

Les Événement de l` Année en Économie Médicale 2016  
Séminaire JGEM SFES:  
Méthodes pratiques de modélisation  
Paris, 21 janvier 2016

Revue de la Littérature:  
Typologie, Finalités,  
Méthodes

Robert Launois

28, rue d'Assas  
75006 Paris – France  
Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92  
E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com

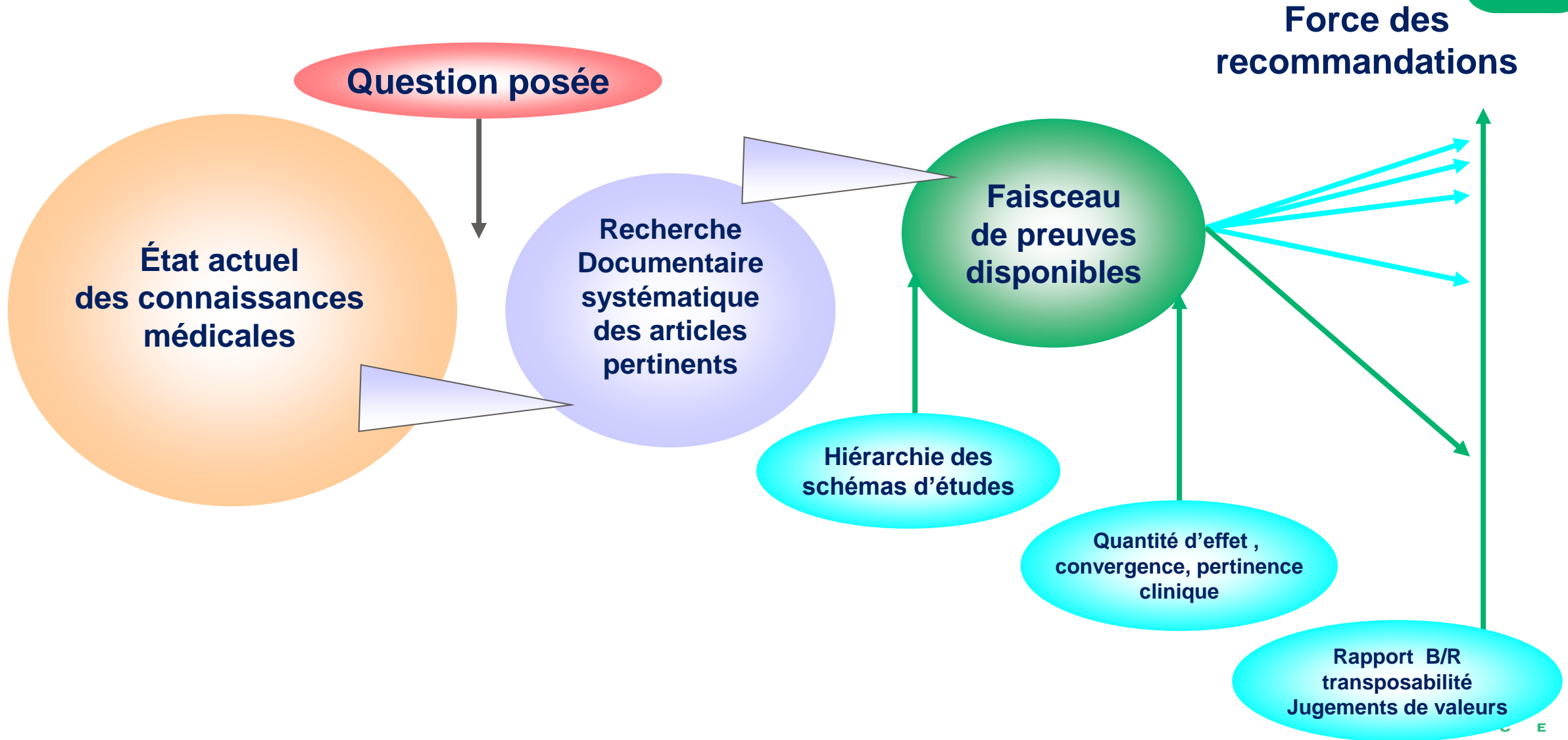




# INTRODUCTION

1

# LES LOIS DE LA PREUVE MÉDICALE



# L'ETUDE IDÉALE

- ❖ **Randomisation → Populations comparables**
  - Distribution identique des facteurs de risques
  - Pas nécessairement toujours vrai (nouveaux médicaments & nouveaux utilisateurs)
- ❖ **Placebo → Effets comparables**
  - Neutralisation des facteurs de confusion susceptibles d'affecter les résultats
  - Pas d'effet structure, pas d'effet patient, pas d'effet blouse blanche
- ❖ **Double aveugle → Information Comparable**
  - Élimine les jugements a priori sur l'efficacité
  - A tous les niveaux : patient, médecin, évaluateur, analyste, etc ...
- ❖ **Mais de puissants biais de sélection !**



2

RECUEIL SYSTÉMATIQUE DE  
TOUTES LES INFORMATIONS DISPONIBLES

# TYPOLOGIE DES REVUES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Revue critique** (narrative) :
  - Pas de protocole d'interrogation prédéfini
  - Sélection subjective des articles
  - Un expert choisi les études « les plus importantes », les commente et donne un avis souvent « politique »
- ❖ **Revue systématique exhaustive** à la manière « cochrane »
  - Avec protocole d'interrogation prédéfini
  - Exhaustivité dans la recherche les articles : 2 bases au moins
  - Sélection sur critères d'inclusion/ d'exclusion / de qualité
- ❖ **Revue systématique ciblée** (overview, rapid review method):
  - Avec protocole d'interrogation prédéfini,
  - Absence d'exhaustivité des données, 1 base utilisée
  - Sélection partiellement argumentée des données
- ❖ **Revue systématique mixte pour la modélisation économique**
- ❖ **Revue systématique quantitative ou méta analyse**
  - Regroupement en un seul indice des quantités d'effet

# REVUE COCHRANE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE QUALITATIVE (6MOIS)

7

1. Formulation d'une **question principale unique** en s'aidant des critères PICOS : Population-cible, intervention, comparateur, outcome, schéma d'étude
2. Définition ex ante des **critères d'éligibilité** et de non éligibilité des études
3. Identification des **descripteurs** correspondants (CISMef, EMTREE, MESH ou autres)
4. Ecriture des **équations de recherche** (une ou plusieurs dizaines) dans les bases documentaires (*deux* au moins) sur la période calendaire retenue
5. Sélection et classement **des abstracts** sous **END Notes**, répondant aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du **diagramme de flux**
6. Évaluation de la **qualité** des études (validité interne-externe)
7. Tableau Résumé des Données Colligées (SOF (**Summary of Findings**) : items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié (**PLAIN language**); Finalité Présentation claire des sources

# REVUE SYSTÉMATIQUE EXHAUSTIVE : QUANTITATIVE (3 MOIS)

1. Synthèse données probantes : MA, CI, MTC
2. Estimation de l'hétérogénéité : Isquare de Higgins
3. Neutralisation des Biais : méta régression
4. Vérification de la cohérence sur les boucles (MTC)



# REVUE SYSTÉMATIQUE CIBLÉE (1-6 MOIS)

- ❖ **Durée** :1 à 6 mois
- ❖ Personnes impliquées : **2ETP**;
- ❖ Recherches systématiques sur un **nombre réduit** de bases documentaires;
- ❖ **Sources privilégiées** : meta analyse, ECR;
- ❖ **Sources à écarter** : séries cliniques, étude de cas;
- ❖ Champs explorés : qualité de l'étude, données cliniques, données économiques;
- ❖ Consultation quasi systématique des **KOL**

# REVUE SYSTÉMATIQUE MIXTE (MODÉLISATION)

- ❖ **Sélection des valeurs** après justification,
  - une revue méthodique complète pas envisageable sur tous les paramètres, Toutes les informations ne peuvent pas être obtenues en une seule requête structurée PICOS. (pour le dépistage CCR UE 120 questions PICOS)
  - prendre des raccourcis : modèles ace existants, guidelines, revues systématiques, chaîner les auteurs
  - se concentrer sur les v.a. a forts impacts sur le résultat et accepter de s'arrêter
  - Privilégier la précision plutôt que la sensibilité et les jugements d'experts
- ❖ **Hiérarchie des preuves** : différente selon les champs
- ❖ **Extraction** : Construction base Excel; libellés définis à priori pour appréhender les différences entre études et l'hétérogénéité des études
- ❖ **Synthèse** : est ce qu'il vaut la peine de faire une méta? Oui pour l'efficacité



# L'ESSAI RANDOMISE N'EST PAS LE VECTEUR EXCLUSIF DE L'EVALUATION

3

# LES LIMITES DES ESSAIS RANDOMISÉS

12

- Comparaison impossible de toutes les options thérapeutiques
- Vision tronquée du génie évolutif de la maladie
- Négation des réalités épidémiologiques et institutionnelles locales
- Scotomisation d'éléments décisifs pour la prise de décision politique  
*(Evénements indésirables, QdV, trajectoires et contacts, diversité des modes de prises en charge , toutes informations autres que celles se rapportant à la taille des effets )*

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (1)

## ▼ Efficacité clinique:

- 1+ Méta-analyse par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 1 Un essai clinique randomisé (ECR) unique vs **ttx actif** sur critère de **jugement final**;
- 2+ MA par paire vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**;
- 2 Un ECR vs **ttx actif** sur critère de **jugement intermédiaire**; ECR vs **placebo** sur critère de **jugement final**;
- 3+ MA par paire vs **placebo** sur critère de jugement **final**;
- 3 Un ECR vs **placebo** sur critère de résultat **intermédiaire**
- 4 cas témoins, cohortes
- 5 séries cliniques,
- 6 Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (2)

## • Situation épidémiologique de référence

1. Etudes observationnelles **récentes spécialement** colligées pour construire le modèle dans le pays où il sera utilisé;
2. Etudes observationnelles **récentes**, colligées dans **le pays**
3. Etudes observationnelles **récentes**, colligées à **l'étranger**
4. Etudes observationnelles **anciennes, essais randomisés**
5. Estimations tirées d'une étude **déjà publiée**
6. Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (3)

## ▼ Ressources consommées

- 1 Étude observationnelle **prospective dédiée** ou extraction ciblée utilisant une Banque de Données Médico Administratives (**BDMA**) française;
- 2 Données prospectives françaises **publiées récentes** , exploitation récente BDMA française ;
- 3 **Données non référencées** extraites d'une **étude économique française déjà publiée**
- 4 Étude **étrangère** prospective récemment publiée , exploitation récente **BDMA étrangère**
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'expert

## ▼ Valorisation des ressources consommées

- 1 Mobilisation des **nomenclatures françaises** ou **bases françaises** représentatives ou **études observationnelles** françaises dédiées fiables ;
- 2 Recours à **des données déjà publiées** ayant utilisé des bases françaises représentatives ou les données d'études observationnelles française dédiées
- 3 **Données non référencées** extraites d'une étude économique française déjà publiée
- 4 Études de coûts étrangères faites à partir **d'études dédiées** ou de BDMA fiables
- 5 Données non référencées extraites d'une étude économique étrangère déjà publiée
- 6 Avis d'experts

# UNE HIÉRARCHIE DES PREUVES QUI VARIE SELON LES CHAMPS EXPLORÉS (4)

## Score d'utilité

- 1 **Mesure directe** de l'utilité dans le cadre d'une étude à ad hoc sur un échantillon:
  - (a) de citoyens représentatifs de la population générale
  - (b) de sujets ayant une bonne connaissance de la maladie
  - (c) de patients ayant la maladie

**Mesure indirecte** de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un questionnaire standardisé et validé;

- 2 **Mesure indirecte** de l'utilité en interrogeant les malades à l'aide d'un **questionnaire standardisé non validé dans l'indication**
- 3 Mesure directe de l'utilité provenant **d'études antérieures**  
Mesure indirecte de l'utilité provenant **d'études antérieures**
- 4 Données d'utilité non référencées; **méthodes de révélation** des préférences non documentée
- 5 Score de qualité de vie obtenues à partir d'**une VAS**
- 6 Panel Delphi, Avis d'experts





4

# REVUE COCHRANE DES TESTS DE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

# CHOIX DES PUBLICATIONS À RETENIR

## • Critère d'éligibilité

- La population cible était celle des personnes âgées de 50 ans à 74 ans présentant un risque de cancer colorectal moyen
- Ont été analysés les 8 tests suivants :
  - tests fécaux : hemocult réhydraté ou non réhydraté, tests immunologiques, altération de l'ADN
  - tests sanguins de l'altération de l'adn
  - explorations endoscopiques : vidéo-coloscopie ; recto-sigmoïdoscopie flexible,
  - les tests d'imagerie : coloscopie virtuelle, capsule colique
- Les tests en examen devaient avoir été évalués versus coloscopie, au décours de leur administration
- Les tests devaient faire partie d'un programme de dépistage organisé et avoir fait l'objet d'un suivi d'au moins un an depuis la date de leur mise en œuvre

## • Critère de non éligibilité

- CCR symptomatique, patients à haut risque
- Etudes ne permettant pas de documenter les tableaux de contingence à quatre cases

# STADIFICATION DES LÉSIONS D'INTÉRÊT

- **Adénomes** les polypes sont classés en fonction de leur taille en trois catégories :
  - Risque faible :  $\leq 5\text{mm}$
  - Risque moyen : 6-9 mm
  - Risque élevé :  $\geq 10\text{mm}$
- **Cancers**
  - Stade 0 : Tumeur superficielle, pas d'atteinte des ganglions lymphatiques, pas de métastase ;
  - Stade III : Atteinte des ganglions lymphatiques ;
  - Stade IV : Développement de métastases

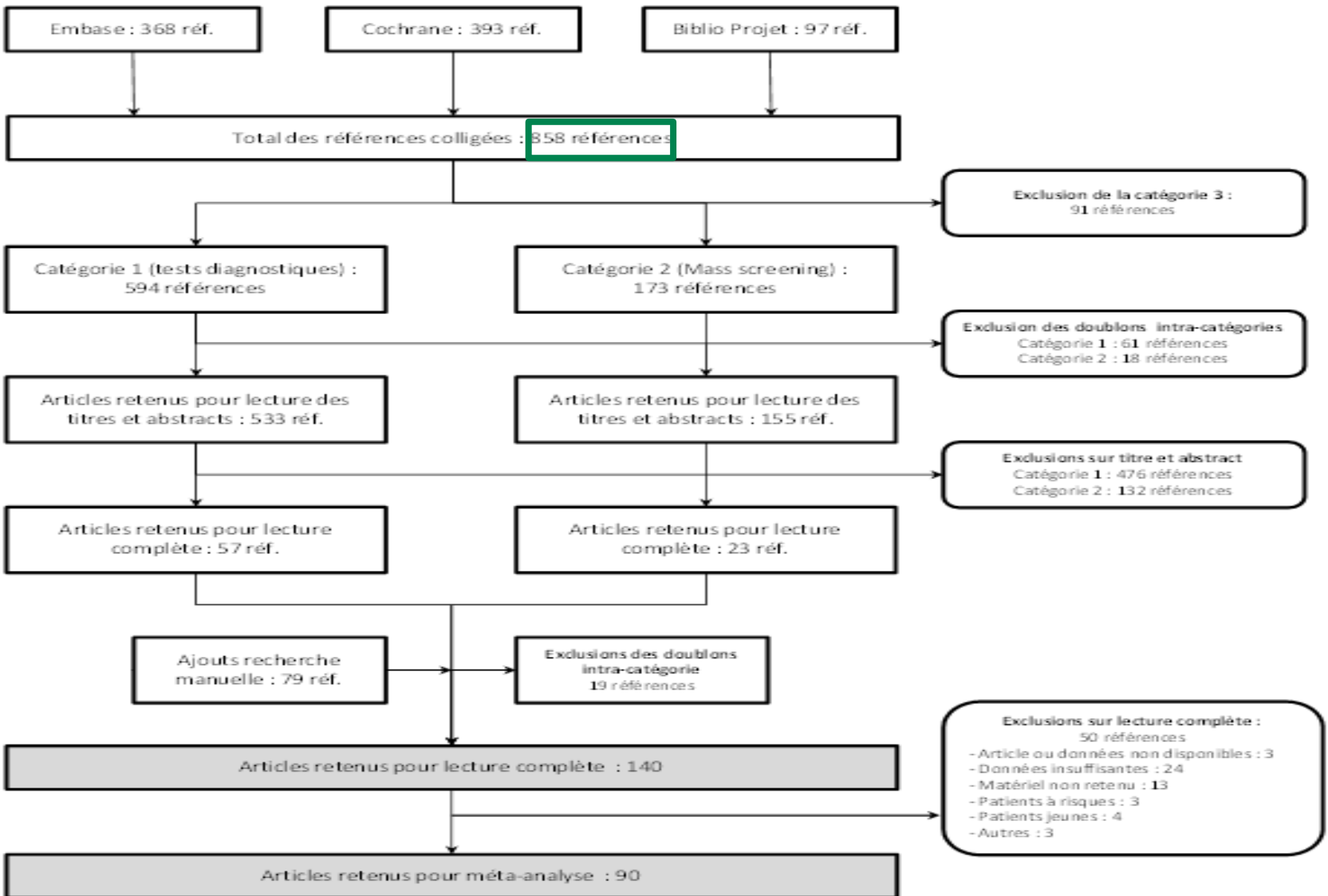
# ÉQUATIONS D'EXTRACTION

- Interrogation du 12 mai 2012 :

No.	Query Results	Results
#20.	'ifobt' OR 'gfobt' OR 'dna test' OR 'methylated dna'/exp OR 'dna assay'/exp OR 'plasma'/exp OR 'septin 9' OR 'colon capsule' OR 'computed tomographic colonography'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colorectal cancer'/exp AND 'colonoscopy'/exp AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py	<b>188</b>
#19.	'ifobt' OR 'gfobt' OR 'dna test' OR 'dna assay'/exp OR 'plasma'/exp OR 'septin 9' OR 'colon capsule' OR 'computed tomographic colonography'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colorectal cancer'/exp AND 'colonoscopy'/exp AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py	184
#9.	'colonoscopy'/exp OR 'computed tomographic colonography'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py	1,182

# « FLOWCHART » DÉCRIVANT LE CHEMINEMENT DU PROCESSUS DE SÉLECTION

Identification  
Screening  
Eligibility  
Included



# NOMBRE D'ETUDES RETENUES PAR TYPES DE TEST

Technique de dépistage	Nombre d'études retenues
gFOBT	33
iFOBT	39
ADN fécal	8
Test sanguin	3
Vidéo coloscopie	4
Recto-sigmoïdoscopie	2
Coloscopie virtuelle	18
Capsule colique	3
Total	110 (90 références uniques)

# LISTE ET MOTIFS DES ARTICLES EXCLUS

Annexe C : Références des **50 articles exclus après lecture complète** en fonction du motif d'exclusion

## ***Article ou données indisponibles***

3. Zauber AG, O'Brien MJ, Winawer SJ. On finding flat adenomas: is the search worth the gain? *Gastroenterology*. Mar 2002;122(3):839-840.

## ***Données insuffisantes***

24. Yang H, Ge Z, Dai J, Li X, Gao Y. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population. *Digestive Diseases and Sciences*. January 2011;56(1):203-207.

## ***Marques de matériel non retenus***

13. Young GP, St John DJ, Cole SR, et al. Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin. *J Med Screen*. 2003;10(3):123-128.

## ***Patients à haut risque***

3. Neri E, Turini F, Cerri F, et al. Comparison of CT colonography vs. conventional colonoscopy in mapping the segmental location of colon cancer before surgery. *Abdominal Imaging*. October 2010;35(5):589-595.

## ***Patients jeunes***

4. van Gelder RE, Florie J, Nio CY, et al. A comparison of primary two- and three-dimensional methods to review CT colonography. *European Radiology*. May 2007;17(5):1181-1192.

## ***Autres motifs***

3. Vogt C, Cohnen M, Beck A, et al. Detection of colorectal polyps by multislice CT colonography with ultra-low-dose technique: Comparison with high-resolution videocolonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. August 2004;60(2):201-209.

## Annexe F : Rapports HTA publiés (2002-2012)

1. Australia and New-Zealand Horizon Scanning Network. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening. Canberra: Australia and New-Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN);2010.
2. Bishop J, Glass P, Tracey E, et al. Health Economics Review of Bowel Cancer Screening in Australia. Alexandria: Cancer Institute NSW;2008.
- 
- 
- 39.** Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut JA, Knudsen AB, Van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modelling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC models. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2007.



## Annexe G : Modèles medico-économiques publiés (1999-2012)

1. Loeve F, Boer R, van Oortmarsen GJ, van Ballegooijen M, Habbema JD. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res.* Feb 1999;32(1):13-33.
2. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA.* Oct 18 2000;284(15):1954-1961.
- 
- 
- 39.** Wilschut JA. Health Effects and Costs of Colorectal Cancer Screening. Rotterdam, Erasmus University Rotterdam; 2012.

# CARACTÉRISTIQUES NOSOLOGIQUES DES TESTS

	M +	M -
Test +	% M+ présentant le signe	<b>Fausses alarmes</b>
Test -	<b>Fausses sécurités</b>	% M- ne présentant pas le signe
Test +	Vrais positifs	Faux positifs
Test -	Faux négatifs	Vrais négatifs
Test +	a	b
Test -	c	d

$$Sp = d / d+b$$

$$Se = a / a+c$$

$$\text{Efficacité diagnostique} = (a+d) / (a+b+c+d)$$

$$VPP = Se \times p / [(Se \times p) + (1-Sp) \times (1-p)]$$

$$VPN = Sp \times (1-p) / [(1-Se) \times p + Sp \times (1-p)]$$

$$RV\uparrow + = (Se / 1-Sp) \text{ or } [(a / a+c) / (b / b+d)]$$

$$RV\uparrow - = (1-Se/Sp) \text{ ou } [(c/a+c)/d/b+d)]$$

PVP = Proportion de vrais positifs (Se)

PFP = Proportion de faux positifs (1-Sp)

Graphe de dispersion de la courbe ROC:  $y = Se$  (PVP)

et  $x = 1-Sp$  (PFP)

$$DOR = ad / bc = RV+ / RV-$$

**RV† Rapport de vraisemblance positif et négatif**

# EXTRACTION DES DONNÉES SELON UNE GRILLE STANDARDISÉE DÉFINIE À PRIORI

Auteur, Année	Matériel	Type	Seuil	Lesion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
<b>Hemoccult - NR - 3PrI</b>										
Guittet 2007	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Ad <1 cm	30	161	94	10146	0.24 [0.17, 0.33]	0.98 [0.98, 0.99]
Hardcastle 1996	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Ad <1 cm	38	799	76	39301	0.33 [0.25, 0.43]	0.98 [0.98, 0.98]
Guittet 2007	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Adv Ad	39	152	110	10130	0.26 [0.19, 0.34]	0.99 [0.98, 0.99]
Ahlquist 2008	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Adv Ad	11	70	134	2282	0.08 [0.04, 0.13]	0.97 [0.96, 0.98]
Allison 1996	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Adv Ad	33	165	74	7793	0.31 [0.22, 0.41]	0.98 [0.98, 0.98]
Bang 1986	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Adv Ad	8	27	45	1381	0.15 [0.07, 0.28]	0.98 [0.97, 0.99]
<i>Bennett 1996</i>	<i>Hemoccult - NR - 3PrI</i>	<i>gFOBT</i>	<i>NA</i>	<i>Adv Ad</i>	<i>40</i>	<i>3</i>	<i>149</i>	<i>2692</i>	<i>0.21 [0.16, 0.28]</i>	<i>1.00 [1.00, 1.00]</i>
Foley 1992	Hemoccult - NR - 3PrI	gFOBT	NA	Adv Ad	5	23	10	395	0.33 [0.12, 0.62]	0.94 [0.92, 0.96]

gFOBT

iFOBT

ADN

Capsule

CTC

Coloscopie

Sanguin

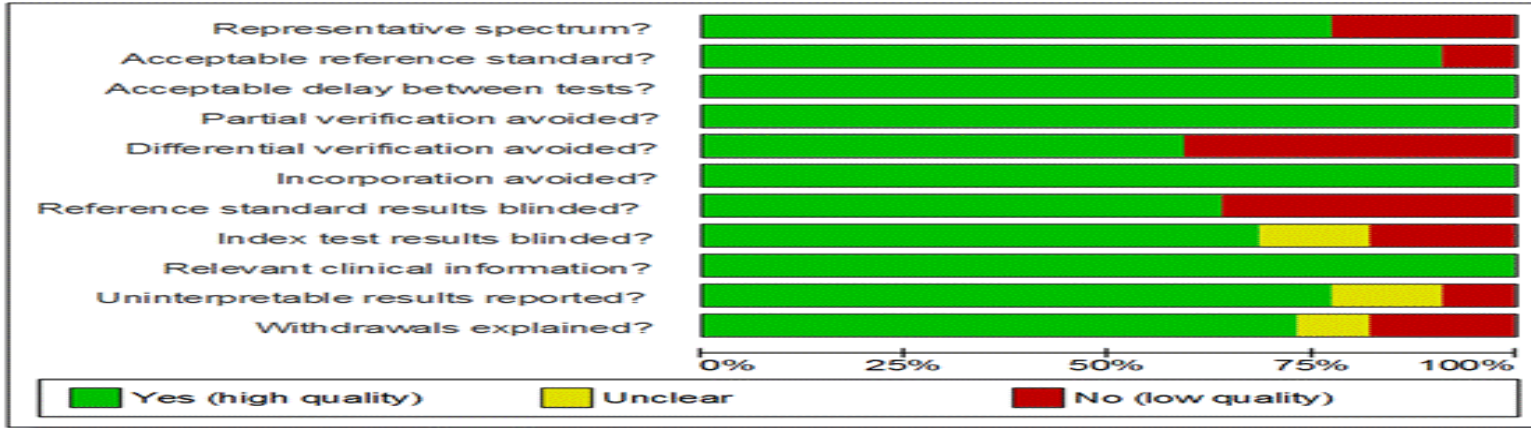
Sigmoidoscopie

# RECHERCHE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

28

Test	Lésion d'intérêt	Marque	Seuil	Q	ddl	p-value	i <sup>2</sup>
gFOBT							
	Tout adénome	Hémoccult - NR - 3PrI		70,73	4	<0,001	94,34%
		HO Sensa		0,098	2	0,9521	0,00%
	Ad <1 cm	Hémoccult - NR - 3PrI		1,24	1	0,265	19,63%
		HO Sensa		1,34	1	0,247	25,15%
	Ad avancé	Hémoccult - NR - 3PrI		77,37	9	<0,001	88,37%
		HO Sensa		25,52	8	0,001	68,64%
	CCR	Hémoccult - NR - 3PrI		28,74	17	0,037	40,85%
		HO Sensa		26,82	15	0,03	44,08%

# EVALUATION DE LA QUALITE



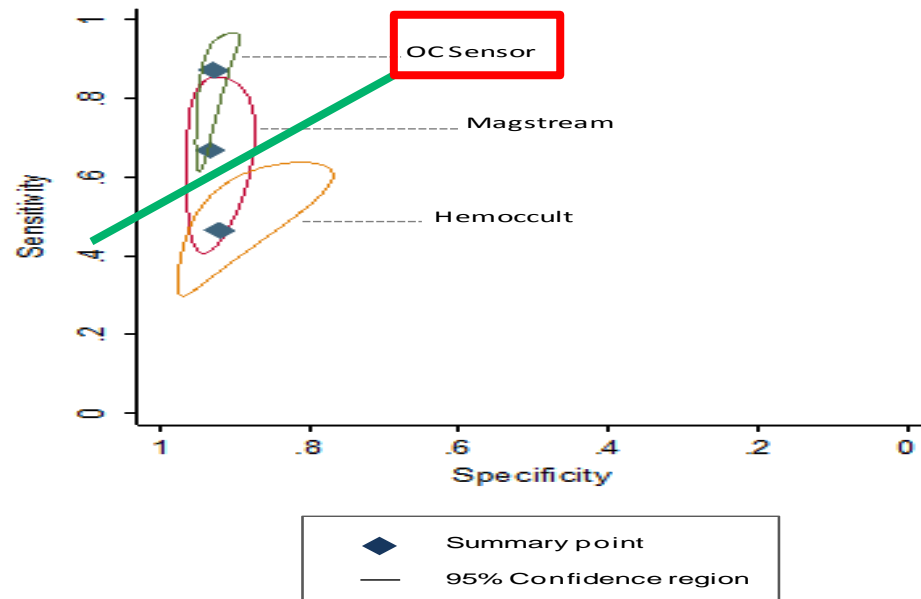
## Quality assessment using QUADAS

The total number of patients screened for advanced adenoma was 114,764 and the total number of patients screened for colorectal cancer was 174,469.

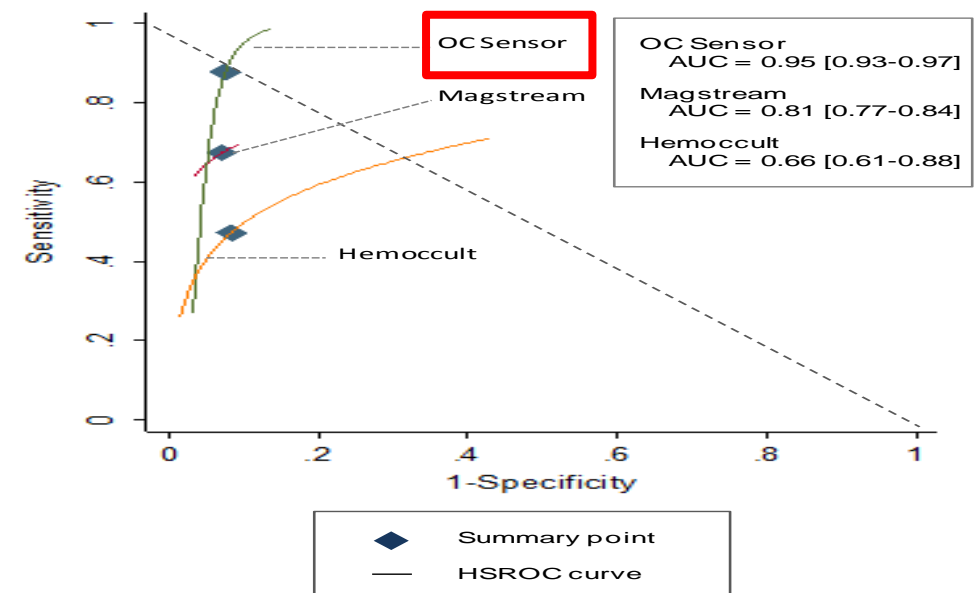
Study	Withdrawals explained?	Uninterpretable results reported?	Relevant clinical information?	Index test results blinded?	Reference standard results blinded?	Incorporation avoided?	Differential verification avoided?	Partial verification avoided?	Acceptable delay between tests?	Acceptable reference standard?	Representative spectrum?
Aliquist 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allison 1996	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Brenner 2013	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cheng 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chiang 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Itoh 1996	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Levi 2011	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Miyoshi 1992	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Monikawa 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nakama 1994	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nakama 2000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Nakama 2001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Nakama 2001a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Nakama 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Niv 2002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Oort 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Park 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Robinson 1994	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
St John 1993	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Sung 2003	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

# Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening

Robert Launois<sup>a</sup>, Jean-Gabriel Le Moine<sup>a</sup>, Bernard Uzzan<sup>b</sup>,  
Lucia I. Fiestas Navarrete<sup>a</sup> and Robert Benamouzig<sup>b</sup>



**Bivariate summary estimates** of sensitivity and specificity for each of the three screening modalities for colorectal cancer screening and the corresponding 95% credibility ellipse around the mean values



**Estimated summary receiver operating characteristic curves** and expected operating points for Hemoccult, Magstream, and the OC Sensor for colorectal cancer screening on the basis of hierarchical regression modeling. Area under the curve (AUC) values and 95% credibility intervals are provided. HSROC, hierarchical summary receiver operating characteristic.



**REVUE MIXTE POUR CONSTRUIRE UN  
MODÈLE D'IMPACT BUDGÉTAIRE  
DANS LA PR**

**5**



ELSEVIER  
MASSON

Available online at  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com

**JOINT  
BONE  
SPINE**

Joint Bone Spine 75 (2008) 688–695

Original article

# Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNF $\alpha$ inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis

Robert Launois<sup>a,\*</sup>, Stéphanie Payet<sup>a</sup>, Nathalie Saidenberg-Kermanac'h<sup>b,c,d</sup>,  
Camille Francesconi<sup>a</sup>, Lionel Riou França<sup>a</sup>, Marie-Christophe Boissier<sup>b,c,d</sup>



# SYNTHÈSE GÉNÉRALISÉE DES DONNÉES PROBANTES



	Revue narrative	Revue systématique exhaustive	Revue systématique rapide ciblée	Reco de bonnes pratiques	Biblio des experts	Jugement d'experts	Travaux originaux
<b>Efficacité clinique</b>	-	<b>1</b>	-	-	-	-	-
<b>Histoire naturelle de la maladie</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Evénements indésirables</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Cm de ressources liée au ttx</b>	-	-	<b>1</b>	-	-	-	-
<b>Cm de ressources liée aux EI</b>	-	-	-	-	<b>1</b>	-	-
<b>Cm de ressources liée au monitoring</b>	-	-	-	<b>1</b>	-	<b>2</b>	-
<b>Estimations des coûts</b>	<b>2</b>	-	-	<b>1</b>	<b>1</b>	-	-
<b>Score d'utilité</b>	-	<b>1</b>	-	-	-	-	-

# EFFICACITÉ : MÉTA-ANALYSE EN RÉSEAU

Traitement	MTX+PL C	MTX+RT X <sub>1000</sub>	MTX	MTX+ ETA <sub>25</sub>	ETA <sub>25</sub>	MTX+AD A <sub>40</sub>	PLC	ADA <sub>40</sub>	MTX+I NF <sub>3/8</sub>
REFLEX	18 % <sup>†</sup>	51 %							
Emery 2006	28 %	54 %							
Edwards 2004		73 %	38 %						
Weinblatt 1999	27 %			71 %					
Bathon 2000 <sup>i</sup>			65 %		72 %				
Moreland 1999					59 %		11 %		
Klareskog 2004 <sup>i</sup>			75 %	85 %	76 %				
Kristensen (TC1)					63 %			62 %	
Kristensen (TC2)					59 %			52 %	
Keystone 2004	29,5 %					63 %			
van de Putte 2003 <sup>ii</sup>							10 %	57 %	
Weinblatt 2003	14,5 %					67,2 %			
van de Putte 2004							19,1 %	46 %	
Maini 1999 <sup>iii</sup>	20 %								50 %
St Clair 2004 <sup>iv</sup>	53,6 %								62,4 %
Geborek 2002				60 %					43,3 %

- **Comparaisons indirectes « naïves »**
  - On prend un bras dans deux essais différents et on les rapproche comme s'ils étaient issus d'un même essai
  - « Raboutage » à éviter
- **Comparaisons indirectes ajustées sur un dénominateur commun**
  - On travaille sur les différences de log de rapports de cotes par rapport à un comparateur commun, ce qui neutralise l'hétérogénéité des populations
  - On mesure l'efficacité relative plutôt que le bénéfice absolu
- **Mélange de comparaisons de traitements (analyse Bayésienne) : probabilité a priori + effet aléatoire**

Source : Glenny AM et al. Health Technol Assess 2005;9(26)

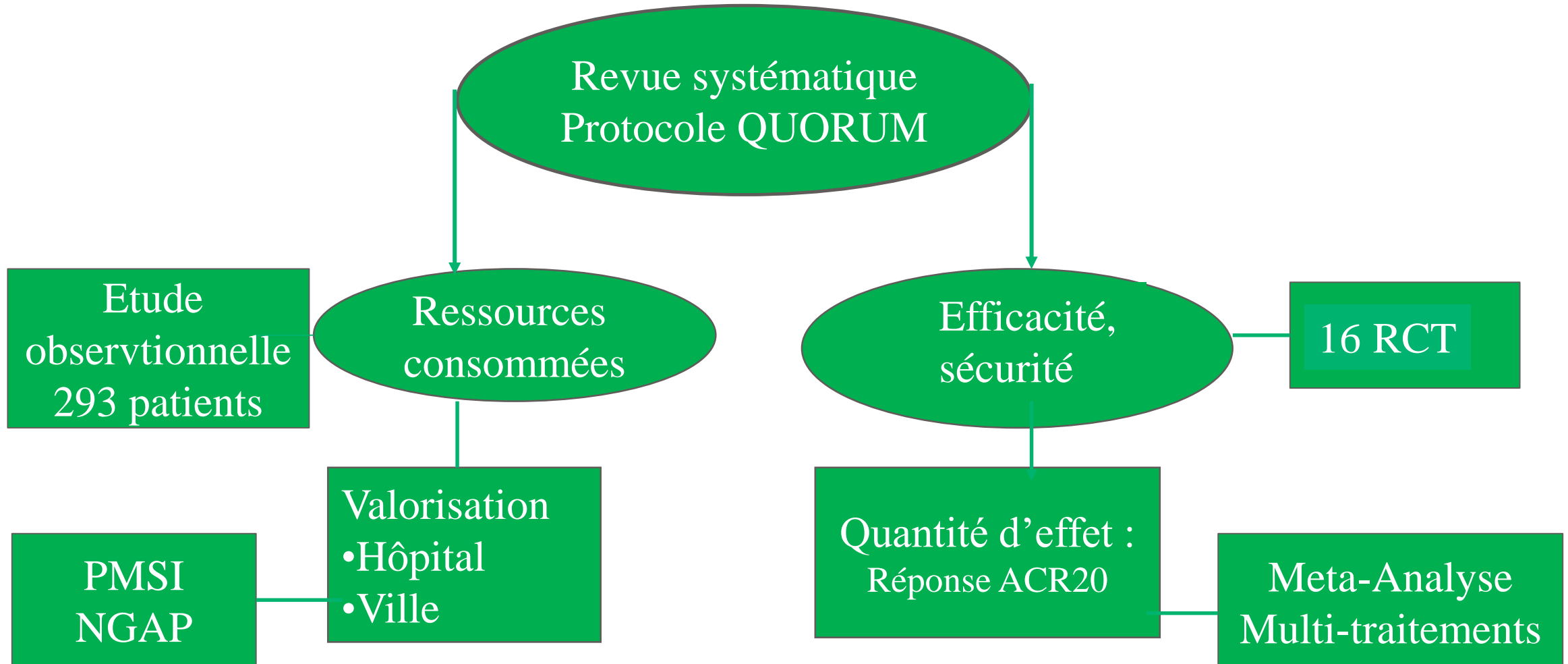
- Étude **rétrospective** multicentrique sur 4 mois.
- **Critères d'inclusion:**  
Patient adulte souffrant de PR sévère active, en échec à un premier anti-TNF  $\alpha$  et traité par un 2ème traitement ciblé depuis au moins 4 mois. (Remicade<sup>®</sup>, Enbrel<sup>®</sup>, Humira<sup>®</sup> ou Mabthera<sup>®</sup>)
- **Critère d'exclusion:**  
Patient traité en 3ème ligne ou plus
- **Recrutement**  
293 patients issus de 59 centres ont été inclus entre avril et juillet 2006. 277 patients éligibles
- **Représentativité** : comparaison de la proportion d'anti-TNF prescrits par région via le panel X-ponent et le nombre de patients inclus dans l'étude par région:  $r = 0.88$   $p < 0.0001$

# COÛTS : NOMENCLATURES ADMINISTRATIVES

36

- **4 tarifs de la liste en sus** pour les traitements médicamenteux ciblés
- **82 prix publics TTC** des traitements médicamenteux concomitants
- **24 tarifs GHS** correspondant aux hospitalisations observées
- **7 tarifs** de consultations médicales et paramédicales,
- **32 actes d'imagerie**, actes de biologie et transports: nomenclatures CCAM, NGAB
- **Pas valorisés** : dispositifs médicaux et aide à domicile

# RECAP: SOURCES DES DONNÉES



# EFFICACITÉ RELATIVE DES TRAITEMENTS

38

Taux de répondeurs ACR20 (médiane)	MTC 16 articles	MTC 6 articles	Comparaison indirecte ajustée
MTX+RTX <sub>1000</sub>	62,5 %	56,9 %	57 %
MTX+ETA <sub>25</sub>	61,5 %	65,9 %	65 %
ETA <sub>25</sub>	44,0 %	-	-
MTX+ADA <sub>40</sub>	69,7 %	53,3 %	54 %
ADA <sub>40</sub>	37,5 %	-	-
MTX+INF <sub>3/8</sub>	45,1 %	54,7 %	53 %

Source: Programmation sous WinBug



# VIGNETTES DE COÛTS

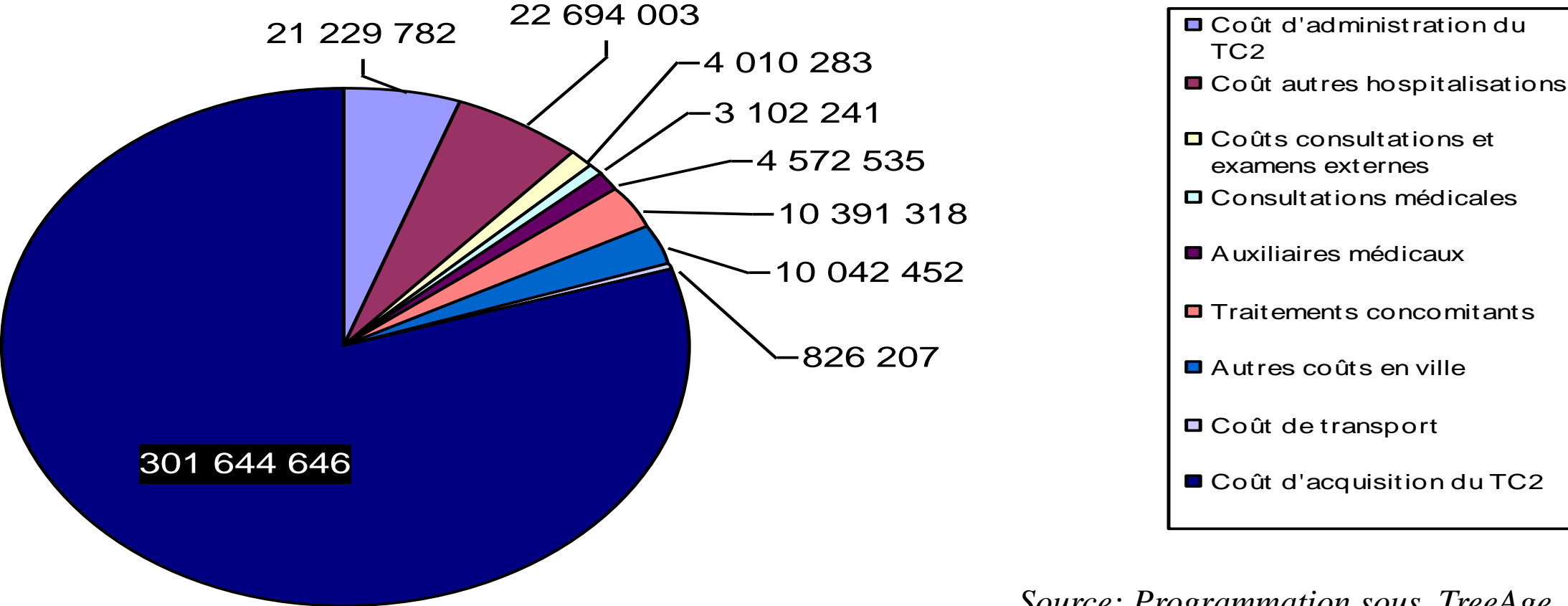
39

	Tous (n=277)	Remicade (n=43)	Enbrel (n=132)	Humira (n=102)	P-value
<b>Hôpital</b>					
Administration	260,9	1523,5	32,1	22,7	
Autres hospitalisations	311,7	228,4	323,1	332,0	
Examens/ consultations	58,5	81,8	51,0	58,6	
<b>Ambulatoire</b>					
Consultations	45,6	49,9	43,5	46,6	
Auxiliaires	66,2	50,6	61,6	78,7	
Autres	310,2	327,8	286,1	334,2	
<b>Médicaments ciblés</b>	4 265,8	4 246,0	3 806,5	4 864,0	
<b>Total 4 mois</b>	5 318,9	6 508,0	4 603,9	5 736,8	<0,0001
<b>Total 12 mois</b>	15 956,7	19 524,0	13 811,7	17 210,4	<0,0001

# STRUCTURE DES COÛTS CUMULÉS 2006-2009

## Anti-TNF seul

378,5 millions



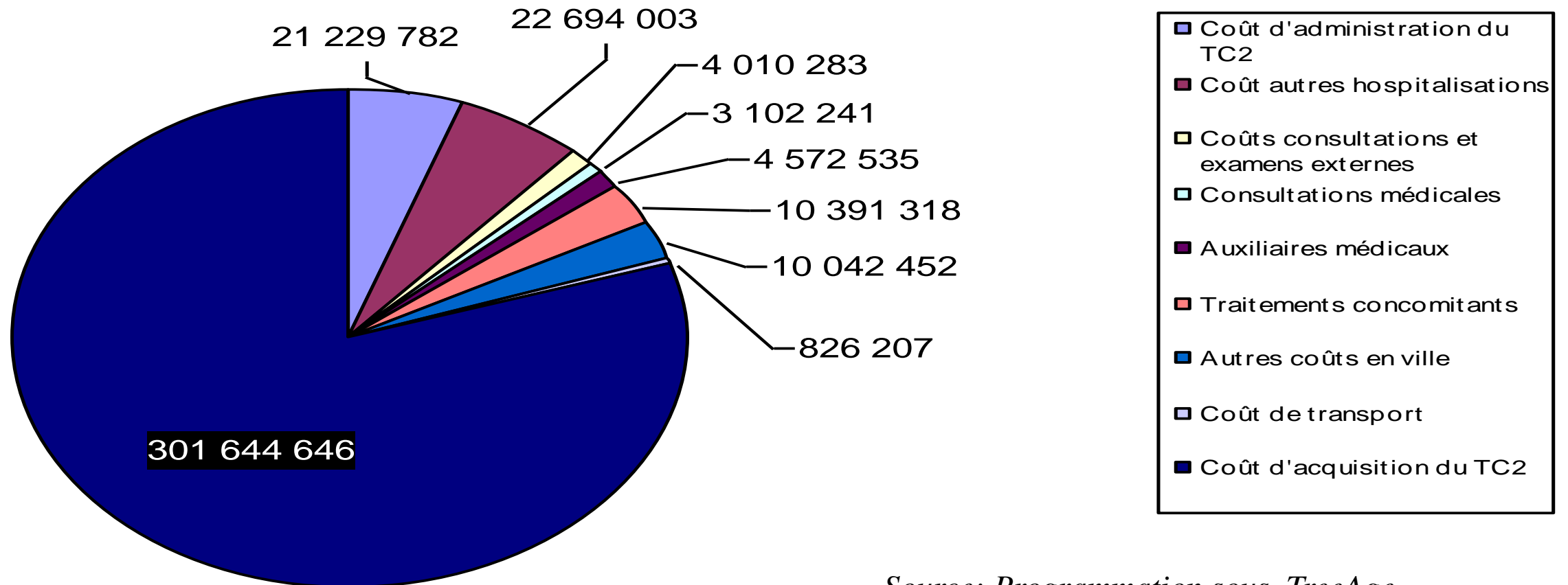
Source: Programmation sous TreeAge



# STRUCTURE DES COÛTS CUMULÉS 2006-2009

## Anti-TNF seul

260,9 millions



Source: Programmation sous TreeAge

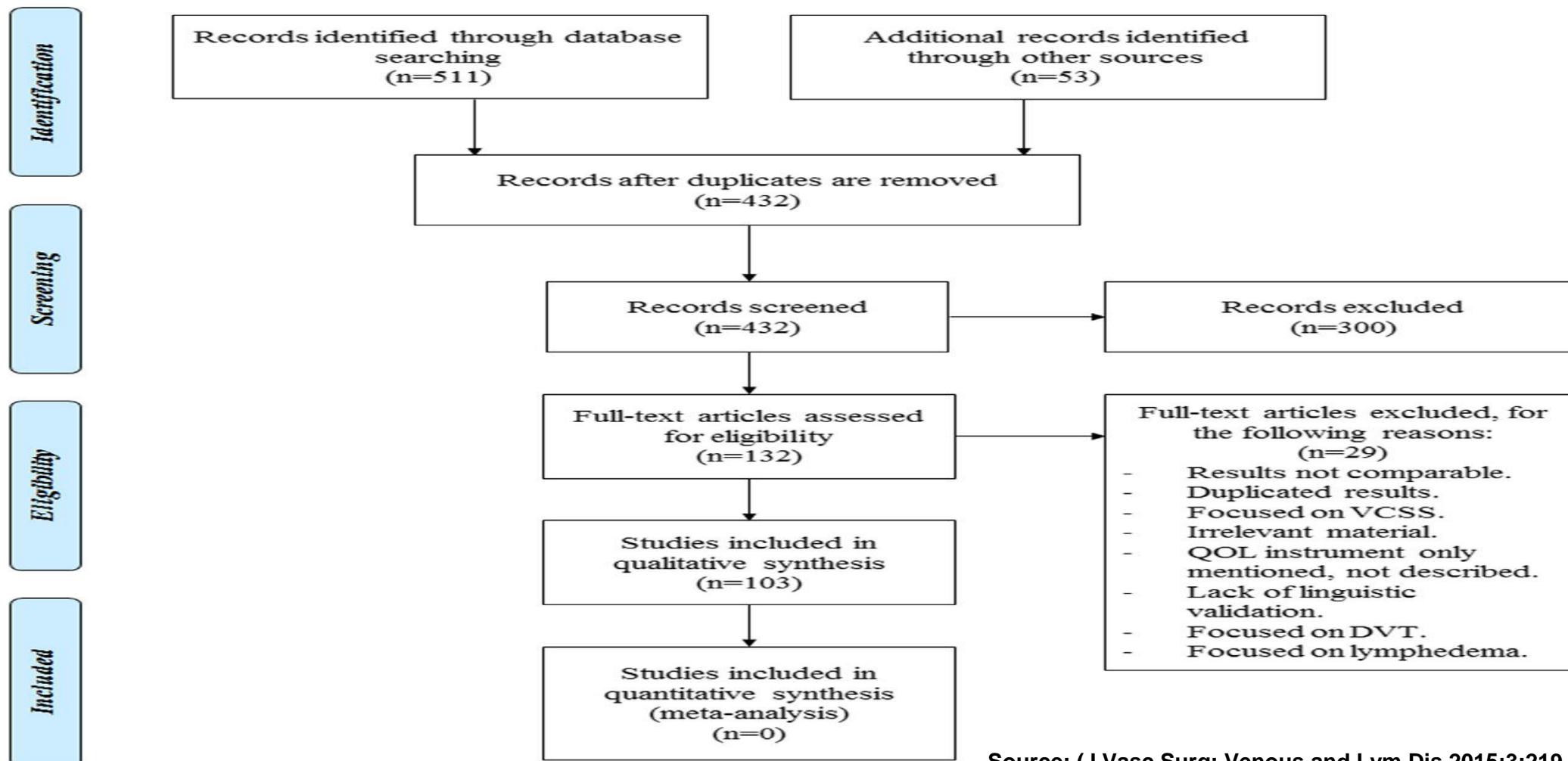


# REVUE SYSTÉMATIQUE DES ECHELLES DE QUALITÉ DE VIE

6

# Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs

Robert Launois, PhD, *Paris, France*



Source: (J Vasc Surg: Venous and Lym Dis 2015;3:219-27.)

# VALIDATION PSYCHOMÉTRIQUE DES ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE DANS LES MALADIES VEINEUSES

Scale acronym	<i>All CVDs</i>		<i>Without ulcer</i>			<i>With ulcer</i>				<i>Varicose veins</i>
	<i>ABC-V</i>	<i>VEINES-QOL</i>	<i>FLQA</i>	<i>SQOR-V</i>	<i>CIVIQ</i>	<i>VLU-QOL</i>	<i>LFUQ</i>	<i>SPVU-5D</i>	<i>CCVUQ</i>	<i>AVVQ</i>
Author	Guex <sup>7</sup>	Lamping <sup>19</sup>	Augustin <sup>16</sup>	Guex <sup>3</sup>	Launois <sup>24</sup>	Hareendran <sup>5</sup>	Hyland <sup>8</sup>	Palfreyman <sup>4</sup>	Smith <sup>11</sup>	Garratt <sup>13</sup>
Year	2010	2003	1997	2007	1996	2007	1994	2008	2000	1993
Acceptability	Guex 2010	Lamping 2003	Augustin 1997	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007		Palfreyman 2008	Smith 2000	Klem <sup>15</sup> 2009
Content validity										
Relevance		Lamping 2003	Augustin 1997	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007	Iglesias <sup>9</sup> 2005	Palfreyman 2008	Smith 2000	Garratt 1993
Reliability										
Coherent test-retest		Lamping 2003	Augustin 2005	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007			Smith 2000	Klem <sup>15</sup> 2009
Internal consistency		Lamping 2003	Augustin 1997	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007		Palfreyman 2008	Smith 2000	Garratt 1993
Construct validity										
1. Factorial analysis					Launois 1996	Hareendan 2007	Iglesias 2005		Smith 2000	Garratt 1993
2. Within-scale analysis					Launois <sup>29</sup> 2010					
3. Known-groups validity		Lamping 2003	Augustin 1997	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007				Klem 2009
4. Convergent validity	Guex 2010	Lamping 2003	Augustin 1997	Guex 2007	Launois 1996	Hareendan 2007	Iglesias 2005		Smith 2000	Klem 2009
Responsiveness										
Effect size		Lamping 2003	Augustin 1997		Launois 1996	Hareendan 2007	Iglesias 2005		Smith 2000	Klem 2009

ABC-V, Assessment of Burden in Chronic diseasedVenous; AVVQ, Aberdeen Varicose Vein Questionnaire; CCVUQ, Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire; CIVIQ, Chronic Venous Insufficiency Questionnaire; CVDs, chronic venous disorders; FLQA, Freiburg Life Quality Assessment; LFUQ, Leg and Foot Ulcer Questionnaire (Hyland); SPVU-5D, Sheffield Preference-based Venous leg Ulcer questionnaire with 5 Dimensions; SQOR-V, Specific Quality of life and Outcomes ResponedVenous; VEINES-QOL, VEnous Insufficiency Epidemiological and Economic Study on Quality of Life; VLU-QOL, Venous Leg Ulcer Quality Of Life questionnaire.

Source: (J Vasc Surg: Venous and Lym Dis 2015;3:219-27.)

# CADRE DE MISE EN ŒUVRE

<i>Scales</i>	<i>Observational studies</i>	<i>RCTs</i>	<i>Total per scale</i>
ABC-V	0	0	0
AVVQ	18	11	29
CCVUQ	0	1	1
CIVIQ	19	13	32
FLQA	0	0	0
LFUQ	0	0	0
SPVU-5D	0	0	0
SQOR-V	1	0	1
VEINES-QOL/Sym	3	0	3
VLU-QOL	0	0	0
<b>Total of studies</b>	<b>41</b>	<b>25</b>	<b>66</b>

ABC-V, Assessment of Burden in Chronic diseased Venous; AVVQ, Aberdeen Varicose Vein Questionnaire; CCVUQ, Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire; CIVIQ, Chronic Venous Insufficiency Questionnaire; CVDs, chronic venous disorders; FLQA, Freiburg Life Quality Assessment; LFUQ, Leg and Foot Ulcer Questionnaire (Hyland); SPVU-5D, Sheffield Preference-based Venous leg Ulcer questionnaire with 5 Dimensions; SQOR-V, Specific Quality of life and Outcomes Responed Venous; VEINES-QOL, Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study on Quality of Life; VLU-QOL, Venous Leg Ulcer Quality Of Life questionnaire.

Source: (J Vasc Surg: Venous and Lym Dis 2015;3:219-27.)



7

## CONCLUSION

# L'ANALYSE BAYESIENNE : UN NOUVEL OUTIL DE SYNTHÈSE

- L'analyse Bayésienne ne pose pas la question « quel est l'effet de a par rapport à b » mais « **comment votre opinion a changé** vis-à-vis de a par rapport à b suite à la publication des résultats de l'étude »
- L'analyste doit définir une distribution de **probabilité a priori** qui ne tient pas compte des résultats de l'étude, intégrer la vraisemblance des valeurs de résultats possibles qui découlent de l'essai et combiner les 2 sources pour produire une synthèse globale
- L'approche Baysienne introduit donc explicitement **des données probantes extérieures à l'essai dans l'interprétation de ses résultats**. Elle permet d'intégrer l'ensemble des données disponibles : avis d'expert, jugement de valeur et données observationnelles.

# Contact:

- ◆ **Adresse:** REES France  
28, rue d'Assas  
75006 Paris  
France
- ◆ **Telephone:** +33 (0)1 44 39 16 90
- ◆ **Email:** [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr)
- ◆ **Web:** [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)







8

BACK UP

# Valorisation des Consommations Médicales

	Dénombrement	Valorisation	Source
<b>Coûts directs</b>	Soins ambulatoires : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Médecins</li> <li>▪ Auxiliaires médicaux</li> <li>▪ Actes Biologiques</li> <li>▪ Imagerie Médicale</li> </ul>	Tarifs conventionnels	CCAM, NGAP, NABM (CNAMTS)
	Hospitalisations	Coût GHS	PMSI –GHS, PSY
	Médicaments	Prix public	Vidal
	Transports Sanitaires	Tarifs conventionnels	AMELIE
<b>Coûts indirects</b>	Arrêts de travail (et absences professionnelles)	Salaire brut moyen * Nombre de jours	INSEE