

# Méta-analyses en réseau d'essais randomisés

*Application aux cancers ORL localement avancés*

**Pierre Blanchard**, Catherine Hill, Chantal Guihenneuc-Jouyaux, Charlotte Baey, Jean Bourhis, Jean Pierre Pignon,

au nom des groupes collaboratifs MACH-NC et MARCH



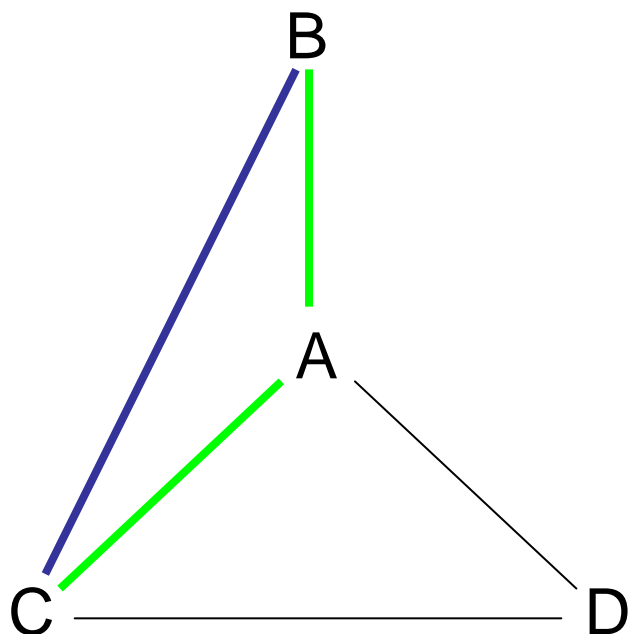
# Introduction (1) : réseau thérapeutique

- Augmentation
  - du **nombre de traitements** disponibles
  - des « **preuves** » de leur efficacité relative
- Soit une pathologie donnée
  - 2 traitements : **méta-analyse**
  - $n$  traitements : **réseau** : que faire ?
- **Réseau thérapeutique** :
  - Le meilleur traitement ?
  - Les 2 meilleurs ?



## Introduction (2) : Combinaison des comparaisons directes/indirectes

$d_{BC} = ?$



- **Directe**  
Méta-analyse des essais « B vs C »
- **Indirecte**
  - Déduire  $d_{BC}$  des méta-analyses des essais « A vs C » et « A vs B »
- La « vraie » valeur de  $d_{BC}$  est estimée au mieux par une combinaison des informations directes et indirectes



# Méthodes (1) : présentation générale

- Modèle
  - **Hiérarchique** à 2 niveaux : essai et méta-analyse
  - Écriture **bayésienne** (*WinBugs*)
- Données : pour chaque essai
  - Traitements comparés
  - Log(*hazard ratio*) et sa variance (logrank)
- Hypothèses sur les logHR :
  - **Normalité**
  - **Cohérence** : transitivité des logHR  
(logHR **BC** = logHR **AC** – logHR **AB** )



## Méthodes (2) : incohérence/hétérogénéité

- **Hétérogénéité**

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

- Au niveau des différents essais d'une comparaison (e-g  $d_{BC}$ )

→ **Effet aléatoire**

- **Incohérence :**

Contradiction entre information directe et indirecte

- Au niveau des *boucles fermées*

→ **Quantifier**  
**Prendre en compte :**  
Modèle incohérent



## Méthodes (3) : modèles développés

- **Sous l'hypothèse de cohérence :**
  - Effet **fixe** (Peto)
  - Effet **aléatoire**
    - Simple (Dersimonian et Laird)
    - Avec méta-régression sur des covariables définies au niveau de l'essai
    - Prise en compte des essais multi-bras
- **Modèle avec termes d'incohérence**

$$d_{BC} = d_{AC} - d_{AB} + \phi_{ABC} \quad \phi \sim N(0, \sigma_{\phi}^2)$$



## Méthodes (4) : choix et validation du modèle

- Choix du modèle : *Critère d'information de la déviance* :  $DIC = \bar{D} + p_D$
- Etude de sensibilité :
  - Modification des distributions *a priori* de la variance de l'hétérogénéité
  - Ajout d'une variabilité de la variance des essais
  - Validation des hypothèses du modèle :
    - Cohérence
    - Normalité des résidus

# **Résultats**

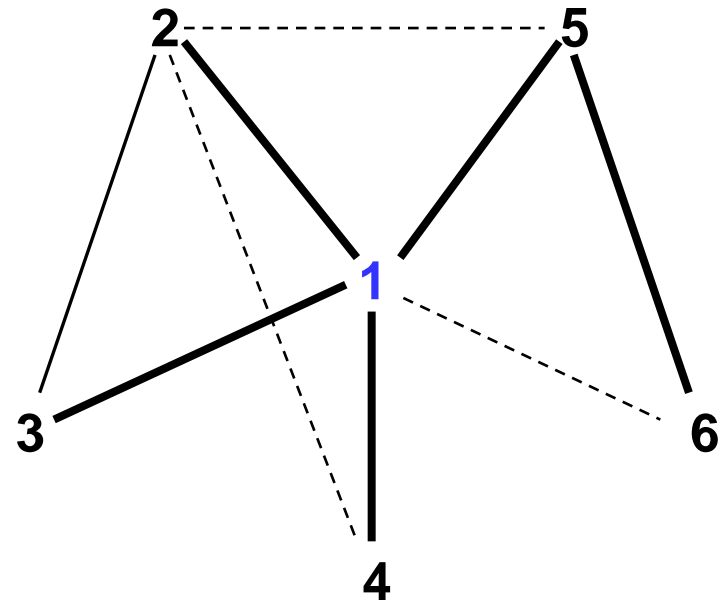
## **Application à la cancérologie ORL**





# Clinique : réseau thérapeutique

- 98 essais
- 119 comparaisons de 2 traitements
- Environ 24.000 patients
  - 7 multi-bras : 2575 pts



**1 : Traitement local seul  
(Radiothérapie)**

**2 : Chimio Radio concomitante**

**3 : ChimioT néo-adjuvante**

**4 : ChimioT adjuvante**

**5 : RadioT à fractionnement  
modifié**

**6 : Chimio-Radio concomitante à  
fractionnement modifié**



# Résultats (1) : estimations

	Nom du modèle			
	Effet fixe	Effet aléatoire	Essais multi-bras	Avec Incohérence
HR 2 vs 1	0,82 [0,78 ; 0,86]	0,80 [0,75 ; 0,85]	0,80 [0,74 ; 0,86]	0,80 [0,74 ; 0,85]
HR 3 vs 1	0,94 [0,88 ; 1,00]	0,94 [0,87 ; 1,02]	0,95 [0,88 ; 1,03]	0,95 [0,87 ; 1,03]
HR 4 vs 1	1,02 [0,90 ; 1,15]	1,00 [0,85 ; 1,17]	1,01 [0,86 ; 1,18]	0,99 [0,84 ; 1,17]
HR 5 vs 1	0,92 [0,87 ; 0,98]	0,91 [0,83 ; 0,99]	0,90 [0,82 ; 0,98]	0,91 [0,83 ; 0,99]
HR 6 vs 1	0,70 [0,61 ; 0,80]	0,69 [0,58 ; 0,82]	0,69 [0,58 ; 0,81]	0,70 [0,56 ; 0,92]
P (6=1 <sup>er</sup> ttt)	0,98	0,95	0,95	0,84



## Résultats (2) : choix du modèle

	Nom du modèle			
	Effet fixe	Effet aléatoire	Essais multi-bras	Avec Incohérence
<i>DIC</i>	53	39,7	38,9	40,3
<i>D-bar</i>	48	3,3	4,3	3,1
<i>p<sub>D</sub></i>	5	36,4	34,6	37,3
<i>P(incohérence)</i>	-	-	-	0,39
<i>RV (Rapport variance)</i>	-	-	-	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 significative mais non majoritaire**



## Résultats (3) : 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

$p = \text{Proba}(\text{estimation directe} > \text{estimation indirecte})$



## Résultats (4) : validation du modèle

- **Stabilité** des résultats :
  - selon les différents modèles
  - avec différentes distributions *a priori*
- **Normalité** des résidus du niveau 2 (boucle)
- **Rejet de la normalité** des résidus du niveau 1 (essais)
  - Stabilité des résultats après exclusion des essais source de non-normalité
  - Modification essentiellement pour traitement 2 (connu pour avoir les essais les plus hétérogènes)



# Discussion (1) : comparaison avec méta-analyse standard

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



## **Discussion (2) : limites du réseau**

**Cohérence** des comparaisons directes et indirectes

**Normalité** des résidus

**Qualité/Quantité des données :**  
intérêt des données individuelles

**Regroupement** d'essais  
dont les traitements ne sont pas identiques

## Conclusion : intérêt de l'approche en réseau

- 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
  
- **PROPOSER DES ESSAIS RANDOMISES**





# D'où vient l'estimation finale ?

<i>hazard-ratio</i> estimé	Nombre d'essais directs (nb d'événements)	Estimation directe	Estimation indirecte 1 <sup>er</sup> 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]