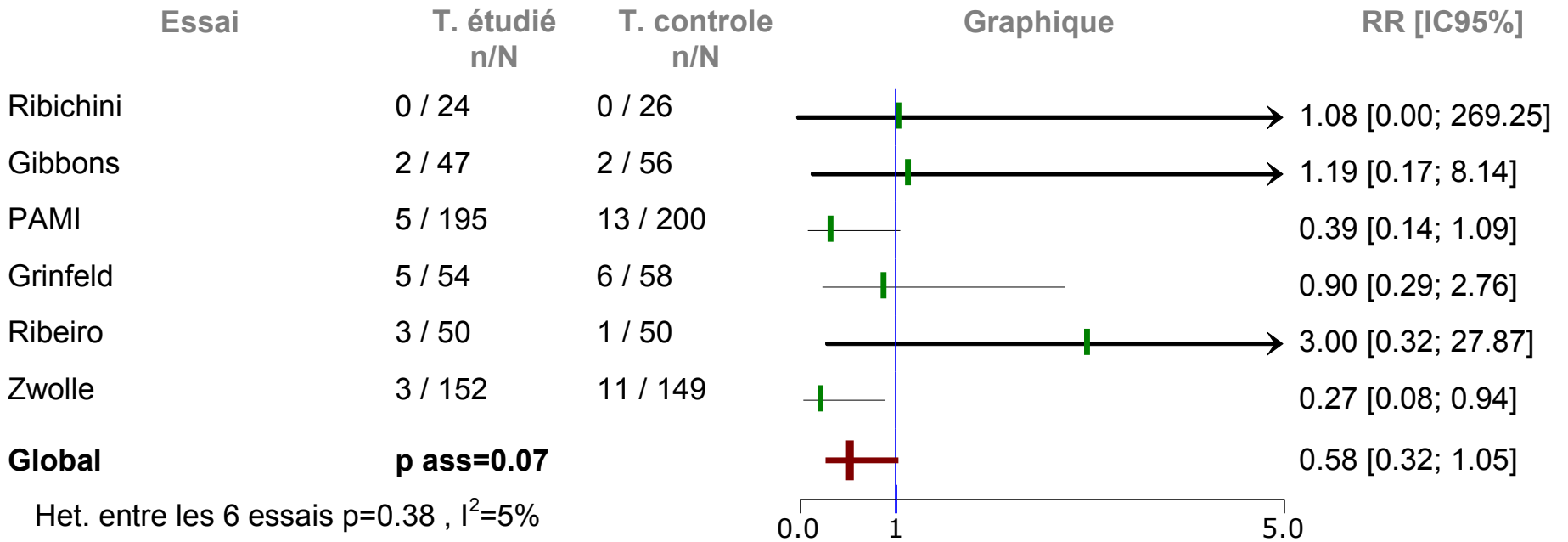
Solution ...

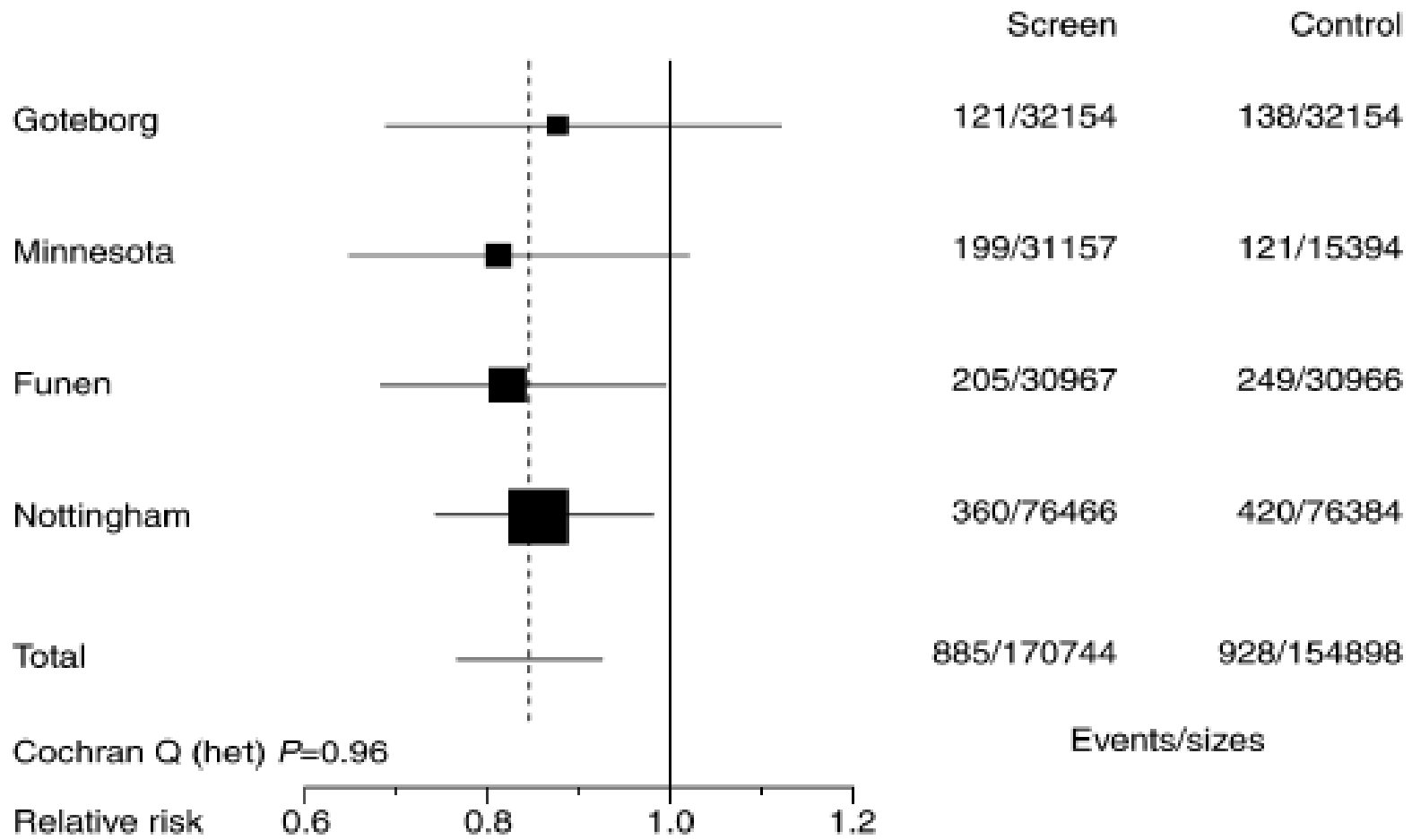
	T étudié	Placebo	p	RR
Essai A	20% 20/100	30% 30/100	NS	0.67
Essai B	20% 200/1000	30% 300/1000	p<0.01	0.67

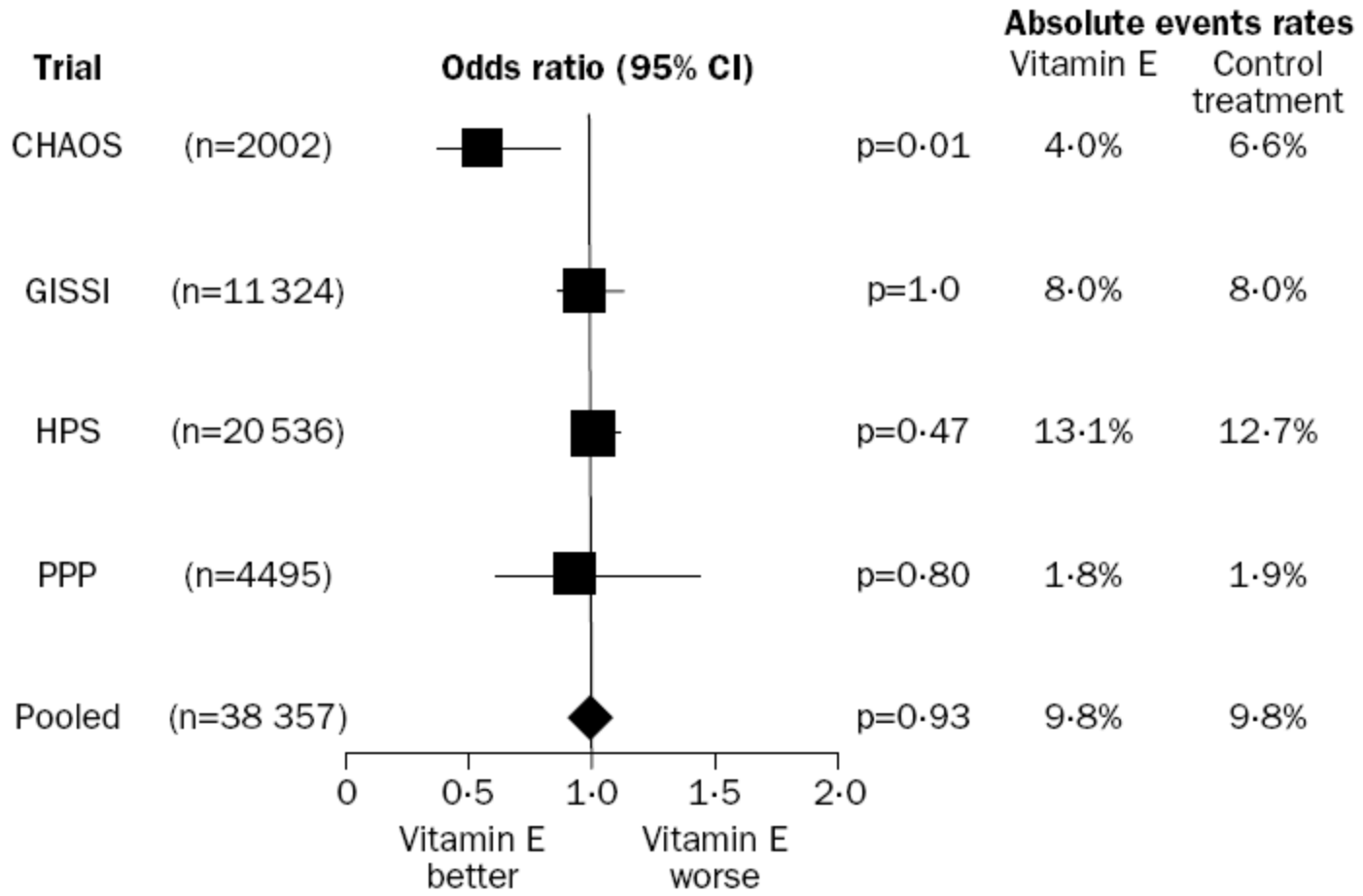
- La taille de l'effet est plus informatif que la conclusion binaire significatif / non significatif

in-hospital mortality

Risque relatif, modèle fixe (IC 95%)







Breslow-Day test: p=0.053

Figure 7: **Odds ratios (95% CI) of the combined endpoint of cardiovascular death or non-fatal MI for individuals treated with vitamin E or control therapy**

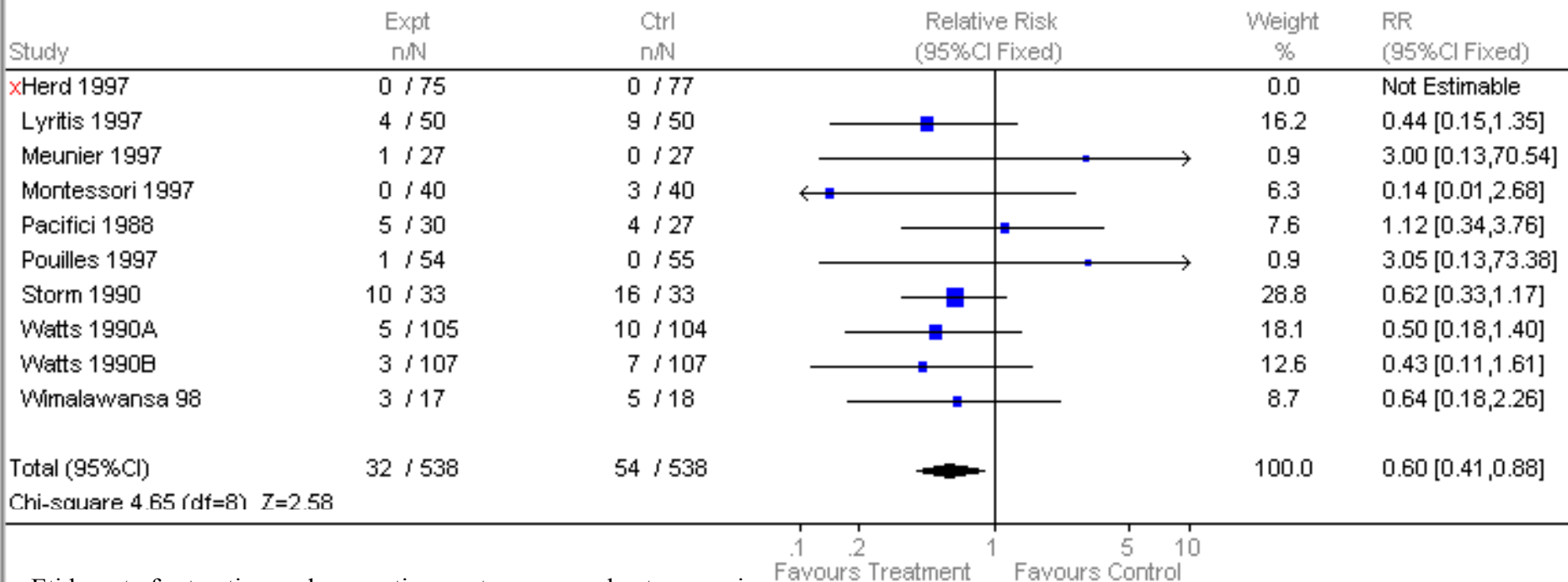
UTILISATIONS PLUS PROBLÉMATIQUES

La méta-analyse est la seule preuve

■ Aucun essai concluant

- Mais le gain de puissance apporté par la MA conduit à un résultat significatif

Comparison: fractures - 2 years
Outcome: Vertebral fractures



Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis
Cranney A, Welch V, Adachi et al.
Osteoporosis International, 2001

Méta-analyse portant sur une question qui n'était pas l'objectif initial des essais

■ Circonstance typique

- MA sur les événements cliniques
- À partir d'essais sur des critères intermédiaires

■ Béta-bloquants et angor stable

- Essais sur épreuve d'effort
- Recherche d'un effet sur les événements cardiovasculaires

■ Question fondamentale sous jacente

- Peut on démontrer un effet à partir d'essais qui n'étaient pas fait pour cela

The Role of Renin–Angiotensin System Blockade Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Y Zhang^{1,2}, P Zhang³, Y Mu⁴, M Gao¹, JR Wang¹, Y Wang², LQ Su⁴ and YL Hou¹

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 88 NUMBER 4 | OCTOBER 2010

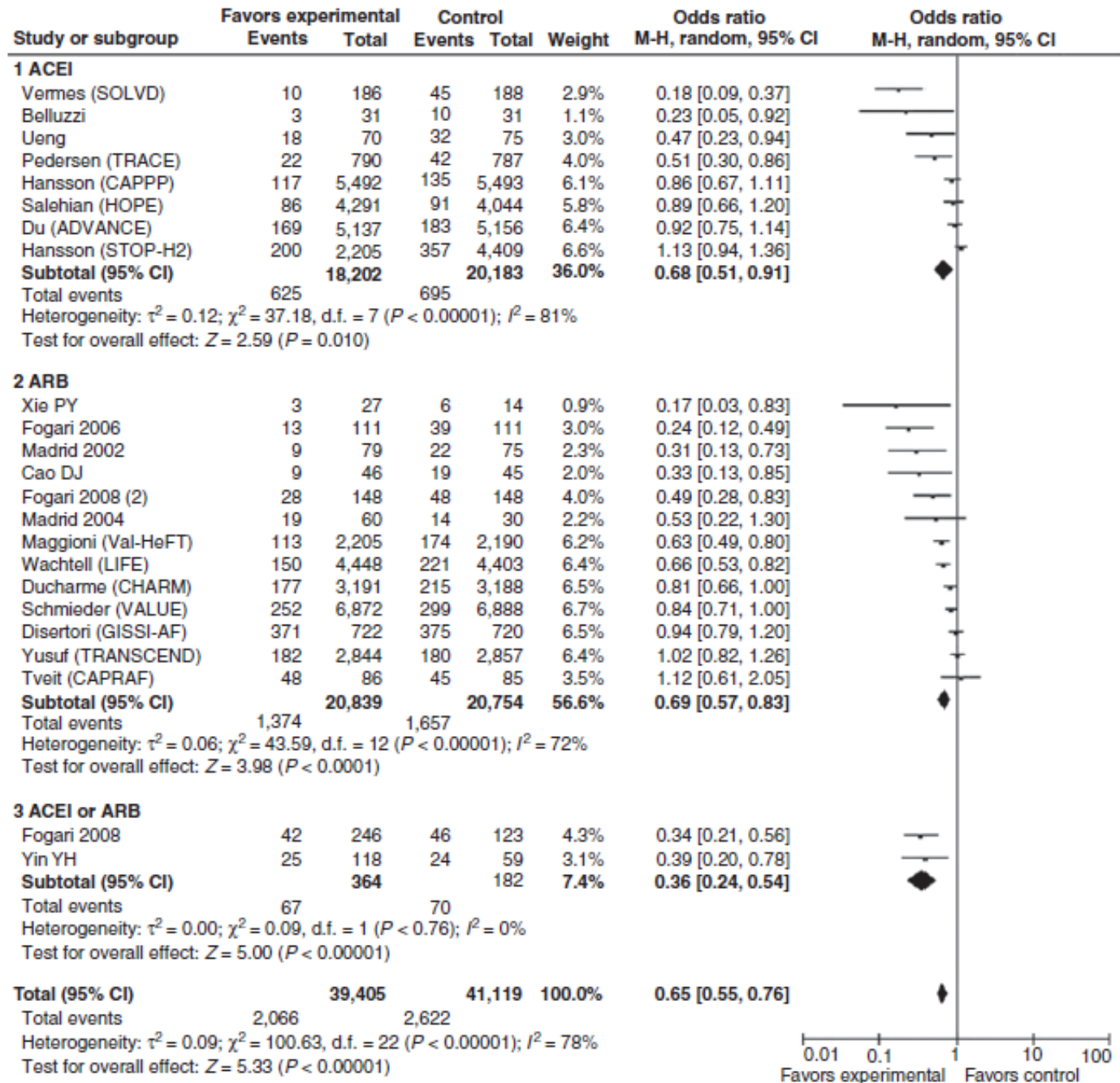


Figure 2 Prevention of atrial fibrillation (AF) with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs).

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author (study)	Health condition(s)	Drug	No. of patients		Double blinded	Mean follow-up	Mean LVEF(%)	Mean SBP (mm Hg)	How AF diagnosed
			Drug	Control					
Hansson ¹⁰ (CAPPP)	HTN	Captopril	5,492	5,493	No	6.1 Years	n/a	160.7	Not stated
Wachtell ¹¹ (LIFE)	HTN, LVH	Losartan	4,448	4,403	Yes	4.8 Years	n/a	n/a	Yearly ECG
Salehian ¹² (HOPE)	Vascular disease or DM plus at least one additional CV risk factor	Ramipril	4,291	4,044	Yes	4.5 Years	n/a	138.1	ECG at randomization, year 2, and study end
Du ¹³ (ADVANCE)	Type 2 DM with at least one additional risk factor for CV events	Perindopril	5,137	5,156	Yes	4.3 Years	n/a	145.0	Not stated
Schmieder ¹⁴ (VALUE)	HTN	Valsartan	6,872	6,888	Yes	4.2 Years	n/a	n/a	Yearly ECG
Yusuf ¹⁵ (TRANSCEND)	CVD or DM with end-organ damage	Telmisartan	2,844	2,857	Yes	56 Months	n/a	n/a	Not stated
Pedersen ¹⁶ (TRACE)	AMI, LVD	Trandolapril	790	787	Yes	2–4 Years	33.0	120.0	ECG at months 1 and 2, and then every 3 months
Maggioni ¹⁷ (Val-HeFT)	CHF	Valsartan	2,205	2,190	Yes	23 Months	27.0	121.0	ECG at months 4, 12, and 24 and at study end
Vermes ¹⁸ (SOLVD)	CHF, LVD	Enalapril	186	188	Yes	3.3 Years	26.7	n/a	Any available ECG and/or 24-h Holter
Ducharme ¹⁹ (CHARM)	CHF	Candesartan	3,191	3,188	Yes	37.7 Months	38.8	131.0	Case report form about AF at the final or closing visit

AF, atrial fibrillation; AMI, acute myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiograph; HTN, hypertension; LVD, left ventricular dysfunction; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; SBP, systolic blood pressure; SR, sinus rhythm.

Pourquoi cette approche, la problématique

■ Dans de nombreux cas

- adoption prématurée d'un traitement sur la base des essais sur critères intermédiaires
- La réalisation d'essais de validation sur les ev. cliniques ne sera jamais faites
 - surtout en dehors du médicament
 - médicaments orphelins ou anciens : absence de sponsors industriels

■ Exemple

- Angor
- Oxygénothérapie
- Diabète

Intérêt de la méta-analyse dans cette situation

- Gagner en puissance
 - Les essais réalisés sont de petite taille car réalisés sur critères intermédiaires
- Démarche rétrospective
 - Optimisation des essais déjà réalisés
 - Économie de moyen et de temps
- Palier l'absence d'essais ad hoc

Problèmes / limites d'une méta-analyse seule concluante

- Rupture de la démarche hypothético déductive
- Récupération des événements indésirables comme critère de jugement
- Possibilité d'une pêche à la ligne
- Biais de publication (au niveau du critère de jugement)
- Hétérogénéité clinique des essais (traitement, patient)

Recueil des événements critère de jugement

- Il s'agit souvent d'événements recueillis dans les essais comme événements indésirables
 - Pas de détection systématique
 - Recueil basé sur la déclaration des investigateurs
 - Pas d'adjudication
 - Définition post hoc
 - Parfois recherche complètement post hoc (reprise des dossiers)
 - Attrition possible
 - différente de l'attrition documentée pour l'analyse primaire

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Author (study)	Health condition(s)	Drug	No. of patients		Double blinded	Mean follow-up	Mean LVEF(%)	Mean SBP (mm Hg)	How AF diagnosed
			Drug	Control					
Hansson ¹⁰ (CAPPP)	HTN	Captopril	5,492	5,493	No	6.1 Years	n/a	160.7	Not stated
Wachtell ¹¹ (LIFE)	HTN, LVH	Losartan	4,448	4,403	Yes	4.8 Years	n/a	n/a	Yearly ECG
Salehian ¹² (HOPE)	Vascular disease or DM plus at least one additional CV risk factor	Ramipril	4,291	4,044	Yes	4.5 Years	n/a	138.1	ECG at randomization, year 2, and study end
Du ¹³ (ADVANCE)	Type 2 DM with at least one additional risk factor for CV events	Perindopril	5,137	5,156	Yes	4.3 Years	n/a	145.0	Not stated
Schmieder ¹⁴ (VALUE)	HTN	Valsartan	6,872	6,888	Yes	4.2 Years	n/a	n/a	Yearly ECG
Yusuf ¹⁵ (TRANSCEND)	CVD or DM with end-organ damage	Telmisartan	2,844	2,857	Yes	56 Months	n/a	n/a	Not stated
Pedersen ¹⁶ (TRACE)	AMI, LVD	Trandolapril	790	787	Yes	2–4 Years	33.0	120.0	ECG at months 1 and 2, and then every 3 months
Maggioni ¹⁷ (Val-HeFT)	CHF	Valsartan	2,205	2,190	Yes	23 Months	27.0	121.0	ECG at months 4, 12, and 24 and at study end
Vermes ¹⁸ (SOLVD)	CHF, LVD	Enalapril	186	188	Yes	3.3 Years	26.7	n/a	Any available ECG and/or 24-h Holter
Ducharme ¹⁹ (CHARM)	CHF	Candesartan	3,191	3,188	Yes	37.7 Months	38.8	131.0	Case report form about AF at the final or closing visit

AF, atrial fibrillation; AMI, acute myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; ECG, electrocardiograph; HTN, hypertension; LVD, left ventricular dysfunction; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVH, left ventricular hypertrophy; SBP, systolic blood pressure; SR, sinus rhythm.

Multiplicité, Pêche à la ligne

■ Pas d'hypothèse préalable

- donc pêche à la ligne
- par exemple dans un processus de recherche de facteurs de différenciation

■ Processus intensif de recherche d'effets

- Pas forcément limité à l'industriel
- Peut être réalisé de façon diffuse par la communauté à la recherche de sujets de publication

- On peut imaginer chaque industriel conduire ce processus ainsi que plusieurs équipes académiques
- En moyenne 20-200 critères d'efficacité ou de safety / domaine

Solution : la méta-analyse prospective

■ Méta-analyse prospective

- Prévue avant la réalisation des essais
- Noyau commun dans les protocoles

■ Intérêts

- Documenter le bénéfice par un processus à 2 niveaux avec les mêmes essais:
 - Critère intermédiaire → critère clinique
- Plus facile à mettre en place que de grands essais collaboratifs
 - Financements nationaux pour les études
- Permet d'envisager des populations différentes
 - Plus grande généralisabilité
 - Inverse d'une démarche en sous groupes
- Contrôle du biais de publication

Exemple de CHARM

Lancet 2003

- Programme d'évaluation du candesartan
 - 3 essais versus placebo
 - Insuffisance cardiaque stade NYHA 2-4
 - Critère principal : décès CV + hospitalisation
- 3 populations
 - CHARM added : 2548 patients avec FE<40% et IEC
 - CHARM alternative : 2028 patients FE<40% intolérants aux IEC
 - CHARM preserved : 3025 patients FE>40%
 - Chaque essai : puissance de 80% pour une réduction de 15% du critère jugement
- CHARM overall
 - MA prospective
 - Critère : mortalité totale

CHARM overall - resultat

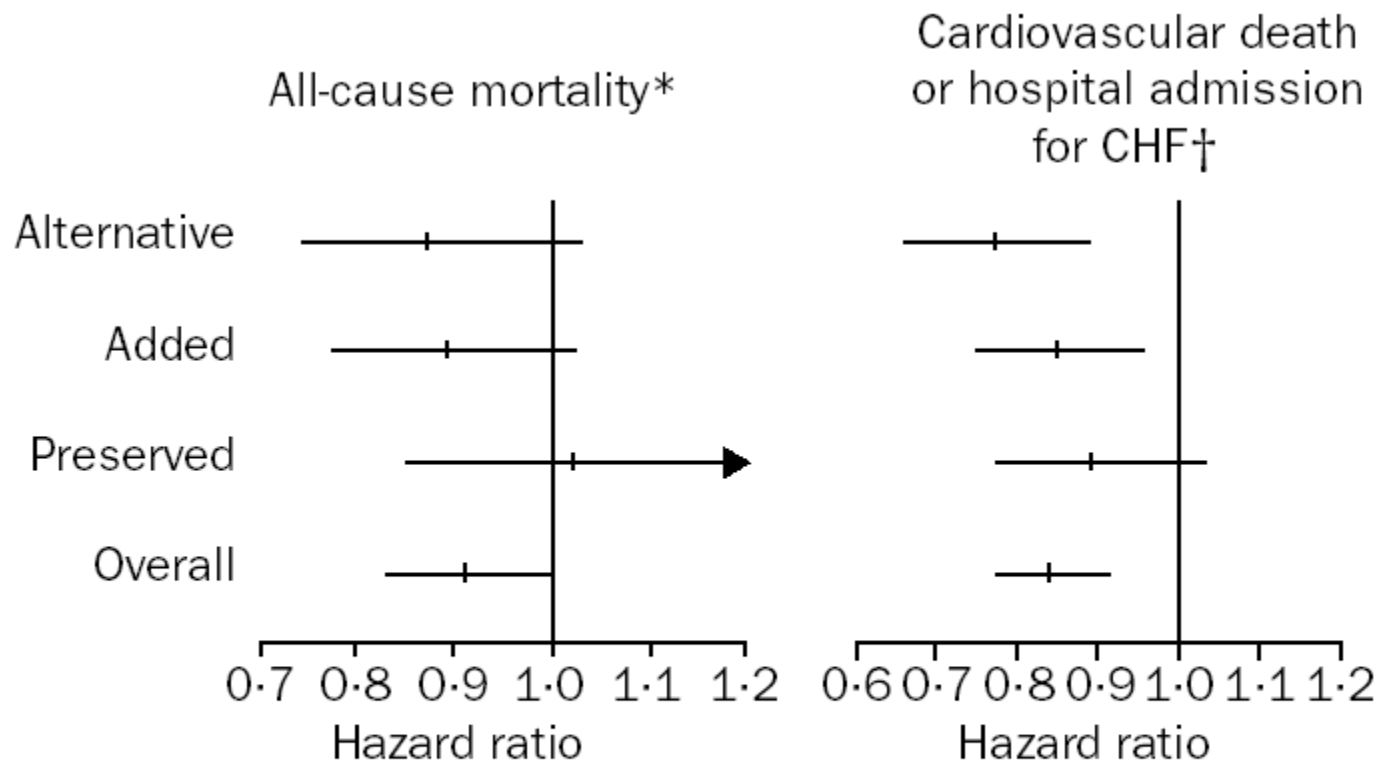


Figure 3: **Effects of candesartan on all-cause mortality, cardiovascular death, or hospital admission for CHF**

*p for heterogeneity 0.37. †p for heterogeneity 0.33.

Utilisation de la MA en safety

- MA montrant un surcroît d'EI
 - Intérêt : seule approche à même de détecter un signal en cas d'EI rares non spécifiques
 - Limites : multiplicité, post hoc, recueil de l'information, zéros
 - À interpréter comme un signal

- Il existe un essai montrant un surcroît d'EI
 - MA teste la cohérence externe de ce résultat
 - Protection contre les résultats dû au hasard

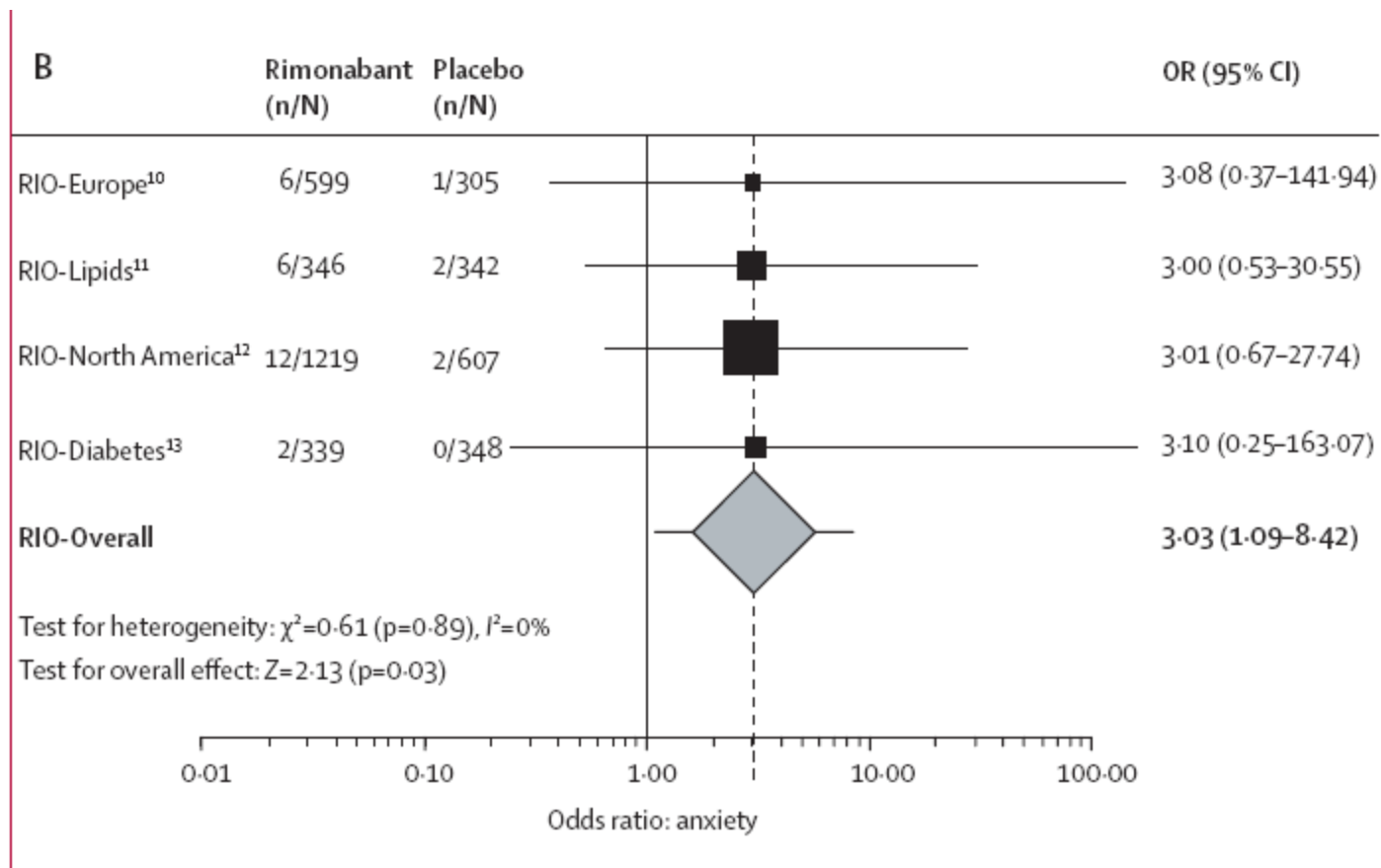
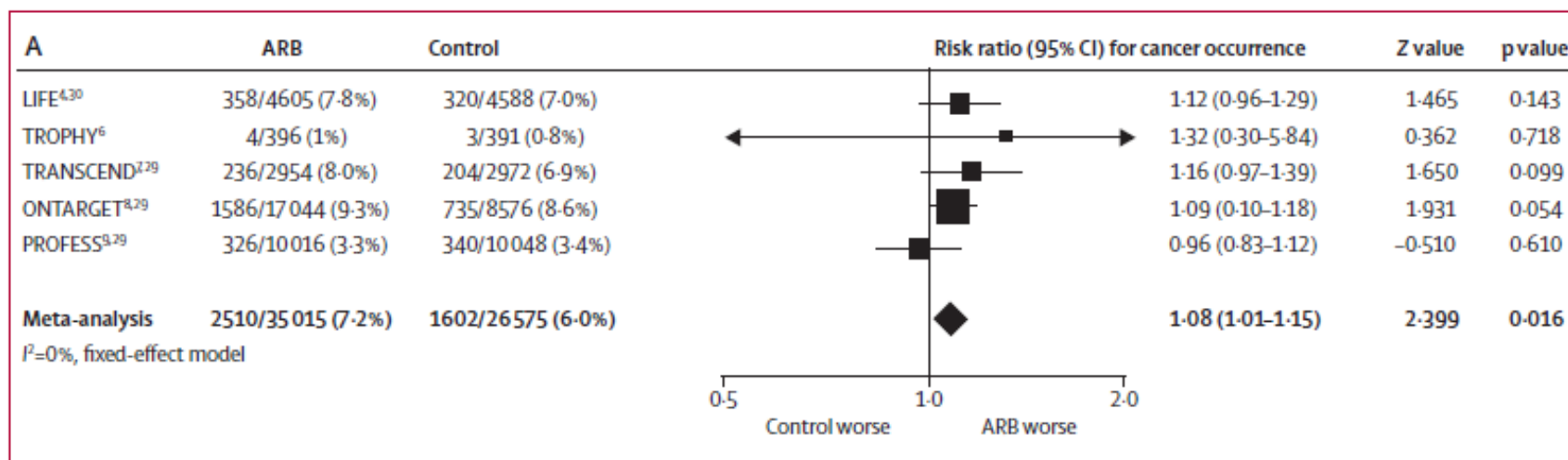


Figure 4: Number of individuals who discontinued treatment because of adverse psychiatric events
 (A) Discontinuation because of depressed mood disorders, which is a composite endpoint that consists of depression, major depression, depressive mood, and depressive symptoms. (B) Discontinuation because of anxiety. Data based on exact computation algorithms.

Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials

Ilke Sipahi, Sara M Debanne, Douglas Y Rowland, Daniel I Simon, James C Fang

Lancet Oncol 2010; 11: 627-36



Biais de publication critère dépendant ?

