

## À PROPOS DE L'AUTEUR

Aaron Drucker, M.D., ScM, FRCPC

Aaron Drucker M.D., ScM, FRCPC, est dermatologue et clinicien scientifique au Women's College Hospital et professeur associé au département de médecine de l'université de Toronto. Ses recherches portent sur l'épidémiologie et le traitement fondé sur des données probantes des affections cutanées, en particulier la dermatite atopique.

### Affiliations :

Professeur agrégé, département de médecine, Université de Toronto Scientifique, Institut de recherche du Women's College Dermatologue, Women's College Hospital



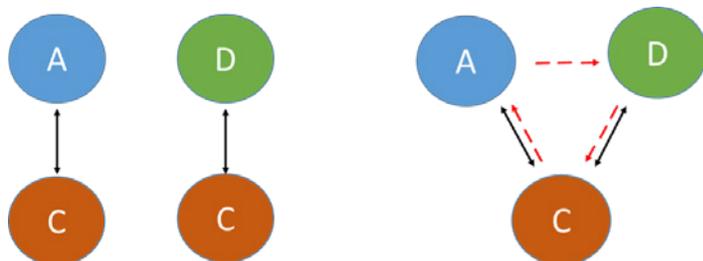
## COMMENT UNE MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU PERMET D'ÉTABLIR LES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

### Qu'est-ce qu'une méta-analyse en réseau et quel est son principe?

Une méta-analyse en réseau (MAR) est une technique statistique de plus en plus répandue en recherche clinique. La MAR est extrêmement intéressante, car elle permet aux cliniciens de comparer en une seule analyse de nombreux traitements utilisés pour une même affection. Ceci s'avère utile dans le cadre clinique lorsque le moment est venu de choisir entre différentes options de traitement pour un patient atteint de dermatite atopique (DA) modérée à grave. Elle permet de faire comprendre aux patients l'efficacité relative des divers médicaments.

Dans un monde idéal, on mènerait des études cliniques à répartition aléatoire pour comparer toutes les options de traitement pertinentes possibles. En réalité, cela ne serait ni pratique ni réalisable, surtout dans un domaine thérapeutique en évolution constante. En effet, alors qu'on ne dispose actuellement que d'un nombre limité de traitements systémiques pour la DA, ce nombre devrait augmenter régulièrement au fil du temps. Une planification d'études cliniques visant à comparer directement les traitements n'est donc pas réaliste. Pour le comprendre, il suffit de penser au psoriasis et à la multitude de traitements approuvés au cours des deux dernières décennies. Une MAR nous permet de contourner ce problème.

Une MAR est différente d'une méta-analyse classique qui ne permet qu'une comparaison entre des paires de traitements et ne peut comparer que des traitements qui ont été évalués l'un par rapport à l'autre dans le cadre d'études comparatives directes. Pour contourner le problème d'un manque d'études permettant de comparer directement tous les traitements qui nous intéressent, la MAR combine des données directes (données d'études comparatives directes) et des données indirectes (au moyen de comparateurs communs faisant le lien avec les traitements d'intérêt), comme l'illustre la **Figure 1**.



**Figure 1.** Données directes contre données indirectes.

Les traitements hypothétiques A et D ont chacun été comparés au traitement C (flèches pleines) dans le cadre d'une étude, mais n'ont jamais été comparés l'un à l'autre. La MAR utilise le traitement C comme un lien (flèches rouges en pointillés) pour permettre les comparaisons entre les traitements A et D. Par

exemple, l'abrocitinib et l'upadacitinib, deux inhibiteurs de la Janus kinase (JAK), n'ont jamais fait l'objet d'une comparaison directe dans une étude évaluant le traitement de la DA. Toutefois, des études les ont tous deux comparés avec un placebo et le dupilumab<sup>2-5</sup>. Il est possible d'utiliser ces liens pour estimer comment l'abrocitinib et l'upadacitinib se comparent l'un à l'autre. En ce qui concerne les traitements de la DA, nous pouvons construire un réseau, en tirant parti principalement des liens communs avec les études incluant des groupes recevant un placebo; nous pouvons ainsi comparer la plupart des traitements immunomodulateurs systémiques disponibles.

### Les résultats sont-ils fiables?

La MAR repose sur plusieurs hypothèses clés. Malheureusement, aucune MAR ne les respecte entièrement! Il est donc essentiel d'évaluer l'importance et la gravité de ces écarts.

*Hypothèse 1. Transitivité.* Cette hypothèse est à mon avis la plus importante. Selon l'hypothèse de transitivité, des études ne peuvent être incluses dans un réseau que si elles sont similaires. Elles doivent l'être sur le plan de leur conception, notamment au regard des critères d'inclusion, du traitement de fond, des délais, des résultats qui sont évalués et de la manière dont ils sont analysés et communiqués. Les participants inscrits doivent également être similaires en termes de caractéristiques démographiques et cliniques importantes, telles que l'âge, le sexe et la gravité de la maladie. La question qui se pose est donc : « Un patient réparti aléatoirement dans une étude au sein d'un réseau aurait-il pu l'être dans l'une des autres études de ce même réseau? »<sup>1</sup>. Si les études sont très différentes quant à la conception ou la population, cela crée un problème.

*Hypothèse 2. Cohérence.* La MAR nous permet de comparer des traitements qui n'ont jamais fait l'objet de comparaisons directes. Toutefois, lorsqu'une étude comparative directe a été menée, nous devons y attacher de l'importance. Pour évaluer la cohérence, nous comparons les résultats produits par la MAR avec les résultats de toutes les études comparatives directes existantes. Si les résultats qui découlent des comparaisons indirectes sont sensiblement différents des données probantes directes issues d'une étude bien conçue, cela crée un problème. Pourquoi quelqu'un croirait-il les résultats produits par la MAR?

*Hypothèse 3. Connectivité de réseau.* C'est l'hypothèse la plus évidente, et je la tiens souvent pour acquise. Pour qu'un traitement soit inclus dans un réseau, et par conséquent comparé à d'autres traitements du réseau,

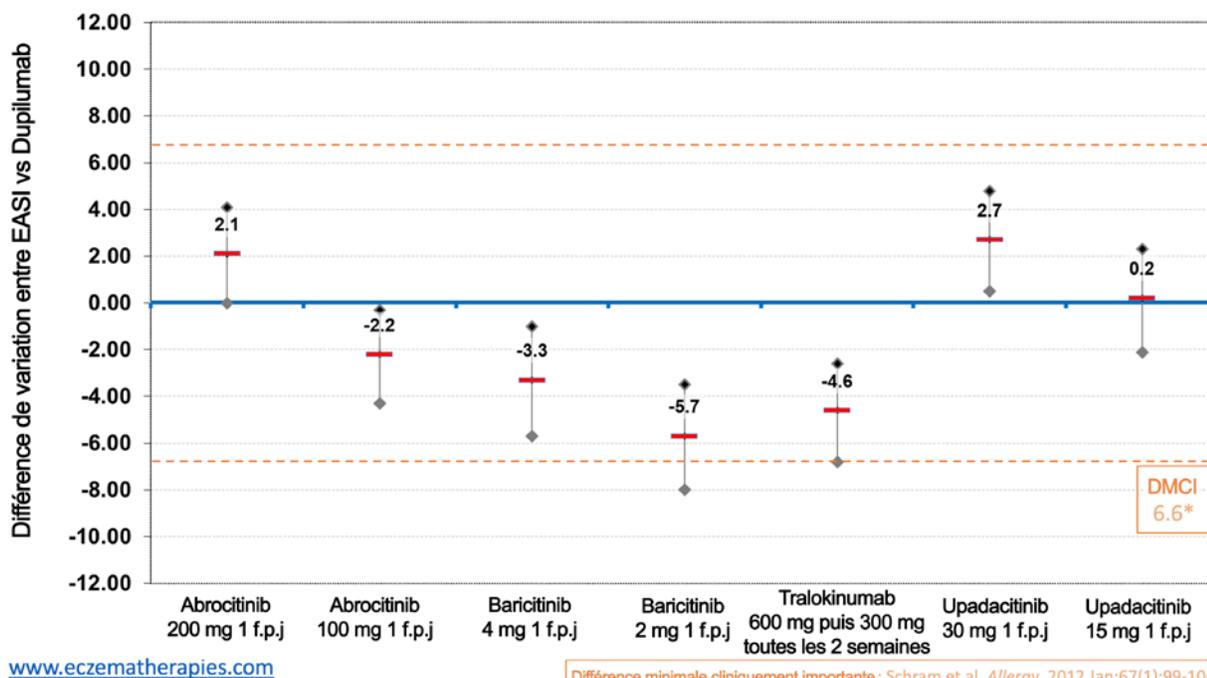
ce traitement doit avoir été évalué dans au moins une étude par rapport à un autre traitement ou un placebo qui est également « connecté ». Même si j'aimerais inclure le mycophénolate mofétil dans une MAR pour le traitement de la DA, il n'y a pas de liens valables à établir avec les autres traitements; il ne peut donc pas être inclus dans un réseau.

### La MAR pour la dermatite atopique

Afin de fournir des données comparatives actuelles sur les traitements immunomodulateurs systémiques pour la DA, mes collègues et moi-même avons mis en place et entretenu une revue systématique vivante et une MAR<sup>6-8</sup>. Nous mettons à jour la revue systématique tous les quatre mois en consultant des bases de données telles que Medline et des registres d'études cliniques tels que ClinicalTrials.gov. Nous incluons les études cliniques à répartition aléatoire qui évaluent les traitements immunomodulateurs systémiques pour la DA dont l'administration active a duré au moins huit semaines. Nous extrayons les données de résultats qui sont incluses dans l'ensemble des résultats essentiels du groupe HOME (Harmonizing Outcome Measures for Eczema) : l'indice d'étendue et de gravité de l'eczéma EASI (Eczema Area and Severity Index); le score POEM (Patient Oriented Eczema Measure) qui quantifie les symptômes de l'eczéma tels qu'ils sont vécus par le patient; l'échelle d'évaluation numérique du prurit maximal PP-NRS (Peak Pruritus Numerical Rating Scale); et l'indice dermatologique de qualité de vie DLQI (Dermatology Life Quality Index)<sup>9</sup>. Pour chacun de ces résultats, nous effectuons ensuite une MAR des études incluant des participants adultes; nous prévoyons de réaliser des analyses pour les enfants à mesure que les données s'accumuleront.

Dans notre première publication en 2020<sup>7</sup>, nous avons pu utiliser une mesure statistique appelée différences moyennes normalisées pour comparer les anciens médicaments (méthotrexate, ciclosporine et azathioprine) avec le dupilumab, qui était le seul agent ciblé approuvé à cette époque. Nous avons été en mesure d'établir un réseau et de réaliser une MAR qui avait permis de conclure que la ciclosporine à 4 ou 5 mg/kg/jour et le dupilumab pouvaient s'avérer plus efficaces que le méthotrexate et l'azathioprine jusqu'à 16 semaines de traitement. Toutefois, nous n'avons pas pu tirer de conclusions définitives, car les études évaluant les anciens médicaments étaient d'une envergure relativement petite.

Au moment de notre première mise à jour notable en 2022<sup>8</sup>, de nombreuses études supplémentaires avaient été publiées et trois nouveaux médicaments avaient été approuvés en Amérique du Nord : l'abrocitinib et



**Figure 2 :** Comparaison des traitements immunomodulateurs systémiques pour la DA; D'après Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. *Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis*. *JAMA dermatology*. 1<sup>er</sup> mai 2022; 158(5):523-532.

l'upadacitinib, qui sont des inhibiteurs de JAK, ainsi qu'un produit biologique, le tralokinumab. Chacun de ces médicaments nouvellement approuvés, ainsi que le dupilumab, étaient évalués dans de vastes programmes d'études cliniques de phase III; il y avait donc suffisamment de données pour effectuer des comparaisons robustes de ces médicaments dans le contexte de patients adultes. Selon les résultats des études, des doses plus élevées d'abrocitinib et d'upadacitinib s'avéraient plus efficaces que le dupilumab et les doses plus faibles d'abrocitinib et d'upadacitinib jusqu'à 16 semaines de traitement (**Figure 2**). Nous avons aussi constaté que le tralokinumab était moins efficace que le dupilumab. Il convient toutefois de noter que toutes ces comparaisons se situaient dans les plages de différence minimale cliniquement importante (DMCI) publiées dans la documentation<sup>10</sup> : les différences entre les médicaments en termes d'efficacité étaient mineures.

Résultats de la MAR pour les inhibiteurs de JAK et les produits biologiques approuvés par rapport au dupilumab jusqu'à 16 semaines de traitement chez les adultes. Les résultats sont exprimés en fonction de l'échelle EASI; les barres d'erreur représentent les intervalles de crédibilité. Le dupilumab est représenté par la ligne bleue. Les résultats figurant au-dessus de la ligne bleue indiquent une plus grande efficacité du traitement. Les lignes pointillées de couleur orange représentent la DMCI.<sup>10</sup>

Après la mise à jour de 2022, nous avons maintenu l'actualisation de l'analyse et publié les résultats sur notre site Web, [www.EczemaTherapies.com/research](http://www.EczemaTherapies.com/research). De plus, le site EczemaTherapies.com fournit un contenu destiné à aider les patients et les cliniciens à interpréter les résultats<sup>11</sup>. Il est rassurant de voir que les résultats de plusieurs études comparatives directes ont été publiés<sup>2,4</sup> et que les conclusions de notre MAR sont conformes à celles des études comparatives directes. Nous sommes également certains que les études cliniques qui évaluent les traitements systémiques de la DA sont généralement menées avec des méthodes et des participants similaires. Une différence essentielle entre les diverses études est que certaines d'entre elles permettent aux participants d'utiliser des agents inflammatoires topiques concomitants, notamment des stéroïdes topiques, alors que d'autres ne les y autorisent pas<sup>12</sup>. Les analyses de sensibilité distinctes que nous avons réalisées pour ces groupes d'études nous ont assurés que les résultats étaient similaires.

### Comment les résultats de la MAR peuvent-ils être appliqués à la prise de décision thérapeutique?

Les décisions relatives au traitement des personnes atteintes de DA grave devraient être prises dans le cadre d'un processus décisionnel partagé entre les patients et les cliniciens. Les résultats de la MAR peuvent être utilisés pour éclairer ces discussions en permettant aux deux parties de comprendre comment les médicaments sont évalués quant à leur efficacité relative.

Toutefois, l'efficacité n'est pas le seul critère à prendre en considération. Mes collègues et moi-même avons également prévu de comparer l'innocuité des traitements topiques pour la DA, car cet aspect est tout aussi important, sinon plus, pour les patients et les cliniciens. Cependant, comme les effets indésirables (EI) graves et les abandons du traitement en raison d'EI sont rares, et que les poussées de DA sont parfois considérées comme des EI, ces analyses n'ont pas fourni de renseignements significatifs sur l'innocuité, et nous estimons qu'elles ne sont pas utiles. Les profils d'innocuité globaux, et surtout à long terme, des différents médicaments seront plutôt évalués par d'autres méthodes, telles que des études de prolongation à long terme et des registres d'études cliniques. Les cliniciens devraient faire comprendre les EI spécifiques, graves et incommodes, qui surviennent rarement et fréquemment avec chaque médicament, y compris les risques théoriques susceptibles d'être pertinents sur la base des données relatives à des médicaments similaires utilisés pour d'autres indications. Les préférences et les affections concomitantes des patients doivent en outre être prises en compte. Néanmoins, mes collègues et moi-même espérons que la MAR vivante des traitements systémiques pour la DA restera utile au fur et à mesure que les options thérapeutiques se multiplient.

### Correspondance :

D<sup>r</sup> Aaron Drucker

Courriel : Aaron.Drucker@wchospital.ca

### Divulgence de renseignements financiers :

Le D<sup>r</sup> Drucker a été rémunéré par le British Journal of Dermatology (évaluateur et rédacteur de la section), l'American Academy of Dermatology (rédacteur des lignes directrices), la National Eczema Association, États-Unis (évaluateur des subventions) et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (conseiller). Le D<sup>r</sup> Drucker a reçu des subventions de recherche octroyées par la National Eczema Association, la Société canadienne de dermatologie, les Instituts de recherche en santé du Canada, les National Institutes of Health des États-Unis et la fondation Physicians Services Incorporated (Ontario).

### Références

1. Watt J, Tricco AC, Straus S, Veroniki AA, Naglie G, Drucker AM. Research techniques made simple: network meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2019 Jan 1;139(1):4-12. doi:10.1016/j.jid.2018.10.028
2. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, Kataoka Y, Chu CY, Di-Bonaventura M, Rojo R, Antinew J. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 25;384(12):1101-12. doi:10.1056/NEJMoa2019380
3. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):255-66. doi:10.1016/S0140-6736(20)30732-7.
4. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*. 2021 Sep 1;157(9):1047-55. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023
5. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, Thaçi D, Chu CY, Hong HC, Katoh N, Paller AS. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151-68. doi:10.1016/S0140-6736(21)00588-2.
6. Drucker AM, Ellis A, Jabbar-Lopez Z, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: protocol for a systematic review with network meta-analysis. *BMJ Open*. Aug 29 2018;8(8):e023061. doi:10.1136/bmjopen-2018-023061
7. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZ, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BW, Burton T, Spuls PI, Küster D. Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2020 Jun 1;156(6):659-67. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0796.
8. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZ, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BW, Burton T, Spuls PI, Schmitt J. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2022 May 1. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0455.
9. Williams HC, Schmitt J, Thomas KS, Spuls PI, Simpson EL, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, Furue M, Katoh N, Gerbens LA, Leshem YA. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jun 1;149(6):1899-911. doi:10.1016/j.jaci.2022.03.017.
10. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt JE. EASI (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):99-106. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02719.x.
11. Lau KP, Agarwal P, Parente L, Marcello O, Lovas M, Van J, Vigod SN, Champagne T, Mohan T, Arents BW, Burton T. Development of a Website for a Living Network Meta-analysis of Atopic Dermatitis Treatments Using a User-Centered Design: Multimethod Study. *JMIR Dermatology*. 2022 Sep 26;5(3):e41201. doi:10.2196/41201.
12. Leshem YA, Bissonnette R, Paul C, Silverberg JI, Irvine AD, Paller AS, Cork MJ, Guttman-Yassky E. Optimization of placebo use in clinical trials with systemic treatments for atopic dermatitis: an International Eczema Council survey-based position statement. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019 May;33(5):807-15. doi:10.1111/jdv.15480.