

Méta-analyses : le point de vue du statisticien

Questions au Dr Jean-Pierre Pignon

Service de biostatistiques et d'épidémiologie,
Institut Gustave-Roussy, Villejuif
<jean-pierre.pignon@igr.fr>

Propos recueillis par David Malka

Trois méta-analyses reprennent, très récemment, les données cliniques sous traitement par bevacizumab. La première publiée par Miles *et al.* [1] réunit les données de cinq essais contrôlés randomisés de phase III comparant le bevacizumab à un placebo chez 4 200 patients atteints de cancer métastatique du rein, du pancréas, du sein ou colorectal. Cet article est analysé et discuté par David Malka page 4 de ce numéro de *VEGF Actu*. Une deuxième méta-analyse, publiée par Ranpura *et al.* [2], porte sur la mortalité associée au bevacizumab chez plus de 10 000 patients atteints de différents cancers. La sélection des auteurs n'a pas utilisé le type de cancer comme critère d'inclusion. Joseph Gligorov discute ce travail pages 5 et 6 de ce numéro.

Une troisième et dernière méta-analyse, publiée par Choueiri *et al.* [3], regroupant les résultats d'études randomisées publiées entre 2006 et 2010, a été diffusée en février 2011 ; les auteurs s'intéressent à la survenue d'insuffisance cardiaque congestive chez 3 784 patientes atteintes de cancer du sein traitées par bevacizumab. Ce travail statistique conclut à une augmentation significative de l'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive sous bevacizumab vs. placebo (RR = 4.74 ; IC95% : 1.66 à 11.18 ; p = 0.001).

VEGF Actu – Quel regard portez-vous sur l'analyse groupée de Miles *et al.* ?

J.-P. Pignon – Cette analyse groupée n'ayant porté que sur cinq essais randomisés en double aveugle, elle manque de puissance statistique. Les auteurs auraient pu alternativement envisager de grouper tous les essais randomisés et d'étudier l'impact de l'aveugle par une analyse de sensibilité ou une comparaison des résultats des essais en double aveugle à ceux des

autres essais pour étudier la présence d'un éventuel rebond à l'arrêt du bevacizumab. Par ailleurs, il faut garder à l'esprit qu'il s'agit d'une comparaison non randomisée réalisée *a posteriori*, ce qui doit rendre prudent dans l'interprétation des résultats. En troisième lieu, les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse multivariée prenant en compte les facteurs liés aux patients (âge, sexe, statut de performance...). Enfin, ils n'ont à mon sens qu'insuffisamment pris en compte l'hétérogénéité de leurs résultats (or, le ratio de risque « principal » varie entre 0,44 et 1,12...). À ces limites près, les résultats de cette étude sont globalement rassurants concernant l'hypothèse d'un effet rebond après arrêt du bevacizumab.

VEGF Actu – Quels commentaires faites-vous sur les méta-analyses concernant la tolérance du bevacizumab ?

J.-P. Pignon – Elles présentent à des degrés divers les limites habituelles de ce type de méta-analyse : en premier lieu, le point crucial de l'exhaustivité des études analysées. Si la méta-analyse sur le risque d'insuffisance cardiaque congestive en cas de cancer du sein ne paraît avoir « manqué » qu'une étude de phase II, celle sur la mortalité sous bevacizumab n'a inclus par exemple que trois des six essais dans le cancer du sein listés dans la première. Aucune des deux n'a étudié de façon systématique les registres d'essais, et l'une des deux n'a inclus que les études en langue anglaise. L'une des deux a comporté une interrogation systématique des investigateurs des essais analysés (mais avec quels résultats ?), l'autre non. En deuxième lieu, il s'agit ici de méta-analyses sur données de la littérature et non sur données individuelles, ce qui hypothèque l'évaluation de l'impact des facteurs liés aux patients. On aurait avantageusement pu conduire ces méta-analyses en

utilisant les dossiers d'AMM, sans doute beaucoup plus riches que les articles publiés.

Sur le plan méthodologique, les méthodes statistiques utilisées sont correctes. La méta-analyse du *JAMA* n'a pas comporté d'étude du biais de publication, celle du *J Clin Oncol* a étudié de façon un peu moins bonne la qualité des essais analysés que celle du *JAMA*. Il aurait peut-être été plus intéressant, dans la méta-analyse sur la mortalité, d'étudier la mortalité non liée au cancer de façon globale plutôt que la mortalité attribuée au traitement selon le jugement par les investigateurs... On peut par ailleurs se poser la question de la pertinence clinique actuelle d'y avoir inclus des essais réalisés dans des indications qui ne font pas partie de l'AMM (cancer de la prostate, cancer du poumon épidermoïde ou central, cancer du pancréas). De fait, les deux seules études statistiquement significatives prises individuellement concernent le cancer du poumon avant les critères de sélection actuels et le cancer de la prostate. Cette méta-analyse aurait ainsi alternativement pu être conduite sur les seules indications de l'AMM. À tout le moins, une analyse de sensibilité prenant en compte les indications « AMM » et « non-AMM » aurait été judicieuse.

À propos de l'interprétation des résultats, les analyses de sous-groupes (en fonction du type de chimiothérapie associée, de la localisation tumorale...) manquent de puissance statistique. Dans la méta-analyse du *JAMA* par exemple, l'impact de la localisation tumorale est non significatif alors que le ratio de risque varie entre 0,69 et 3,85. L'interprétation de ce type d'analyse est parfois difficile. Dans la méta-analyse du *JAMA*, il est à mon sens malaisé d'évaluer l'impact respectif de la localisation tumorale et du type de chimiothérapie associée au bevacizumab... Globalement, il faut garder à l'esprit que les sur-risques observés correspondent à une augmentation relativement modérée de « taux de base » faibles (on remarquera ainsi la valeur relativement « modeste » des *p* dans la méta-analyse du *JAMA*). Le *take-home message* me semble donc être plutôt celui de la prudence dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque (sélection des patients, de la chimiothérapie associée...) que du haro « aveugle » sur le bevacizumab...

Références

1. Miles D, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 83-8.
2. Rampura V, *et al.* *JAMA* 2011 ; 305 : 487-94.
3. Choueiri TK, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 632-8.