

## UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS V

Faculté de Pharmacie Mastère Sciences de la Vie et de la Santé.

– Droit, Économie et Marketing des Industries de Santé –  
Année universitaire 2013-2014

# ***Méthodologies d'Evaluation Médico-Economique [AME/ ETS / HTA]***

*Pr. Robert LAUNOIS*

**REES Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé**

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# Feuille de Route

- Introduction : Evaluer à quel moment et pour quoi faire?
- Collecter l'information: avec quels outils?
  - Pour la commission de la transparence CT
  - Pour la CEESP
  - Pour le CEPS
  - Pour la réévaluation
- Qu'est ce que l'évaluation économique?
  - Quand peut on parler d'évaluation économique?
  - A quel moment faut il évaluer et avec quels schémas?
  - Quelles dimensions faut il explorer?
  - Avec quels critères?
- Le critère de jugement des économistes, l'efficacité
  - Le ratio coût efficacité
  - Quel(s) référentiel(s) pour établir les conditions d'efficacité?
  - Les limites d'un raisonnement en termes de ratio
  - Les nouvelles métriques
- L'évaluation économique en France : « La longue marche »
  - Les règles possibles de fixation des prix du médicament
  - Nouvelles procédures, nouveaux outils
  - L'accord cadre LEEM- CEPS du 5 décembre 2012

*EVALUER A QUEL MOMENT,  
ET POUR QUOI FAIRE ?*

**Pr. Robert LAUNOIS**

**REES Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé**

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# Évaluer le Médicament Tout au Long du Cycle de Vie du Produit

- **Evaluation « ex ante »** : Modèles de prévisions des effets du traitement réalisés avant l'admission au remboursement et avant la fixation du prix
  - **Arbre de décision** ,
  - **Modèles multi-Etats (modèles agrégés, microsimulations)**
  - **Modèles multi-cohortes**
  
- **Evaluation « ex post »** (i) réalisée en vie réelle après commercialisation, (ii) reposant sur l'emploi de techniques économétriques, (iii) englobant *les études d'impact, les approches rea, cer ou pcor qui sont autant de synonymes* (iv) visant à établir la preuve d'un lien de causalité entre ttx et résultat
  - **Données expérimentales** : *essais randomisés pragmatiques*
  - **Données non expérimentales ou quasi expérimentales** : *Analyse multivariée, score de propension, variables instrumentales, régression sur discontinuités, estimations en double-différence*
  
- **Audit** encore appelé « évaluation normative »: visant à vérifier la bonne *mise en œuvre* d'un projet, qu'il soit thérapeutique ou non
  - **Analyse de conformité** par rapport aux engagements pris dans le cadre du cahier des charges, axée sur le respect de la règle

# Les Définitions à Garder à l'Esprit

Est efficace, une intervention qui fait plus de bien que de mal (c.a.d dont la balance bénéfices risques est favorable): *On doit distinguer ...*

- **Efficacité:** l'Efficacité théorique (efficacy) mesurée dans les conditions idéales.
- **Effectivité:** l'Efficacité concrète (effectiveness) mesurée en conditions normales d'usage.
- **Efficacité ou Effectivité absolue:** l'Efficacité mesurée sans comparateur : étude de phase II ou de phase IV (**le SMR**).
- **Efficacité ou Effectivité comparative:** Efficacité supplémentaire mesurée par rapport aux traitements actuels (**l'ASMR**) étude de phase III, étude double cohorte .

High level pharmaceutical forum 2005-2008



## R. *rapport entre moyens mobilisés et les résultats obtenus*

- **Efficiency technique** : obtenir le maximum de résultats à partir d'une combinaison donnée de moyens
- **Efficiency productive** : *Comment faut-il produire ?*  
Faire plus avec autant, faire autant avec moins : (Définition en valeur et non plus en volume)
- **Efficiency allocative** : *la pertinence de la répartition des ressources dans le domaine de la santé. Que faut-il produire pour contribuer au mieux à l'amélioration de l'état de santé de la population ?*

# « Value for Money » : Les Mots pour le Dire

- « En avoir ou non pour son argent » [OCDE 2010]
- « Optimiser les dépenses » [OCDE 2010]
- **« S'interroger sur la valeur de ce que l'on obtient en contre partie de l'argent qu'on y a mis » [UE 2010]**
- « Obtenir des résultats à la hauteur des dépenses engagées » [OCDE 2010]
- **« Tirer le meilleur rendement des sommes investies »**
- « Les avantages procurés par les dépenses sont ils supérieurs aux ressources qu'elles mobilisent »? [OCDE 2010]
- **« Tout euro dépensé doit avoir sa pleine justification »**

# Pas de Définition Des Priorités De Santé Publique Sans Prise en Compte de la Dimension Economique

## ■ l'Intérêt de Santé Publique net [ISPn], : met en balance,

- d'un coté l'utilité du nouveau traitement pour la population
- de l'autre, l'utilité des services sanitaires auxquels celle-ci doit renoncer pour que la mise en place du nouveau traitement puisse être assurée.

## ■ L'intérêt Supplémentaire de Santé Publique net [ISSPn], d'un traitement ou d'un programme par rapport à un autre est égal ‡ :

- *A l'intérêt supplémentaire qu'il présente pour la population en termes de santé publique par rapport à celui de son comparateur*
- *déduction faite du préjudice sanitaire additionnel qu'il lui impose , par comparaison au programme alternatif de référence, du fait des des ressources qu'il accapare en plus*

$$\ddagger \text{ISSPn} = \text{ISPn}_1 - \text{ISPn}_2 = E_1 - [C_1 / \lambda] - E_2 - [C_2 / \lambda] = \Delta E - [\Delta C_2 / \lambda]$$

*[λ = la valeur sociale de l'unité de résultat ]*

# Quelle(s) Evaluation(s) : AEC, AME, EBM?

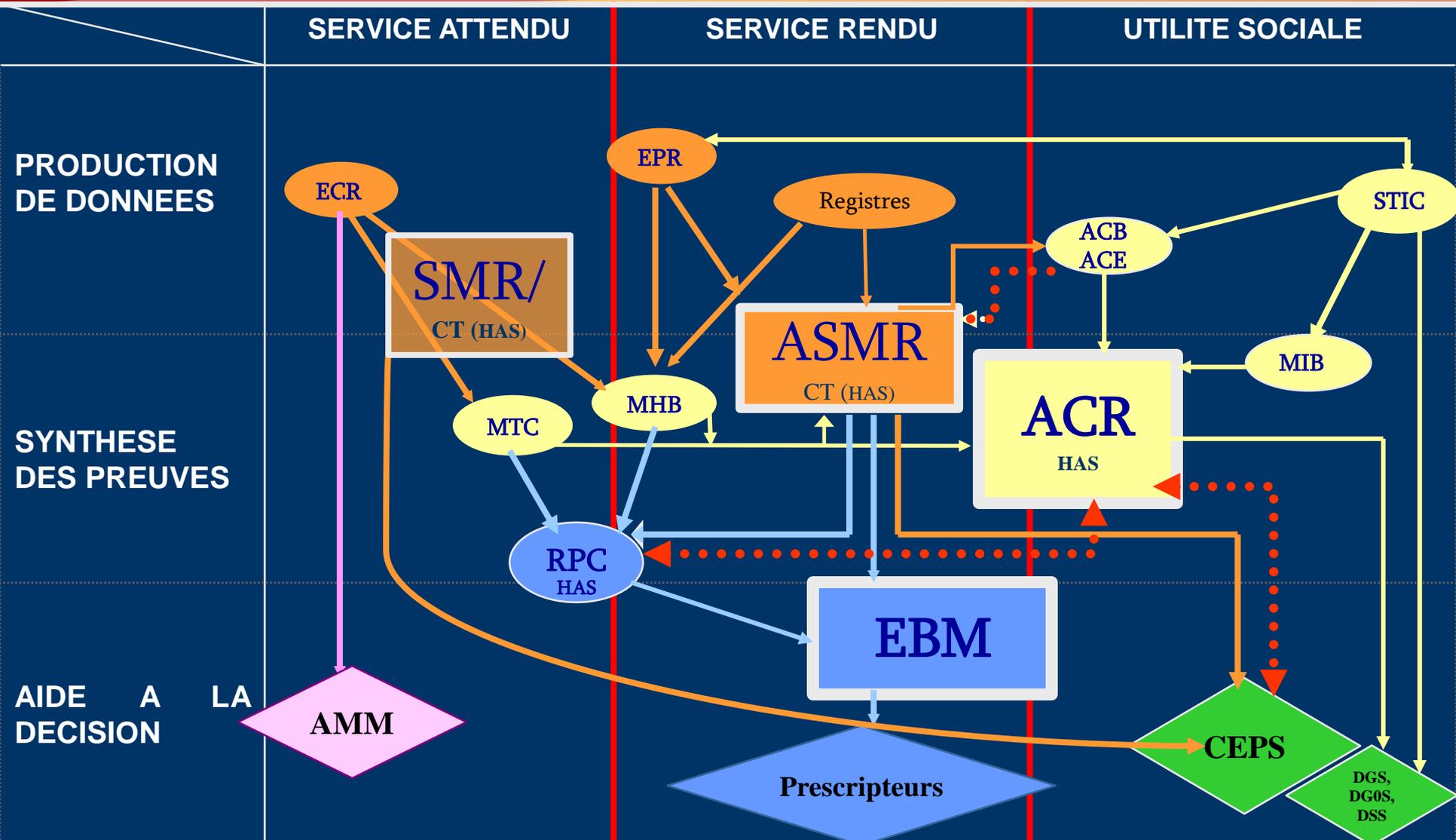
	Est ce que ça peut marcher ?	Est ce que ça marche ?	Est ce que ça vaut le coût ?
Produire des données			
Réunir les informations	<div style="background-color: orange; padding: 20px; display: inline-block;"> <h2 style="margin: 0;">AEC</h2> <p style="margin: 0;">ASMR</p> </div>		<div style="background-color: #c6e0b4; padding: 20px; display: inline-block;"> <h2 style="margin: 0;">AME</h2> </div>
Pour éclairer quelle décision?	<div style="background-color: #a6c9ec; padding: 20px; display: inline-block;"> <h2 style="margin: 0;">EBM</h2> </div>		

AEC: Analyse de l'Efficacité ou de l'Effectivité Comparative des traitements; SMR : Service Médical Rendu; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; EBM: Médecine fondée sur les preuves ; ACR : Analyse Coût Résultat ;

# Le Langage des Sigles

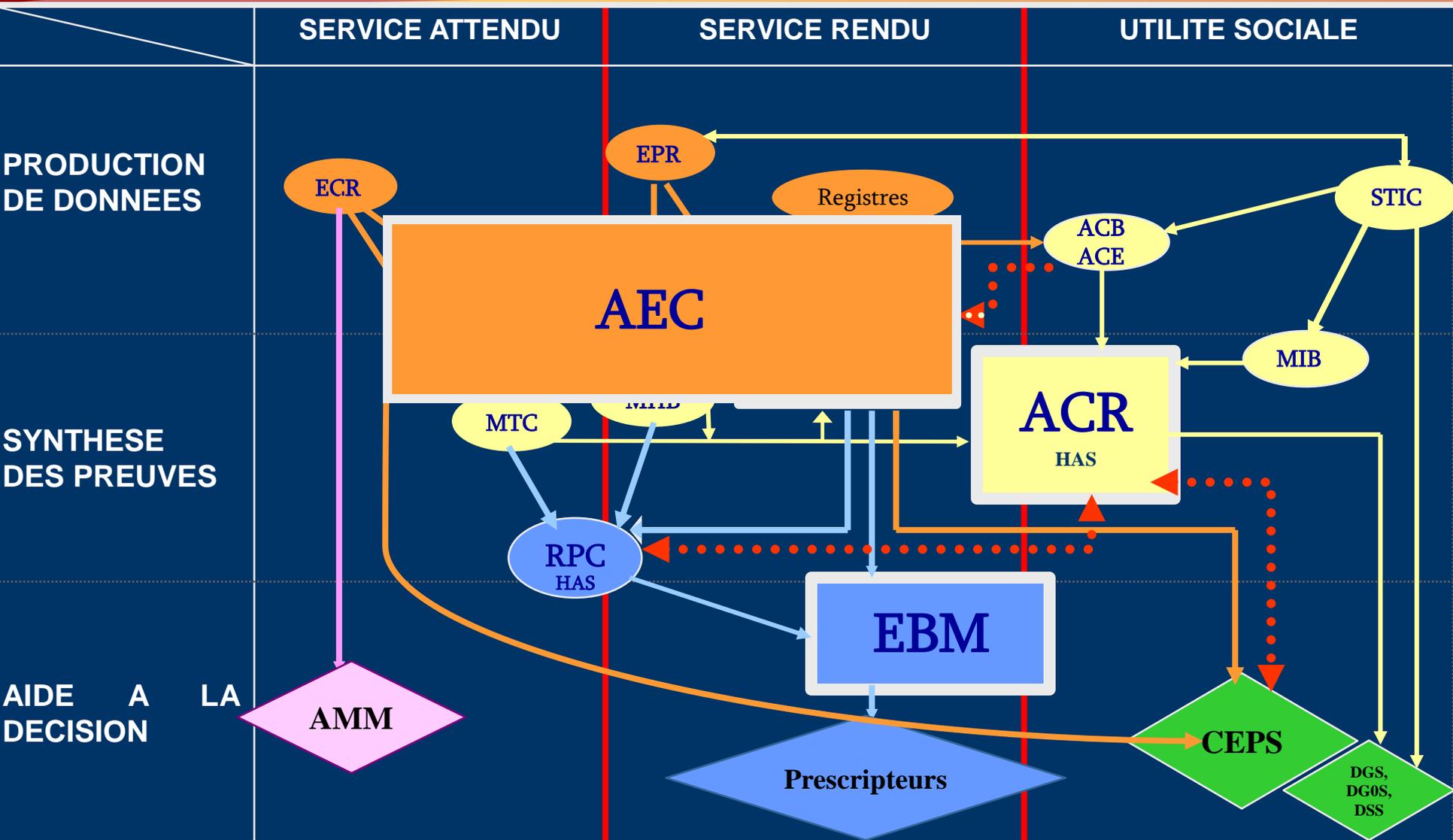
- **AEC** : Analyse de l'efficacité/de l'Effectivité Comparative.
  - **Eclairer les choix de toutes les parties prenantes en estimant la plus value thérapeutique** des différents traitements les uns par rapport aux autres en situation réelle d'usage, abstraction faite de toute considération économique.
  - *Synonymes: (CER) comparative effectiveness research; (REA) relative effectiveness assessment, (ASMR) Amélioration du service médical rendu*
- **ACE/ACR** : Analyse Coût Efficacité, Coût Résultat.
  - **Eclairer les décisions des acheteurs en matière d'admission au remboursement et de fixation des prix** en prenant en compte toutes leurs répercussions et notamment leurs répercussions économiques ».
  - *Synonymes: (ACR) Analyse coût résultat intègre explicitement la QoI, (AME) Analyse médico-économique, (ETS) Évaluation des technologies de santé, (HTA) Health technologies Assessment,*
- **EBM** : Médecine Fondée sur les Preuves.
  - **Eclairer les décisions thérapeutiques des cliniciens pour la prise en charge individuelle** des patients en mobilisant les meilleurs preuves disponibles issues de la recherche médicale

# Déchiffrer le Génome des Etudes



AEC: Analyse de l'Efficacité ou de l'Effectivité Comparative, SMR : Service Médical Rendu; ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; ACR Analyse Coût Résultat ; EBM: médecine fondée sur les preuves  
 ECR: essai contrôlé randomisé ; EPR : essai pragmatique randomisé ; MTC : Mélange de Types de Comparaison de traitements ; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne ; RPC : Recommandations de pratique clinique  
 Conditional evidence development ; ACB : Analyse Coûts Bénéfices. ACE :Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire ; AMM: Autorisation de Mise sur le Marché. . . . Relations controversées

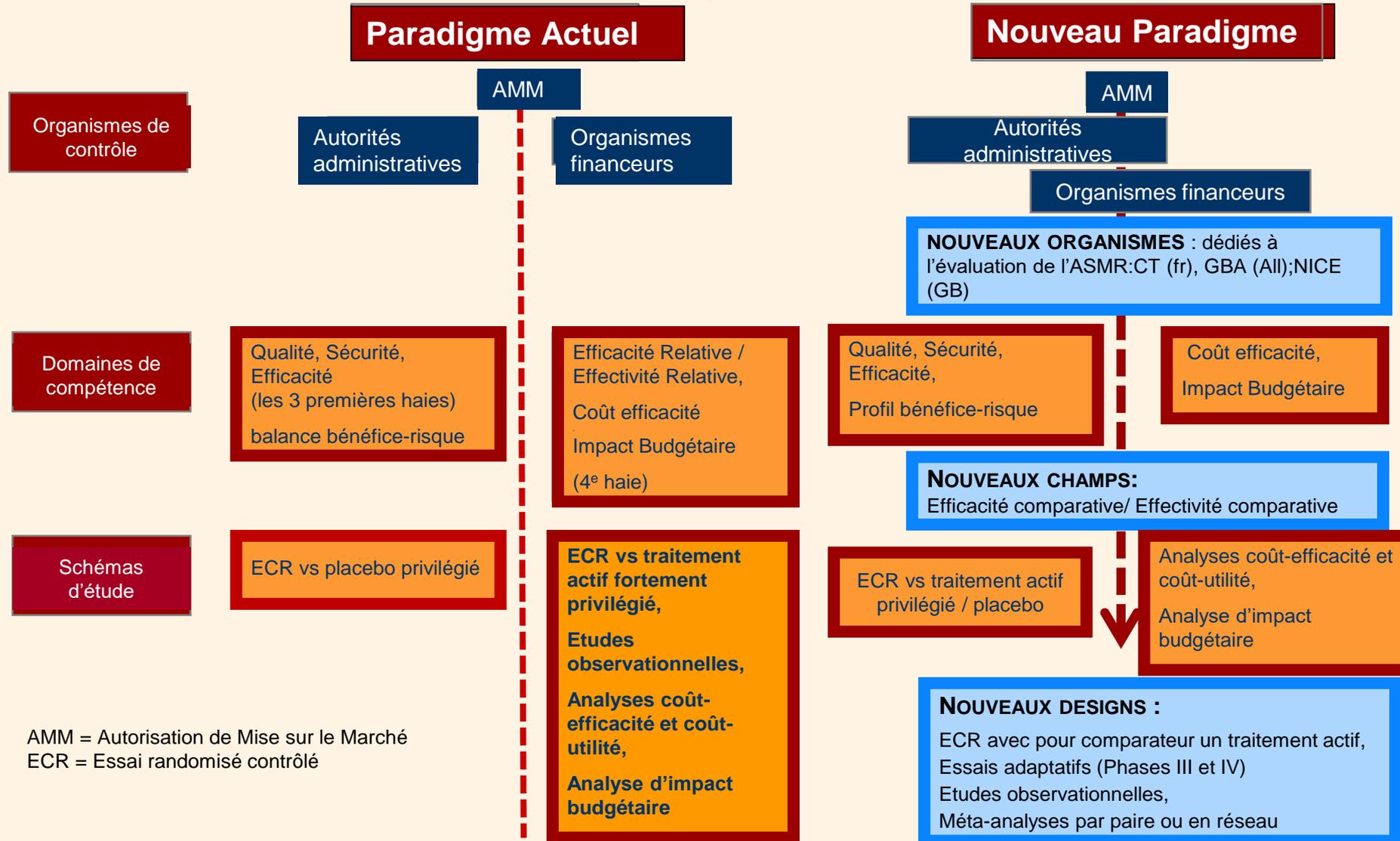
# Déchiffrer le Génome des Etudes



AEC: Analyse de l'efficacité ou de l'effectivité comparative, SMR : Service Médical Rendu, ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu ; ACR / Analyse Coût Résultat ; EBM : médecine factuelle; ECR: essai contrôlé randomisé ; EPR : essai pragmatique randomisé ; MTC : Mélange de types de comparaison de traitements; MHB: Meta-analyse Hiérarchique Bayésienne multi-schémas d'étude ; RPC : Recommandations de pratique clinique; STIC : programmes des stratégies innovantes et couteuses; ACB : Analyse Coût Bénéfice. ACE :Analyse Coût Efficacité ; MIB: Modèle d'Impact Budgétaire; ●●●● Relations controversées

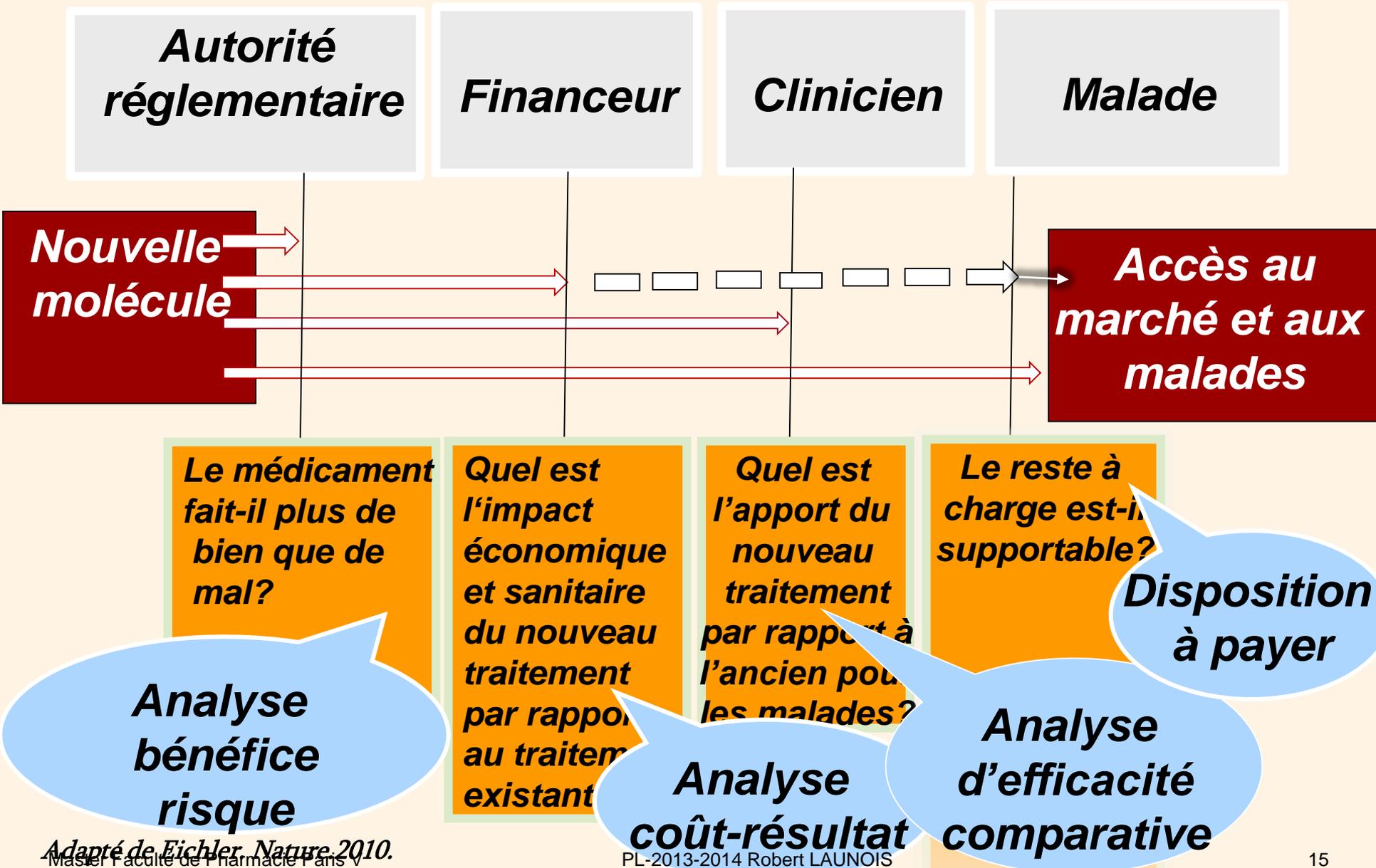
# Comment Aider Le Payeur à Prendre Une Décision Eclairée ?

Thomas Lönngren : Executive Director EMA Ministerial Conference “Innovation and Solidarity on Pharmaceuticals”  
Brussels –23 & 24 September 2010



AMM = Autorisation de Mise sur le Marché  
ECR = Essai randomisé contrôlé

# Tout en Répondant aux Attentes de l'Ensemble des Parties Prenantes



# La Démarche Evaluative: Un Processus Continu

*Revue, Comparaisons Indirectes, MTC*

*Modèles, Simulations*

*Essais Pragmatiques, Registres*

*BDMA, SNIIR-AM*

Phase  
I + II

Phase  
IIIa

Phase  
IIIb

Phase  
IVa

Phase  
IVb

## Recherches

- Identification des risques
- Surveillance des comparateurs
  - Profil d'efficacité et de tolérance en pratique quotidienne
  - Arrêt de TrT, Switch, Association
- 1<sup>ère</sup> études efficacité/Tolérance comparatives

## Evaluation clinique

- Modélisation épidémiologique
- Surveillance des comparateurs
- Design des protocoles de phase III et choix des bons comparateurs de l' AEC
- Dialogue précoce avec le payeur

## Négociation prix et remboursement

- Ⓞ Modélisation P/R aux comparateurs
- Ⓞ Comparaisons indirectes, MTC
- Ⓞ Création de registres
- Ⓞ Exploitation séquentielle des BDMA

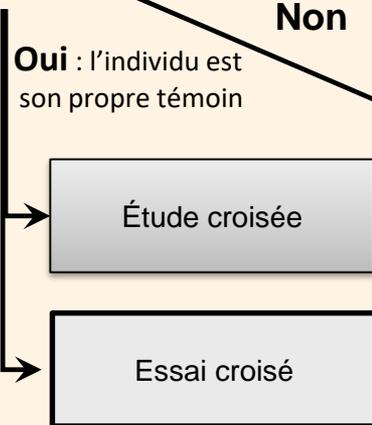
*Adapté de S.Schneeweiss Clinical Pharmacology & Therapeutic 2011*



# Choix du Schéma d'Etude (1): Etudes Randomisées

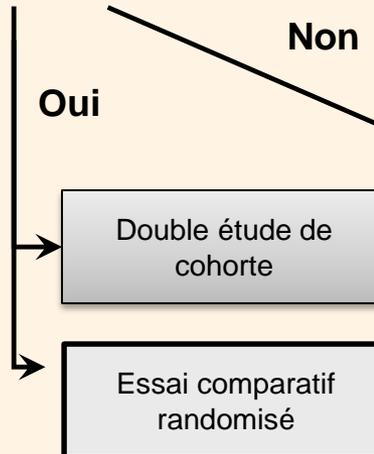
Choisir le type d'étude en fonction des facteurs qui peuvent être à l'origine des variations observées

Variations intra-individuelles



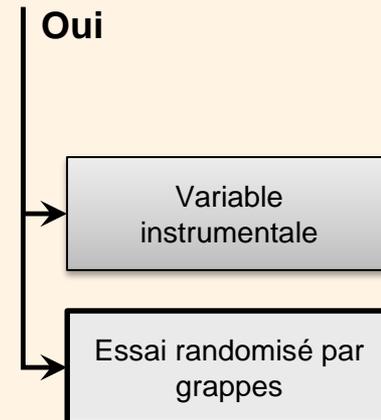
**Non**

Variations inter-individuelles



**Non**

Variations Inter-groupes



# Choix du Schéma d'Etude (2): Etudes non Randomisées

## ■ Etude de cas sans témoin

- Etude de cas croisé [Abréviatiion pcori diap précédente : **Cxover** *Crossover study*]
- Etude de série de cas auto contrôlés où chaque individu est son propre témoin: [Abréviatiion pcori diap précédente : **SCCS** *Self Control Case Series*] association entre exposition transitoire et survenue d'événement sans avoir recours à des témoins, permet de mesurer l'incidence relative d'un événement dans un intervalle de temps défini après un exposition au risque donné comparée à d'autres périodes d'observation

## ■ Etude cas témoin

- Étude cas témoins nichée dans une cohorte: [Abréviatiion pcori diap précédente : **CCS** *Case Control Studies*] **cas**: survenus dans une cohorte mère (et non dans la population); **témoins**: sujets de la cohorte qui ne présentent pas l'événement au moment du diagnostic des cas → équivalant à une étude cas témoin avec appariement sur la durée de suivi
- Etude cas Cohorte: [Abréviatiion pcori diap précédente : **CCohS** *Case cohorte study*] constitution aléatoire d'une sous cohorte et sélection des témoins avant la date de survenue de l'événement

## ■ Etude de cohorte prospective

## ■ Etude de cohorte rétrospective

## ■ Base de données médico-administratives

## ■ Dossier médical informatisé

## ■ Etude quasi expérimentale

## ■ Variable instrumentale

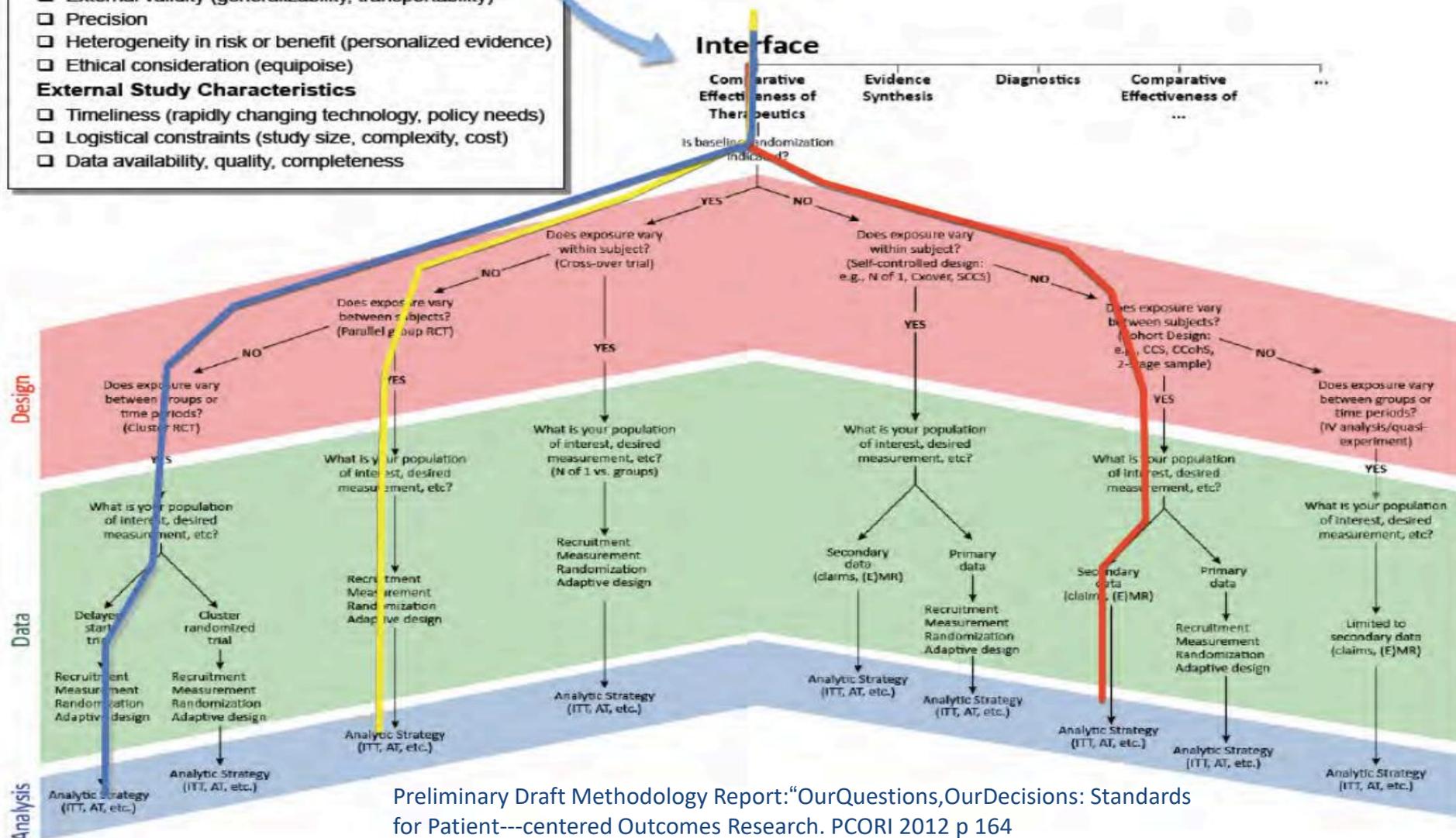
# Les Standards du PCORI [2012]

## Intrinsic Study Characteristics

- Internal validity (bias)
- External validity (generalizability, transportability)
- Precision
- Heterogeneity in risk or benefit (personalized evidence)
- Ethical consideration (equipoise)

## External Study Characteristics

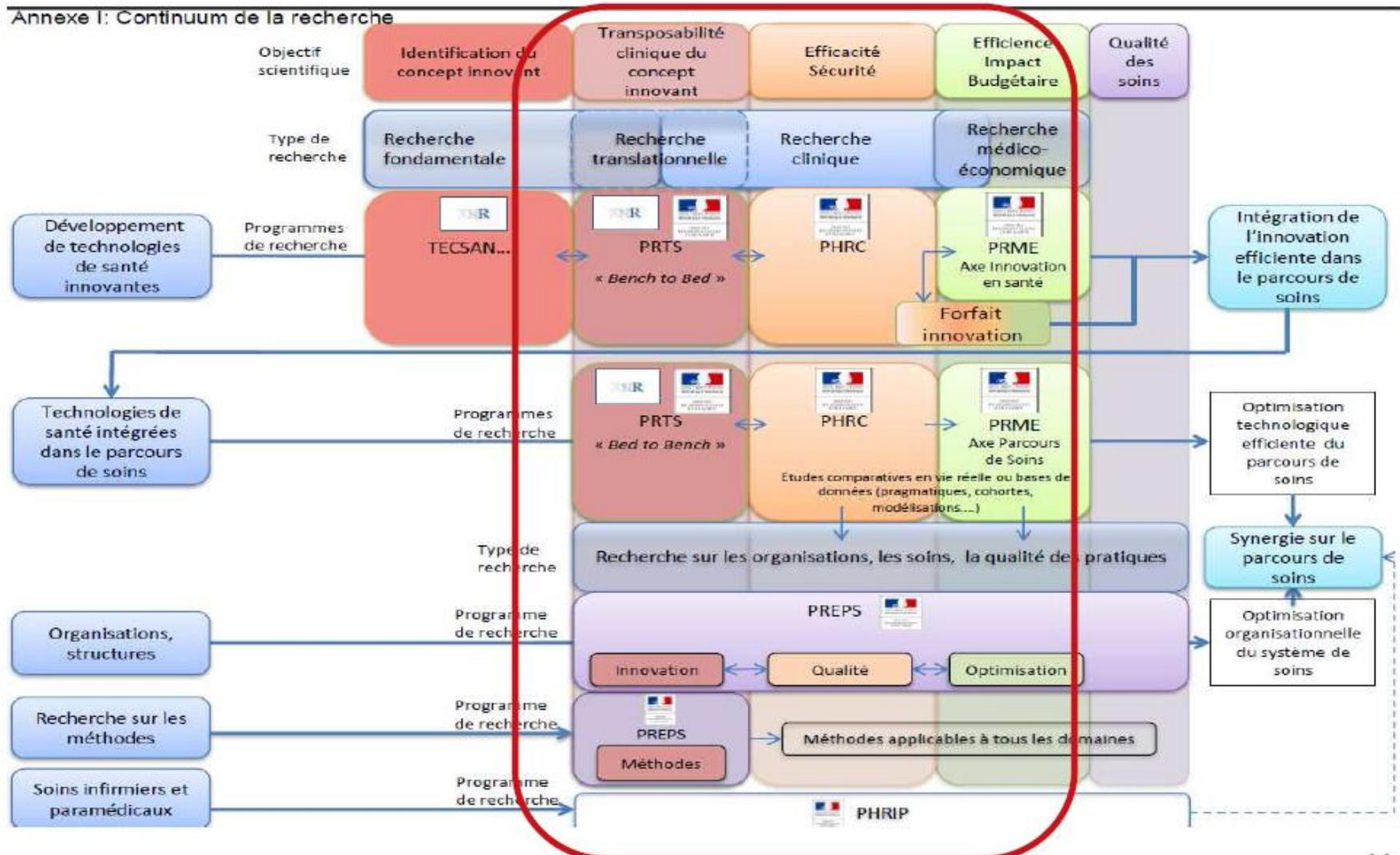
- Timeliness (rapidly changing technology, policy needs)
- Logistical constraints (study size, complexity, cost)
- Data availability, quality, completeness



Preliminary Draft Methodology Report: "Our Questions, Our Decisions: Standards for Patient-centered Outcomes Research. PCORI 2012 p 164

# La recherche translationnelle

Annexe I: Continuum de la recherche



Circulaire DGOS/PF4/18 mars 2013

**UNIVERSITE RENE DESCARTES PARIS V**

**Faculté de Pharmacie Mastère Sciences de la Vie et de la Santé.**

**– Droit, Économie et Marketing des Industries de Santé –  
Année universitaire 2013-2014**

***Méthodologies d'Evaluation  
Médico-Economique  
[AME/ ETS / HTA]***

*Pr. Robert LAUNOIS*

**REES Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé**

**28, rue d'Assas**

**75006 Paris – France**

Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92

E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)

# Feuille de Route

- Introduction : Quand faut il évaluer et selon quels schémas ?
- Collecter l'information: avec quels outils?
  - Pour la commission de la transparence CT
  - Pour la CEESP
  - Pour le CEPS
  - Pour la réévaluation
- Qu'est ce que l'évaluation économique?
  - Quand peut on parler d'évaluation économique?
  - A quel moment faut il évaluer et avec quels schémas?
  - Quelles dimensions faut il explorer?
  - Avec quels critères?
  - Modéliser le génie évolutif de la maladie
- Le critère de jugement des économistes, l'efficacité
  - Le ratio coût efficacité
  - Quel(s) référentiel(s) pour établir les conditions d'efficacité?
  - Les limites d'un raisonnement en termes de ratio
  - Les nouvelles métriques
- L'évaluation économique en France : « La longue marche »
  - Les règles possibles de fixation des prix du médicament
  - Nouvelles procédures, nouveaux outils
  - L'accord cadre LEEM- CEPS du 5 décembre 2012

***COLLECTER L'INFORMATION,  
AVEC QUELS OUTILS ?***

***Pr. Robert LAUNOIS***

***REES Réseau d'Evaluation en Economie de la Santé***

**28, rue d'Assas**

**75006 Paris – France**

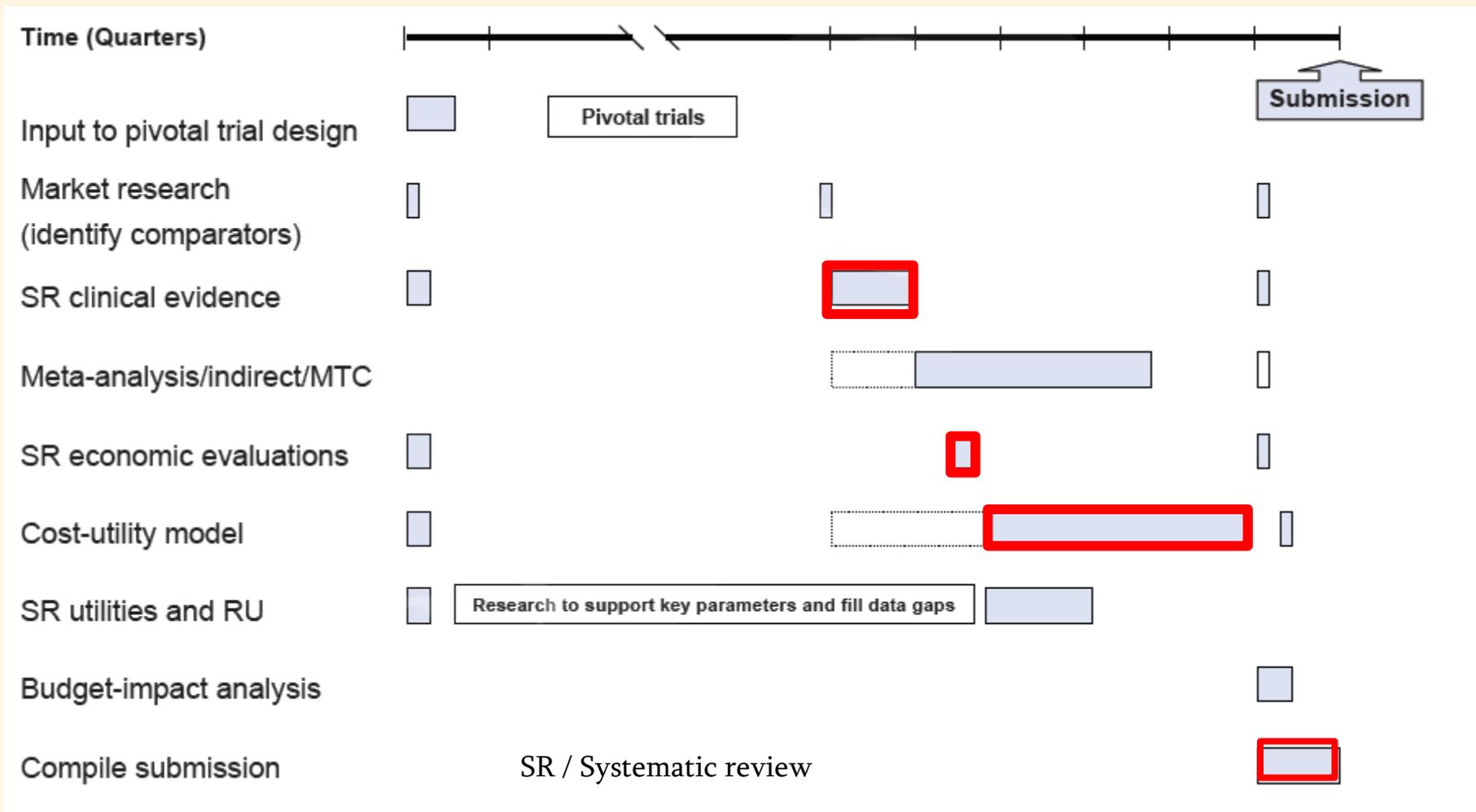
**Tel . 01 44 39 16 90 – Fax 01 44 39 16 92**

**E-mail : [launois.reesfrance@wanadoo.fr](mailto:launois.reesfrance@wanadoo.fr) - Web : [www.rees-france.com](http://www.rees-france.com)**

# La Règle d'OR : Une Cible, Un Outil

1. Pour le passage en Commission de Transparence : **CT** Revue de la littérature et **Meta-Analyses**
2. Pour le passage devant la commission d'évaluation économique et de santé publique **CEESP en primo inscription**: Modèle agrégé ou Microsimulation + Monte Carlo d'ordre 1 ou 2
3. Pour le passage au comité économique **CEPS**: exploitation des bases de données médico administratives **SNIIRAM** et modèles d'impact budgétaire.
4. Pour la **réévaluation** par la HAS (**CT, CEESP**): mise en place de registres ou **d'Études Observationnelles Comparatives** + le Score de propension

# Délais de Réalisation des Etudes



Source : RTI ISPOR, Paris 2009

# *LES REVUES DE LITTÉRATURE*

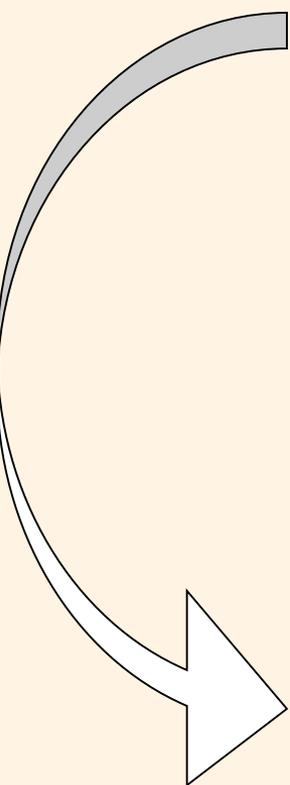


# Typologie des Revues Bibliographiques

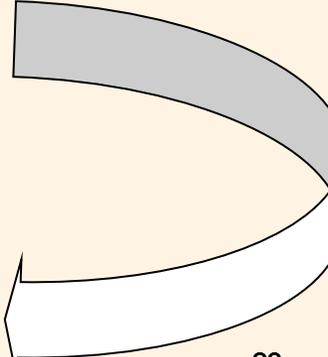
- **Revue critique** (narrative) :
  - **Sans protocole d'interrogation prédéfini**
  - **Sélection subjective des articles**
  - Un expert choisi les études « les plus importantes », les commente et donne un avis souvent « politique »
- **Revue systématique exhaustive** à la manière « cochrane »
  - **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** dans les 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 Systématique Exhaustive : les Étapes

## Revue méthodique qualitative (7 étapes 3 mois)

- 
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) et Ecriture de l'équation de recherche
  4. **Interrogation des bases** documentaires (*deux* au moins) sur la *période calendaire retenue*
  5. **Sélection sous END Notes**, des articles qui répondent aux critères d'éligibilité, fusion, sélection et présentation du diagramme de flux
  6. **Evaluation de la qualité** des études (validité interne-externe)
  7. **Tableau Résumé des Données Colligées ( TRDC ou SOF SUMMARY OF FINDINGS en anglais: items à définir a priori, 3 / 4 jours de travail) + Résumé en langage simplifié PLAIN LANGUAGE; Finalité Présentation claire des sources**

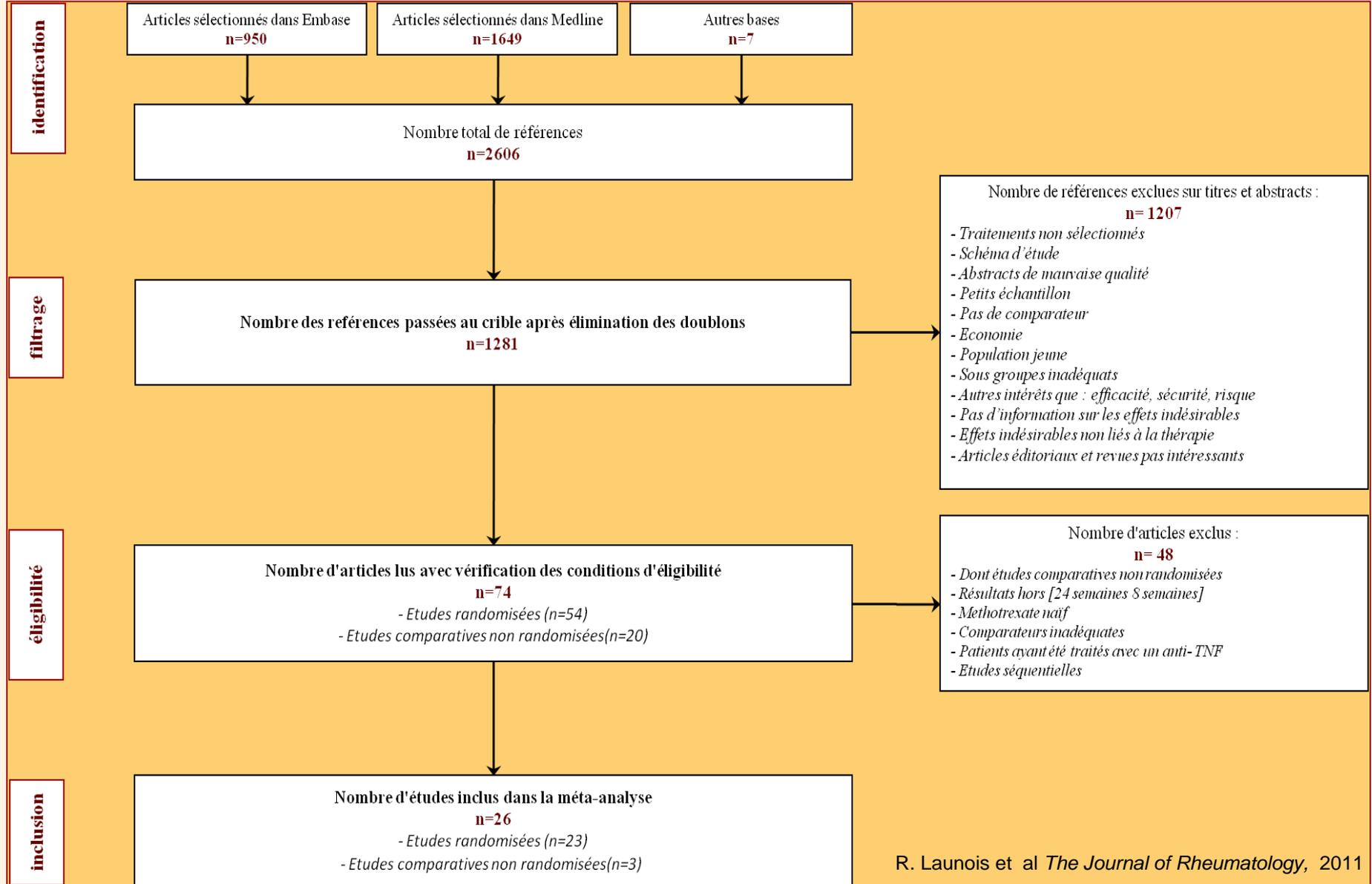
## Revue méthodique quantitative (4 étapes 9 mois)

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

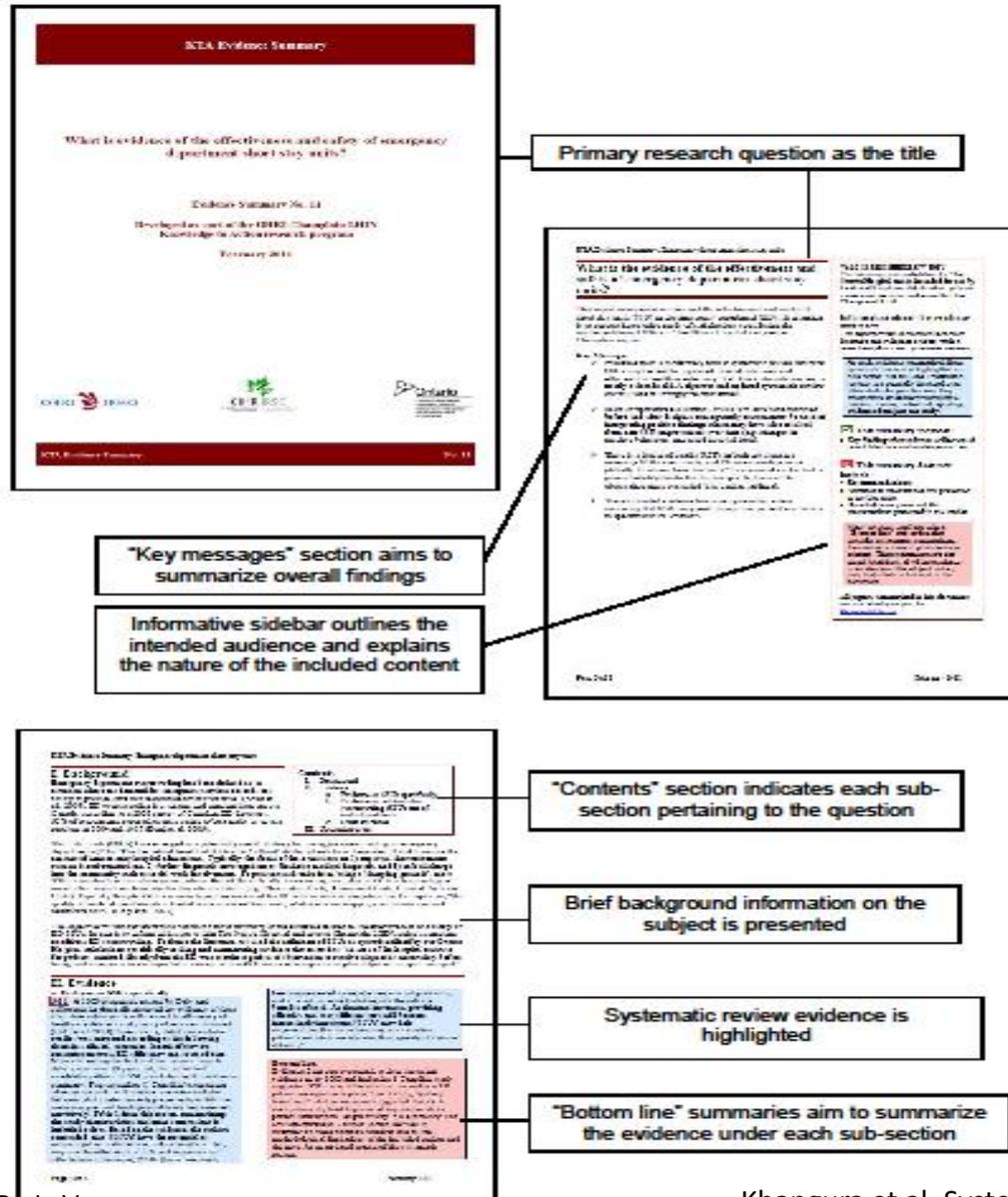
# Protocole d'Extraction : Critères PICOS

- **Patients**
  - de (2ème ligne), Souffrants de polyarthrite rhumatoïde active en cas de **réponse inadéquate aux traitements de fond**, y compris le méthotrexate (sauf contre-indications)
  - Non éligibles: **patients naïfs** au méthotrexate (1er ligne), , **patients en échec d'un anti-TNF** □ (3ème ligne),
- **Intervention** : etanercept
- **Comparateurs** :
  - **TxT de 2ème ligne, anti-TNF**: adalimumab, infliximab, golimumab, et : tocilizumab IL6.
  - Non retenus: **inhibiteurs d'interleukines**: anakinra IL1 (marginal); **anti CD20** rituximab (3ème ligne); **immunodépresseur**: abatacept, (3ème ligne); **anti-TNF alpha** certolizumab pegol (2ème ligne),
- **Outcomes** :
  - **Efficacité**: ACR 20, et 50 à 24 semaines ± 8
  - **Tolérance**: arrêts de traitement, effets Indésirables, infections
- **Schémas d'étude**
  - **Essais randomisés, Etudes observationnelles** avec comparateurs

# « FlowChart » Décrivant le Cheminement du Processus de Sélection : Guidelines Prisma 2009



# Revue Systématique Ciblée (Flash)



# Revue Systématique Mixte (Modélisation)

- **Sélection des valeurs** après justification,
  - une revue méthodique complète n'est pas envisageable pour 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) Utiliser les revues méthodiques rapides: interroger un # réduit de bases, limiter la recherche à certains designs, prendre des raccourcis : modèles ace existants, guidelines, revues systématiques, chaîner les publications des auteurs spécialisés
  - se concentrer sur les v.a. a forts impacts sur le résultat et notamment les informations contextuelles; accepter de s'arrêter
  - Privilégier la précision plutôt que la sensibilité et les jugements d'experts
- **Hiérarchie des preuves** : différente selon les champs : quantité d'effet, caractéristiques cliniques initiales, consommation, prix unitaire, utilités Coyle 2010 +GRADE bmj 2008. Sélection en fonction des data disponibles, de leur pertinence en FR et de leur qualité définie a priori.
- **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

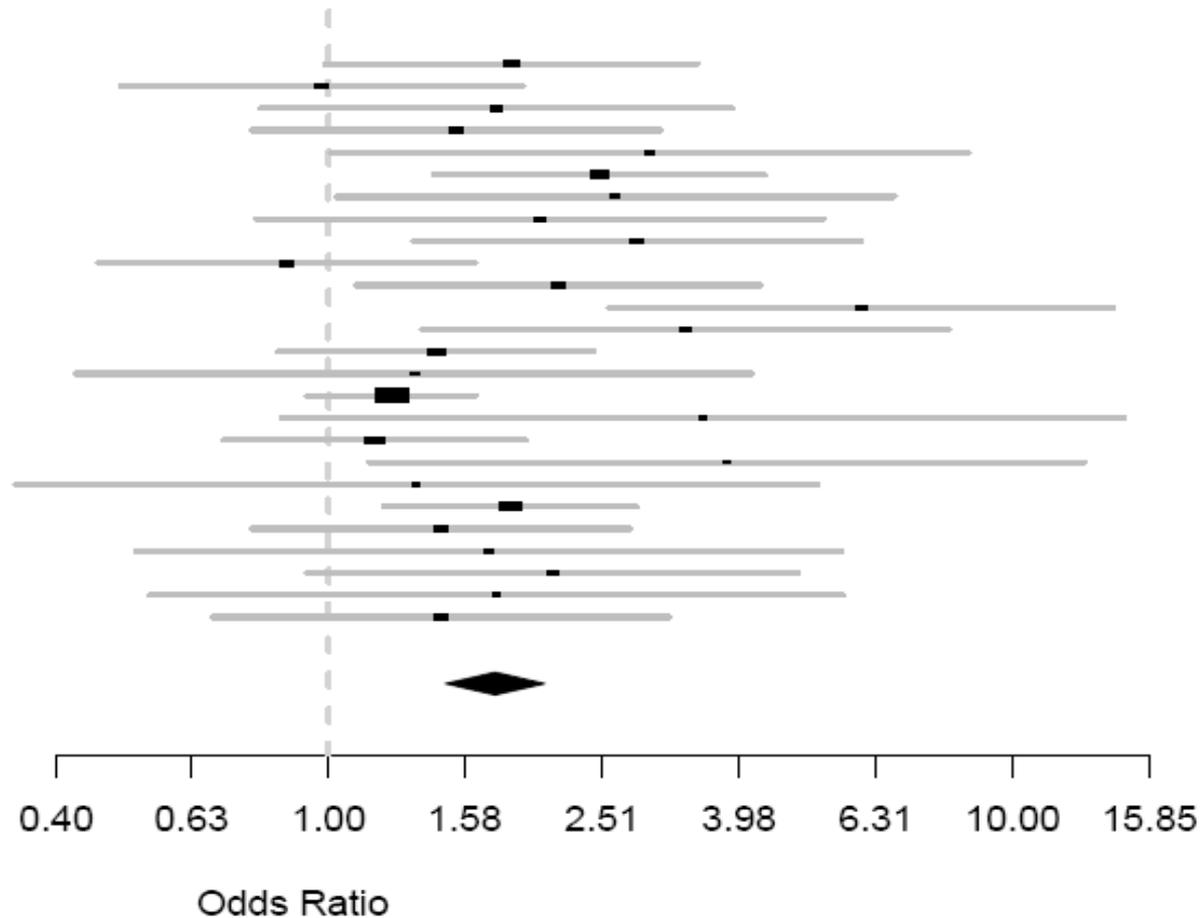
# Exemple – Cancer de l’Ovaire avancé

	Revue narrative	Revue Métho exhaustive	Revue métho rapide ciblée sur certains paramètres	Recom mandations de bonnes pratiques	Biblio des experts	Jugements d’experts	Travaux originaux
Quantité d’effet		<b>1</b>		x	x	x	x
Histoire naturelle de la maladie	x	x	<b>1</b>	x	x	x	x
Evénements indésirables	x	x	<b>1</b>	x	x	x	x
Cm de ressources liée au ttx	x	x	<b>1</b>	x	x	x	x
Cm de ressources liée aux EI	x	x	x	x	<b>1</b>	x	x
Cm de ressources liée au monitoring	x	x	x	<b>1</b>	x	<b>2</b>	x
Données de coût	<b>2</b>	x	x	<b>1</b>	<b>1</b>	x	x
Utilités	<b>X</b>	<b>1</b>	x	x	x	x	x

# LES MÉTA-ANALYSES

Blondal89  
Campbell91  
Cagerstrom82  
Cee82  
Garcia89  
Garvey00  
Gross95  
Halla00  
Halla07  
Halla96  
Halmanson84  
Huber88  
Jarvis82  
Jensen91  
Killen84  
Killen90  
Malcolm80  
McGovern92  
Takamura90  
Taura94  
Trie92  
Tuska79  
Schneider85  
Tonnesen88  
Villa99  
Zelman92

Summary



# Synthèse Quantitative : Les Outils

- Méta-Analyse par paires [MA]
- Comparaisons indirectes [CI] ajustées sur un dénominateur commun
- Méta-Analyse Bayésienne en Réseau [MABR] également désignée sous le nom de Mélange de types de Comparaisons [MTC]
- Méta-Analyse Bayésienne multi-schémas d'étude [MABS]

*R.Launois. Journal d'Economie Médicale 2006 ; 24 (6): 213-228*

# *Méta-analyse par paires [MA]*

# La Méta Analyse: Une Synthèse du Savoir

- C'est une Technique statistique qui permet de synthétiser les résultats d'essais indépendants,
- Elle fournit une estimation de l'effet global moyen du traitement en fonction du poids des différentes études,
- Sa validité est fonction de la qualité de la recherche bibliographique.

# Repérage de la Quantité d'Effet

- Risque absolu [RA]
- Réduction du Risque absolu [RRA]
- Risque relatif [RR]
- Réduction du risque relatif : [RRR]
- Rapport des cotes [OR]
- Log de rapports de côtes [LogOR]
- Nombre de sujets à traiter [NST]
- Rapport de risques instantanés [HR]

# Effet Global Moyen

- Soit  $Y_i$  l'effet différentiel du traitement dans l'essai  $i$ .
- Nous voulons estimer  $d$ , l'effet différentiel **poolé** du traitement dans tous les essais.
- On postule que  $Y_i \sim \text{Normal}(d, V_i)$
- Estimation par la méthode de l'inverse de la variance:

$$d = \frac{\sum_i \frac{1}{v_i} Y_i}{\sum_i \frac{1}{v_i}}$$

→ Plus la variance  $v_i$  dans un essai est importante (faible précision), moins l'essai pèse sur l'effet poolé.

# Hétérogénéité des Essais

- Si certains essais diffèrent (critères d'inclusion, processus de soin...), postuler un effet du traitement identique induit des biais.
- S'il existe des différences systématiques entre essais, on parle d'*hétérogénéité*.
- Il est possible de prendre en compte cette hétérogénéité en introduisant des *effets aléatoires*.

# Choix d'Un Modèle d'Effets

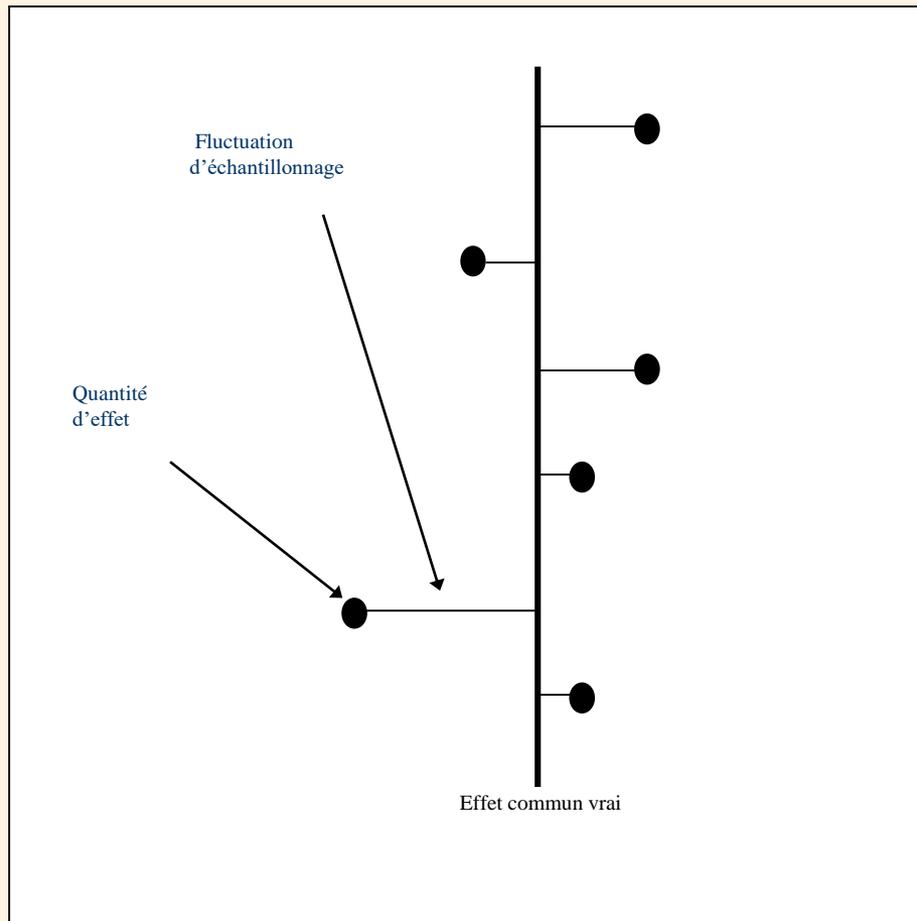
**Les modèles à effets fixes:** chaque essai estime le même effet ( $d$ ) sous jacent, seule la variabilité liée à la fluctuation d'échantillonnage est prise en compte.

**Les modèles à effets aléatoires:** chaque essai estime un effet différent ( $d_i$ ) mais les effets de chaque essai sont issus d'une même distribution de probabilités

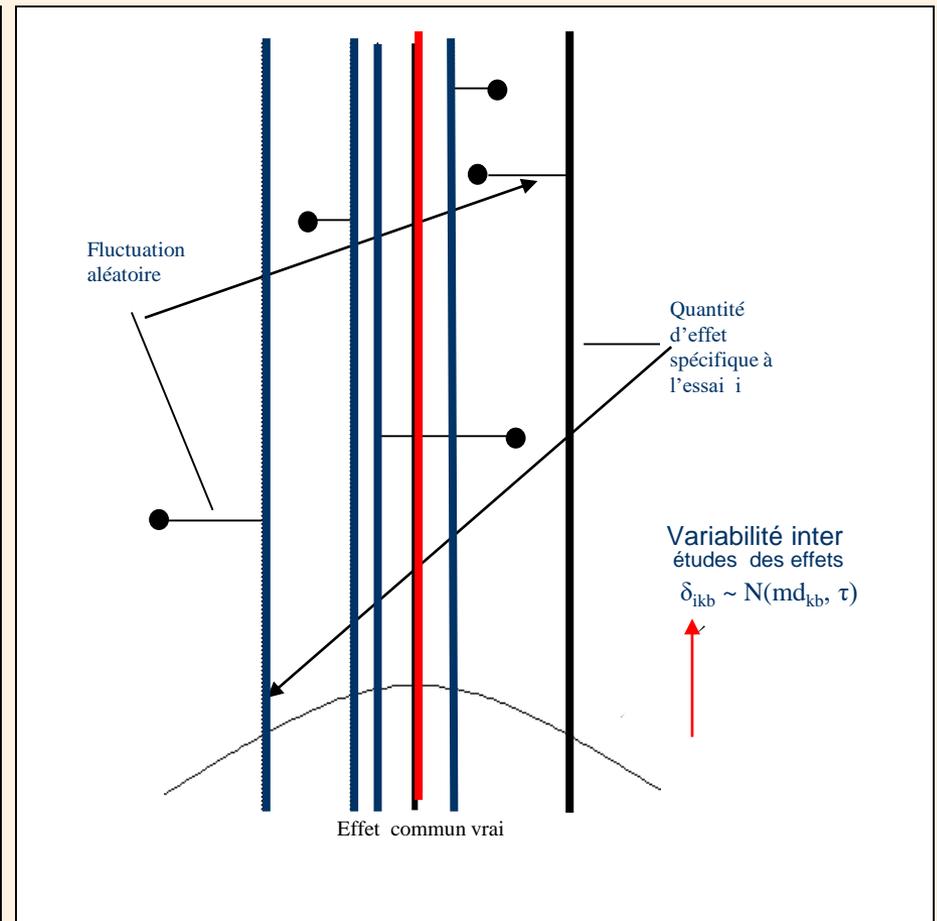
- Lorsque variabilité inter-études est faible, même estimation de l'effet global moyen ; sinon CI plus large

# Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

## Méta à effets fixes



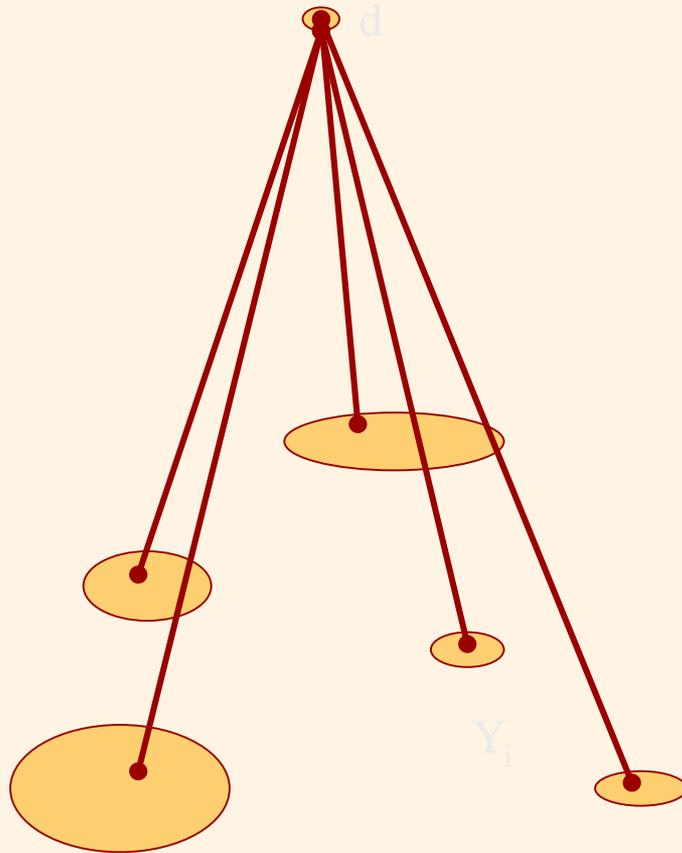
## Méta à effets aléatoires



R.launois. LJournal d'Economie Médicale 2006 ; 24 (6): 213-228

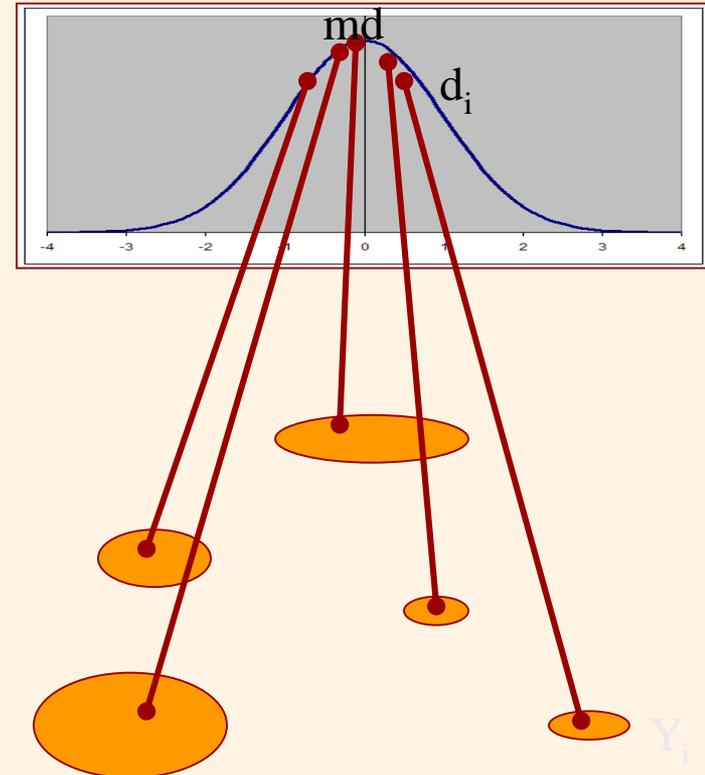
# Modèles à Effets Fixes et Aléatoires

## Méta à Effets fixes



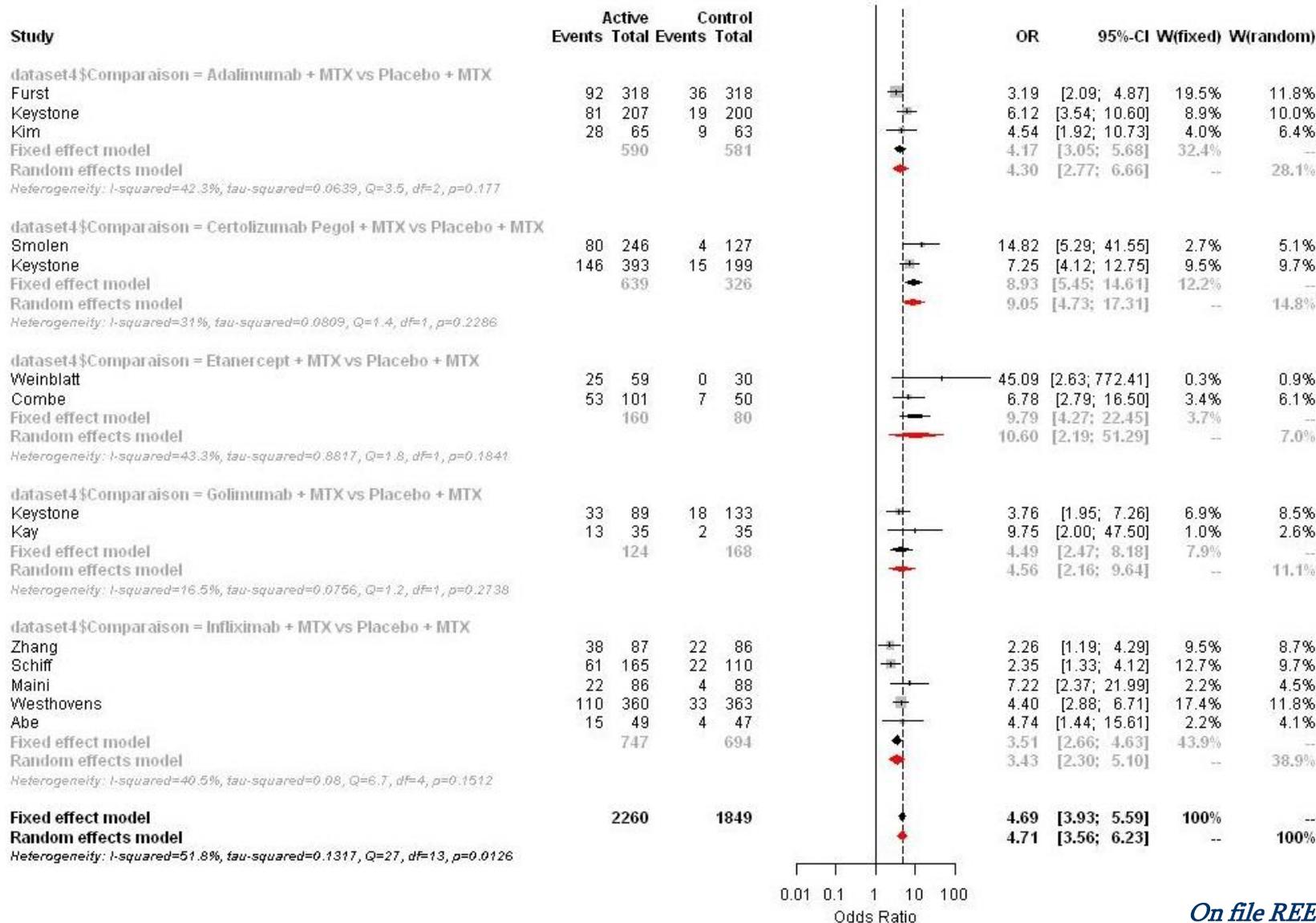
$$Y_i \sim N(d, v_i^2), i = 1, \dots, k$$

## Méta à Effets aléatoires



$$Y_i \sim N(d_i, v_i^2) \text{ et } d_i \sim N(md, \sigma^2), i = 1, \dots, k$$

# Efficacité Relative Observée : ACR 50



On file REES

# *Comparaisons indirectes [CI]*

# Pourquoi des Comparaisons Indirectes

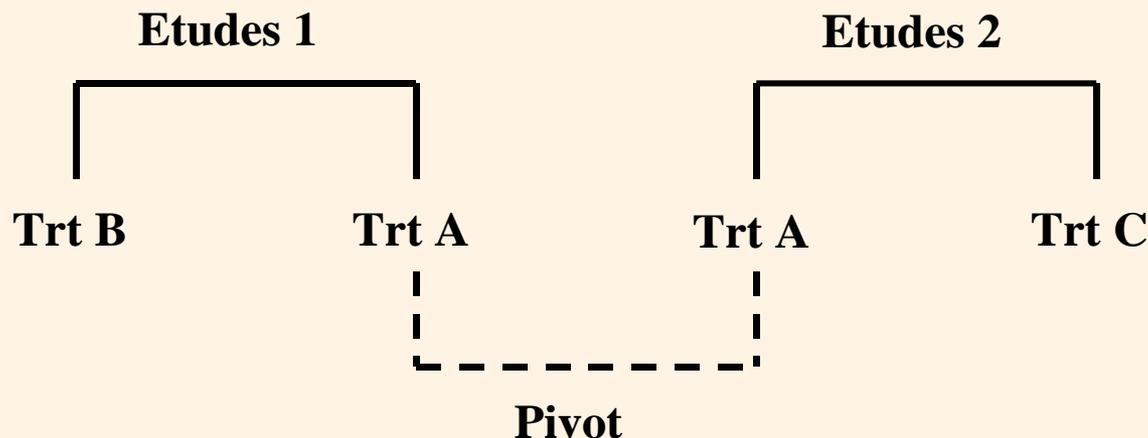
- La plupart des essais réalisés pour obtenir l'AMM sont faits contre Placebo.
- Toute les études économiques comparent des traitements actifs.
- Il est irréaliste d'imaginer que l'on puisse disposer à court terme d'essais comparant les 4 ou 5 traitements les plus couramment utilisés simultanément.
- La littérature scientifique admet le bien fondé de leur utilisation (Song 2003, Cadwell 2005)

# Comparaisons Indirectes Naïves

- Mesure les risques à partir des valeurs absolues des effets des traitements relevées sur des bras extraits d'essais différents
- Pas de comparateur commun.
- La randomisation est brisée
- “ Raboutage ” à proscrire définitivement

# Comparaisons Indirectes Ajustées

- L'objectif est de prendre en compte l'effet différentiel entre les traitements à partir d'un traitement de référence commun (pivot) à tous les essais disponibles.
- Avantages :
  - Permet la comparaison de traitements pour lesquels aucun essai en tête à tête n'existe.
  - Permet de mettre à profit l'information disponible indirectement.



- On peut alors calculer l'effet relatif du traitement B par rapport au traitement C.

# Au Coeur de la Méthode, des Unités Mesurées en Log Odd Ratio: LOR

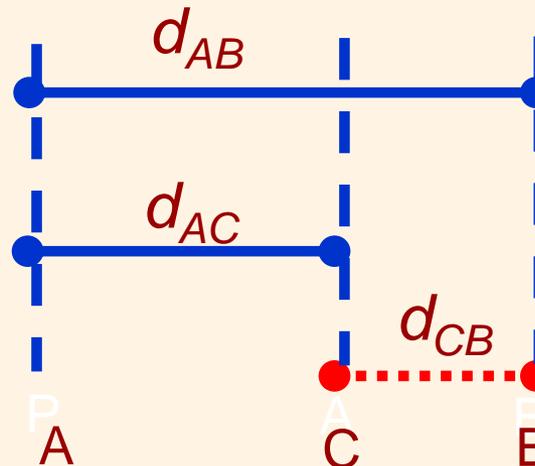
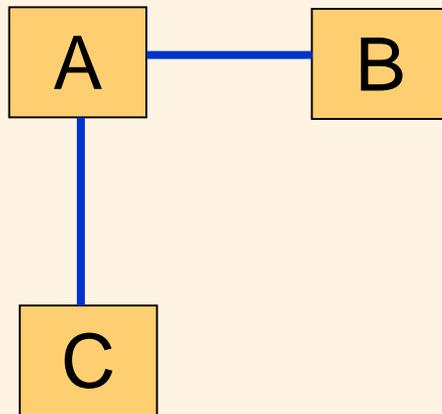
On recherche l'efficacité relative de B par rapport à C en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et C à un comparateur pivot A par ex : B p/r à A , C p/r à A (le comparateur de référence est indicé en premier dans l'identification de l'odd ratio)

$$OR[CB] = [\text{odds } B / \text{odds } C] = [\text{odds } B / \text{odds } A] / [\text{odds } C / \text{odds } A]$$

$$OR[CB] = OR[AB] / OR[AC]$$

$$\text{Log } OR[CB] = \text{Log } OR[AB] - \text{Log } OR[AC]$$

$$d_{CB} = d_{AB} - d_{AC}$$

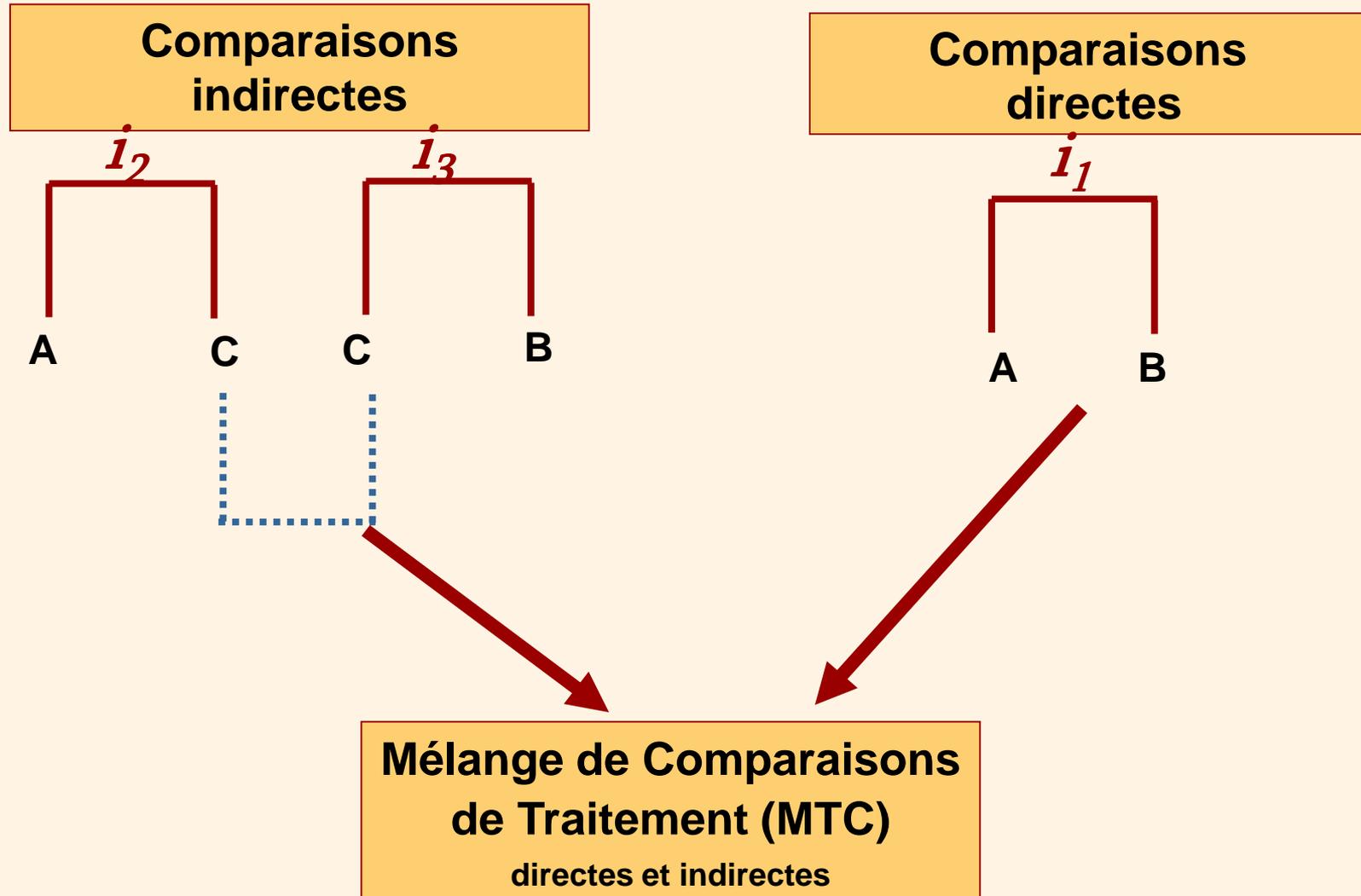


*Mélange de Types de Comparaisons  
de traitements : MTC  
Méta-analyse bayésienne en réseau*

# 1) Colliger les Etudes Eligibles

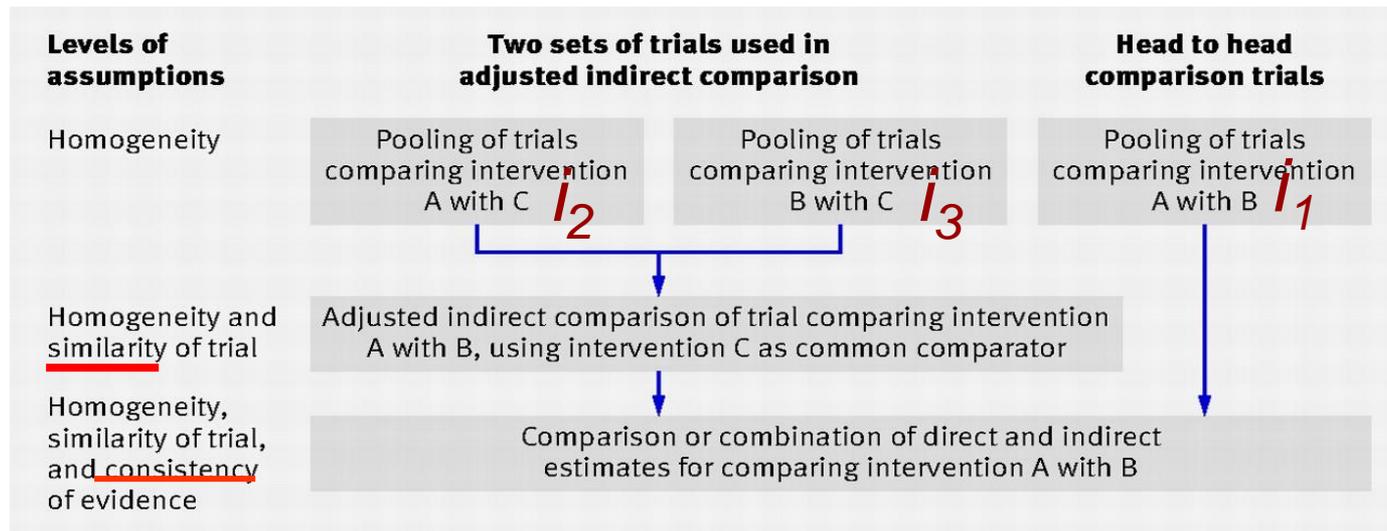
- Souvent, on dispose
  - $i_1$  essais comparant **directement** B par rapport à A [AB]
  - de  $i_2$  essais comparant **A par rapport à C** , [CA]
  - et de  $i_3$  essais comparant **B par rapport à C** [CB] , Les traitements A et B sont comparés à un même groupe contrôle C.
- La méta analyse classique (comparaisons directes) est adaptée aux  $i_1$  essais comparant les traitements A à B.
- Les Meta bayésiennes en réseau mélangent
  - **Sources d'information directe** sur l'effet relatif de B par rapport à A : les essais AB.
  - **Sources d'information indirecte** : les effets relatifs de B et de A par rapport à C : les essais CA et CB.

# Les MTC $\neq$ des Comparaisons Indirectes



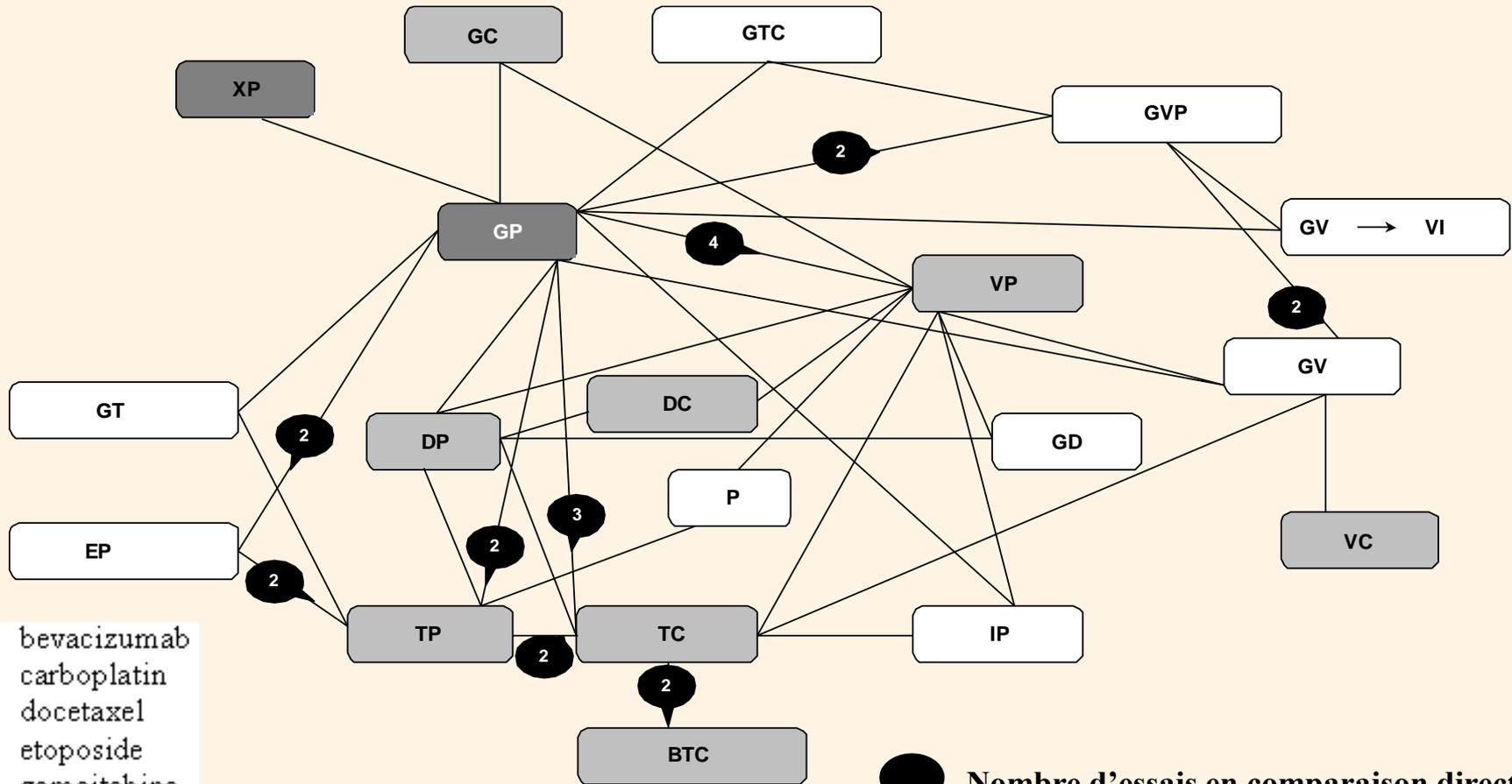
# Homogénéité, Similarité & Cohérence

Fig 1 Assumptions underlying adjusted indirect and mixed treatment comparison



Song, F. et al. BMJ 2009;338:b1147

# 2) Construire le Réseau de Preuves



- B bevacizumab
- C carboplatin
- D docetaxel
- E etoposide
- G gemcitabine
- I irinotecan
- P cisplatine
- T paclitaxel
- V vinorelbine
- X pemetrexed

 Nombre d'essais en comparaison directe

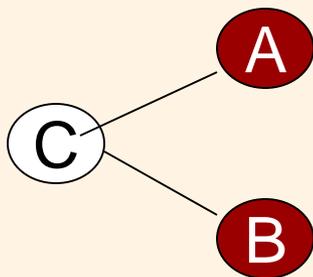
 Comparateurs pertinents

*On file REES*

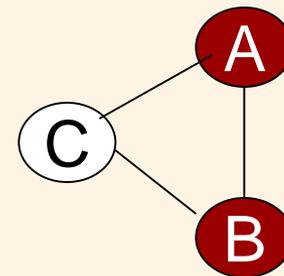
# En Mobilisant Toutes les Comparaisons Possibles



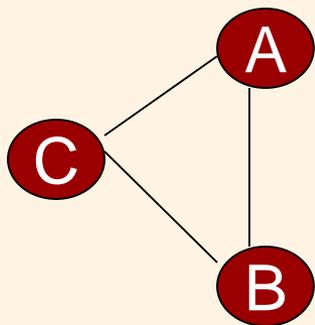
*Comparaisons directes*



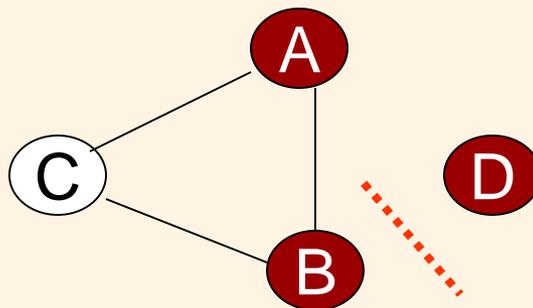
*Comparaisons indirectes*



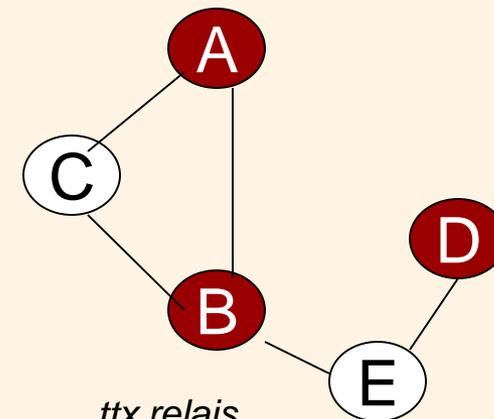
*Mélange de types de comparaisons*



*Mélange de types de comparaisons*



*Chaînage discontinu*



*ttx relais*

 *ttx à évaluer*

 *ttx relais pour l'évaluation ttx cible*

### 3) Synthétiser l'Ensemble des Paramètres Incertains Dans un Cadre Bayésien

- A chaque variable on associe non pas une valeur ponctuelle mais une distribution de probabilité
- Les connaissances a priori de l'analyste sont actualisée à la lumière de l'observation de chaque essai et des effets réellement observés avec propagation de l'incertitude à travers le modèle
- Les plages des valeurs possibles de la quantité d'effet sont représentés ex post par une fonction de distribution de probabilité

# Principe du Raisonnement Bayésien

Les grandeurs incertaines sont codées à l'aide de trois distributions de probabilité

- **La distribution de probabilité a priori** :  $P(\theta)$  = opinion sur les valeurs de  $\theta$  dans la *population* avant le recueil des données.
- **La fonction de vraisemblance** :  $P(Y|\theta)$  = la probabilité d'occurrence des **effets Y du txt** dans un *échantillon*, lorsque l'on tient pour vraie une forme donnée de la distribution des paramètres  $\theta$  qui en commandent l'apparition
- **La distribution de probabilité a posteriori** :  $P(\theta|Y)$  = opinion sur les valeurs possibles de  $\theta$  une fois prises en compte l'information apportée par les données
- On peut estimer  $P(\theta | Y)$  par certains algorithmes de calcul ( $\rightarrow$ BUGS).

# Argumentaire Sous Jacent

## ■ Estimation Classique :

- Jugement sur les observations, à la lumière d'une hypothèse  $H_0$   $P(\geq Y | d_{AB}=0)$ . Contre intuitif
- *Si la probabilité d'obtenir une différence d'effet entre les deux groupes, qui soit au moins aussi grande (ou même plus grande) que celle observée dans l'essai, quand on suppose que l'hypothèse nulle est vraie, [ $d_{AB}=0$  est formulée en différence de log], est très faible :  $< 5\% \rightarrow$  on rejette  $H_0$  et on adopte l'hypothèse alternative A, sans avoir aucune information sur la quantité d'effet\**

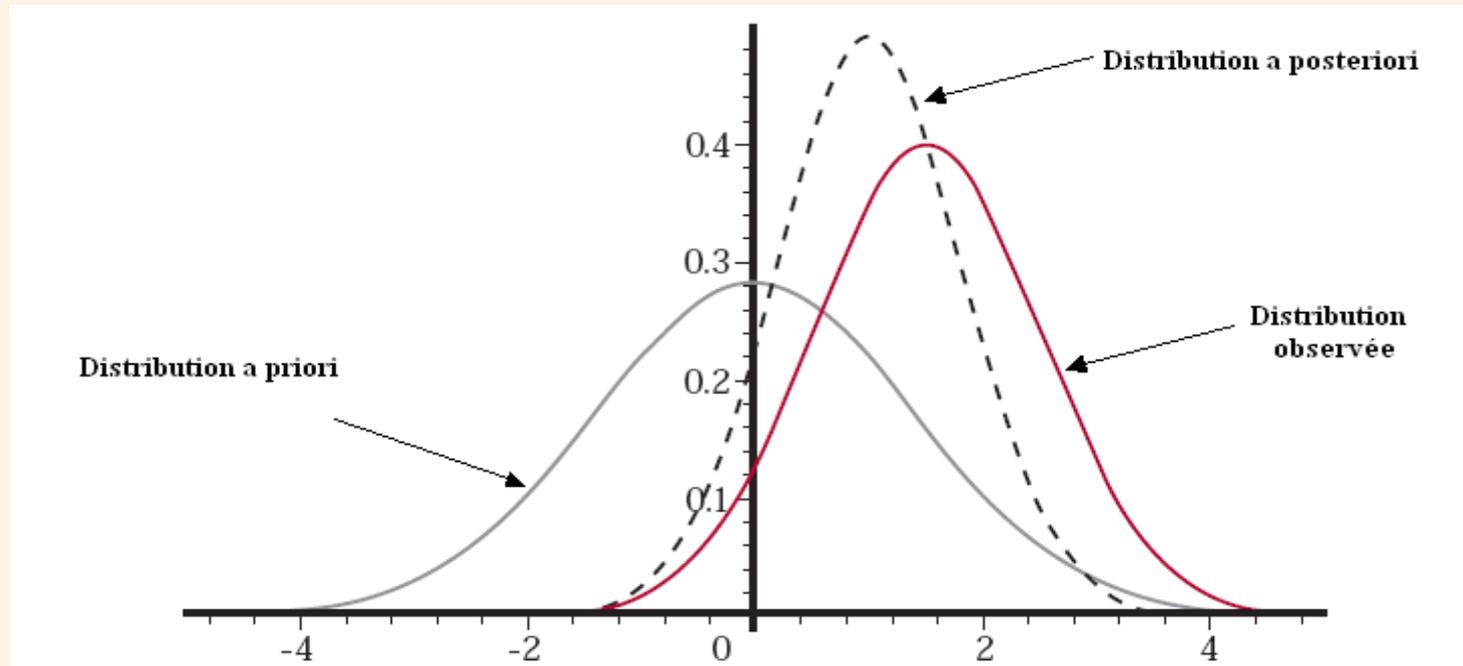
## ■ Estimation Bayésienne :

- Jugement sur l'hypothèse, à la lumière des observations :  $P(d_{AB} > 0 | Y)$ .
- *Si  $P < 50\%$  : absence de preuve,  $50\% < P < 75\%$  : faible niveau de preuve en faveur du traitement,  $75\% < P < 95\%$  : preuve modérée en faveur du traitement,  $95\% < P < 99\%$  : fort niveau de preuve en faveur du traitement,  $P > 99\%$  : très fort niveau de preuve)*

Source : Kass RE, Raftery AEL. J Am Stat Assoc. 1995;90:773-95.

# 4) Modalités de Mise en Oeuvre

Le logiciel WinBUGS® permet d'introduire des distributions *a priori* sur les paramètres : possibilité de combiner les intuitions *a priori* avec les données issues des études pour obtenir une *distribution a posteriori actualisée à la lumière des nouvelles informations collectées*



# 5) Choisir une métrique en log odd

Le log d'un Quotient d'OR = La différence des Log OR

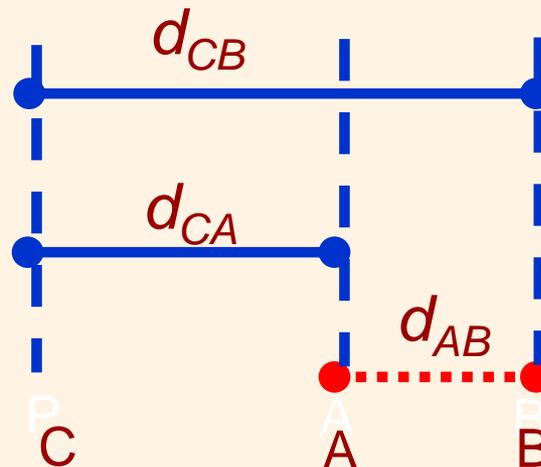
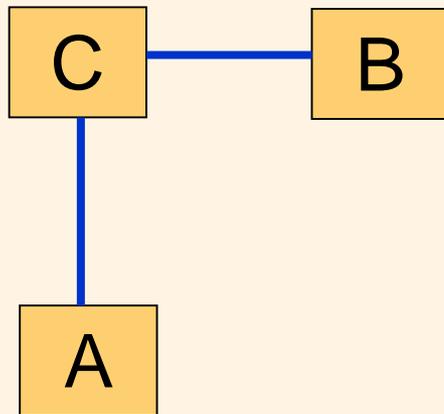
- On recherche l'efficacité relative de B par rapport à A en l'absence d'essai les comparant en tête à tête. On peut les comparer indirectement en rapportant B et A à un comparateur pivot C par ex : B p/r à C , A p/r à C (le comparateur de référence est indicé en premier dans l'identification de l'odd ratio)

$$OR[AB] = [\text{odds } B / \text{odds } A] = [\text{odds } B / \text{odds } C] / [\text{odds } A / \text{odds } C]$$

$$OR[AB] = OR[CB] / OR[CA]$$

$$\text{Log } OR[AB] = \text{Log } OR[CB] - \text{Log } OR[CA]$$

$$d_{AB} = d_{CB} - d_{CA}$$



## 6) Les Modèles : a] Modèle à Effet Fixe

■ Nombre de succès  $r$ . L'indice  $i$  identifie l'essai,  $k$  le traitement :

➤  $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$

■ Pour chaque essai  $i$  comparant le traitement  $k$  au traitement  $b$  du groupe contrôle :  $\text{logit}(p_{ik}) =$

- $\mu_i$  si  $k = b$
- $\mu_i + d_{bk}$  si  $k \neq b$

■  $\mu_i$  est la quantité d'effet de  $k$  par rapport au ttx de base  $b$  exprimée en log de cote;  $d_{bk}$  la quantité d'effet mesurée en log OR.  $d_{bk}$  n'est pas indicé en fonction de l'essai, on le postule égal pour tous les essais.

■ Comparateur commun : Traitement A. Effets estimés : log OR  $d_{Ak}$ . Pour chaque essai comparant le traitement  $k$  au traitement  $b$  du bras contrôle on a :

➤  $\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + d_{bk} = \mu_i + d_{Ak} - d_{Ab}$

# b] Modèle à Effets Aléatoires

- Il reprend le modèle précédent (effets fixes) :
  - $r_{ik} \sim \text{Bin}(p_{ik}, n_{ik})$ .
  - $\text{logit}(p_{iD}) = \alpha_i$  (DMARD classique)
  - $\text{logit}(p_{iT}) = \alpha_i + \beta_i$
- $\beta$  est maintenant indicé : on admet que l'effet du traitement puisse être différent entre les essais.
- Les effets spécifiques aux essais ont une distribution commune :  $\beta_i \sim \text{Norm}(B, \sigma^2)$ .
  - $B$  est l'effet du traitement dans la population,
  - $\sigma^2$  la variance de cet effet entre les essais cliniques. Plus  $\sigma$  est élevé, plus l'hétérogénéité entre les études est grande.

# 7) Programmation WinBUGS

st n r b

Le tableau de données est présenté sous la forme d'une ligne par traitement comparé dans un essai donné. Il faut identifier à quel essai correspond la ligne (variable s), et quel traitement servait de contrôle dans cet essai (variable b).

	st	n	r	b
Moreland1999	1	1	80	9
Moreland1999	1	2	78	46
Putte2004	2	1	110	21
Putte2004	2	3	113	52
Combe2006	3	2	103	76
Combe2006	3	4	50	14
Combe2006	3	5	101	75

```

model
{
  for(i in 1:N){
    r[i] ~ dbin(p[i],n[i])
    logit(p[i]) <- alpha[s[i]]+beta[t[i]]-beta[b[i]]
  }
  beta[1]<-0
  for(j in 1:NS){ alpha[j] ~ dnorm(0, 0.001) }
  for (k in 2:NT){ beta[k] ~ dnorm(0, 0.001) }
}
  
```

N=Nombre de bras comparés

s=identifiant de l'étude

t=identifiant du traitement

b=identifiant du comparateur dans l'essai

t<sub>1</sub> = Placebo, t<sub>2</sub> = Etanercept,  
 t<sub>3</sub> = Adalimumab, t<sub>4</sub> = DMARD,  
 t<sub>5</sub> = Etanercept

Distributions a priori  
 pour les paramètres

NS=Nombre d'essais, NT=Nombre de traitements comparés

# 8) Variables de Sortie

- **Efficacité des traitements:** (moyenne, écart-type, intervalle de crédibilité à 95%) :
  - L'**efficacité absolue** de chaque ttx  $k$  intégrant la valeur de base du critère de jugement sur le groupe contrôle des essais qu'ils ont en partage exprimée en log odd: [T] (i.e.le SMR).
  - L'**efficacité relative des ttx  $k$  mesurée en log ORs  $[d_k]$**  par rapport à un comparateur pivot: «le numéraire » (i.e.l' ASMR).
  - L'**efficacité relative des traitements  $k$ , les uns par rapport aux autres tx mesurée en ORs** : or [,]
- **Classement des traitements :**
  - Probabilité pour chaque traitement  $k$  d'être le traitement le plus efficace par rapport à l'ensemble des traitements disponibles: best [,] ou d'être plus efficace qu'un autre traitement: psup [,].

# Propriétés de la Distribution de Probabilité a posteriori $P(\theta|\text{données})$

L'estimation Bayésienne permet :

- d'obtenir **la loi jointe de l'ensemble des paramètres** du modèle et donc de prendre en compte l'incertitude globale de l'ensemble des paramètres inconnus
- de **donner une représentation graphique** des connaissances sur  $\theta$  à l'issue de l'analyse
- **de fournir une estimation ponctuelle** de  $\theta$  (moyenne, médiane ou mode de  $P(\theta|\text{données})$ ),
- **de l'assortir d'un Intervalle de crédibilité**, tel que  $\theta$  soit dans l'intervalle  $[a;b]$  avec une probabilité  $(1 - \alpha) \%$
- **De donner directement des estimations de probabilité** :  $P(\theta < 0)$  ou  $P(\theta < -0.2)$  par exemple.

→ Intérêt dans processus de décision ++

# Le Plus des Meta Bayésiennes En Réseau

Les Meta en réseau sont adaptées au cas où :

- Il n'y a **pas de comparaison directe** entre deux traitements à évaluer.
- L'information directe existe, mais est **insuffisante** (peu d'essais). Il est intéressant de la compléter par l'information indirecte disponible.
- On ne s'intéresse pas qu'à un seul traitement, mais on cherche à en **classer  $k$  traitement** en fonction de leur efficacité.

# Les Etapes mise en œuvre d'une mtc

- Colliger les études éligibles
- Construire le réseau de preuves
- Vérifier l'absence d'hétérogénéité
- Adopter une métrique en log odd
- Poser le cadre d'une analyse bayésienne
- Choisir un modèle d'effet
- Programmer sous WinBUGS
- Vérifier la convergence des chaînes
- Analyser les résultats

# Application : MTC dans la PR Pour des Patients en Échec à un anti TNF

*Présentation des résultats*

# Programme de la Méta analyse

## Multi Traitements: 9 traitements 16 essais

r[,1]	n[,1]	r[,2]	n[,2]	r[,3]	n[,3]	r[,4]	n[,4]	r[,5]	n[,5]	r[,6]	n[,6]	r[,7]	n[,7]	r[,8]	n[,8]	r[,9]	n[,9]	t[,1]	t[,2]	t[,3]	na[]
36	201	152	298	NA	1	1	2	NA	2												
34	122	66	122	NA	1	1	2	NA	2												
NA	1	29	40	15	40	NA	1	2	3	NA	2										
8	30	NA	1	NA	1	42	59	NA	1	1	4	NA	2								
NA	1	NA	1	141	217	NA	1	149	207	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	5	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	46	78	NA	1	9	80	NA	1	NA	1	5	7	NA	2
NA	1	NA	1	171	228	196	231	169	223	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	3	4	5	3
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	278	442	NA	1	NA	1	56	90	NA	1	5	8	NA	2
NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	141	239	NA	1	NA	1	86	165	NA	1	5	8	NA	2
59	200	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	131	207	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	7	70	40	70	NA	1	7	8	NA	2										
9	62	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	45	67	NA	1	NA	1	NA	1	1	6	NA	2
NA	1	21	110	52	113	NA	1	7	8	NA	2										
18	88	NA	1	43	86	1	9	NA	2												
147	274	NA	1	219	351	1	9	NA	2												
NA	1	NA	1	NA	1	76	127	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	37	85	4	9	NA	2

Source: Programme WinBug



oLaunois R. et al Revue du Rhumatisme 2008; 75 : 1229-1236.

# Pourcentage de répondeurs ACR20 et rapports de côtes

Traitement	Médiane	Percentile 2,5 %	Percentile 97,5 %
MTX+PLC	26,8 %	23,2 %	30,5 %
MTX+RTX <sub>1000</sub>	62,5 %	42,9 %	78,3 %
MTX+ETA <sub>25</sub>	61,1 %	39,2 %	79,6 %
ETA <sub>25</sub>	44,0 %	18,5 %	72,3 %
MTX+ADA <sub>40</sub>	69,8 %	49,3 %	85,0 %
ADA <sub>40</sub>	38,1 %	12,8 %	70,5 %
MTX+INF <sub>3/8</sub>	44,2 %	28,1 %	62,7 %
Monothérapies			
OR <sub>ETA/ADA</sub>	0,78	0,37	1,61
Associations MTX			
OR <sub>RTX/ETA</sub>	0,94	0,33	2,84
OR <sub>RTX/ADA</sub>	1,39	0,44	4,79
OR <sub>RTX/INF</sub>	0,48	0,17	1,39
OR <sub>ETA/ADA</sub>	1,48	0,41	5,42
OR <sub>ETA/INF</sub>	0,51	0,20	1,30
OR <sub>ADA/INF</sub>	0,34	0,11	1,10

Source: Launois R., Joint Bone Spine 2008

oLaunois R. et al Revue du Rhumatisme 2008; 75 : 1229-1236.

**Application : MTC Pemetrexed  
Cisplatine vs Autres Chimio de  
1<sup>ère</sup> Ligne dans le CBNPC**

*Présentation des résultats*

# Exemple de MTC Bayésienne

- Chimiothérapies en 1<sup>e</sup> ligne du cancer du poumon non à petites cellules,
- 29 essais identifiés, 21 traitements à comparer,
- Traitement d'intérêt : combinaison Pemetrexed-Cisplatine (XP),
- Critères de jugement : survie globale, survie à un an, temps jusqu'à progression, taux de réponse, toxicité.

# Essais & Population Etudiée

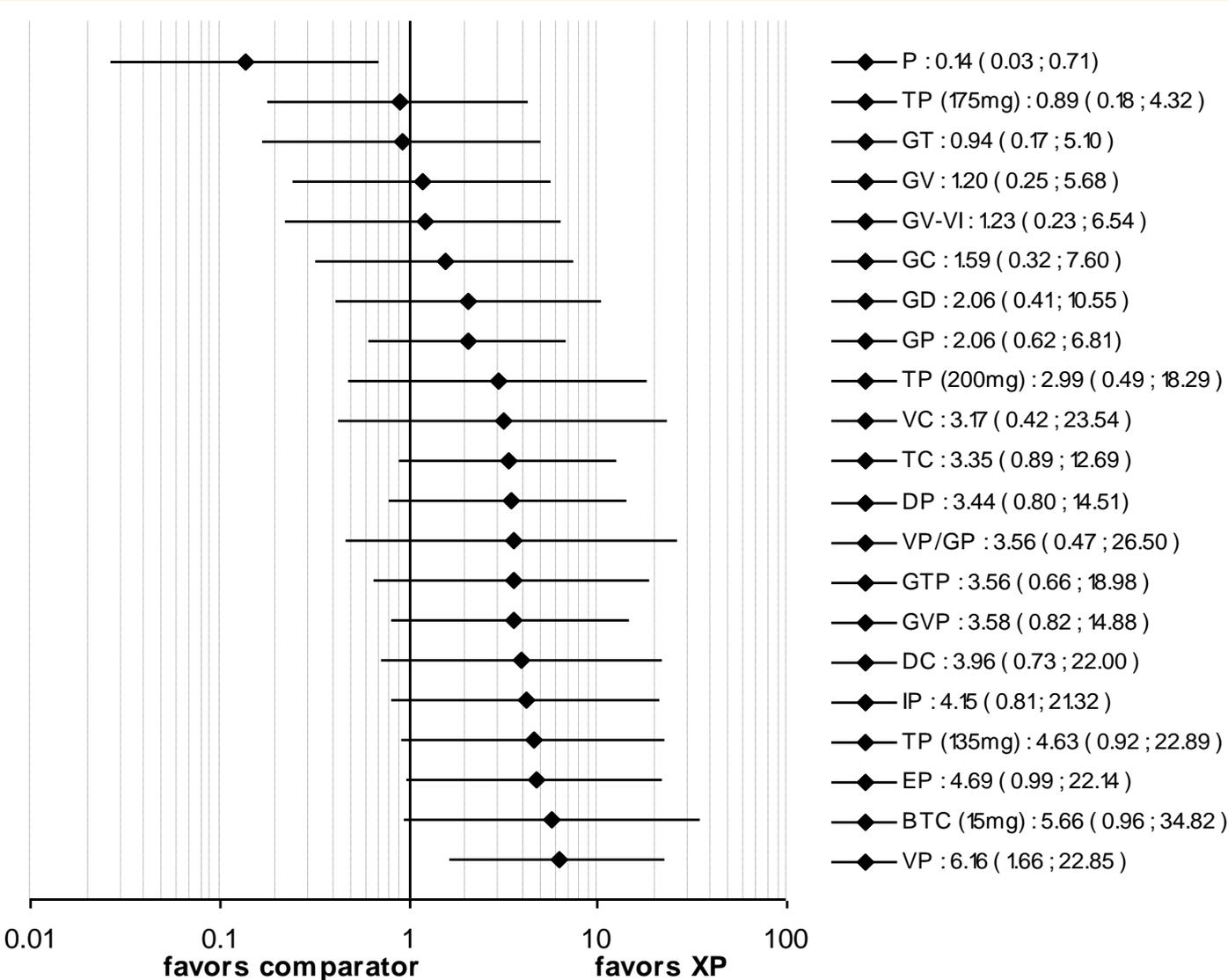
name	Publication year	number of patients
Study H3E-MC-JMDB	2007	1,725
Alberola	2003	557
Belani	2005	369
Bonomi	2000	574
Cardenal	1999	133
Comella	2001	343
Esteban	2006	114
Fossela	2003	1,218
Gatzmeier	2000	414
Gebbia	2003	278
Gridelli	2003	501
Johnson	2004	98
Katakami	2006	131
Laack	2004	214
Lilenbaum	2005	165
Manegold	2007	1,037
Martoni	2005	272
Ohe	2007	581
Pujol	2005	311
Rosell	2002	618
Sandler	2006	773
Scagliotti	2002	607
Schiller	2002	1,155
Smit	2003	458
Tan	2005	316
Thomas	2006	99
Wozniak	1998	415
Zatloukal	2003	176
Kelly	2001	408

**29 essais**

**14,060 patients**

# Mélanger les Preuves Directes et Indirectes pour Situer l'Innovation

Exemple: OR de neutropénie fébrile sévère grade 3-4 en première ligne métastatique du CBNPC  
XP au dénominateur



29 Essais, 21 Traitements

B	bevacizumab
C	carboplatin
D	docetaxel
E	etoposide
G	gemcitabine
I	irinotecan
P	cisplatin
T	paclitaxel
V	vinorelbine
X	pemetrexed

# Probabilité que les Comparateurs Présentent un Rapport de Risque de Décès Supérieur à 1 par rapport à XP

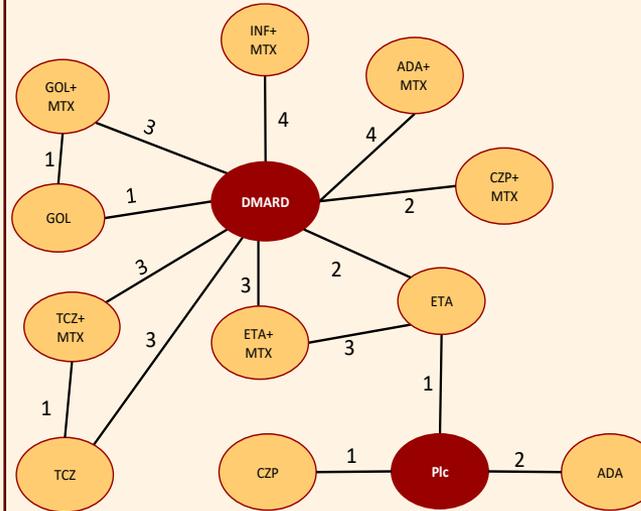
<b>Traitement</b>	<b>P(HR&gt;1 )</b> HR est défini en risque de décès supérieur à l'unité; le traitement expérimental [ XP] étant au dénominateur
TC (Pac/Cb paclitaxel/carbo)	81%
TP_24 (Pac/Cis sur 24h)	80%
DP (Doc/Cis)	80%
GP (Gem/Cis)	71%
GC (Gem/Cb)	66%
...	...

**Application : Efficacité et tolérance  
des traitements de la polyarthrite  
rhumatoïde étudiés par méta-analyse  
hiérarchique bayésienne**

*Présentation des résultats*

# Population et Réseau de Preuves

Etudes	N patients
Combe 06	254
Klareskog 04 (TEMPO)	682
Weinblatt 99	89
Keystone 08 (RAPID1)	592
Smollen 09 (RAPID2)	373
Furst 03 (STAR)	636
Keystone 04 (DE019)	407
Kim 07	128
Weinblatt 03 (ARMADA)	129
Maini 99 (ATTRACT)	174
Schiff 08 (ATTEST)	275
Westhoven 06 (START)	723
Zhang 06	173
Kay 08	70
Keystone 09 (GO-FORWARD)	222
Kremer 10	386
Genovese 08 (TOWARD)	1 216
Maini 06 (CHARISMA)	151
Smolen 08 (OPTION)	409
Moreland 99	158
Miyasaka 08 (CHANGE)	178
Van de Putte 04	223
Nishimoto 2007 (SAMURAI)	306
Nishimoto 2008 (SATORI)	127
<b>TOTAL</b>	<b>8 081</b>

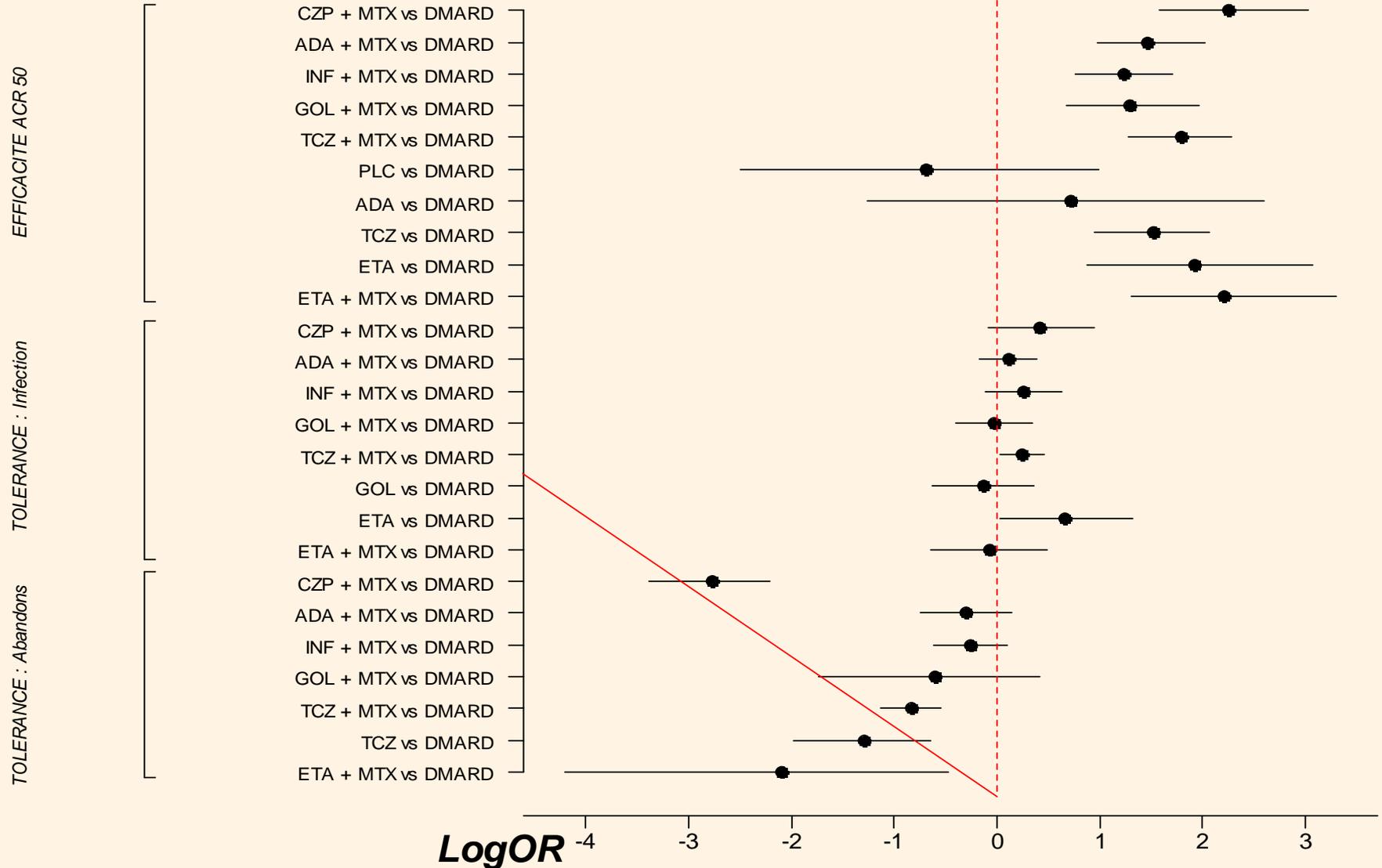


- **24 Essais randomisés,**
  - **11 traitements**
  - **13 comparaisons**
  - **32 protocoles mis en oeuvre aux doses AMM**
- **8081 patients**

Protocoles mis en oeuvre	N patients
4 ADA <sub>40mg</sub> + MTX vs DMARD	1 300
4 INF <sub>3mg/kg</sub> + MTX vs DMARD	1 345
3 GOL <sub>50mg</sub> + MTX vs DMARD	550
1 GOL <sub>50mg</sub> + MTX vs GOL <sub>50mg</sub>	257
1 GOL <sub>50mg</sub> vs DMARD	257
3 TCZ <sub>8mg/kg</sub> + MTX vs DMARD	1 724
1 TCZ <sub>8mg/kg</sub> + MTX vs TCZ <sub>8mg/kg</sub>	102
3 TCZ <sub>8mg/kg</sub> vs DMARD	534
3 ETA <sub>25mg</sub> + MTX vs DMARD	699
2 ETA <sub>25mg</sub> + MTX vs ETA <sub>25mg</sub>	650
2 ETA <sub>25mg</sub> vs DMARD	604
1 ETA <sub>25mg</sub> vs PLC	158
2 ADA <sub>40mg</sub> vs PLC	401
2 CZP <sub>200mg</sub> vs DMARD	965
<b>TOTAL: 32 PROTOCOLES</b>	<b>9 546</b>

# MTC: Efficacité Relative Estimée ACR 50 24s

[Sans Tempo et Armada]



Source : R Launois, Le Moine JG, Huynh MT, Boissier MC 23ème congrès français de rhumatologie 2010 abstract n°005980

# Références Sur les Méthodes MTC

**\*\*Ades AE, Welton N, Lu G. Introduction to mixed treatment comparisons. MRC Health Services Research Collaboration 2006**

Ades AE. A chain of evidence with mixed comparisons: models for multi-parameter synthesis and consistency of evidence. *Stat Med* 2003;22:2995–3016

Ades AE, Claxton K, Sculpher M. Evidence synthesis, parameter correlation and probabilistic sensitivity analysis. MRC Health Service Collaboration 2004

**\*\*Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997;50:683-91**

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials* 1986;7:177-188

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005 Jul;9(26):1-134.

Hasselblad V. Meta-analysis of multitreatment studies. *Med Decis Making* 1998;18:37–43

Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49

Launois R, Payet S, Francesconi C, Riou-França L, Boissier MC « Budget impact of rituximab after failure of one or more TNF $\alpha$  inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis in France ». *Joint Bone Spine* 2008, Vol 75 : 688-695.

**\*\*Launois R., Payet S., Riou-França L., Le Lay K., Francesconi C., Devaux M., Quémener A., Lootvoet E. « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » Journal d'Économie Médicale 2006, Vol. 24, n° 5 : 213-228**

**\*\* Lu G, Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons » *Statistic in Medecine* 2004; 23 : 3105-3124**

Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24

**\*McCarron E, Pullenayegum E, Thabane L, Goeree R, Tarride JE, The importance of adjusting for potential confounders in Bayesian hierarchical models synthesising evidence from randomised and non-randomised studies : an application comparing treatments for abdominal aortic aneurysms, *BMC Medical Research Methodology* 2010, 10:64**

**\*\* Prevost TC, Abrams KR, Jones DR, Hierarchical models in generalized synthesis of evidence : an example based on studies of breast cancer screening, *Statistics in Medecine* 2000;19:3359-3376**

**\*\*Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement *Ann Intern Med* August 18, 2009 151:264-269**

**\*Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS: The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995, 123:A12-3.**

**\*\*Song F., Loke Y., Walsh T., & al “ Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating health care interventions: survey of published systematic reviews”*BMJ* 2009;338 :338 1147**

Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med* 2002 ;21 :1559-73

## 2) POUR LA CEESP EN PRIMO INSCRIPTION: LES SIMULATIONS

