

Document de référence

**Explication des niveaux de preuves (version 2011) du Centre d’Evidence-Based
Medicine d’Oxford (OCEBM)**

Introduction

En plus des outils traditionnels d’évaluation critique, les niveaux de preuves de l’OCEBM ont été conçus pour fournir une approche heuristique que les cliniciens et les patients peuvent utiliser pour répondre aux questions cliniques rapidement et sans recourir à des sources pré-évaluées. Les heuristiques sont essentiellement des règles générales qui aident à prendre une décision en situation réelle et sont souvent aussi pertinentes qu’un processus de décision très compliqué.

Les niveaux de preuves ont la particularité de couvrir toute la gamme des questions cliniques, dans l'ordre (de la ligne supérieure à la ligne inférieure) habituellement suivi par le clinicien.

La plupart des systèmes de classement considère la force des « preuves » pour des effets thérapeutiques et des effets indésirables. Le système de l’OCEBM, quant à lui, permet aux cliniciens et aux patients d’évaluer les « preuves » pour des questions concernant la prévalence, l’exactitude des tests diagnostiques, le pronostic, le traitement, les effets indésirables (rares ou fréquents) et l'utilité d’un dépistage (précoce).

Des sources d’informations pré-évaluées telles que TRIP Database (1), (2), ou REHAB+ (3) sont utiles parce qu’elles ont été conçues par des personnes qui avaient le temps et l'expertise nécessaires pour effectuer des revues systématiques. Cependant, des cliniciens, des patients et d’autres personnes peuvent avoir envie d’effectuer eux-mêmes l’analyse critique des études disponibles.

Historique

Des systèmes de classement des preuves sont utilisés et critiqués depuis des décennies (4-7), et chaque système est adapté pour répondre à différentes questions (8). Les premières hiérarchies de preuves (5, 6, 9) ont été introduites à l’origine pour aider les cliniciens et les autres chercheurs à évaluer la qualité des « preuves » pour des effets thérapeutiques, tandis que les tentatives plus récentes de classement ont été conçues pour aider les auteurs de revues systématiques (8), ou de guidelines (10).

Alors qu'elles sont simples et faciles à utiliser, les premières hiérarchies qui plaçaient les essais contrôlés randomisés de manière catégorique au-dessus des études observationnelles ont été critiquées (11) parce qu'elles étaient simplistes (12). Dans certains cas, des études observationnelles donnent « la meilleure preuve » (11). Par exemple, il est de plus en plus reconnu que les études d'observation – voire même des études de cas (13) - et des anecdotes peuvent parfois fournir des « preuves » définitives (14).

Des systèmes plus récents de classement des preuves tels que GRADE évitent cette critique fréquente. GRADE permet d’accorder plus de poids à des études observationnelles qui démontrent des effets majeurs (12) et de rétrograder des études expérimentales en raison de leur faible qualité ou pour toute autre raison. Un autre avantage de GRADE est que ce système prend en compte des facteurs supplémentaires importants tels que le caractère direct, la précision et la cohérence des « preuves ». Cependant, si GRADE a gagné en précision, il peut avoir perdu en simplicité et efficacité. Maîtriser GRADE prend du temps. Ce système est par ailleurs destiné à l’évaluation des revues systématiques utilisées dans la production de *guidelines*. Pendant ce temps, les cliniciens, qui n'ont que quelques minutes pour répondre à une question clinique,

auront besoin d'un outil de recherche heuristique rapide et simple pour trouver et utiliser les meilleures « preuves » (15, 16).

Les niveaux de preuves originaux du CEBM ont d'abord été publiés en septembre 2000 dans la base de données *Evidence-Based On Call* pour rendre le processus de recherche de « preuves » réalisable et ses résultats explicites. Les cliniciens ont parfois besoin de prendre des décisions rapidement, quelques fois même dans le milieu de la nuit. Un problème avec la plupart des systèmes de classement des « preuves » de l'époque était qu'ils classaient les « preuves » pour la thérapie et la prévention, mais pas pour les tests diagnostiques, les marqueurs pronostiques, ou les effets indésirables. Une équipe dirigée par Bob Phillips et Chris Ball, qui comprenait Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes et Martin Dawes ont donc produit un classement qui comprenait des niveaux de preuves pour la thérapie, la prévention, l'étiologie, les effets indésirables mais également le pronostic, le diagnostic, le diagnostic différentiel, et les analyses économiques et décisionnelles.

Aussi utile qu'il pouvait encore l'être, ce classement avait plus d'une décennie en 2009 et les *feedback* reçus au fil des ans ont conduit les membres de l'OCEBM à penser qu'il était temps de le réexaminer. Une équipe internationale dirigée par Jeremy Howick (avec l'aide précieuse d'Olive Goddard et Marie Hodgkinson) et constituée de Iain Chalmers, Paul Glasziou (président), Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, et Hazel Thornton, s'est réunie deux jours à Oxford en décembre 2009 pour discuter des changements éventuels des niveaux de preuves de l'OCEBM.

Après un brainstorming de quelques heures, le groupe a voté les modifications nécessaires. Les éléments suivants sont apparus comme essentiels au développement d'une version révisée des niveaux de preuves :

1. Le classement devait être conçu de manière à pouvoir être utilisé comme une *heuristique de recherche* pour les cliniciens et les patients permettant un usage en temps réel, en plus de servir comme une hiérarchie de preuves.
Dans cet esprit, les niveaux ont été simplifiés de plusieurs façons. Par exemple, les niveaux « 1 a », « 1 b » et « 1 c » du classement original ont été remplacés simplement par « 1 ». Les niveaux ont également été modifiés afin de représenter le décours normal d'un entretien clinique (diagnostic, pronostic, traitement, bénéfices, effets indésirables).
2. TOUS les termes pertinents devaient être définis dans un glossaire très complet, et les définitions devaient être à la fois précises d'un point de vue technique et facilement compréhensibles.
Le glossaire a été compilé par Jeremy Howick avec l'aide de Hazel Thornton, Iain Chalmers, et de deux assistants de recherche (Morwenna James et Katherine Law).
3. Les tests de dépistage étaient suffisamment importants pour mériter d'être traités séparément.
L'importance des revues systématiques devait être soulignée.
Et bien entendu, il fallait prendre en considération toutes les « preuves » pertinentes, ce qui est un principe fondamental de la méthode scientifique (reproductibilité).

Après la réunion, Jeremy Howick, Paul Glasziou, et Carl Heneghan ont rédigé la nouvelle hiérarchie et en janvier, Jeremy Howick l'a envoyée pour avis aux autres membres du groupe de travail. En mars et mai 2011, Jeremy Howick a affiché ces niveaux de preuves sur le site de l'OCEBM, et a invité les abonnés à la *mailing list* du CEBM à faire des commentaires avant le 1er septembre. Jeremy Howick a également envoyé les documents à Gordon Guyatt, Brian Haynes, et Dave Sackett. Brian Haynes a fait quelques suggestions utiles. Le 1er Septembre, Jeremy Howick a rassemblé les commentaires, apporté quelques modifications aux niveaux, et a diffusé à la fois les commentaires et les niveaux révisés au groupe de travail.

« 2011 OCEBM Levels of Evidence » : changements principaux

Ce qui est resté identique (les bonnes choses n'ont pas été changées)

Les niveaux de preuves permettent de répondre à une série de questions cliniques, concernant le diagnostic, le pronostic, la thérapie, et les effets indésirables.

Ce qui a changé (améliorations des précédents niveaux de preuves de l'OCEBM)

1. Les lignes et les colonnes ont été permutées.
 - a. La première colonne liste les questions selon une séquence qui est probablement celle que le clinicien va adopter. Par exemple, la première question pourrait concerner la prévalence (quelle est la fréquence ?). Puis, le clinicien pourrait souhaiter savoir si un test de diagnostic est exact. Ensuite, il pourrait se demander ce qu'il se passerait s'il ne prescrivait pas une thérapie, et si les avantages probables du traitement envisagé l'emporteraient sur les effets indésirables éventuels.
 - b. Chaque ligne représente une succession d'étapes à franchir lors de la recherche des meilleures « preuves », les « preuves » les plus fortes se trouvant plus à gauche, et les plus faibles à droite du tableau.
2. Les niveaux de l'OCEBM ne rejettent pas les revues systématiques. Au contraire, les revues systématiques sont meilleures pour évaluer la force d'une « preuve » que les études individuelles (17, 18) et elles doivent être utilisées si elles sont disponibles. D'un autre côté, les cliniciens ou les patients pourraient avoir à recourir à des études individuelles si des revues systématiques n'étaient pas disponibles. GRADE, par exemple, présuppose qu'il y a une revue systématique pour toute question et perd son utilité quand il n'en existe pas. La seule exception au fait de recourir en premier lieu à une revue systématique concerne les questions de prévalence locale, pour lesquelles une enquête locale et actuelle est idéale.
3. Des questions à propos des effets indésirables fréquents et rares, ainsi qu'à propos de la valeur du dépistage (précoce) ont été ajoutées parce qu'elles sont importantes et parce qu'elles ont une pertinence clinique.
4. Les questions concernant des analyses économiques et décisionnelles ont été omises. Bien que ces analyses soient essentielles, des recherches supplémentaires, menées peut-être avec des économistes et des décideurs politiques, sont requises avant de se prononcer sur les « bonnes preuves » pour ce type de question.
5. La plupart des notes de bas de page de la précédente version ont été omises
6. Un nouveau glossaire accompagne la hiérarchie. Il est plus vaste et convivial.
7. Les effets indésirables ont été scindés en « fréquents » et « rares ». Sont considérés comme fréquents les effets qui touchent plus de 20% des participants.

Justification pour les « 2011 OCEBM Levels »

La nouvelle version des niveaux de preuves est basée sur le type de « preuve » qui, selon une série de travaux empiriques (19-21) et théoriques (11, 22, 23), est *susceptible* de fournir le support le plus fort.

Enquête empirique sur les niveaux de l'OCEBM

Il est difficile d'évaluer le nombre de citations des niveaux de preuves de l'OCEBM dans la mesure où le document original ne fournissait pas d'instructions sur la manière de citer le document. Néanmoins, une recherche sur Google avec les termes « Oxford CEBM Levels » amène plus de 10.000 résultats, avec les termes « OCEBM Levels » cela donne plus de 300 résultats et une recherche sur PubMed avec les termes « Oxford Levels of Evidence » donne 794 résultats. Des auteurs de revues systématiques (24-28), des cliniciens, et des décideurs politiques (29) ont utilisé le classement de l'OCEBM pour juger de la force des « preuves ».

Les auteurs proposent en fin de document une manière unique pour citer leurs niveaux de preuves afin d'en quantifier l'usage.

Limitations potentielles des niveaux 2011 de l'OCEBM

Même si certains considèrent que ces règles relativement simples concernant les « preuves » peuvent être plus fiables que des stratégies plus complexes (15, 16, 30), elles ne sont pas infaillibles. Assurément, des scénarios peuvent se présenter où une étude citée dans une colonne plus à droite (par exemple, une étude observationnelle avec des effets majeurs) constituera une « preuve » plus solide qu'une autre étude classée plus à gauche (comme une revue systématique d'essais contrôlés randomisés). Par exemple, il pourrait arriver que deux études portant sur un même traitement aient des résultats différents : d'une part, une étude systématique démontrant l'effet positif d'un traitement mais qui n'a pas pris en compte toutes les études pertinentes et qui est biaisées pour différentes raisons (31) ; d'autre part un essai randomisé récent bien conduit sur une large population de patients mais qui indique que ce même traitement n'apporte aucun bénéfice, voire même qu'il est dangereux. Quelle « preuve » faudrait-il accepter ?

Il y a deux réponses possibles à cette question.

L'une serait de rendre les niveaux plus complexes, en introduisant plus de colonnes. Il pourrait y en avoir 10, 20 ou plus. Toutes les « qualités » envisageables des revues systématiques concernant les avantages d'un traitement pourraient être différenciées. Des revues systématiques d'essais contrôlés randomisés de faible qualité pourraient être placées dans une colonne plus à droite (probablement la pire « preuve ») qu'un grand essai contrôlé randomisé de haute qualité. Le problème avec l'introduction de colonnes supplémentaires est que les niveaux ne seraient plus aussi simples, et les cliniciens ne seraient pas en mesure de les exploiter en temps réel. Par ailleurs, il existera toujours des exceptions et des enquêtes empiriques pourraient révéler que les hiérarchies les plus simples conduisent en moyenne à de meilleures décisions que des modèles plus complexes. L'autre solution est d'insister sur le fait que les niveaux doivent être interprétés avec du bon sens et un jugement éclairé (13, 14, 32, 33), ce qui nous amène à la section suivante.

Le rôle de l'expertise dans l'utilisation des niveaux de l'OCEBM

Un problème avec toutes les hiérarchies de preuves est que, psychologiquement et sociologiquement, elles encouragent les gens à ne plus avoir recours à leur jugement alors qu'elles doivent faire l'objet d'une réflexion attentive (34). A cette fin, les versions originale (35) et révisée (33) des critères de Bradford Hill invitent les chercheurs à examiner divers facteurs lorsqu'ils prennent des décisions cliniques.

Une bonne dose de scepticisme et de jugement sera toujours nécessaire pour évaluer des « preuves » et les appliquer à des individus, dans la pratique quotidienne (11, 36, 37).

Directions futures

La force d'une « preuve » est liée à ce à quoi elle est destinée (11), et une bonne « preuve » pour supporter une décision clinique doit répondre à des questions pertinentes d'un point de vue clinique. Ce que le clinicien, le patient ou le décideur politique veut savoir (parmi d'autres choses) c'est « quel traitement, parmi toutes les alternatives disponibles, est le plus favorable en termes de bénéfice / effet indésirable ? ». Afin de choisir de manière rationnelle la thérapie à utiliser, il est essentiel de comprendre l'importance relative des bénéfices et des effets indésirables de ces différentes options. Par exemple, la chirurgie peut être efficace en cas de lombalgie mais d'autres traitements moins risqués peuvent l'être aussi (38-40). Un autre exemple est celui du traitement de la dépression nerveuse. Il y a plusieurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de nombreux autres antidépresseurs pharmacologiques (tricycliques, inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), antidépresseurs noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ANSS), inhibiteurs de la recapture de norépinéphrine (noradrénaline) (IRN), inhibiteurs de la recapture de noradrénaline et de dopamine). Ensuite, il y a plusieurs traitements non pharmaceutiques utilisés pour traiter la dépression, incluant l'« herbe de Saint-Jean » (*ST. John's wort*), la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), les exercices, les efforts personnels. Aucun de ces traitements n'a démontré une supériorité constante par rapport aux autres dans les essais (41).

Avec ceci à l'esprit, la ligne correspondant aux bénéfices thérapeutiques dans les niveaux de preuves devrait, idéalement, aider à répondre à la question « quel traitement, parmi toutes les alternatives disponibles, a la balance bénéfice / effet indésirable la plus favorable ? ». Une étude probante sur une telle question devrait inclure les différents traitements et devrait confronter la qualité des « preuves » en faveur

ou en défaveur d'un traitement. Ce type de questions n'a pas été inclus dans notre classement parce que, à l'heure actuelle, il y a très peu de publications qui envisagent les choses sous cet angle. Heureusement, des études comparant toutes les alternatives disponibles commencent à être publiées sous la forme de « umbrella reviews » (42) et d'« études comparatives d'efficacité » (43). Dès lors, la prochaine version des niveaux de preuves demandera probablement aux cliniciens de considérer les avantages et les effets indésirables de toutes les alternatives possibles.

Conclusion

Les niveaux révisés de l'OCEBM ont été développés par un groupe international et ont pris en compte les commentaires faits par des cliniciens, des patients et tous ceux inscrits dans la *mailing list* de l'OCEBM. Ils conservent l'esprit des niveaux de l'OCEBM datant de 1998 en ce sens qu'ils couvrent une série de questions cliniques, qu'ils peuvent être utilisés pour trouver rapidement les meilleures « preuves » probables, et qu'ils encouragent les cliniciens et les patients à évaluer eux-mêmes les « preuves ». Les changements principaux concernent l'inversion des lignes et des colonnes, l'ajout de niveaux pour les effets indésirables et les tests de dépistage, une simplicité augmentée et un glossaire très complet.

Comment citer ce document ?

Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H. *Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)*. Trans Durieux N, Pasleau F, Howick J. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Liste de référence

1. TRIP. The Trip Database. Newport, UK2009 [cited 2009 12 November 2009]; Available from: www.tripdatabase.com.
2. NIH. PubMed. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2009 [cited 2009 12 November 2009]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.
3. REHAB+. REHAB+. Hamilton: McMaster University; 2009 [cited 2009 12 November 2009]; Available from: <http://plus.mcmaster.ca/Rehab/Default.aspx>.
4. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J*. 1979;121:1193-254.
5. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 1986 Feb;89(2 Suppl):2S-3S.
6. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 1989 Feb;95(2 Suppl):2S-4S.
7. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*. 1992 Oct;102(4 Suppl):305S-11S.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
9. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979 Nov 3;121(9):1193-254.
10. Harbour RT, editor. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2008.
11. Howick J. *The Philosophy of Evidence-Based Medicine*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
12. Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003 Dec 20;327(7429):1459-61.
13. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 2007 Feb 17;334(7589):349-51.
14. Aronson JK, Hauben M. Anecdotes that provide definitive evidence. *BMJ*. 2006 Dec 16;333(7581):1267-9.
15. Gigerenzer G. *Gut feelings : short cuts to better decision making*. London: Penguin, 2008; 2007.
16. Gigerenzer G, Todd PM. *Simple heuristics that make us smart*. New York: Oxford University Press; 1999.
17. Chalmers I. The lethal consequences of failing to make full use of all relevant evidence about the effects of medical treatments: the importance of systematic reviews. In: Rothwell PM, editor. *Treating individuals: from randomised trials to personalized medicine*. London: The Lancet; 2007.
18. Lane S, Deeks J, Chalmers I, Higgins JP, Ross N, Thornton H. Systematic Reviews. In: Science SA, editor. London2001.
19. Khan KS, Daya S, Collins JA, Walter SD. Empirical evidence of bias in infertility research: overestimation of treatment effect in crossover trials using pregnancy as the outcome measure. *Fertil Steril*. 1996 May;65(5):939-45.
20. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):408-12.

21. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2008 Mar 15;336(7644):601-5.
22. La Caze A. Evidence-Based Medicine Must Be. *J Med Philos*. 2009 Aug 18.
23. Worrall J. *What Evidence in Evidence-Based Medicine?* *Philosophy of Science*. 2002;69(Supplement):S316-S30.
24. Beaton R, Pagdin-Friesen W, Robertson C, Vigar C, Watson H, Harris SR. Effects of exercise intervention on persons with metastatic cancer: a systematic review. *Physiother Can*. 2009 Summer; 61(3):141-53.
25. Moreno L, Bauksta F, Ashley S, Duncan C, Zacharoulis S. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer*. Aug;46(12):2253-9.
26. Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Apr;40(2):62-77.
27. Cooper C, Balamurali TB, Livingston G. A systematic review of the prevalence and covariates of anxiety in caregivers of people with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2007 Apr;19(2):175-95.
28. Freeman BJ. IDET: a critical appraisal of the evidence. *Eur Spine J*. 2006 Aug;15 Suppl 3: S448-57.
29. Naver L, Bohlin AB, Albert J, Flamholz L, Gisslen M, Gyllensten K, et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish Recommendations 2007. *Scand J Infect Dis*. 2008;40(6-7): 451-61.
30. Gigerenzer G. *Reckoning with risk : learning to live with uncertainty*. London: Penguin, 2003; 2002.
31. Jorgensen AW, Hilden J, Gotzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006 Oct 14;333(7572):782.
32. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ*. 2004 Jan 3;328(7430):39-41.
33. Howick J, Glasziou P, Aronson JK. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? *J R Soc Med*. 2009 May;102(5):186-94.
34. Hill ABS, Hill ID. *Bradford Hill's principles of medical statistics*. 12th ed. ed: Edward Arnold; 1991.
35. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965;58:295-300.
36. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *ACP J Club*. 2002 Mar-Apr;136(2):A11-4.
37. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and teach EBM*. 3rd ed. London: Elsevier: Churchill Livingstone; 2005.
38. Mirza SK, Deyo RA. Systematic review of randomized trials comparing lumbar fusion surgery to nonoperative care for treatment of chronic back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Apr 1; 32(7):816-23.
39. Brox JJ, Reikeras O, Nygaard O, Sorensen R, Indahl A, Holm I, et al. Lumbar instrumented fusion compared with cognitive intervention and exercises in patients with chronic back pain after previous surgery for disc herniation: a prospective randomized controlled study. *Pain*. 2006 May; 122(1-2):145-55.
40. Fritzell P, Hagg O, Nordwall A. Complications in lumbar fusion surgery for chronic low back pain: comparison of three surgical techniques used in a prospective randomized study. A report from the Swedish Lumbar Spine Study Group. *Eur Spine J*. 2003 Apr; 12(2):178-89.
41. Howick J. Questioning the Methodologic Superiority of 'Placebo' Over 'Active' Controlled Trials *American Journal of Bioethics*. 2009;9(9):34-48.
42. Becker L. *The Cochrane Colloquium: Umbrella Reviews: What are they, and do we need them?* : The Cochrane Collaboration; 2010 [cited 2010 10 September 2010]; Available from: <http://>

www.slideshare.net/Cochrane.Collaboration/umbrellareviews-what-are-they-and-do-we-need-them-160605.

43. Sox HC, Greenfield S. Comparative effectiveness research: a report from the Institute of Medicine. *Ann Intern Med.* 2009 Aug 4;151(3):203-5.