

Institut National du Cancer,
Paris, 20 juin 2012

**Evaluation médico-économique du dépistage
organisé du cancer colorectal et de son évolution,
chez les individus de 50 à 74 ans à risque moyen et
réalisation
d'une étude d'impact budgétaire**

REES France

28, rue d'Assas

75006 Paris – France

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

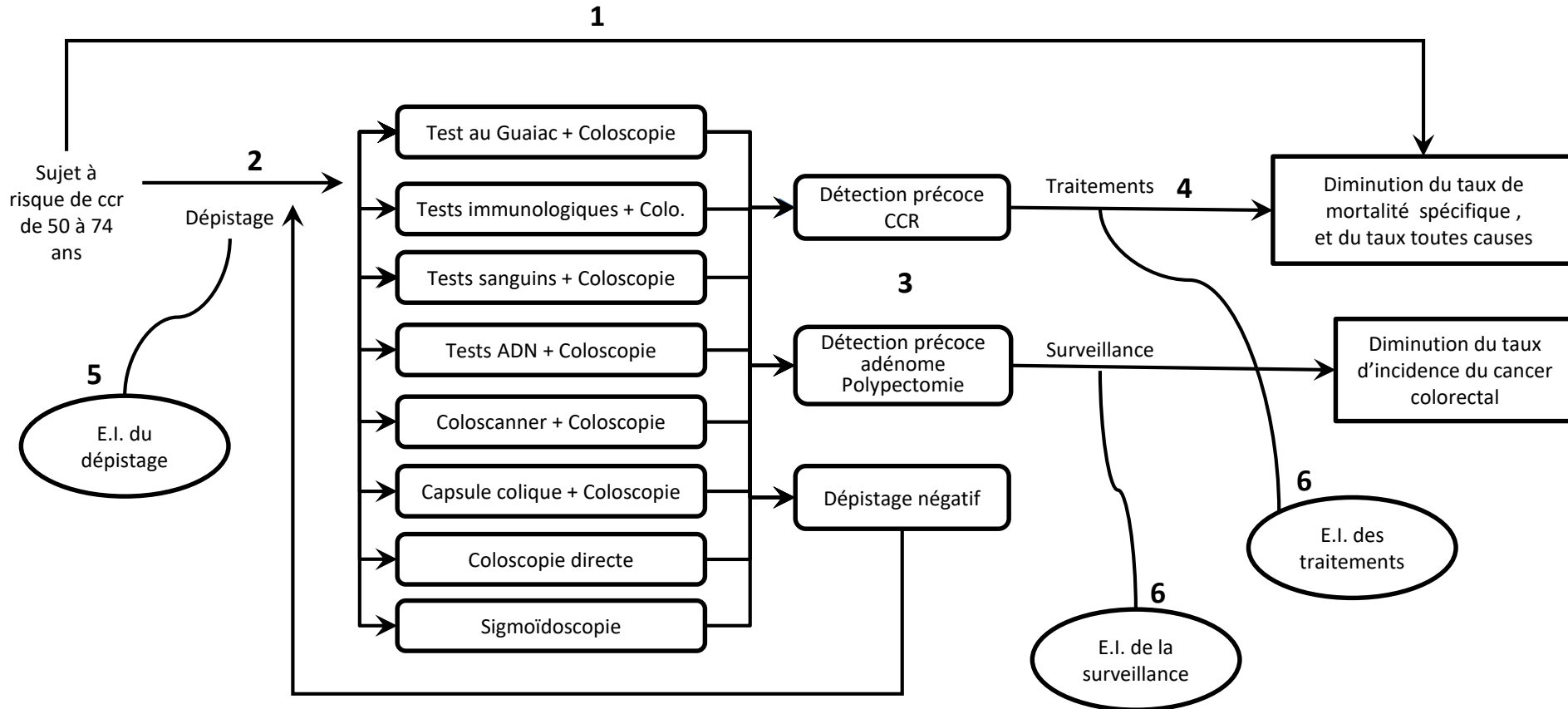
E-mail : reesfrance@wanadoo.fr - Web : www.rees-france.com



Plan de l'Intervention

- ✦ Objectif de la mission
- ✦ Revue systématique
- ✦ Caractéristiques des tests
- ✦ Méta-analyse
- ✦ Modèle économique
- ✦ Impact budgétaire

La Mission : Évaluer l'Efficiencia Relative des Actions de Dépistage au regard des Preuves Directes et Indirectes Disponibles



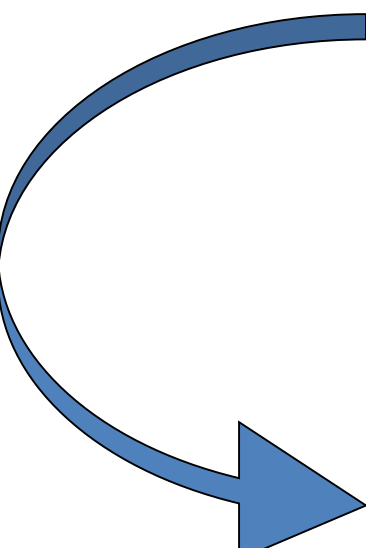
Légende

1 : Existe-t-il des preuves directes que le dépistage réduit la mortalité ? 2 : Quelle est la prévalence des adénomes et des ccr dans la population cible ? 3 : Le test de dépistage permet-il d'identifier avec exactitude la pathologie ? a) Quelle est la sensibilité et la spécificité de l'examen de dépistage ? b) Les performances de l'examen varient-elles en fonction du type de professionnel qui les réalise ? 4 : Le traitement apporte-t-il un bénéfice clinique ? 5 : Existe-il des effets indésirables liés au dépistage ? 6 : Existe-il des effets indésirables associés à la surveillance et au traitement ?

REVUE SYSTEMATIQUE

Revue Systématique et Méta-Analyses

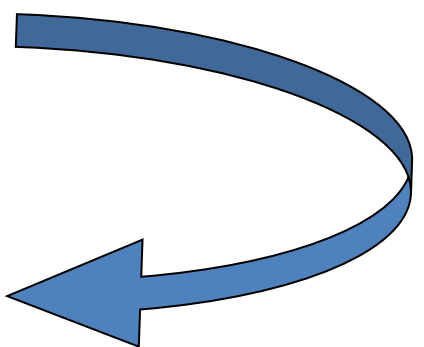
Revue Systématique qualitative (7 étapes)

- 
1. **Structuration de la question clinique** sur la base 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,) et
Ecriture des équations de recherche
 4. **Interrogation des bases** documentaires Embase Cochrane sur la
période 2002-2012
 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. **Extraction des données selon
une grille standardisée**

Tables de données probantes

Revue systématique quantitative

- 
1. Estimation de l'hétérogénéité : I^2 , Q cochrane
 2. Neutralisation des Biais : méta Régression
 3. Synthèse données probantes : MA, MCT, MHB
 4. Vérification de la cohérence sur les boucles

Stratégies Diagnostiques Analysées

1. Test au GUAIAAC → Coloscopie (Tous les 2 ans)
2. Tests immunologiques : 3 matériels, 3 seuils au moins
→ Coloscopie (Tous les 2 ans)
11. Tests sanguins → Coloscopie (Tous les 2 ans)
12. Tests ADN → Coloscopie (Tous les 2 ans)
13. Coloscanner → Coloscopie (Tous les 5 ans)
14. Capsule colique → Coloscopie (Tous les 10 ans)
15. Coloscopie directe (Tous les 10 ans)
16. Sigmoïdoscopie flexible → Coloscopie (Tous les 5 ans)

Critères d'Eligibilité

✦ Critères d'inclusion :

- Travaux originaux portant sur les programmes de dépistage FOBT (gFOBT et iFOBT) ayant inclus 500 sujets au moins avec suivi pendant 1 an.
- Travaux originaux exclusivement, portant sur l'un des 16 examens diagnostiques étudiés au regard du test de référence retenu, la coloscopie, et ayant inclus 50 patients au moins.

✦ Critères de non inclusion :

E1 CCR Symptomatique ou à hauts risques, E2 Articles d'intérêt secondaire, E3 Etudes FOBT de moins de 500 patients, E4 Etudes autres tests de moins de 50 patients, E5 Pas de données de sensibilité, ni de test de référence, E6 Pas de données de sensibilité, ni de suivi à 1 an, E7 Doublons, E8 Autres, E9 Hors CCR, E10 Autres interventions ou autres critères de jugement, E11 Articles méthodologiques, E12 Revue, Méta-analyses ou ACE, E13 Guidelines

Equations d'Extraction

✧ EMBASE diagnostics :

- '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 OR 'flexible sigmoidoscopy' 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

→ 209 références

✧ EMBASE programmes :

- '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 OR 'flexible sigmoidoscopy' AND 'mass screening'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colorectal cancer'/exp/mj NOT 'editorial' AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py

→ 159 références

✧ Cochrane :

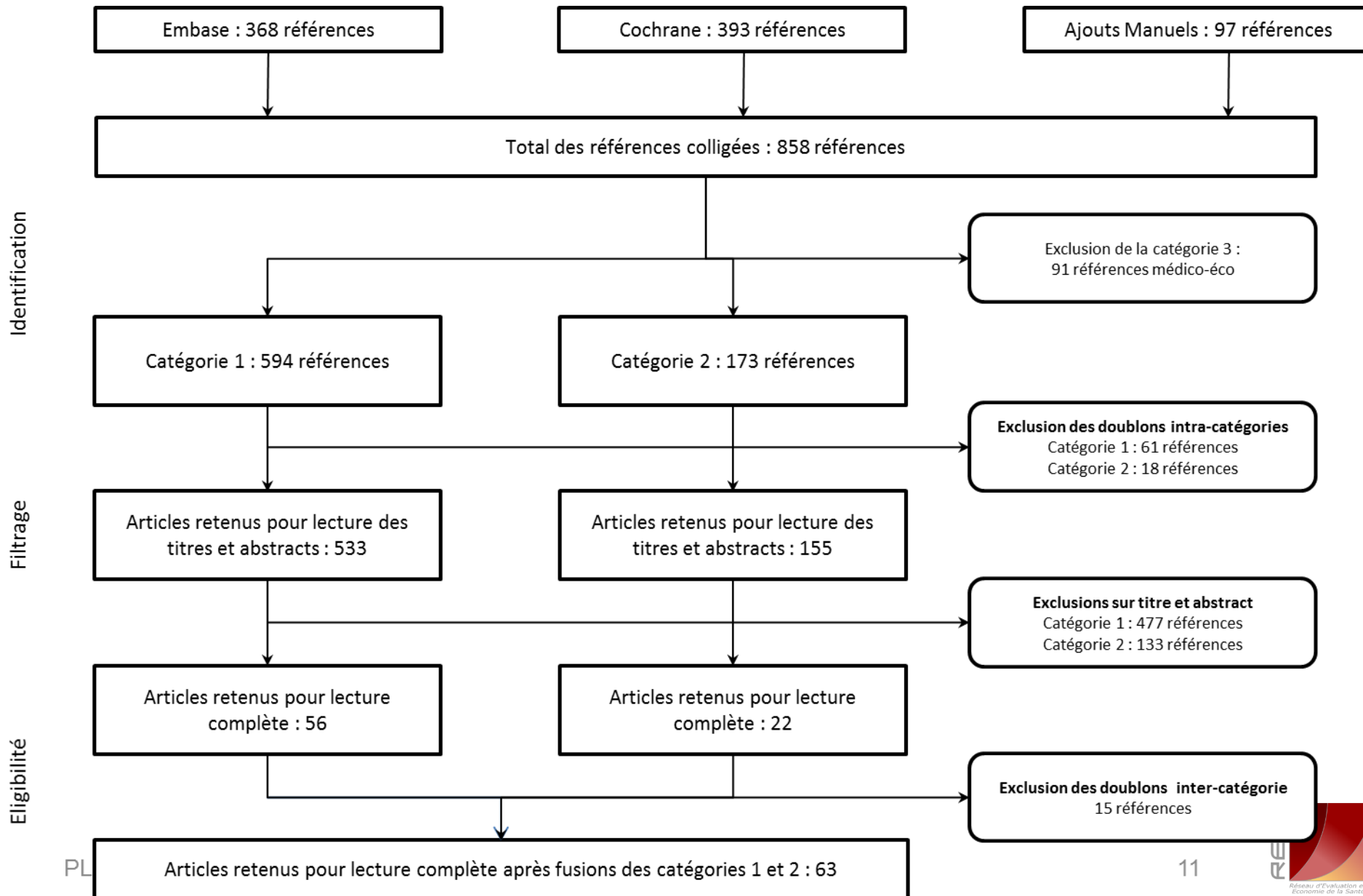
→ 328 références

✧ Total EMBASE + Cochrane : $209+159+328=696$ références

Nombre d'Articles Colligés Pour la MA

	Catégorie 1 : Tests diagnostiques	Catégorie 2 : Programme de dépistage	Catégorie 3 : Etudes Economiques	Total
Nombre de références Embase, Medline	209	159	0	368
Nombre de références Cochrane	328	0	65	393
Nombre de références recherche manuelle	57	14	26	97
Nombre de références obtenues	594	173	91	858
Références exclues				
<i>E1 CCR Symptomatique ou à hauts risques</i>	16	3	0	19
<i>E2 Articles d'intérêt secondaire</i>	54	8	0	62
<i>E3 Etudes FOBT de moins de 500 patients</i>	0	1	0	1
<i>E4 Etudes autres tests de moins de 50 patients</i>	3	1	0	4
<i>E5 Pas de données de sensibilité, ni de test de référence</i>	18	8	0	26
<i>E6 Pas de données de sensibilité, ni de suivi à 1 an</i>	0	0	0	0
<i>E7 Doublons intra-catégorie</i>	61	18	0	79
<i>E8 Autre</i>	7	17	0	24
<i>E9 Hors CCR</i>	38	2	0	40
<i>E10 Autres interventions ou autres critères de jugement</i>	192	36	0	228
<i>E11 Articles méthodologiques</i>	53	3	0	56
<i>E12 Revue, Méta-analyses ou Médico-économie</i>	50	50	91	191
<i>E13 Guidelines et HTA</i>	46	4	0	50
<i>E14 Doublons inter-catégorie</i>	0	15	0	15
Total des exclusions	538	166	91	795

Flowchart de Sélection des Références



CARACTERISTIQUES DES TESTS

Taxonomie des Tests

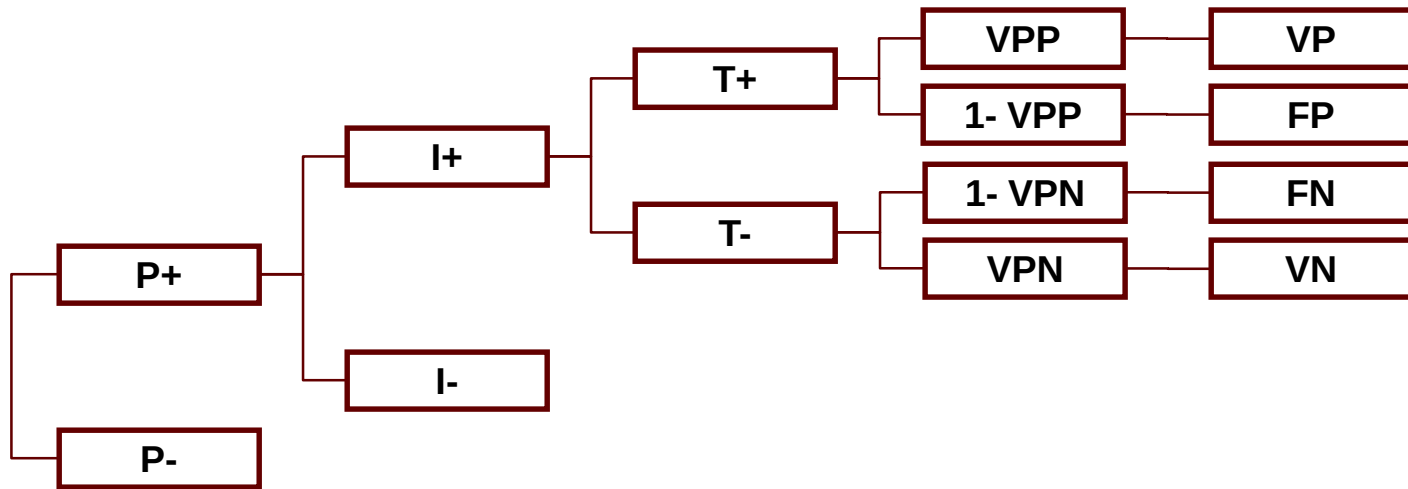
Type de test	Population cible	Pour faire quoi ?
Dépistage	Population générale	Identifier les sujets à risque
Diagnostic	Individu exploration ou confirmation	Déterminer si le sujet est malade ou non
Prédictif	Sujet diagnostiqué	Anticiper la réponse au traitement
Pronostic	Sujet diagnostiqué	Identifier l'évolution du cours naturel de la maladie
Surveillance	Absence de signe et de traitement	Anticiper le risque de récidive
Suivi de l'évolution	Sujet traité	Suivi des réponses au traitement et EIG

Caractéristiques Nosologiques des Tests

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

- ✦ $Sp = d / d+b$
- ✦ $Se = a / a+c$
- ✦ Efficacité diagnostique = $(a+d) / (a+b+c+d)$
- ✦ $VPP = Se \times p / [(Se \times p) + (1-Sp) \times (1-p)]$
- ✦ $VPN = Sp \times (1-p) / [(1-Se) \times p + Sp \times (1-p)]$
- ✦ $RV+ = (Se / 1-Sp)$ or $[(a / a+c) / (b / b+d)]$
- ✦ $RV- = (1-Se/Sp)$ ou $[(c/a+c)/d/b+d]$
- ✦ PVP = Proportion de vrais positifs (Se)
- ✦ PFP = Proportion de faux positifs (1-Sp)
- ✦ Graphe de dispersion de la courbe ROC: $y = Se$ (PVP)
- ✦ et $x = 1-Sp$ (PFP)
- ✦ $DOR = ad / bc = RV+ / RV-$

Probabilité de Dépistage a posteriori en Fonction de la Prévalence



P+ : Taux de participation; I+ : Interprétables; I- Non interprétables; T+ : Test positif; T- : Test Négatif;

VPP : Valeur Prédictive Positive; VPN : Valeur Prédictive Négative; VP : Vrai positif; FP : Faux Positif; etc...

Sensibilité d'une Campagne, d'un Programme et d'un Test de Dépistage

✧ Sensibilité d'une campagne de dépistage

$$= 1 - \alpha P_1 / [P_0 - (1 - \alpha) P_{10}]$$

✧ Sensibilité d'un programme de dépistage

$$= \text{sensibilité de la procédure complète} - \text{sensibilité de procédure} \times P_{10}(1 - \alpha) / P_0,$$

✧ Sensibilité d'un test de dépistage

$$= 1 - \alpha P_{11} / [P_0 - (1 - \alpha) P_{10}]$$

✧ Définitions

- Un vague de dépistage négative désigne à la fois un résultat normal au test de dépistage et un résultat négatif de l'examen diagnostique de confirmation
- Les cancers d'intervalle sont les cancers qui ont été identifiés et dont le diagnostic a été confirmé entre un dépistage négatif et le dépistage suivant

✧ Notations

- α le taux de participation
- P_1 Risque absolu de survenue d'un cancer d'intervalle chez les participants à la campagne de de dépistage après résultats doublement négatifs du test de dépistage et du l'examen diagnostique de confirmation
- P_0 Risque absolu de survenue d'un cancer d'intervalle s dans le groupe contrôle en l'absence de dépistage
- P_{10} Risque absolu de survenue d'un cancer d'intervalle chez les non participants à la campagne de de dépistage
- P_{11} Risque absolu de de survenue d'un cancer d'intervalle chez les participants au programme après un test de dépistage positif et un examen de confirmation négatif. P_{11} est égal au risque initial auquel les participant était exposé, déduction faite de lae la réduction du risque associée à la non confirmation DUDx de dépistage

META-ANALYSE

Quels Résultats Synthétiser?

- ✦ Sensibilité, spécificité
- ✦ Valeur prédictive positive et négative
- ✦ Rapports de vraisemblance positif et négatif
- ✦ Rapports de cotes diagnostiques
- ✦ Courbe ROC sommative
- ✦ Score de performances diagnostiques

Comment Faire la Synthèse des Données Probantes?

R.M. Harbord et al. / Journal of Clinical Epidemiology 61 (2008) 1095–1103

1097

Table 2
Summary of the characteristics of different methods for meta-analysis of diagnostic test accuracy studies

Method	Accounts for		Weighting ^a	Focus of inference	Software
	Between-study heterogeneity	Correlation between sensitivity and specificity (threshold heterogeneity)			
Simple pooling	no	no	Fixed effect	Summary point	Meta-DiSc/Any [43] ^b
Separate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity	yes	no	Random effects	Summary point	Meta-Test/Any [42] ^b
Separate meta-analysis of positive and negative likelihood ratios	yes	no	Fixed effect or random effects	Summary point	Any ^b
Littenberg—Moses summary ROC curve	yes	yes	Equal or fixed effect	ROC curve	Most statistical software
Bivariate random-effects meta-analysis/hierarchical summary ROC curve (HSROC) analysis	yes	yes	Random effects	Summary point/ROC curve	Software supporting mixed-effect logistic regression, such as SAS (the NLMIXED procedure), Stata (the xtlogit command) or WinBUGS [35]

Choix de la Meilleure Méthode de MA

- ✦ Courbe ROC sommative de Moss-Littenberg (SROC)
- ✦ Courbe ROC sommative hiérarchique (HSROC)
- ✦ Méta-analyse Bivariée à effets aléatoires sous WinBUGS

Moses L E., Shapiro D. Littenberg B. (1993) Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Statistics in Medicine*. **12**, 1293-316

Rutter, C. M. Gatsonis, C. A. (2001) A hierarchical regression approach to metaanalysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Statistics in Medicine*. **20**, 2865-84.

Gatsonis & Paliwal .(2006) Meta-Analysis of Diagnostic and Screening Test Accuracy Evaluations: Methodologic Primer, *Am. J. Roentgenol*; **187**:271-288.

Reima, J. B., Glas, A. S., Rutjes et al. (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. **58**, 982-90

Harbord, R. M., Deeks, J. J., Egger, et al (2007) A unication of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. **8**, 239-251

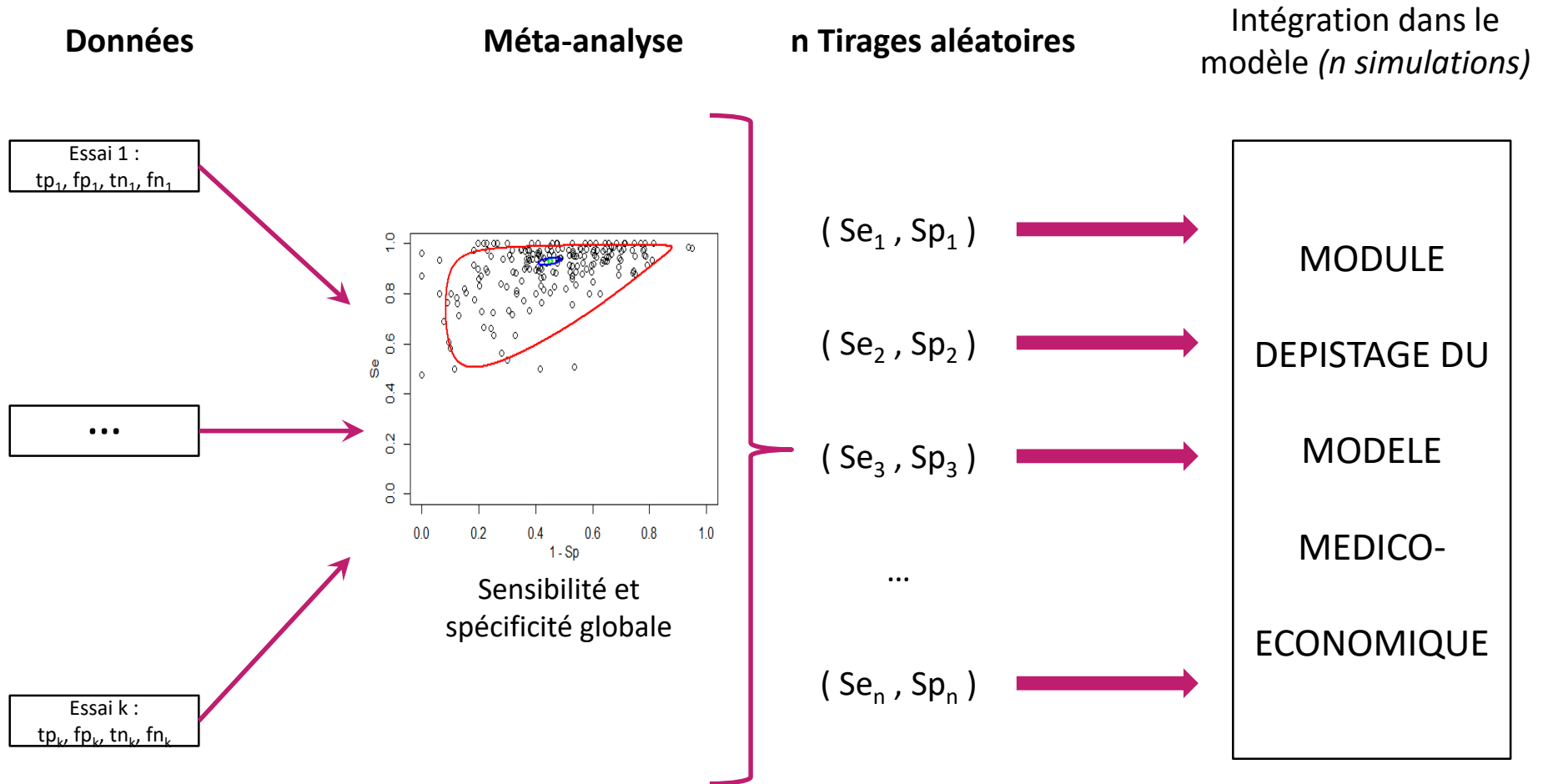
Tableau d'Entrée des Données Sous WinBUGS

tp[]	fp[]	fn[]	tn[]
54	0	1	39
5	3	0	1
26	2	2	17
17	1	11	38
16	4	4	7
11	1	10	52
13	4	3	18
192	2	5	69
62	0	1	4
92	1	6	121
42	2	4	42
24	1	1	46
32	3	11	46

Programme WinBUGS

Programme	Commentaire
<pre>## Méta-analyse bivariée model { for(i in 1:71){ pos[i] <- tp[i] + fn[i] neg[i] <- fp[i] + tn[i] tp[i]~dbin(pi[i,1], pos[i]) tn[i] ~dbin(pi[i,2], neg[i]) logit(pi[i,1]) <- mu[i,1] logit(pi[i,2]) <- mu[i,2] mu[i,1:2] ~ dmnorm(MU[,], Omega[,]) } Omega[1:2,1:2] ~ dwish(R[,],2) Sigma.sq[1:2,1:2] <- inverse(Omega[,]) MU[1] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) MU[2] ~ dnorm(0.0,1.0E-5) sensitivity.bar <- exp(MU[1])/(1+exp(MU[1])) specificity.bar <- exp(MU[2])/(1+exp(MU[2]))</pre>	Calcul pour chaque essai du nombre de patients malades Calcul pour chaque essai du nombre de patients sains Fonction de Vraisemblance des vrais positifs Fonction Vraisemblance des vrais négatifs Transformation logit de la sensibilité de l'essai i Transformation logit de la spécificité de l'essai i Pooling de la sensibilité et de la spécificité (MU) Prior de la matrice variance-covariance Prior non-informatif pour la sensibilité poolée Prior non-informatif pour la spécificité poolée Transformation inverse-logit de la sensibilité poolée Transformation inverse-logit de la spécificité poolée

Articulation avec l'Analyse Economique



MODELE ECONOMIQUE

Choix du Type de Modèle Economique

✦ Arbre de décision

✦ Modèle de simulations

- Microsimulation de Monte Carlo[‡] sans effet externe
- Modélisation à événements discrets sans effet externe
- Modèles dynamiques avec effets externes (herd effect)

✦ Modèle de Markov

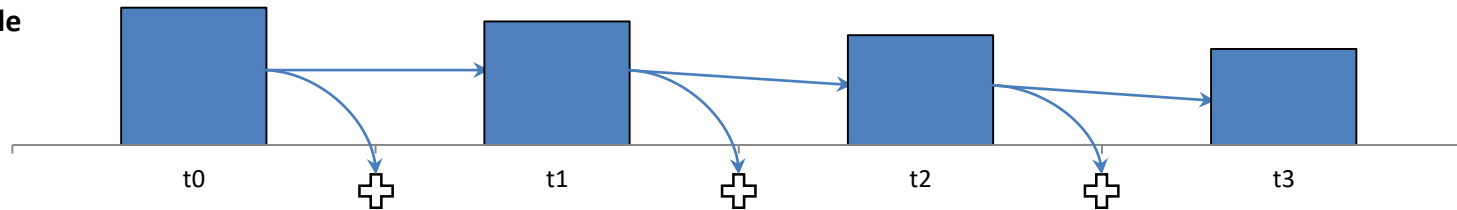
- À cohorte simple et fermée : analyse coût-efficacité
- Multi-cohorte ouvert : Impact budgétaire

[‡] Monte Carlo d'ordre 1

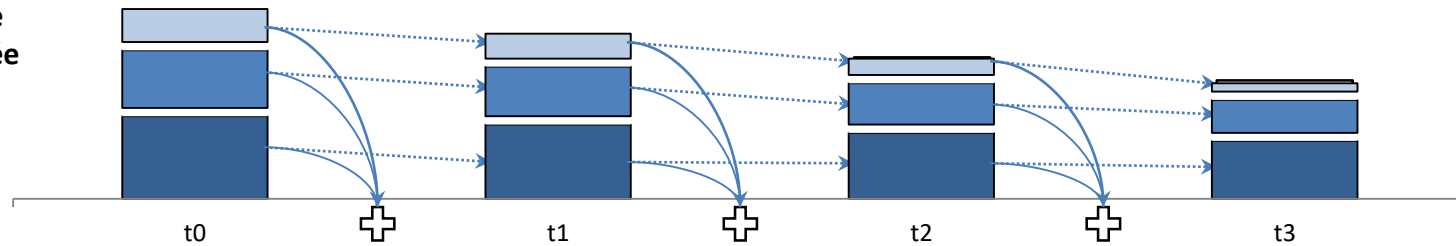
Cohorte Simple vs Multicohorte

Approche Cohorte

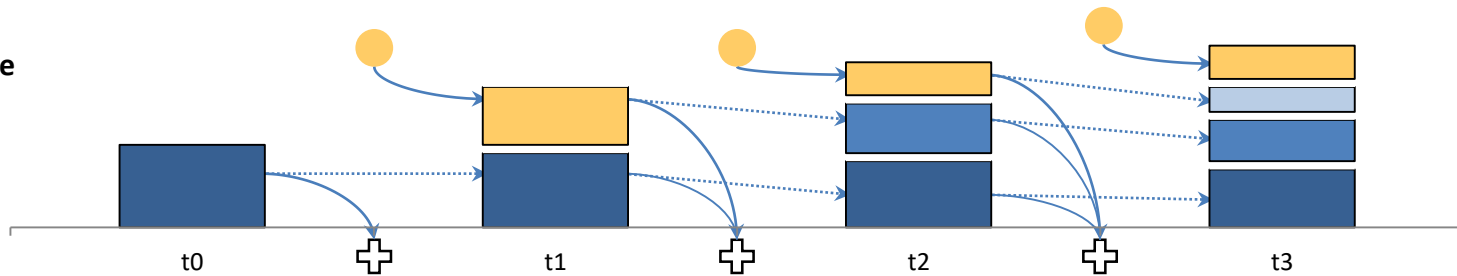
Cohorte simple fermée



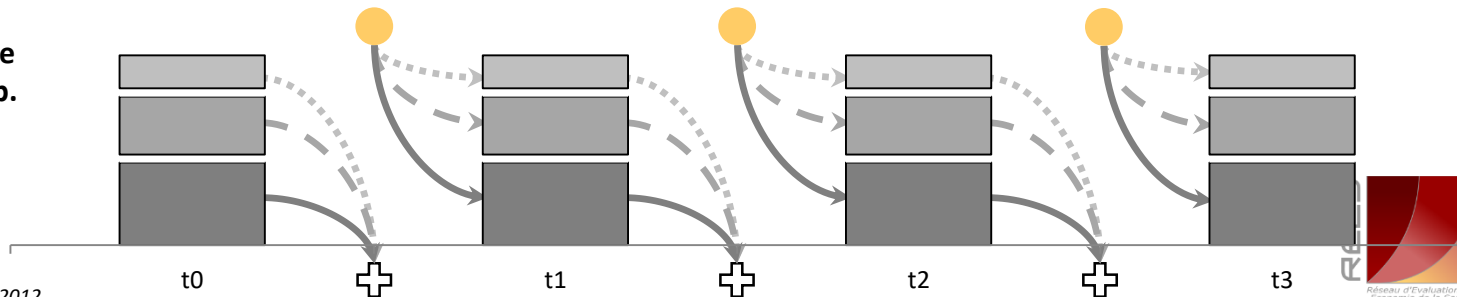
Multi-Cohorte fermée stratifiée



Multi-Cohorte ouverte



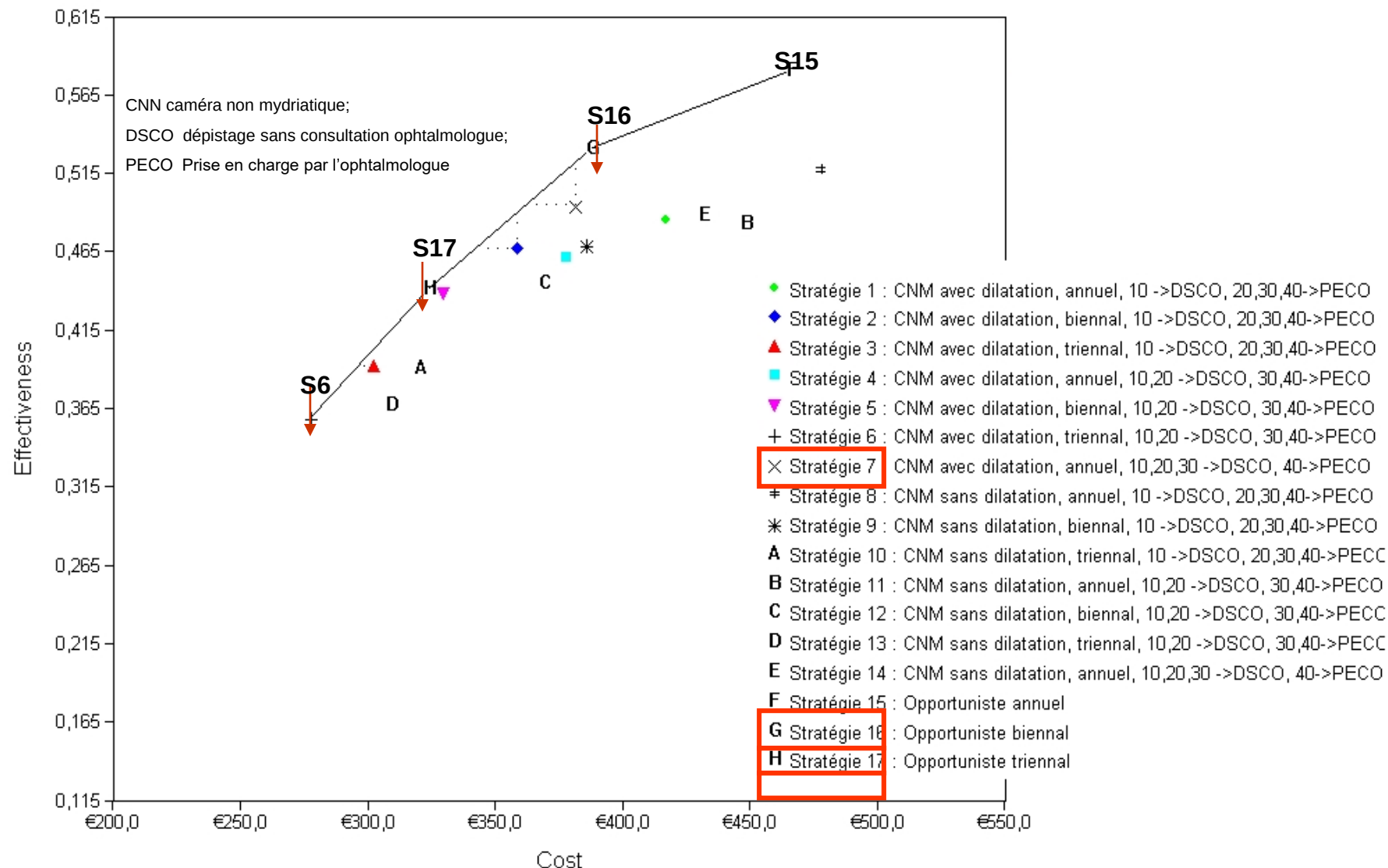
Multi-Cohorte ouverte à pop. constante



Choix des Critères de Jugement

- ✦ Frontière d'efficience
- ✦ Ratio différentiel coût-efficacité
- ✦ Maximisation de l'Intérêt Net de Santé publique
- ✦ Frontière d'Acceptabilité Sociale

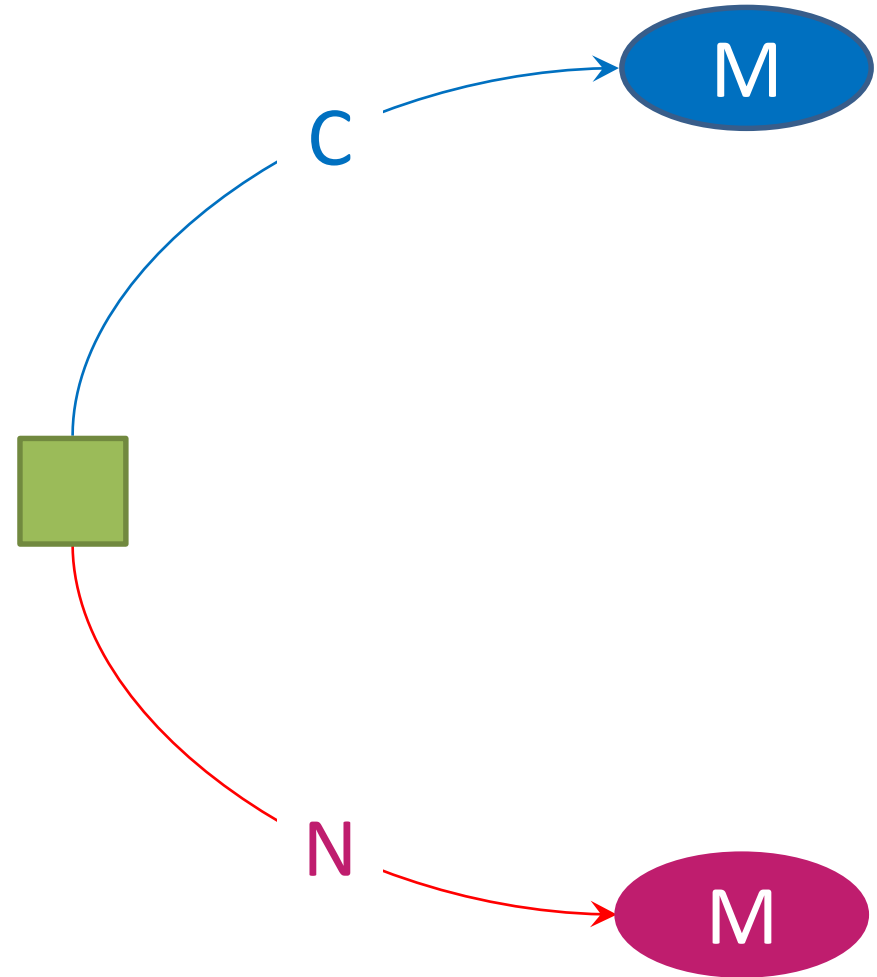
Frontière d'Efficiency



Launois R., Lemoine JG ., in HAS« Recommandations en santé publique. Argumentaire. Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée de photographies du fond d'oeil pp112-141 ; 243-275 Paris 2011

Ratio Différentiel Coût-Efficacité

$$\text{RDCE} = \frac{C_N - C_C}{E_N - E_C}$$



Adapté de Ethgen. Cohort, Multi-cohort or Population Model? Why, When and How? ISPOR 2011

Maximisation de l'Intérêt Net de Santé Publique

- ✧ le **bénéfice collectif net de santé (BCNS)** d'une intervention est égale à l' utilité des bénéfices thérapeutiques qui lui sont associés, monétarisée sur la base des Efforts Financiers considérés comme Socialement Acceptables par la collectivité, moins le coût des moyens qui doivent être mis en œuvre pour les obtenir

$$\text{BCNS}_1 = \lambda * E_1 - C_1 \qquad \text{BCNS}_2 = \lambda * E_2 - C_2$$

[λ = la valeur tutélaire de l'unité de résultat]

- ✧ le **bénéfice collectif additionnel net de santé (BCANS)** d'un programme par rapport à un autre est égal à la différence entre l'utilité du surcroît de santé redonnée $\lambda * \Delta E$ valorisée sur la base des efforts financiers considérés comme acceptables par la collectivité V_{EFSA} et le montant supplémentaire des dépenses [ΔC] qui doivent être engagées, pour en assurer la mise en place

$$\text{BCANS} = \lambda * \Delta E - \Delta C$$

- ✧ **règle de décision** : si $\text{BCANS} = > 0$ le bilan de l'innovation est positif en termes de santé publique ; si $\text{BCANS} < 0$ il ne l'est pas, et le projet doit être écarté ;

IMPACT BUDGETAIRE

Analyse Coût Efficacité vs Impact Budgétaire

Coût-efficacité	Impact budgétaire
C vs N	$(O + C)$ vs $(O + C + N)$

Adapté de Ethgen. Cohort, Multi-cohort or Population Model? Why, When and How? ISPOR 2011

Des Approches Radicalement Différentes

	AIB- Risque sharing	Analyse coût efficacité
Perspectives	Acheteur	Assurances/Société
Rationnel	Risque financier	ICER< λ
Épidémiologie	Prévalence	Incidence
Modélisation	Multi cohorte fermée/ouverte	Cohorte simple
Fenêtre temporelle	Court terme	Vie entière
Dynamique populationnelle	Rôle clé (volume)	Variable omise
Dynamique du marché	Substitution /addition	Variable omise
Dynamique maladie	RCT, BDMA	RCT, BDMA
Etats de santé	NON	QALYs
Coût	Prix*volume*RSA	Direct indirect
Actualisation	NON Robert Launois	4%

Bibliographie Générale

- Bernier J., Parent E., Boreux JJ., Statistiques pour l'environnement traitement bayésien de l'incertitude. Edition Tec & Dos. Paris 2000
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K, Decision modelling for health economic evaluation. Handbook in health economic evaluation series. Oxford University press, 2006, 237
- Briggs A, Goeree R, Blachouse G, O'Brien B. Probabilistic Analysis of Cost Effectiveness Models: Choosing between Treatment Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Decis Making* 2002;22:298-308
- Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000 ; 17 : 479-500.
- CES. Guide méthodologique pour la mise en place d'une analyse d'impact budgétaire. Paris: Collège des économistes de la santé;2008.
- Launois R, Le Moine JG, Raimond V, Maunoury F, Daher I, Akindele M, Dessaigne A. Évaluation économique a priori du dépistage de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil, *Journal d'Économie Médicale* 2012, Vol. 30, n° 2, 79-95
- Launois R., Avouac B., Berenbaum F., Blin O., Bru I., Fautrel B., Joubert J.-M., Sibilia J., Combe B., Comparison of Certolizumab Pegol with other anti-cytokine agents for the treatment of rheumatoid arthritis : a multiple-treatment bayesian meta-analysis, *The Journal of Rheumatology*, 2011 May;38(5):835-45
- Launois R. Les Arcanes décryptées de l'analyse médico économique à l'usage du décideur. *Journal d'Économie Médicale*. 2008;26(6-7):331-349.
- Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, Franca LR, Boissier MC. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Dec 2008;75(6):688-695.
- Launois R., Payet S., Riou-França L., le lay K., Francesconi C., Devaux M., Quéméner A., Lootvoet E. () « L'évaluation des technologies de santé : les protocoles de deuxième génération » *Journal d'Economie Médicale* 2006, Vol. 24, n° 5, p. 213-228
- Riou França L, Launois R, Le Lay K, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka Patrick, Guidet B. « Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis» 2006. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 22(1): 101-108.
- Launois R., M. Giroud, A. C. Mégnigbêto, K. Le Lay, G. Présenté, M.H. Mahagne, I. Durand, A. F. Gaudin « Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France, compared with conventional care » *Stroke* 2004; 35:770-775.
- Launois R, Croutsche JJ, Menigbeto A, Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*. 1999;17(5):343-361
- Launois R., Schulenburg M., Knapp M., Toumi M. « Cost-effectiveness of sertindole versus olanzapine or haloperidol : A comprehensive model ». *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1998 ; 2 (Suppl 2), S79-S86.
- Launois R, Reboul-Marty J., Henry B., Bonnetterre. J. " A cost-utility analysis of second-line chemotherapy in metastatic breast cancer : docetaxel versus paclitaxel versus vinorelbine ". *PharmacoEconomics*. 1996 ; 10 (5) :504-521..
- Launois R. Key note address : " Cost-effectiveness analysis of strategies for screening prostatic cancer ". Second World Congress on health Economics. In : Zweifel P, Frech III R. (éds.) *Health Economics Worldwide*. Kluwer Academic Publishers. 1992 ;p. 81-108.
- Launois R. " La recherche de l'efficacité : un impératif déontologique ". *Médecine Sciences (NS)* août 1990 : 25-30.
- Launois R, Launois B. " Analyse coût-efficacité des stratégies thrombolytiques ". *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*. 1989 ; 82(NSIII) :55-62
- Mauskopf J, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. Sep-Oct 2007;10(5):336-347.
- Mauskopf J, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. Feb 2005;5(1):65-79.
- Mauskopf J. Meeting the NICE requirements: a Markov model approach. *Value Health*. Jul-Aug 2000;3(4):287-293.
- Mauskopf J. Prevalence-based economic evaluation. *Value Health*. Nov 1998;1(4):251-259
- Moher D., Liberati, A., Tetzlaff J., et al and the PRISMA Group :Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses:The PRISMA Statement *Ann Intern Med*. 2009;151(4) : 264-269
- Pouillot R, M. Sanaa Dufour B Principes de l'appréciation probabiliste quantitative des risques *Epidémiol. et santé anim.*, 2002, 41, 95-112
- Pouillot R Caractérisation d'une loi de probabilité entrant dans un modèle de risque probabiliste *Epidémiol. et santé anim.*, 2002, 41, 113-143
- Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. Oct 2005;58(10):982-990
- Sargent RG. Verification and Validation of simulation models. In : Proc 1996 Winter Simulation Conf., ed Charnes JM, Morrice DJ, Brunner DT, Swain JJ, 55-64, Piscataway, New-Jersey: IEEE
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. Apr-Jun 1998;18(2 Suppl):S68-80. Reitsma JB., Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med*. Oct 15 2001;20(19):2865-2884.
- Schatzkin A, Connor RJ, Taylor PH. Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screenees; *American journal of epidemiology* 1987 V 125, (4) :672-679
- Sutton J, Cooper NJ, Goodacre S et al. Integration of Meta-analysis and Economic Decision Modeling for Evaluating Diagnostic Tests *Med Decis Making* 2008 28: 650-666



BACK UP