

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

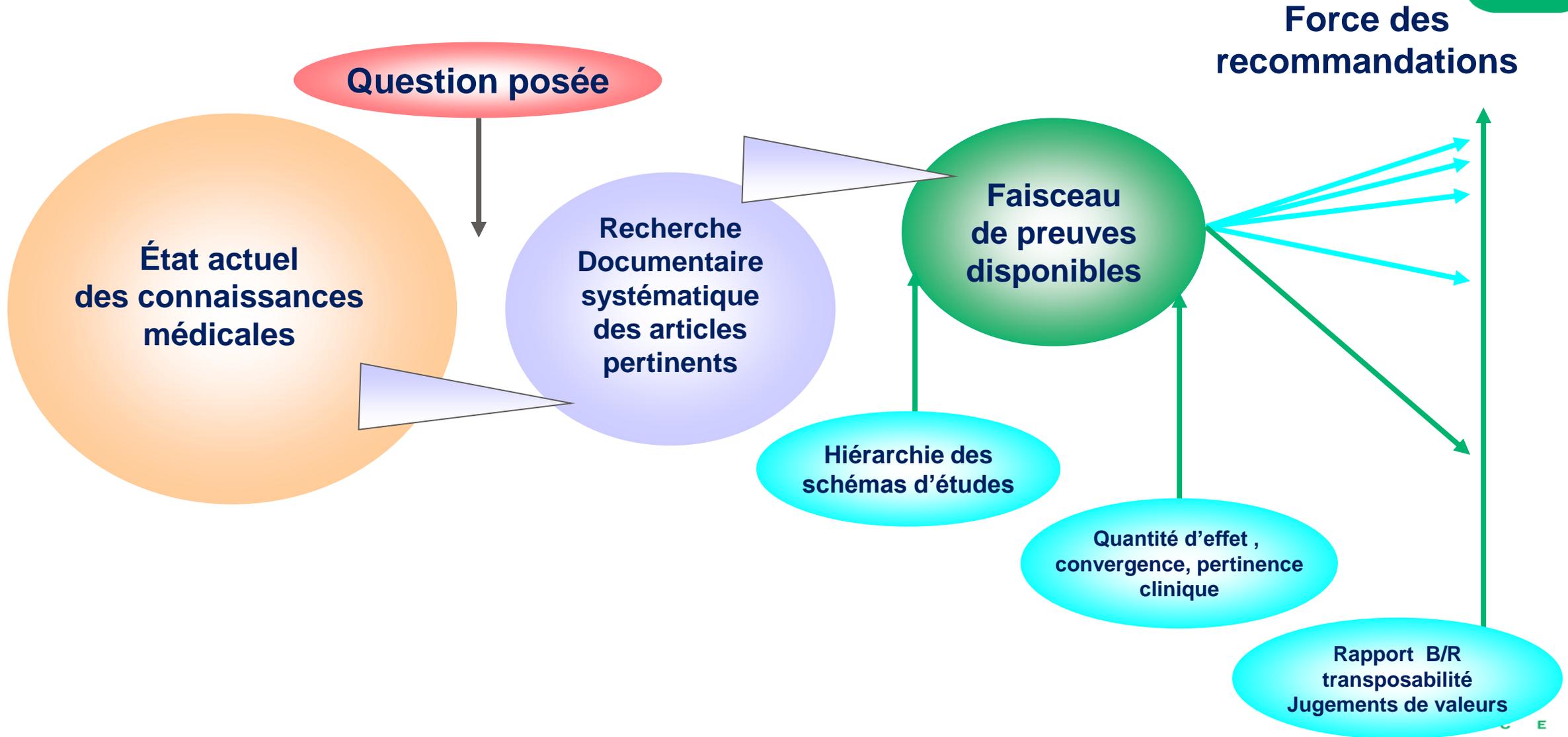




INTRODUCTION

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)

L'ÉVALUATION EXIGE UNE 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
Efficacité clinique	-	1	-	-	-	-	-
Histoire naturelle de la maladie	-	-	1	-	-	-	-
Evénements indésirables	-	-	1	-	-	-	-
Cm de ressources liée au ttx	-	-	1	-	-	-	-
Cm de ressources liée aux EI	-	-	-	-	1	-	-
Cm de ressources liée au monitoring	-	-	-	1	-	2	-
Estimations des coûts	2	-	-	1	1	-	-
Score d'utilité	-	1	-	-	-	-	-

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)

16

▼ 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	188
#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

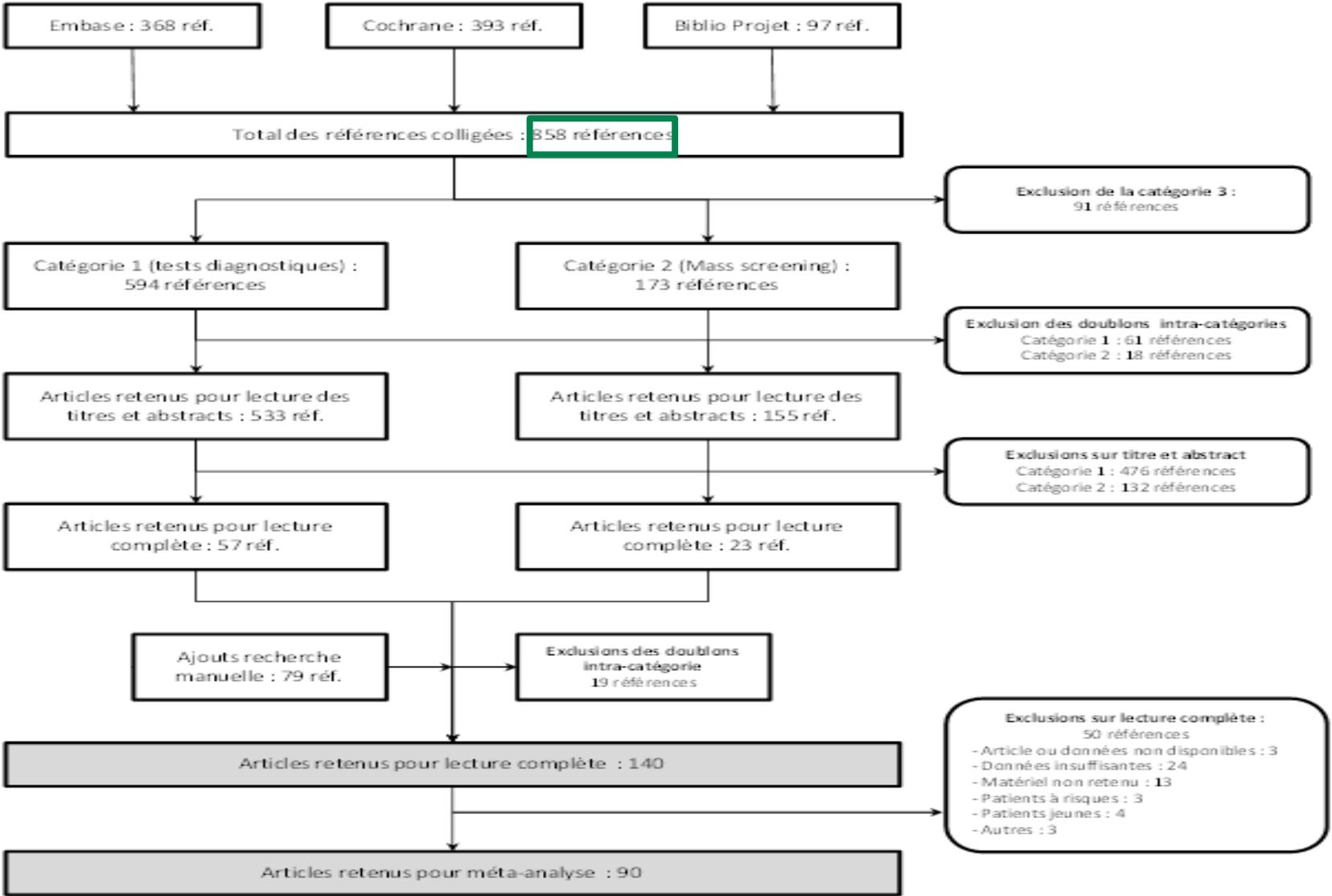
« FLOWCHART » DÉCRIVANT LE CHEMINEMENT DU PROCESSUS DE SÉLECTION

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.

EXTRACTION DES DONNÉES SELON UNE GRILLE STANDARDISÉE DÉFINIE À PRIORI

Auteur, Année	Matériel	Type	Seuil	Lesion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Hemoccult - NR - 3PrI										
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

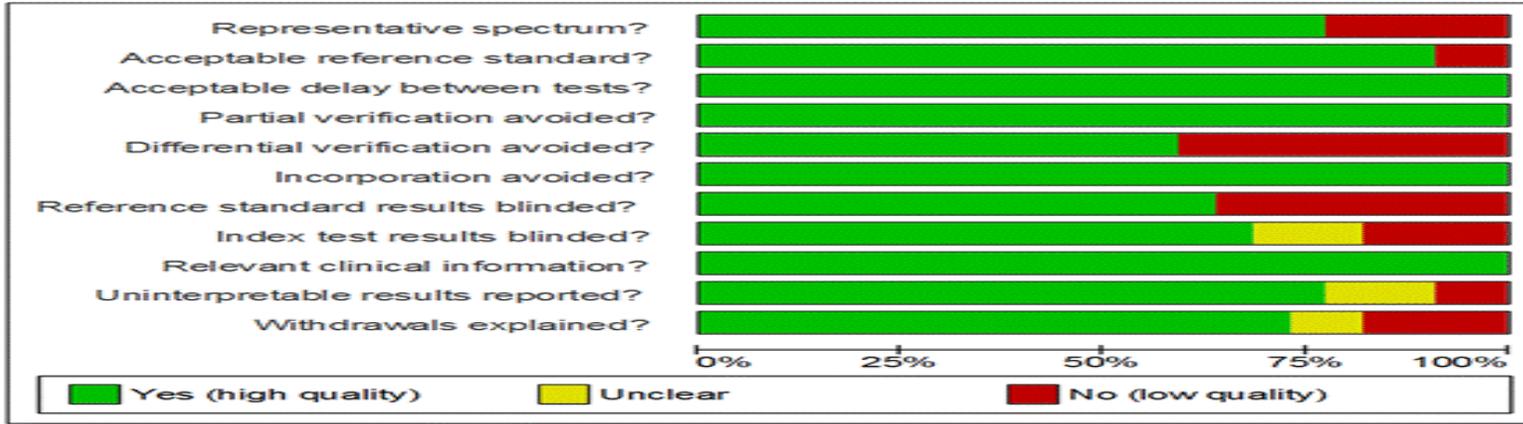
Sigmoidoscopie

RECHERCHE DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ

28

Test	Lésion d'intérêt	Marque	Seuil	Q	ddl	p-value	i ²
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



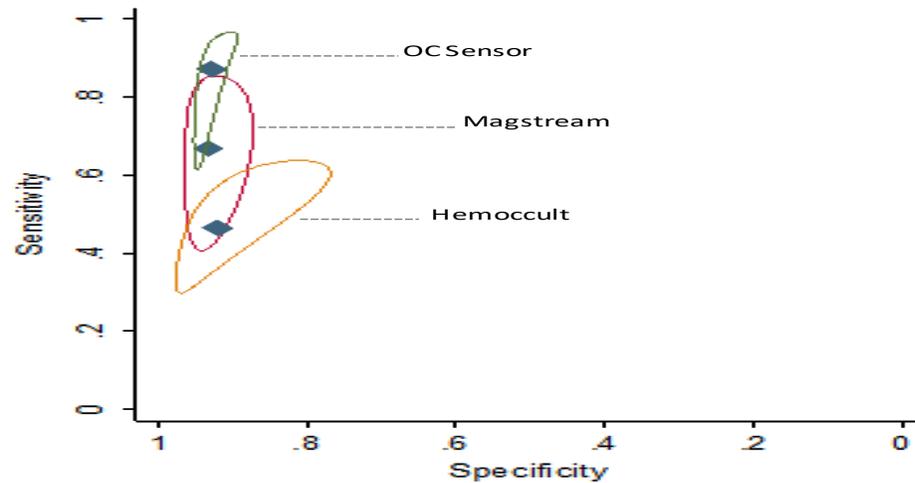
Quality assessment using QUADAS

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	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

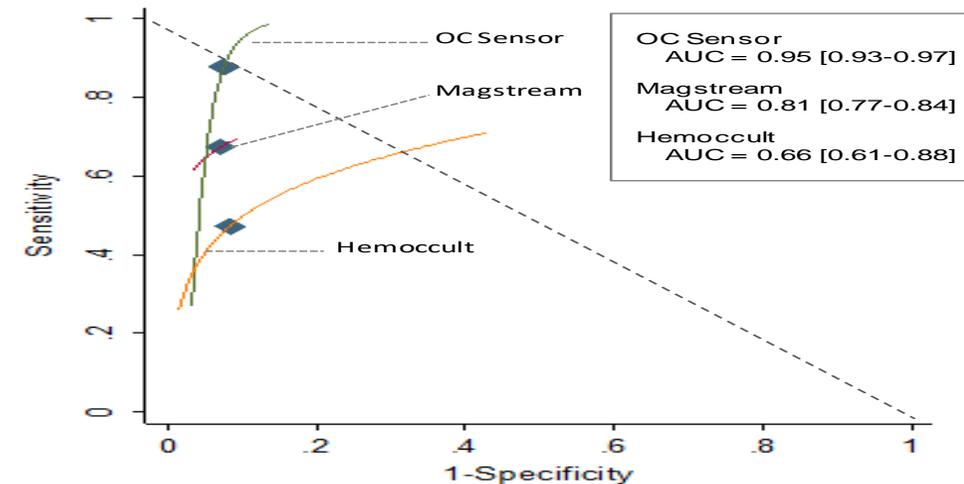
Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening

Robert Launois^a, Jean-Gabriel Le Moine^a, Bernard Uzzan^b,
Lucia I. Fiestas Navarrete^a and Robert Benamouzig^b



◆ Summary point
— 95% Confidence region

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



◆ Summary point
— HSROC curve

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.

Contact:

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

