

**Financement des études médico économiques :
comprendre le fonctionnement des différents outils**

Medicen Paris 27 Septembre 2018

Evaluation médico-économique des stratégies diagnostiques et thérapeutiques

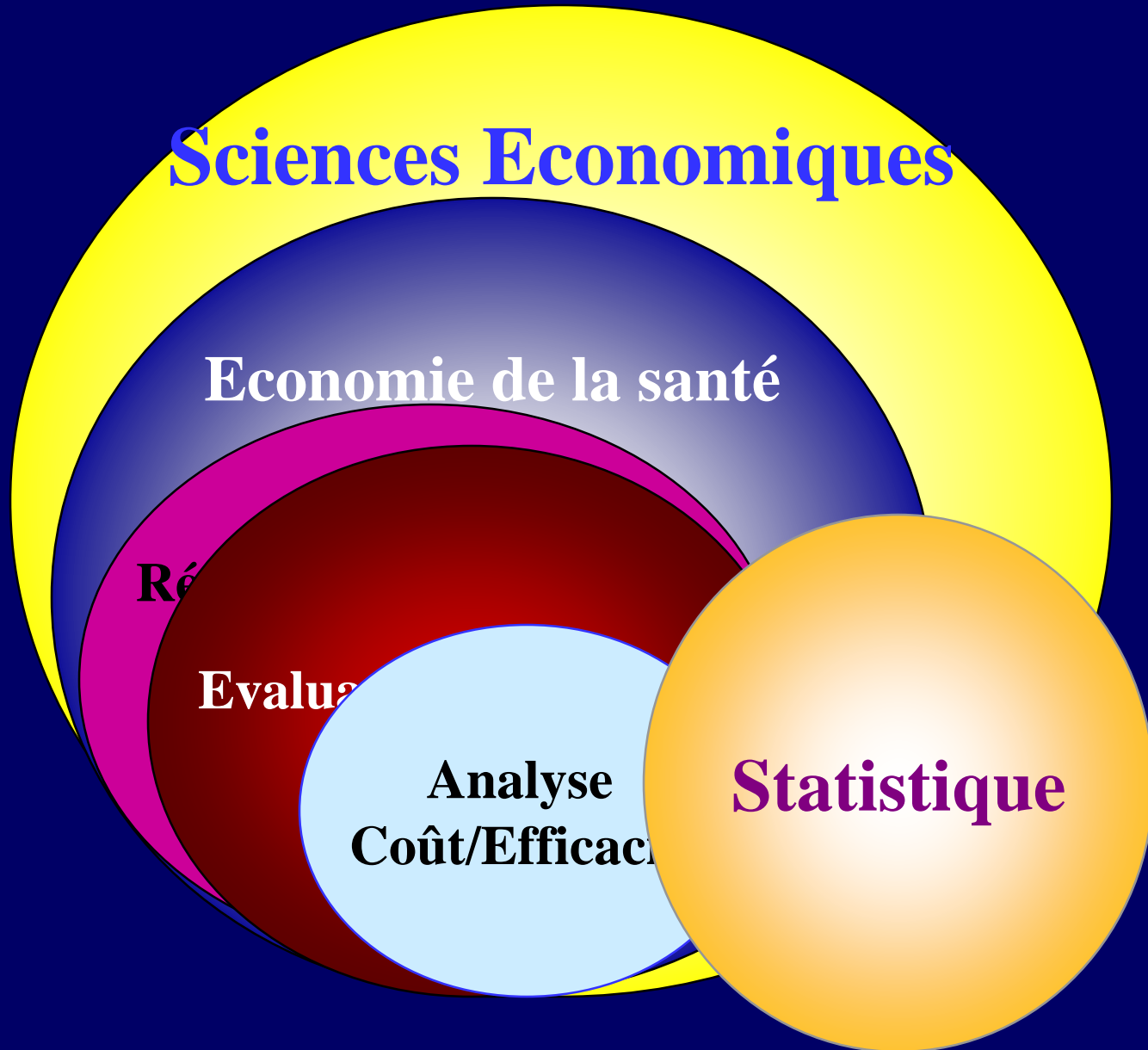
Pr Robert Launois

REES France : Réseau d 'Evaluation en Economie de la Santé

28, Rue d'Assas - 75006 PARIS - ☎ 01 44 39 16 90 – E-mail: launois.reesfrance@wanadoo.fr

<http://www.rees-france.com>

AME : Un Lien entre Science & Décision



On a mis Combien? Pour Obtenir Quoi ?

- Quelle Quantité d'effet ?
- Quels besoins de financement?
- Quel est l'effort socialement acceptable?

A Quoi Sert un Biomarqueur?

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 des EIG

Choisir le Bon Design

- Essai « de comparaison de stratégies (St) »
 - Randomisation St + biomarqueur et St sans biomarqueur
 - Comparaison ensemble résultats avec et sans biomarqueur
- Essai ciblé
 - Détermination du statut du biomarqueur sur tous les pts
 - Sur les seuls T+ randomisation : txt innovant vs standard
- Essai stratifié
 - Stratification selon le statut
 - Sur T+ T- double randomisation : txt innovant vs standard

Schémas d'étude avec Biomarqueurs (1)

Schéma d'étude
« Comparaison de Stratégies »

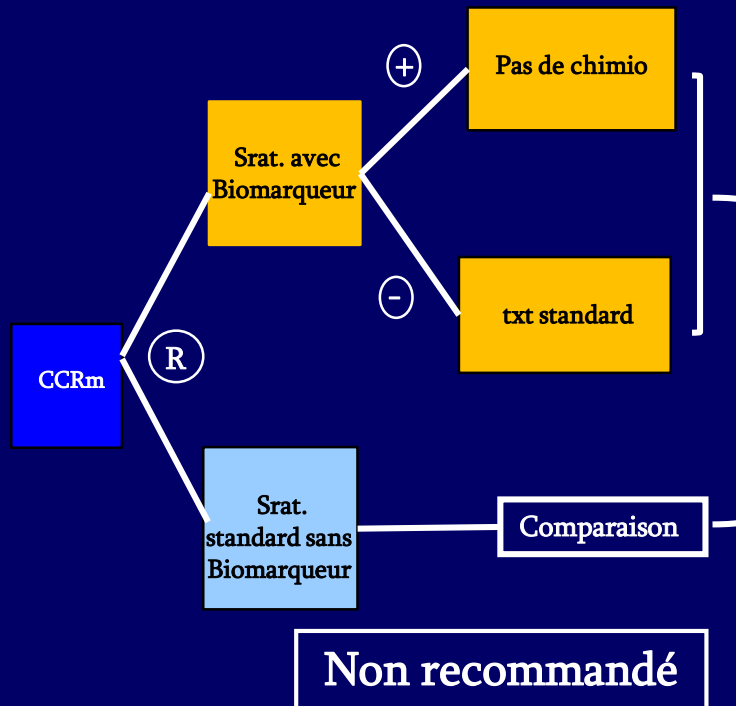
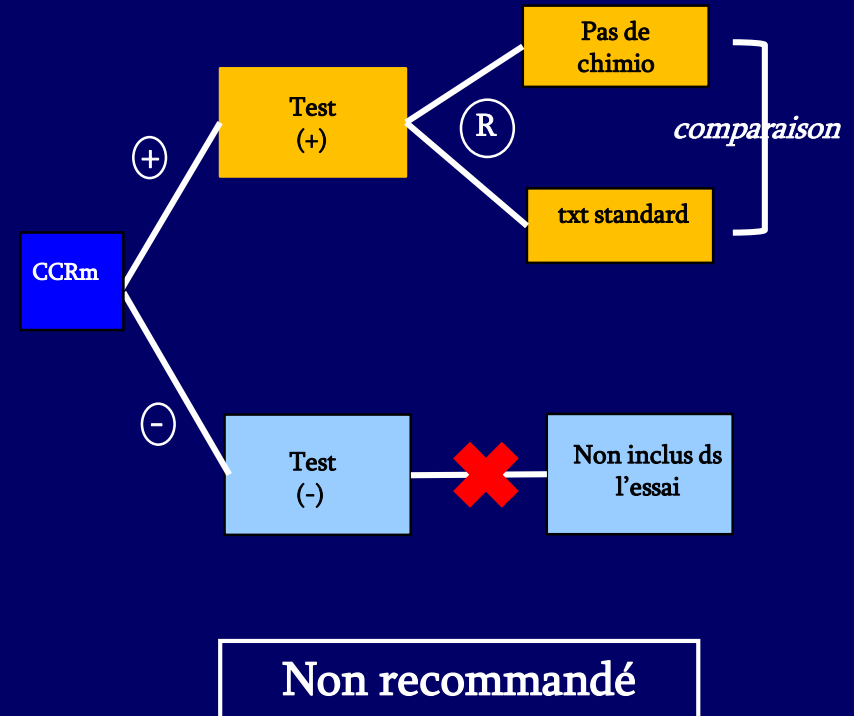


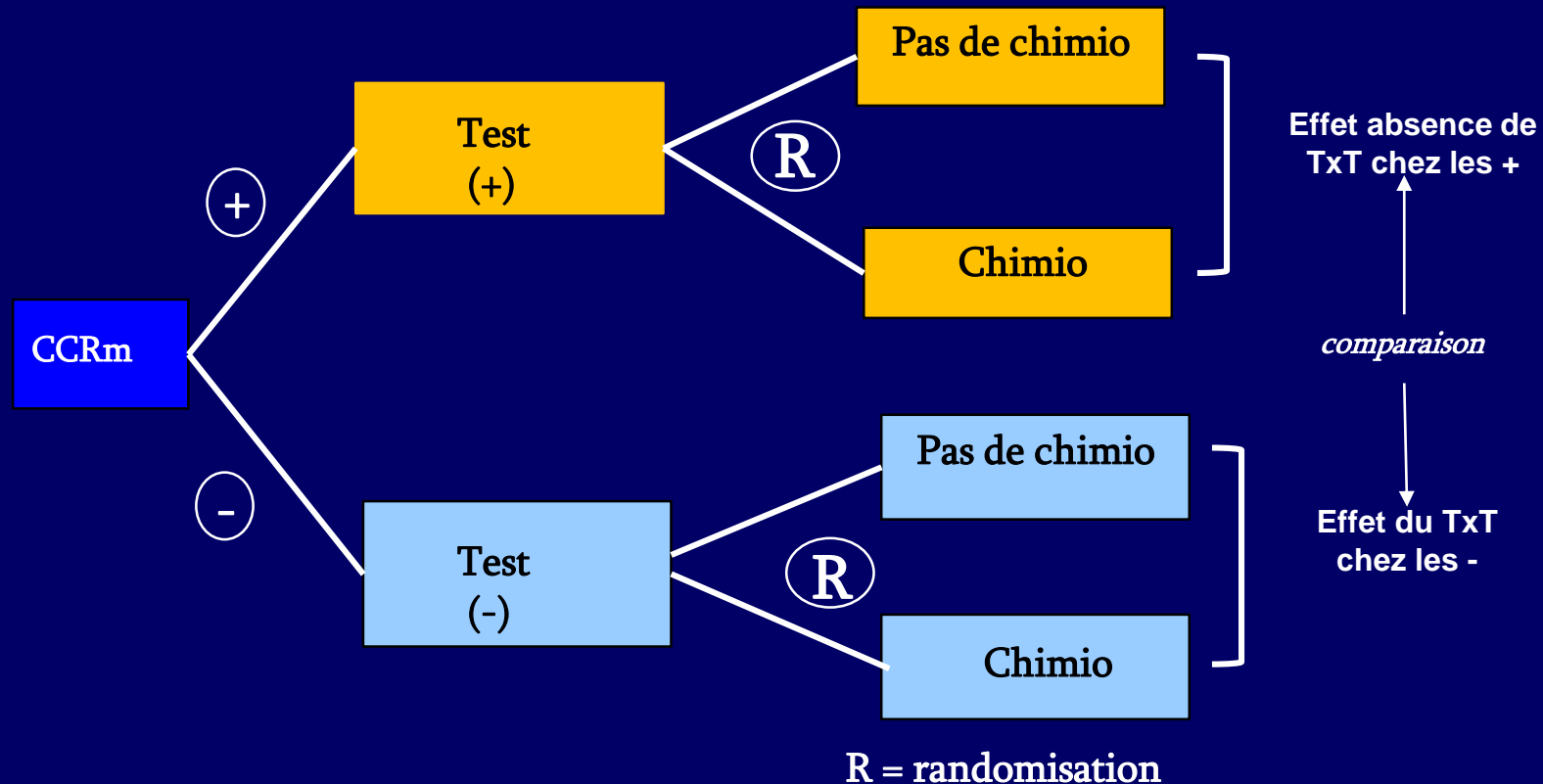
Schéma d'étude « ciblé » par
construction sur les marqueurs (+)



R = randomisation

Schéma d'Étude de Référence

étude « stratifiée » en fonction du statut du biomarqueur



Les Recommandations de la HAS

- *In fine*, le **design de comparaison des stratégies** comme le **design ciblé** suppose implicitement, mais sans preuve que la négativité du marqueur (-) **révèle une absence d'utilité clinique** aussi bien d'un traitement que d'une absence de traitement chez les patients non répondeurs
- Le risque est de conclure à tort qu'il ne faut pas faire bénéficier ces patients du biomarqueur , alors qu'il aurait pu permettre
 - En cas d'administration d'une 1^{ère} ligne, d'identifier des patients qui auraient été répondeurs au TxT en L1 .
 - En cas d'abstention thérapeutique possible, d'éviter à des patients à statut négatif de recevoir une chimio qui aurait été pour eux sans utilité.

Les Indices de Performances Diagnostiques

		M +	M -
Test	+	M+ présentant le signe	Fausse alarme
	-	Fausse sécurité	M- présentant pas le signe
Test	+	Vrais positifs VP	Faux positifs FN
	-	Faux négatifs FN	Vrais négatifs VN
Test	+	a	b
	-	c	d

- $Sp = d / d+b$
- $Se = a / a+c$
- Efficacité diagnostique = $(a+d) / (a+b+c+d)$
- **VPP** = $p \times Se / [(p \times Se) + (1-p)(1-Sp)]$
- **VPN** = $(1-p) \times Sp / [p \times (1-Se) + (1-p)Sp]$
- $RV+ = (Se / 1-Sp)$ ou $[(a / a+c) / (b / b+d)]$
- $RV- = (1-Se/Sp)$ 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** = $[VP/FP] / [FN/VN] = RV+ / RV-$

Source : The Evidence Base of Clinical Diagnosis – editor Andre Kottnerus 2002

Une Étude de Cas

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

Background Current literature evidences higher accuracy of immunological (iFOBT) vis-à-vis guaiac-based (gFOBT) fecal occult blood tests for colorectal cancer (CRC) screening. Few well-designed head-to-head comparisons exist.

Aim This meta-analysis assesses the performances of two iFOBTs compared with an established gFOBT using colonoscopy as the gold standard.

Methods We mobilized a bivariate and a hierarchical summary receiver operating characteristic (HSROC) model. Positive likelihood ratio (LR⁺) and negative likelihood ratio (LR⁻) and diagnostic odds ratios were back-calculated. We constructed bivariate credibility ellipses in the HSROC space and calculated areas under the curve to obtain a global measure of test performance. Estimates are

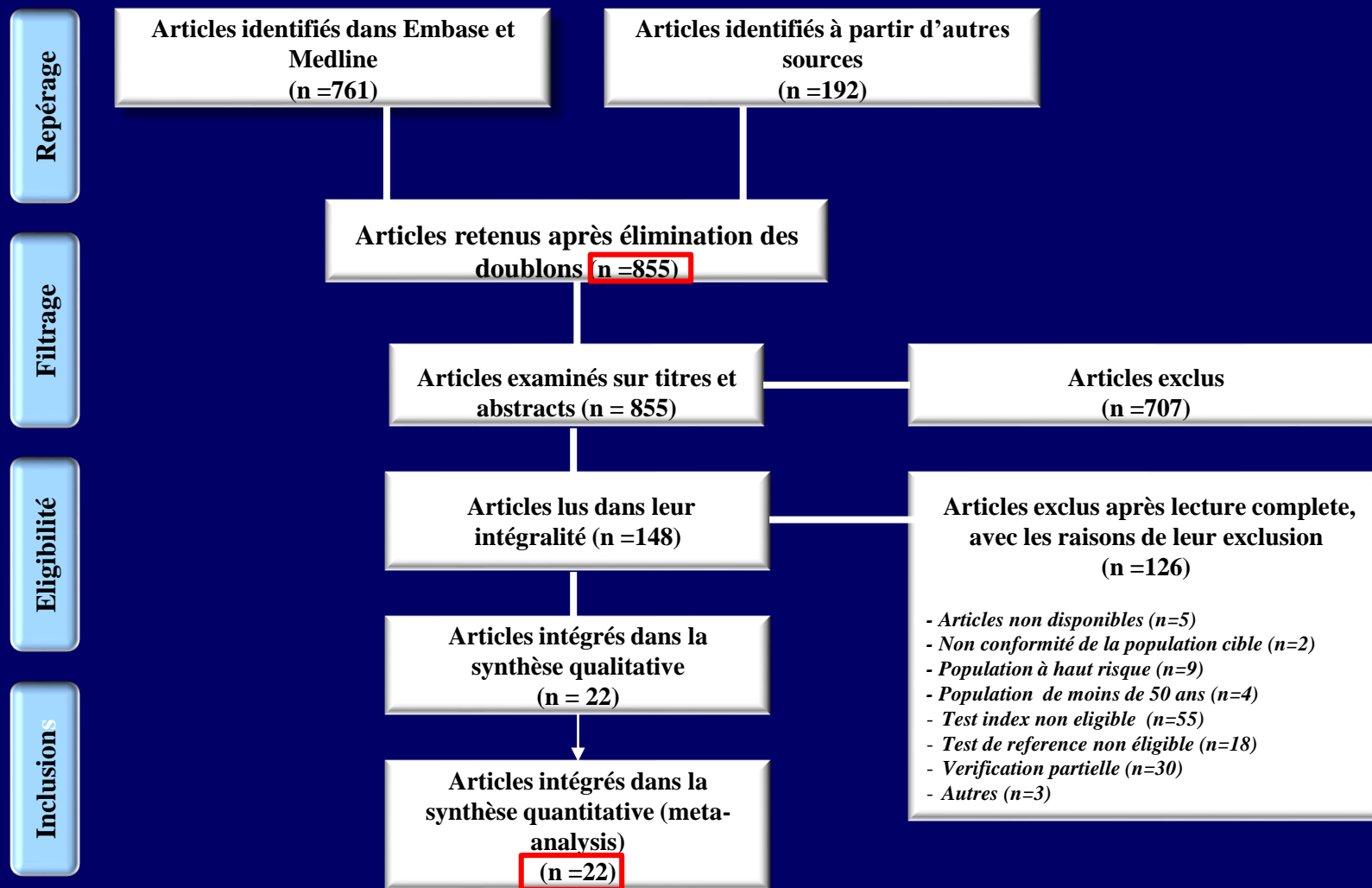
(88.05). Bivariate credibility ellipses showed OC-Sensor's dominance over Hemoccult (sensitivity: 0.47; 95% credibility interval: 0.37–0.58; specificity: 0.93; 95% credibility interval: 0.91–0.95).

Conclusion Our findings support the use of OC-Sensor for CRC detection. The diagnostic estimates obtained may be extended to derive model parameters for economic decision models and to offer insight for future clinical and public health decision making. Our findings could influence the future of FOBTs within the CRC screening arsenal. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 00:000–000 © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

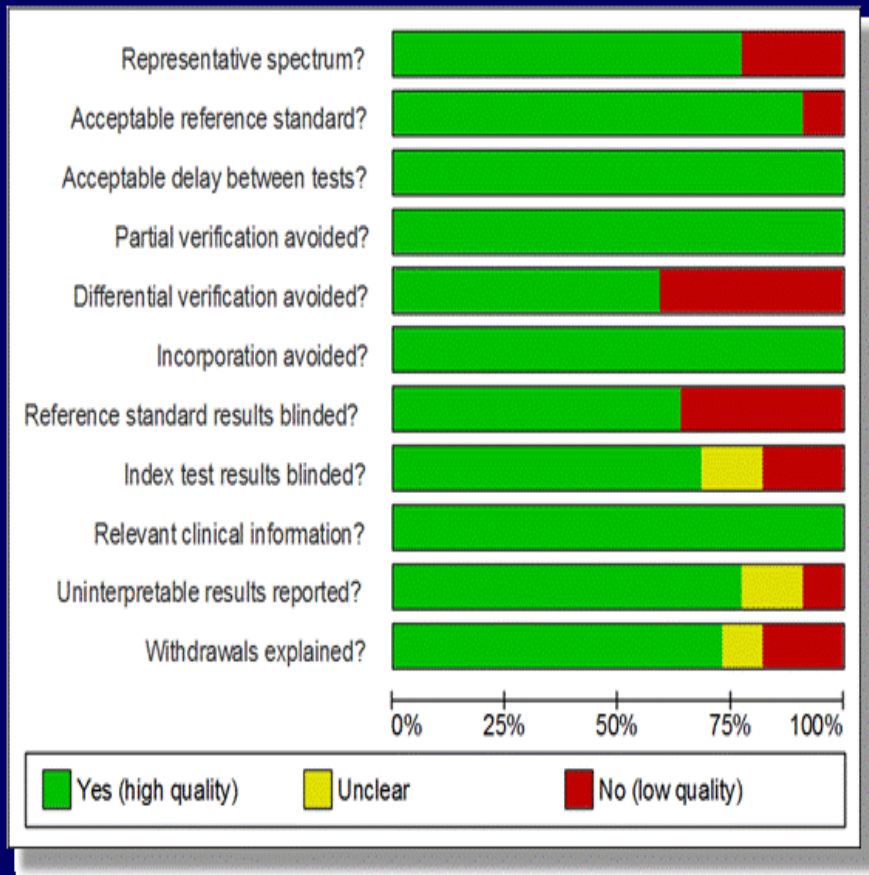
European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2014, 00:000–000

Keywords: accuracy, advanced adenomas, bivariate, colorectal cancer, diagnostic test, HSROC, literature review, meta-analysis, QUADAS

Revue Systématique de la Littérature



Appréciation de la Qualité des Études (Quadas 1)



1. Représentativité PPt étudiée p/r à la PPt cible?
2. Capacité discriminante de l'étalon de référence?
3. Intervalles de temps entre les tests OK?
4. Biais de vérification sur les seuls m(+) évitée ?
5. Investigation index test (+) et (-) avec même std?
6. Nouveau test & test de référence indépendants ?
7. Analyse du test de référence à l'aveugle
8. Analyse du nouveau test à l'aveugle
9. Informations cliniques documentés
10. Résultats non interprétables documentés
11. Raisons des perdus de vue expliquées

Analyse Descriptive

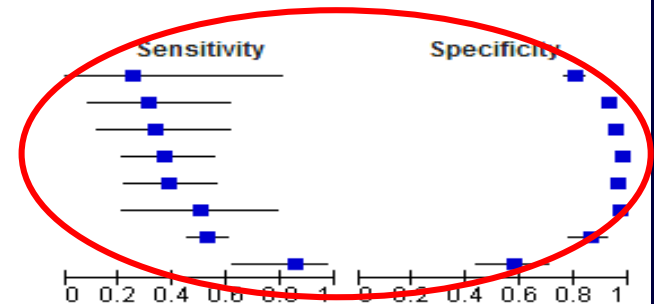
- **Forest Plot**
 - Coordonnées ponctuelles et Intervalles de crédibilité (Cr)
 - Présentation cote à cote des données poolées de Se et Sp
- **Courbe agrégée de détection du signal (ROC curve)**
 - Représentation de couples Se Sp pour # seuils
 - Illustration des surfaces de confiance par des bulles

Forest Plot dans le Dépistage Cancer Colorectal par tests Guaiac et Immunologiques

Hemoccult

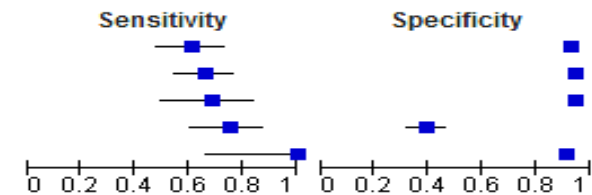
Cancer

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Sung 2003	1	100	3	401	0.25 [0.01, 0.81]	0.80 [0.76, 0.83]
Park 2010	4	57	9	690	0.31 [0.09, 0.61]	0.92 [0.90, 0.94]
Brenner 2013	5	106	10	2114	0.33 [0.12, 0.62]	0.95 [0.94, 0.96]
Allison 1996	13	185	22	7845	0.37 [0.21, 0.55]	0.98 [0.97, 0.98]
Niv 2002	13	89	21	2145	0.38 [0.22, 0.56]	0.96 [0.95, 0.97]
Ahlquist 2008	6	75	6	2410	0.50 [0.21, 0.79]	0.97 [0.96, 0.98]
Nakama 1994	106	14	94	86	0.53 [0.46, 0.60]	0.86 [0.78, 0.92]
Miyoshi 1992	17	25	3	34	0.85 [0.62, 0.97]	0.58 [0.44, 0.70]



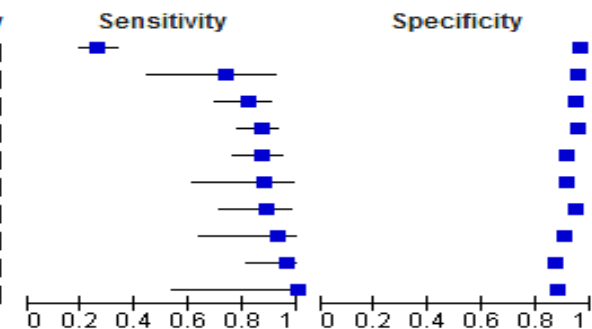
Magstream

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Nakama 2001	39	747	25	9141	0.61 [0.48, 0.73]	0.92 [0.92, 0.93]
Morikawa 2005	52	1179	27	20547	0.66 [0.54, 0.76]	0.95 [0.94, 0.95]
Allison 1996	22	418	10	7043	0.69 [0.50, 0.84]	0.94 [0.94, 0.95]
St John 1993	34	117	11	76	0.76 [0.60, 0.87]	0.39 [0.32, 0.47]
Robinson 1994	9	136	0	1344	1.00 [0.66, 1.00]	0.91 [0.89, 0.92]



OC Sensor

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity
Chen 2011	39	1629	111	44213	0.26 [0.19, 0.34]	0.96 [0.96, 0.97]
Brenner 2013	11	99	4	2121	0.73 [0.45, 0.92]	0.96 [0.95, 0.96]
Chen 2007	53	1289	12	21318	0.82 [0.70, 0.90]	0.94 [0.94, 0.95]
Itoh 1996	77	1413	12	26358	0.87 [0.78, 0.93]	0.95 [0.95, 0.95]
Oort 2010	54	160	8	1599	0.87 [0.76, 0.94]	0.91 [0.89, 0.92]
Cheng 2002	14	669	2	6726	0.88 [0.62, 0.98]	0.91 [0.90, 0.92]
Nakama 2001	24	254	3	3979	0.89 [0.71, 0.98]	0.94 [0.93, 0.95]
Park 2010	12	75	1	682	0.92 [0.64, 1.00]	0.90 [0.88, 0.92]
Chiang 2011	27	370	1	2398	0.96 [0.82, 1.00]	0.87 [0.85, 0.88]
Levi 2011	6	147	0	1051	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.86, 0.90]

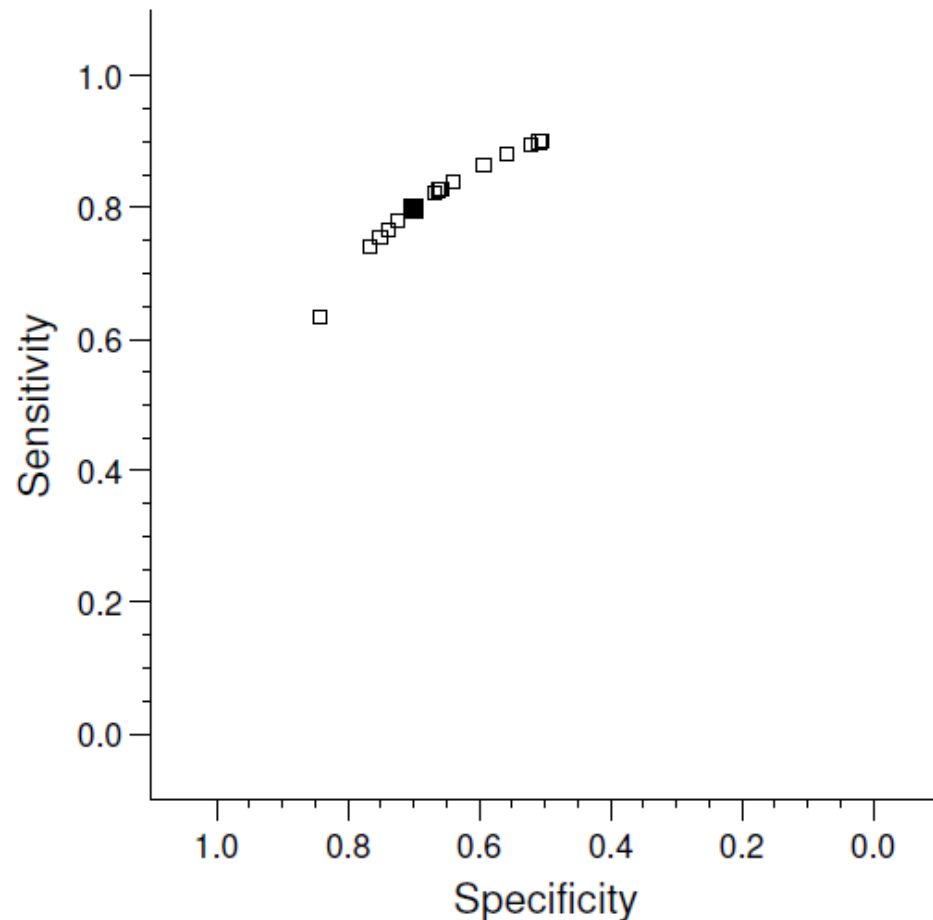


Origines de la Variabilité Inter-Études des Performances

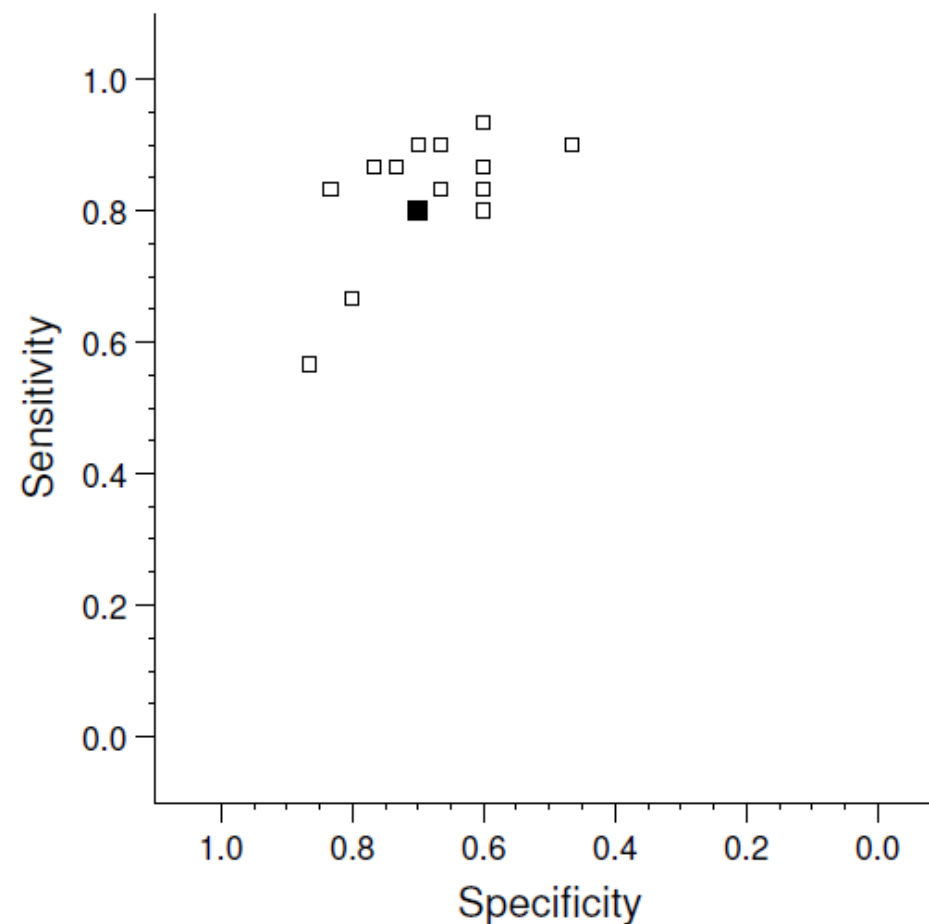
- Fluctuations d'échantillonnage
- Différences explicites
 - dans les seuils retenus
- Différences implicites
 - Liées à une variabilité inter-investigateurs
 - Liées à des différences de matériel
- Biais et sous groupes

Traduction Graphique

Corrélation négative parfaite entre Se et Sp
en l'absence de phénomène aléatoire



Corrélation négative parfaite entre Se et Sp
lorsque des phénomènes aléatoires existent



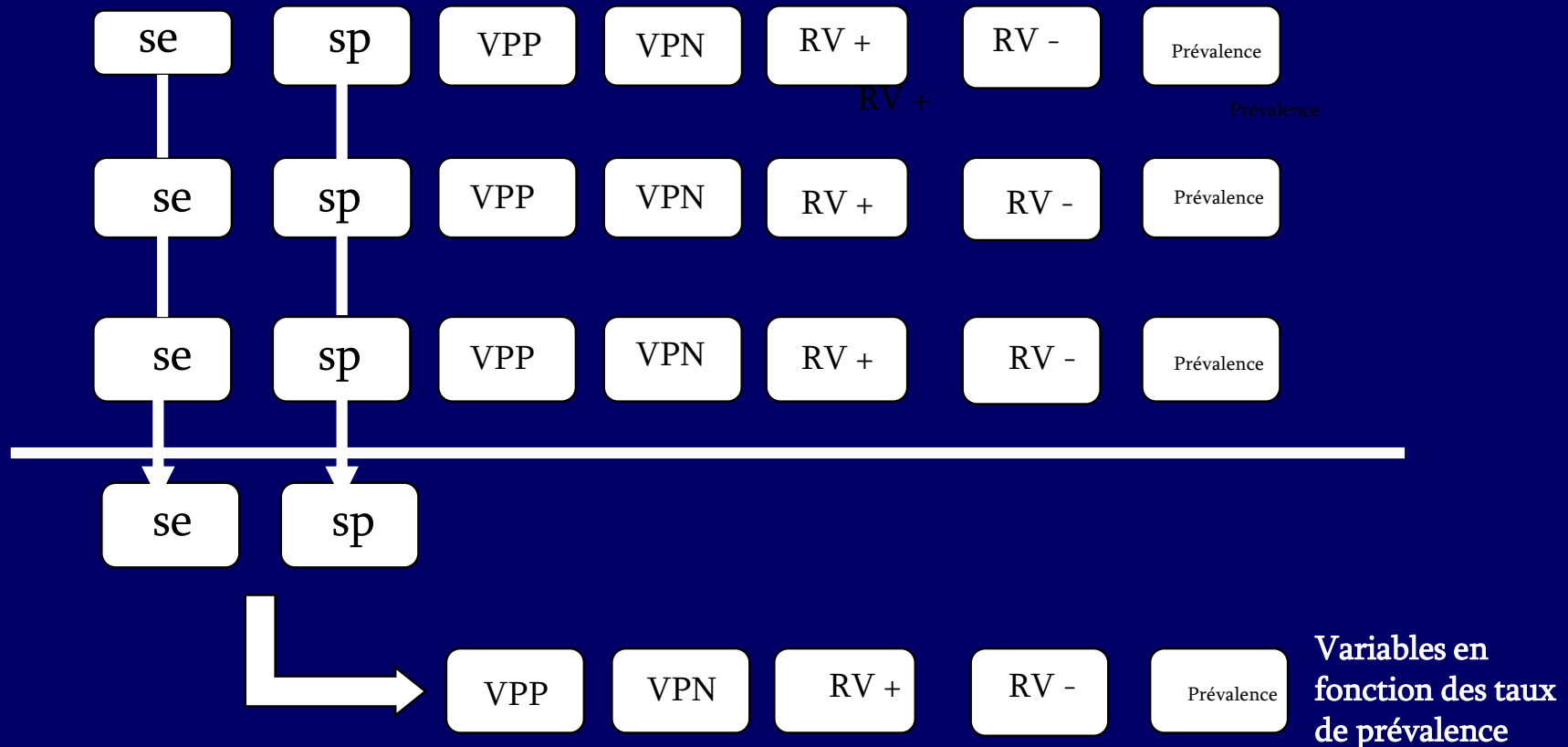
Modèle Statistique

- **Quels Résultats synthétiser?**
 - Coordonnées ponctuelles et Intervalles de crédibilité (Cr)
 - Présentation côte à côte des données poolées de Se et Sp
- **Quel modèle pour dériver la ROC curve synthétique ?**
 - Représentation de couples Se Sp pour # seuils, pour # études
 - Illustration des surfaces de confiance par des bulles et des ellipses

Quels Résultats Synthétiser?

- Sensibilité, spécificité
- Valeur prédictive positive et négative
- Rapports de vraisemblance positif et négatif
- Rapports de cotes diagnostiques
- Courbe ROC agrégée

Choisir Se et Sp dont tous les autres indicateurs sont dérivés



Quel Modèle de Meta Analyse?

- Courbe ROC synthétique de Moss-Littenberg (SROC)
- Courbe ROC synthétique bayésienne 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.

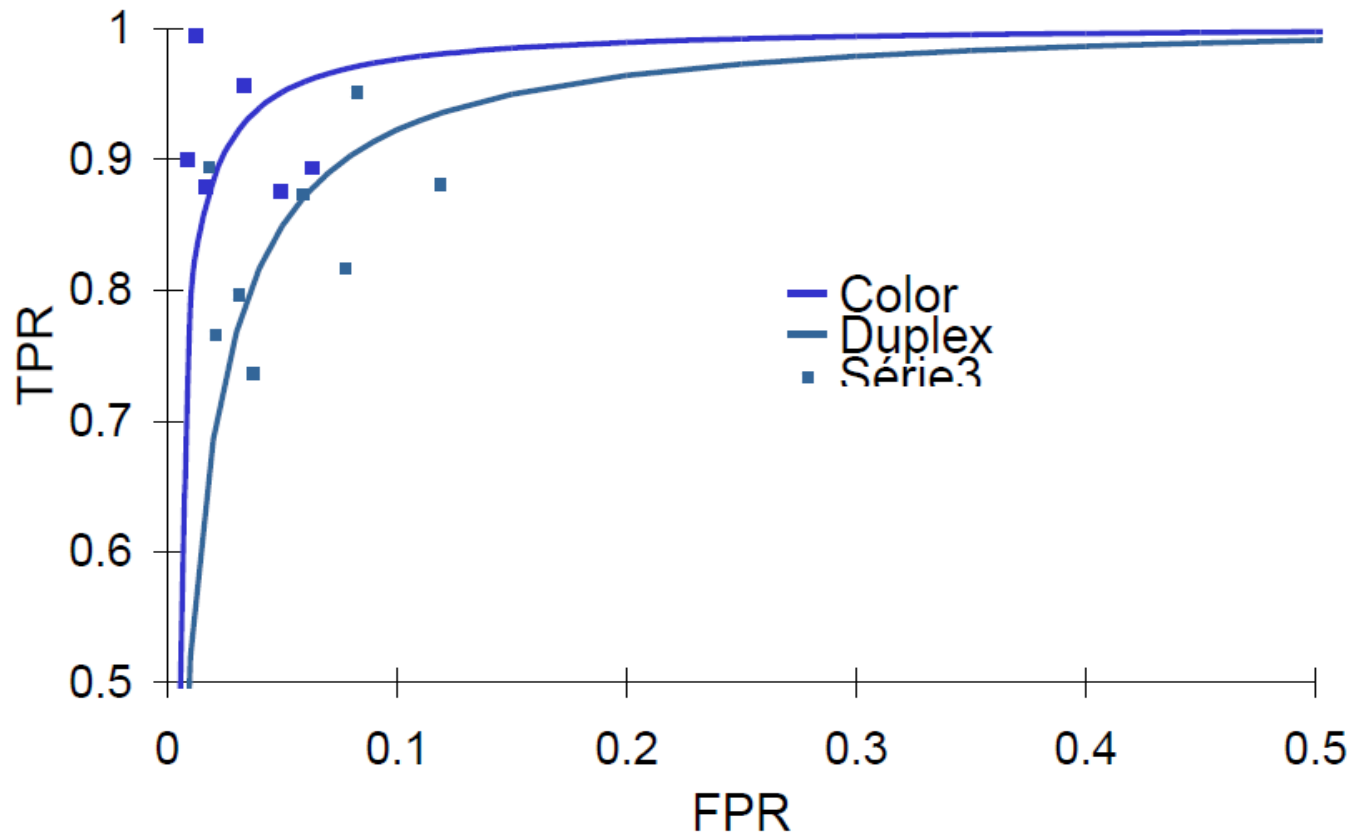
Rreima, J. B., Glas, A. S., Ruties et al. (2005) Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 58, 982-90

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

La « ROC curve Synthétique » de Moss et Littenberg

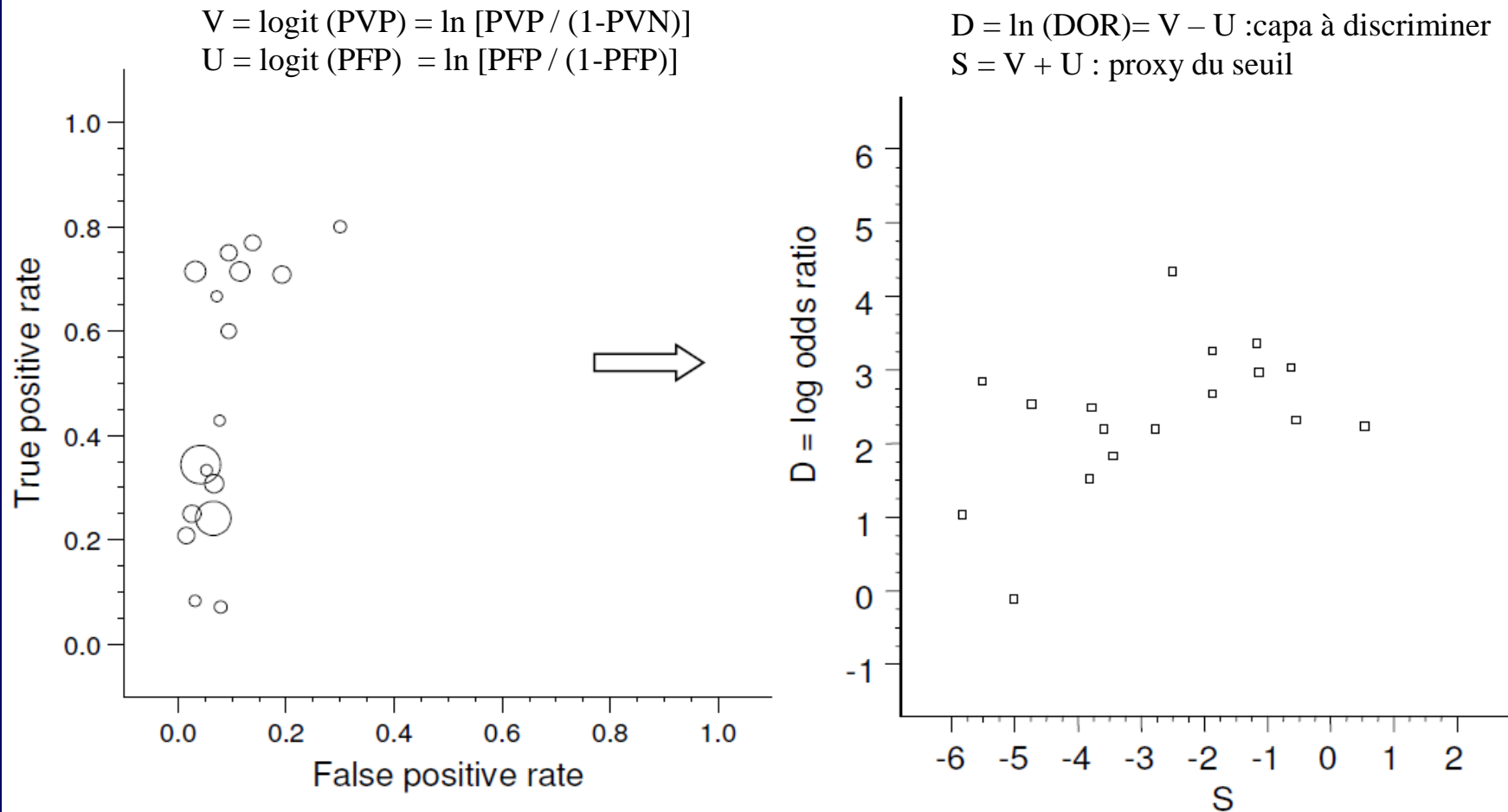
Moses Stat Med 1993

- Ajustement d'une courbe pseudo ROC sur les points représentatifs des études



Transformation des Variables

PVP^{\dagger} et PFP^{\ddagger} en leurs logits V et U

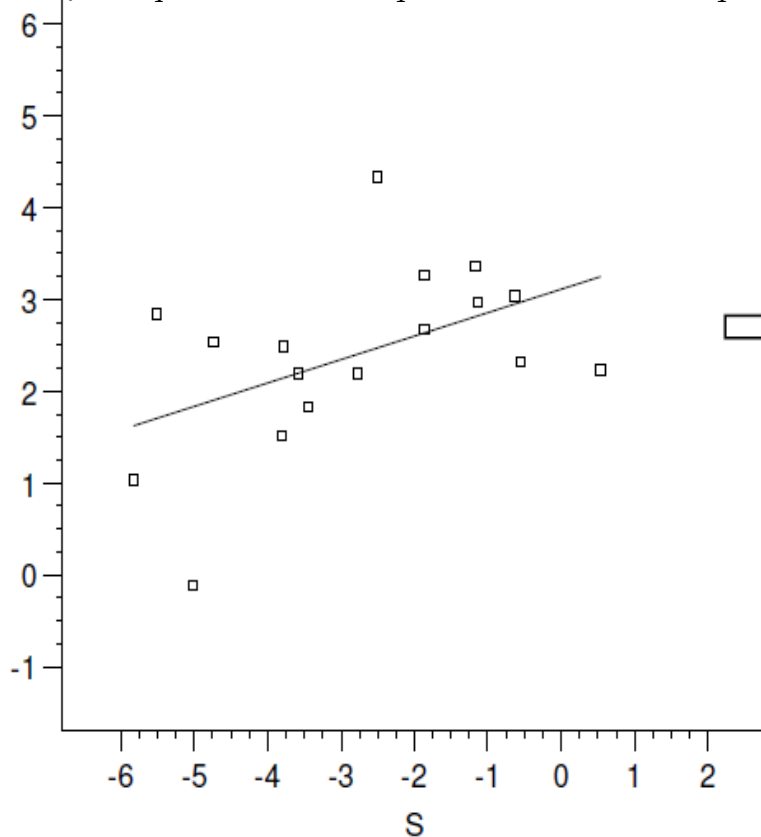


\dagger proportion des vrais positifs =Se ; \ddagger proportion des faux positifs = 1-spe

Régression Linéaire puis Prise de L'Anti log

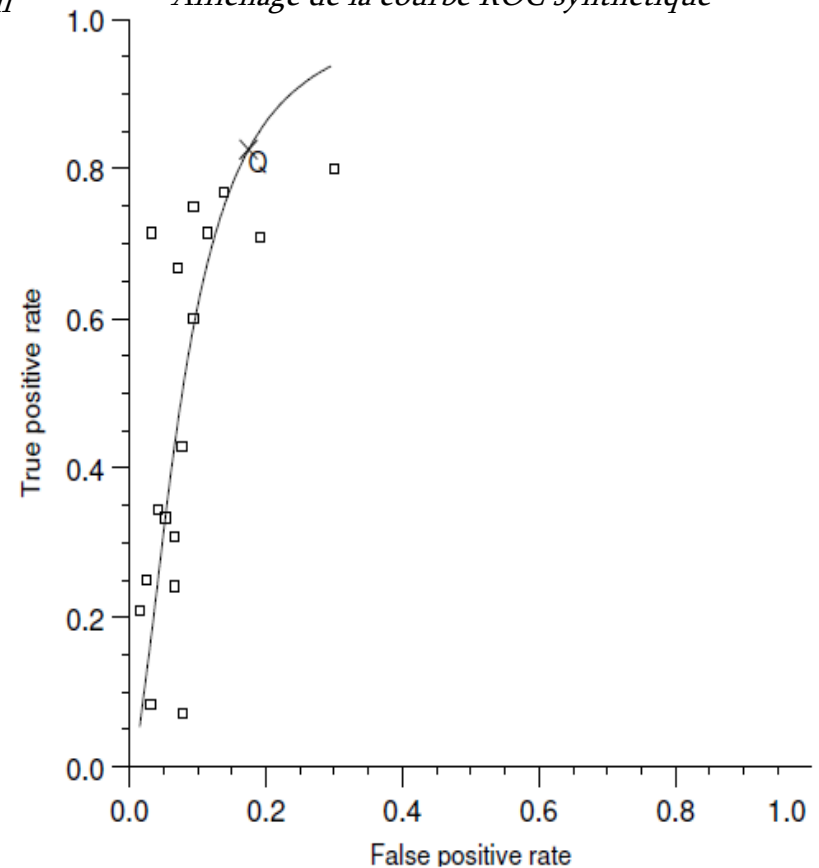
Régression linéaire sur le couple (D,S) . $D = \alpha + \beta S$

β indique de combien le pouvoir discriminant dépend du seuil



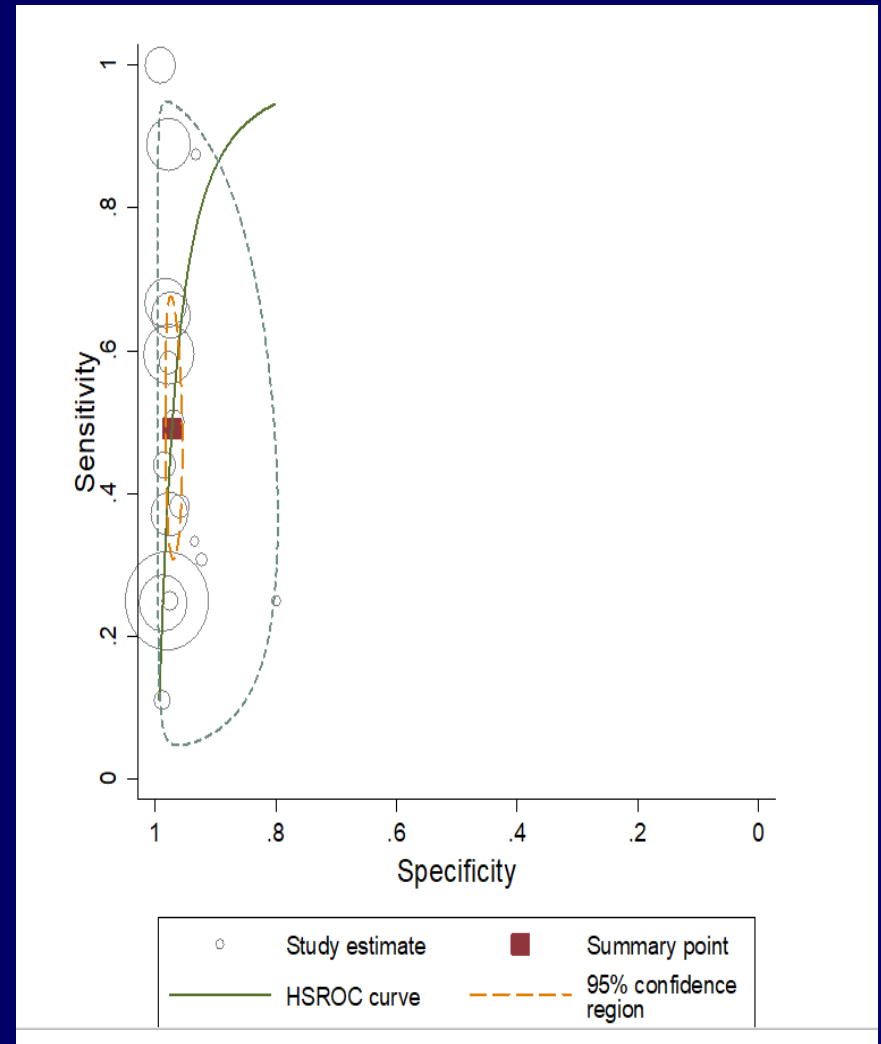
$PVP = \{1 + \exp^{-a/(1-\beta)} [(1 - PFP) / PFP]^{(1+\beta)/(1-\beta)}\}^{-1}$

Affichage de la courbe ROC synthétique



Présentation des Résultats : Point, Courbe, Ellipse

- *Les cercles ont pour coordonnées la sensibilité et la spécificité de l'Hémocult non réhydraté dans chacune des études qui en étudient les performances tout stade de cancer confondu.*
- *Le carré représente la sensibilité et la spécificité globale des études poolées.*
- *L'ellipse en traits pleins interrompus mesure en deux dimensions la surface de confiance autour du carré exprimant la sensibilité et à la spécificité globale.*
- *L'ellipse en pointillés indique les valeurs possibles de sensibilité et de spécificité qui pourraient être associées à de nouvelles études au cas par cas, compte tenu de la variance inter études observée. La surface de confiance s'étire vers le haut :*
- *l'estimation de la sensibilité globale souffre d'un manque de précision ; en revanche la plage de variation de la proportion de vrais négatifs est étroite : la spécificité du test est faible mais elle est précise.*
- *La corrélation négative entre spécificité et sensibilité est faible*

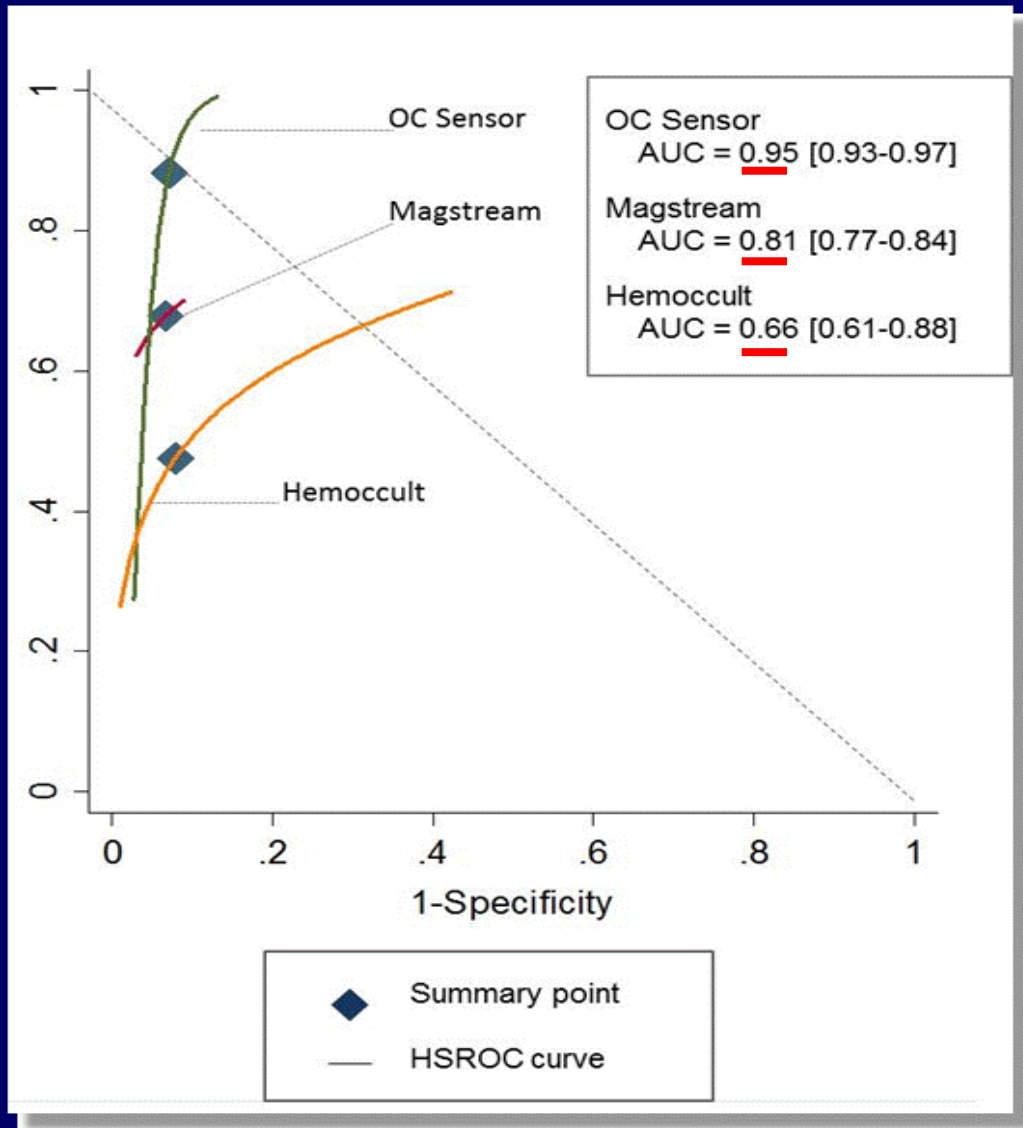


Caractéristiques des Examens Biologiques

	Se	Sp	LR+	LR-	DOR
<u>Caractéristiques nosologiques des tests adénomomes avancés</u>					
<i>Hemoccult</i>	0,142	0,946	2,612	0,908	2,87
<i>Magstream</i>	0,477	0,945	8,667	0,553	15,60
<i>OC-Sensor</i>	0,367	0,934	5,561	0,678	8,20
<u>Caractéristiques nosologiques des tests du CCR</u>					
<i>Hemoccult</i>	0,474	0,92	5,944	0,571	10,40
<i>Magstream</i>	0,668	0,933	9,929	0,357	27,90
<i>OC-Sensor</i>	0,872	0,928	12,101	0,137	88,051

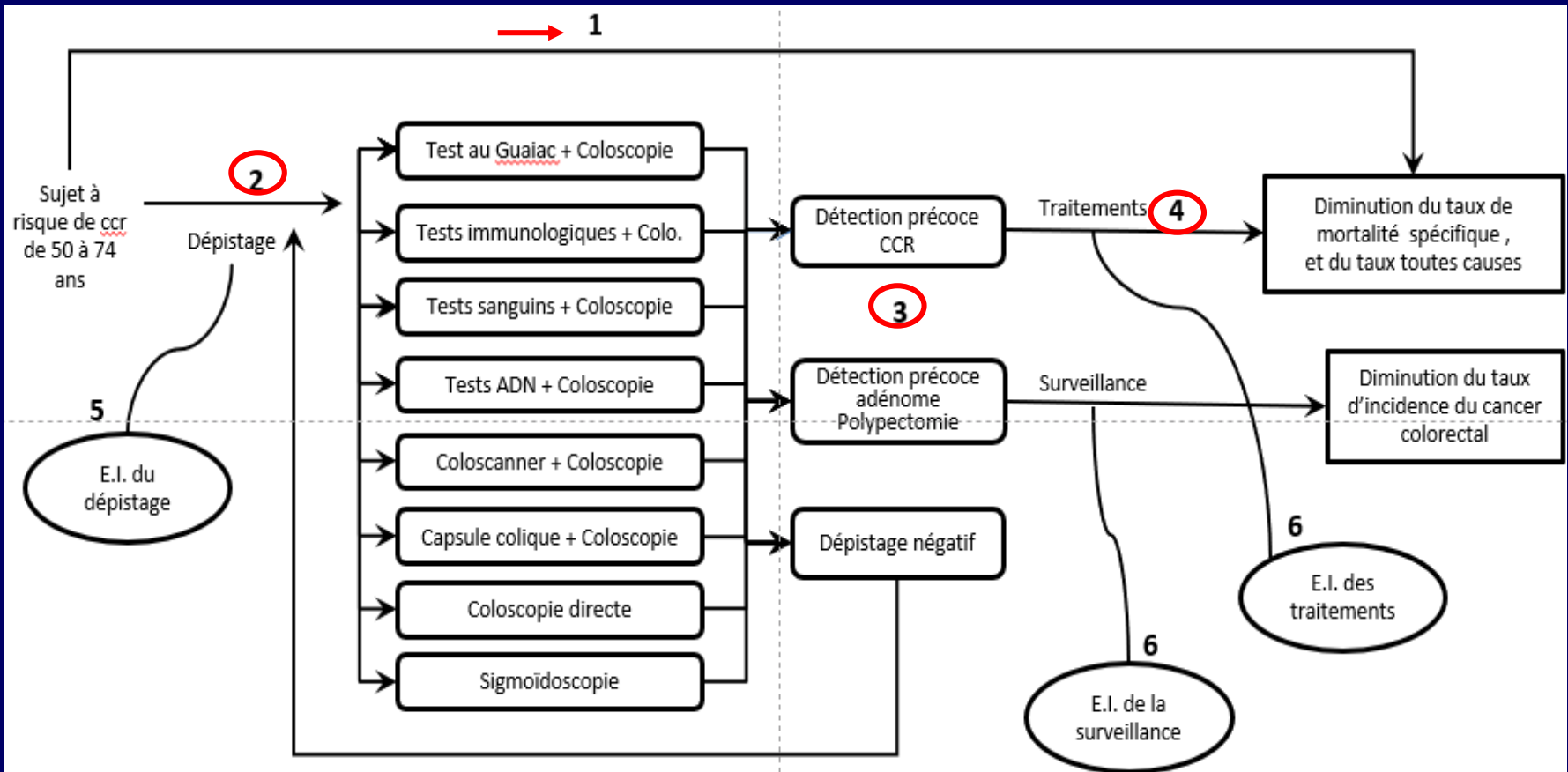
Les patients souffrant d'un cancer colorectal ont 88 fois plus de chance d'avoir un test positif au décours d'un examen avec OC Sensor que les individus sains (DOR: 88.051)

Analyse ROC Bayésienne Hiérarchique



- L'analyse de l'aire sous la courbe révèle une très bonne exactitude d'OC-Sensor, l'exactitude de Magstream est modérée et celle de l'Hemocult est moins bonne que pour les deux autres.
- Les intervalles de crédibilité des estimations ponctuelles de chacun des trois tests sont sensiblement les mêmes.

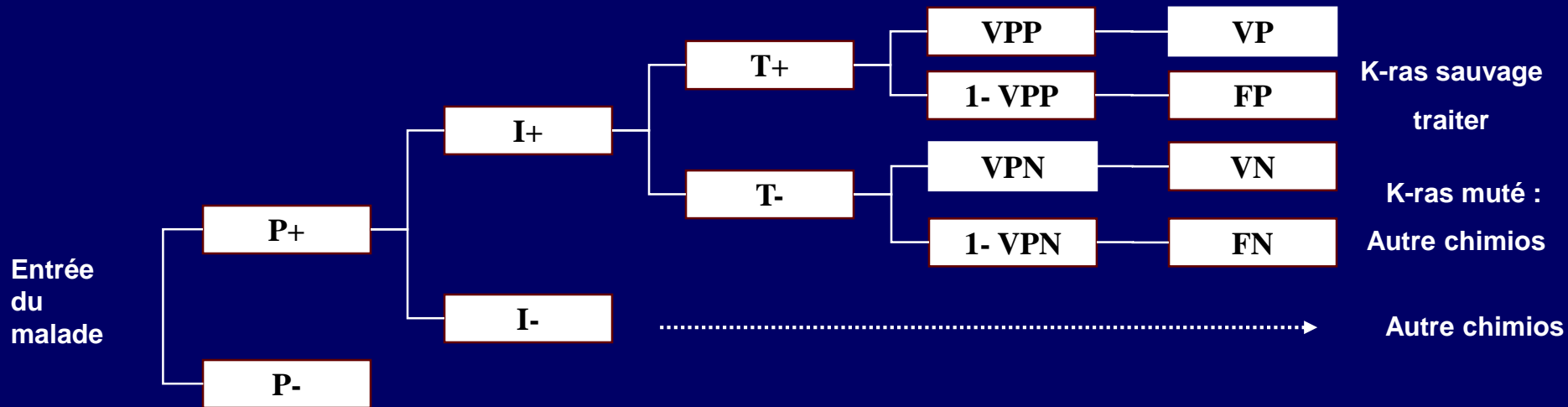
Articulation Test Diagnostique et Devenir Clinique dans une Modélisation



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 ?

Choisir de Traiter ou de ne pas Traiter en Fonction des Résultats du Test



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...

Analyse Clinique

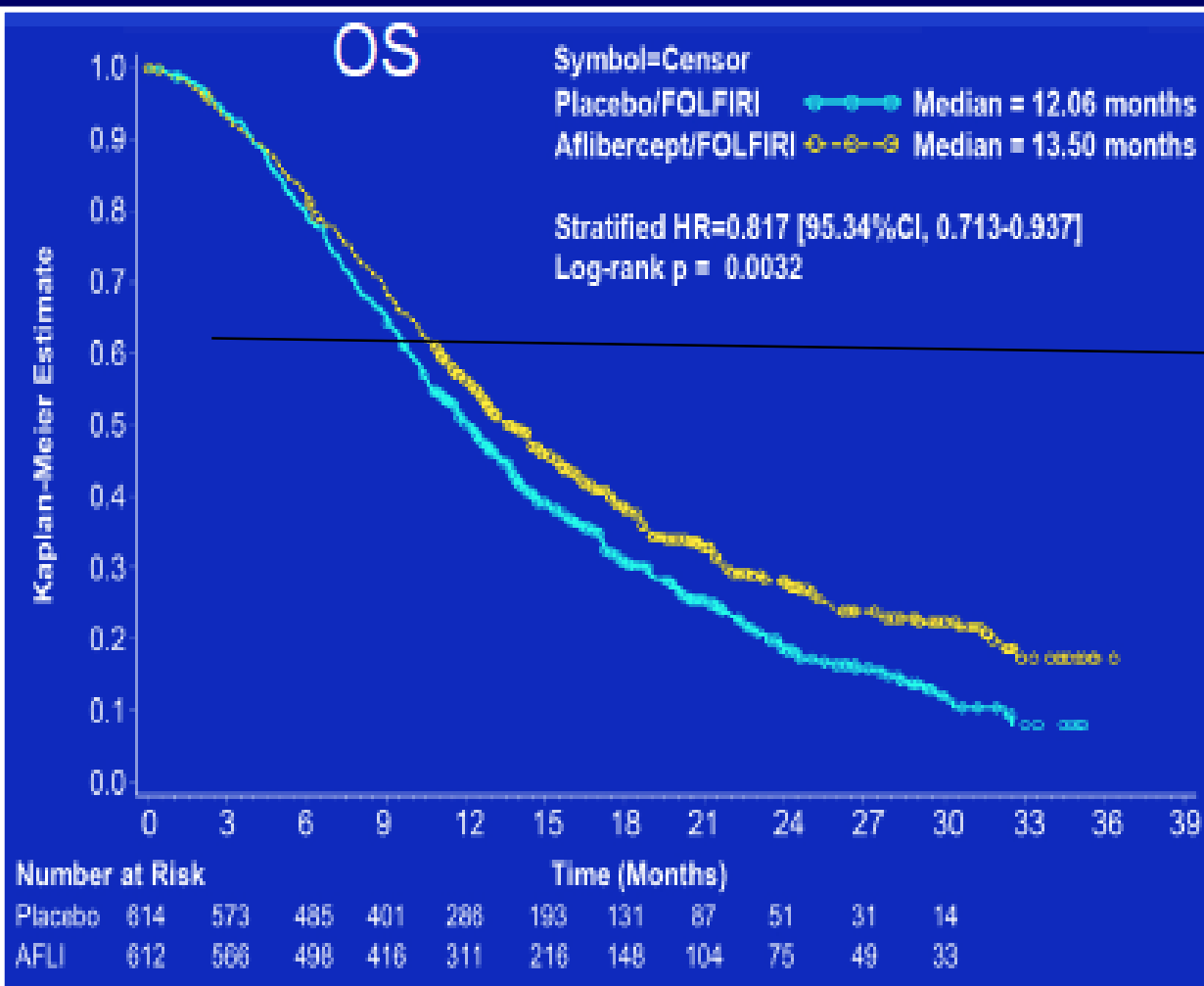
- **Sources de données :**
 - Pour le TxT évalué : ECRs pivots
 - Pour les comparateurs : MA bayésienne en réseau
- **Extrapolation des courbes de survie**
 - Familles de fonctions paramétriques
 - Validation statistique, visuelle, clinique

Les Indices d'Efficacité Thérapeutique

- Rapport de risques instantanés [HR : hasard ratio]
- Réduction du risque absolu [RRA]
- Réduction du Risque relatif [RRR]
- Rapport des côtes [OR]
- $\text{Log OR} = \text{Différences du log des rapports de côtes}$
- Nombre de sujets à traiter [NNT]

Courbe de Kaplan-Meier (KM)

Exemple du cancer colorectal

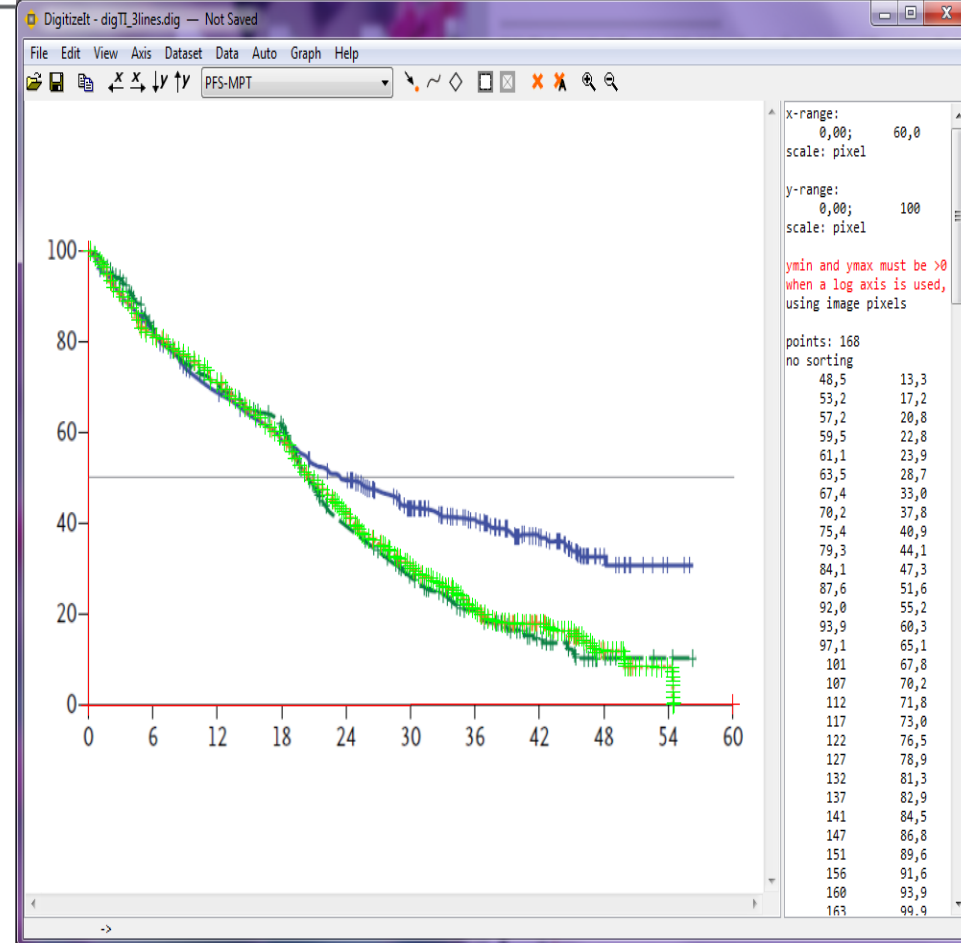
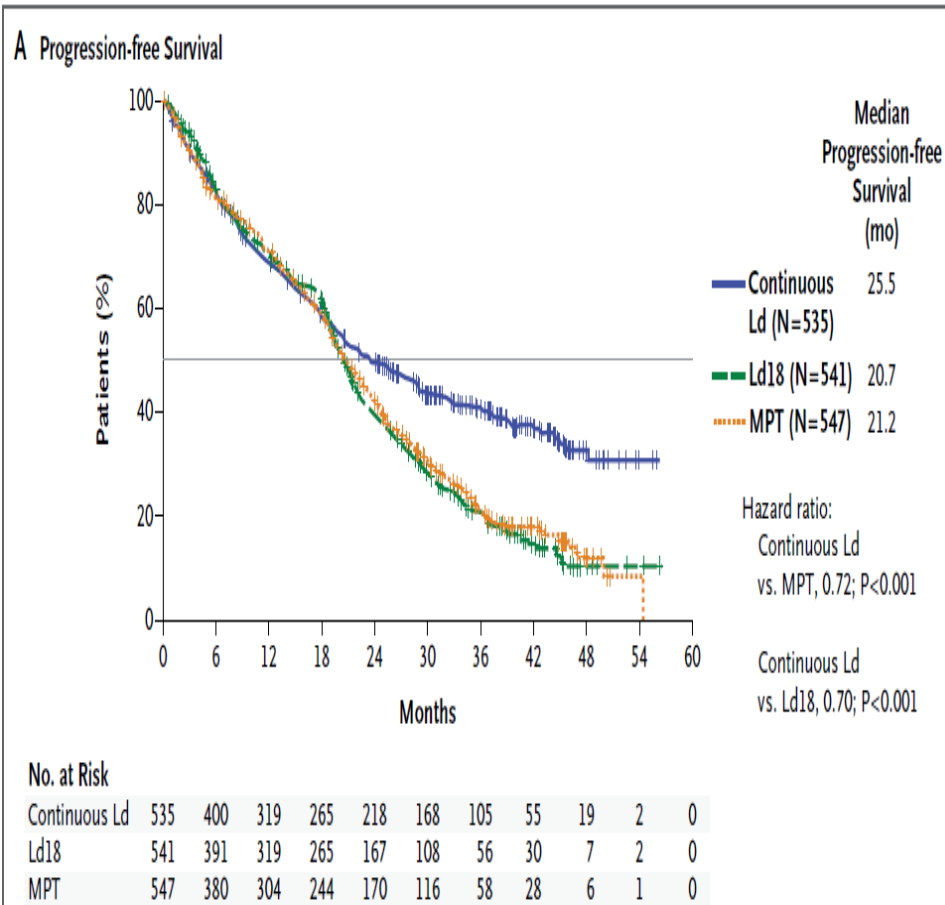


Durée Mediane SG :

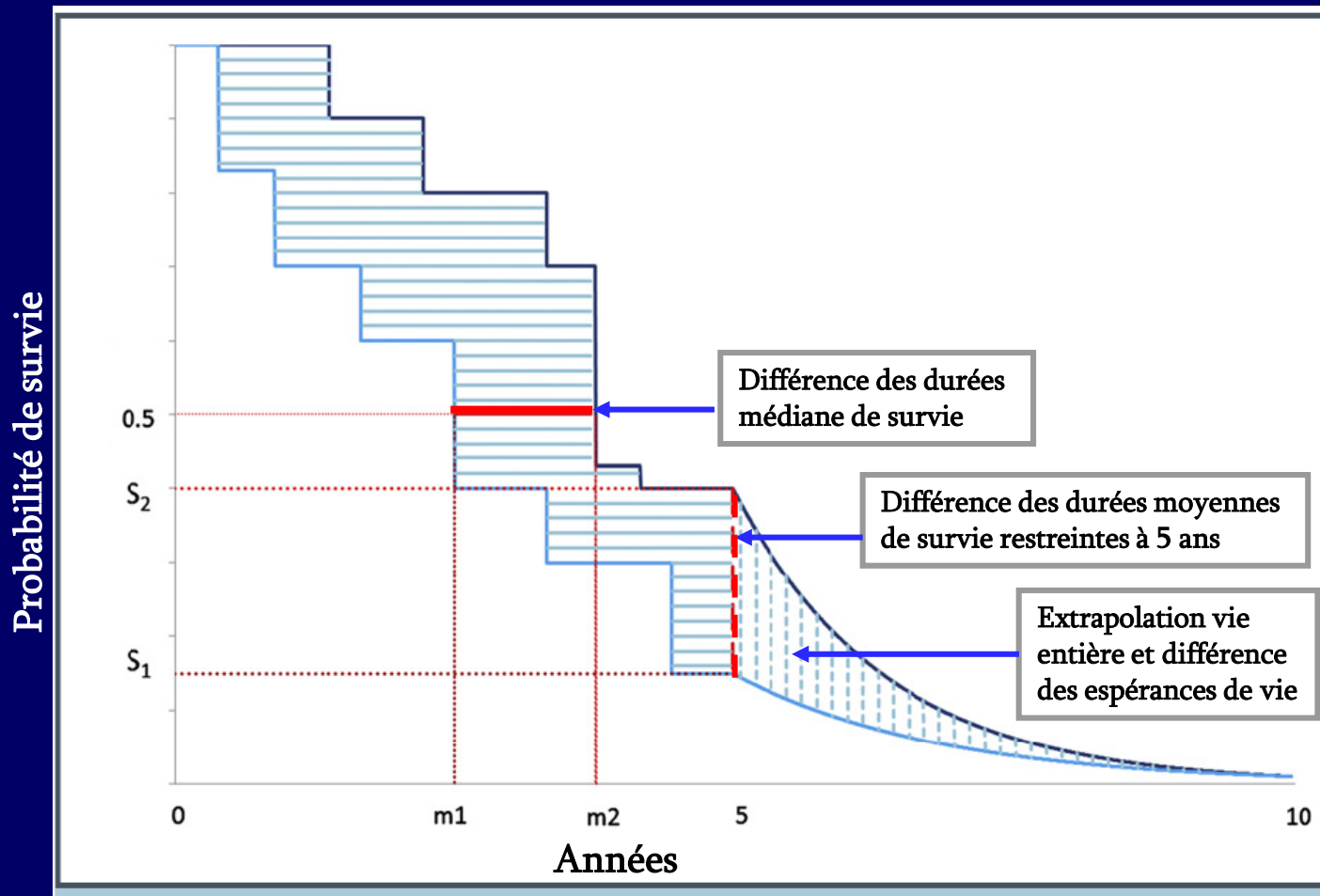
- reflète le moment où la $P(\text{survie})=50\%$ de la population suivie pendant l'étude :
- pas d'hypothèse sur la survie à long terme au delà de la période de suivi
- approche pragmatique mais ne reflète pas le bénéfice complet lié à l'administration du produit

P(survie) à la fin de suivi de l'étude: 17% dans le bras aflibercept vs 8% dans le bras placebo

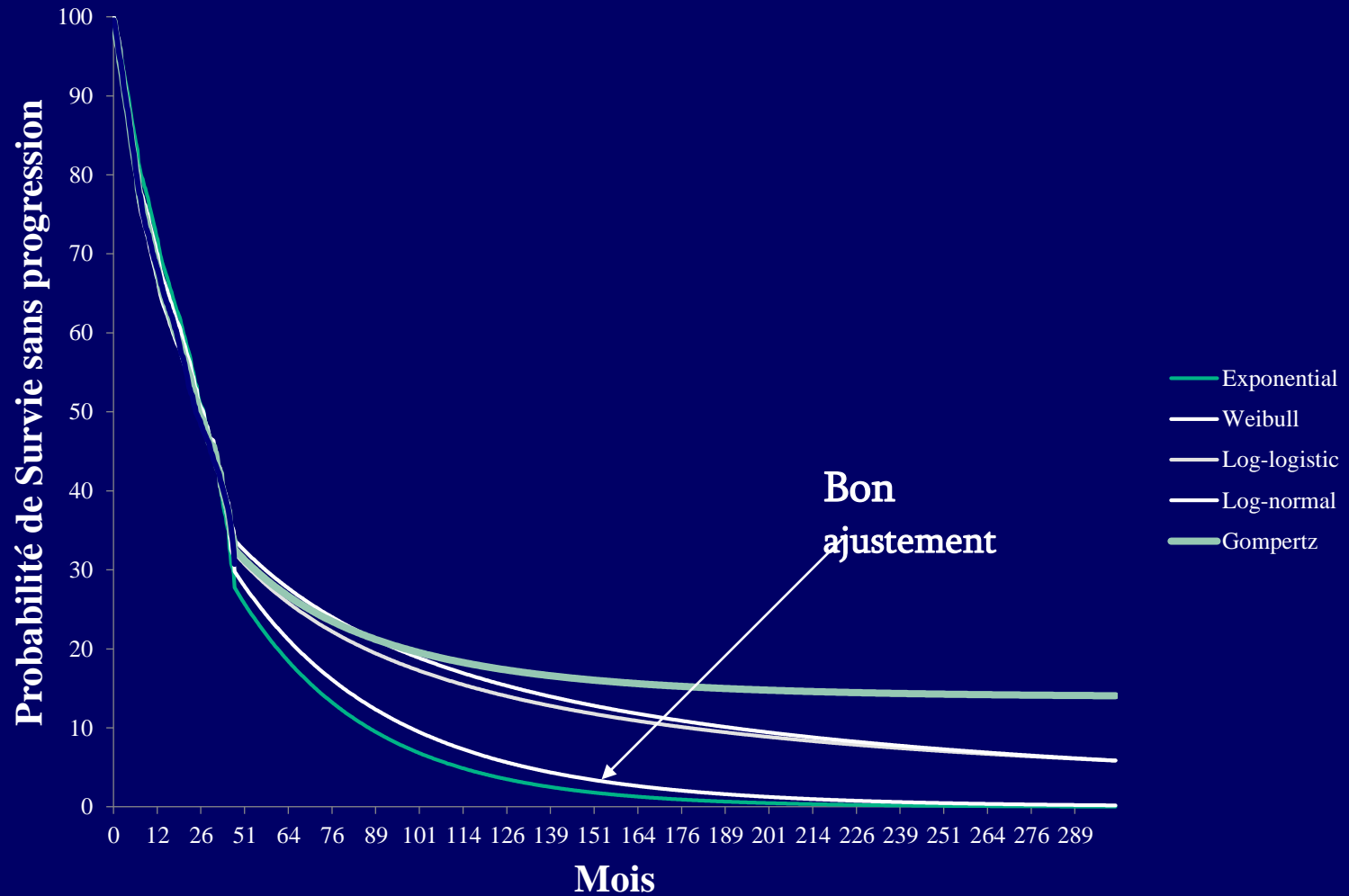
Numérisation des Courbes de Survie Sans Progression



Extrapolation Survie Globale Vie Entière et Calcul des Différences



Ajustements Paramétriques (SSP)



Présentation des Résultats Médico Economiques

- Ratio cout résultat différentiel RDCR
- Frontière d'efficiency
- Gestion de l'incertitude
- Courbe d'acceptabilité des RDCRs

« La Fin du Tout Politique »

- Eclairer la conduite de l'action avant toute décision de préemption
- La question à poser: celle du retour sur investissement des dépenses engagées
- Ex : Eviter un décès coûte 80 000€ à la SNCF, et 800€ sur la route.
 - **Réduire crédits de la sncf** de 80 000 € = un mort de plus.
 - **Redéployer vers la sécurité routière** = 100 vies humaines sauvées.
 - Gain net 99 morts évités
- La gestion centrée sur les résultats: une impérieuse nécessité

Est-ce que « Ça » Vaut le Coût?

*Le Ratio différentiel Coût-Résultat : RDCR
Le Critère de Jugement des Economistes*

$$\frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\Delta C_t + \Delta C_{ct} - \Delta C_{cm}}{\Delta E}$$

C : Coût médical total

E : Efficacité totale

C_t : Coût du traitement

C_{ct} : Coût des complications liées au traitement

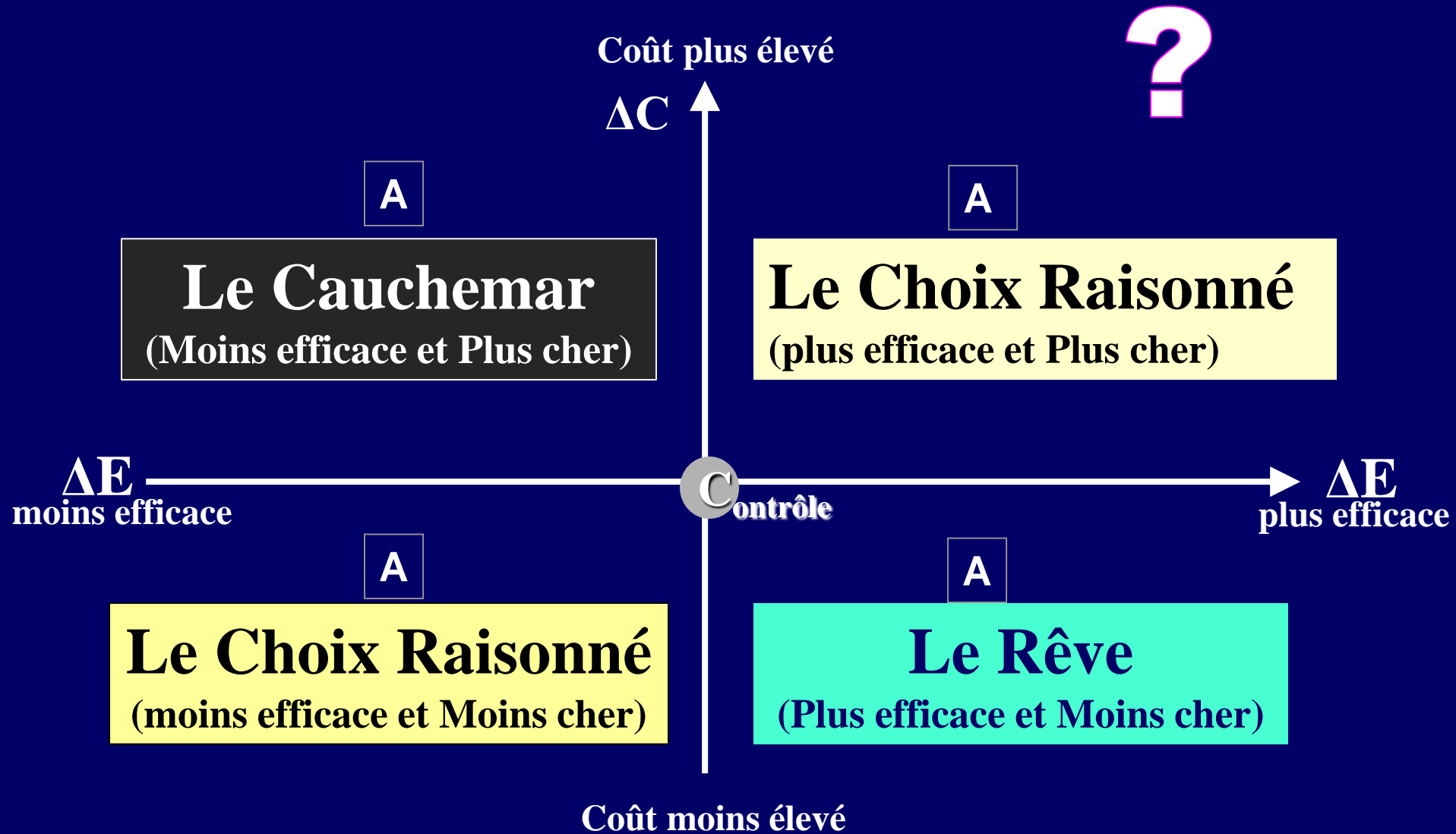
C_{cm} : Coût des complications liées à la maladie

Δ : Différence de coût, d'efficacité ou de Qaly's

Tableau de Présentation des Résultats

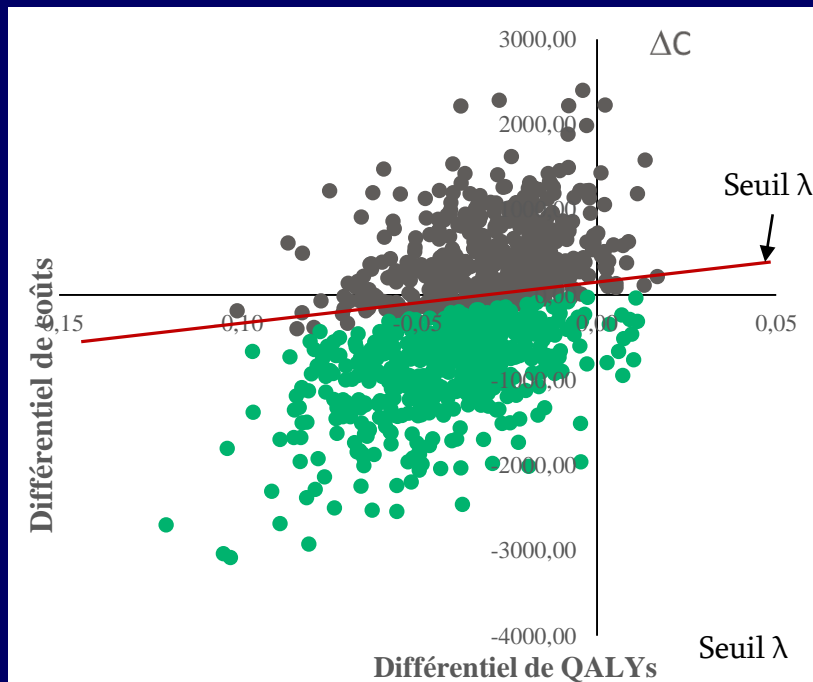
Classement	Traitement	Coût	ΔC	Résultat	ΔR	RDCR
Stratégie 1	Traitement 1	5690 €	-	0,926	-	0
Stratégie	Traitement 2	8 281 €	2 591€	1,090	0,164	15 817 €

En Avoir ou Non Pour Son Argent : Où est A?

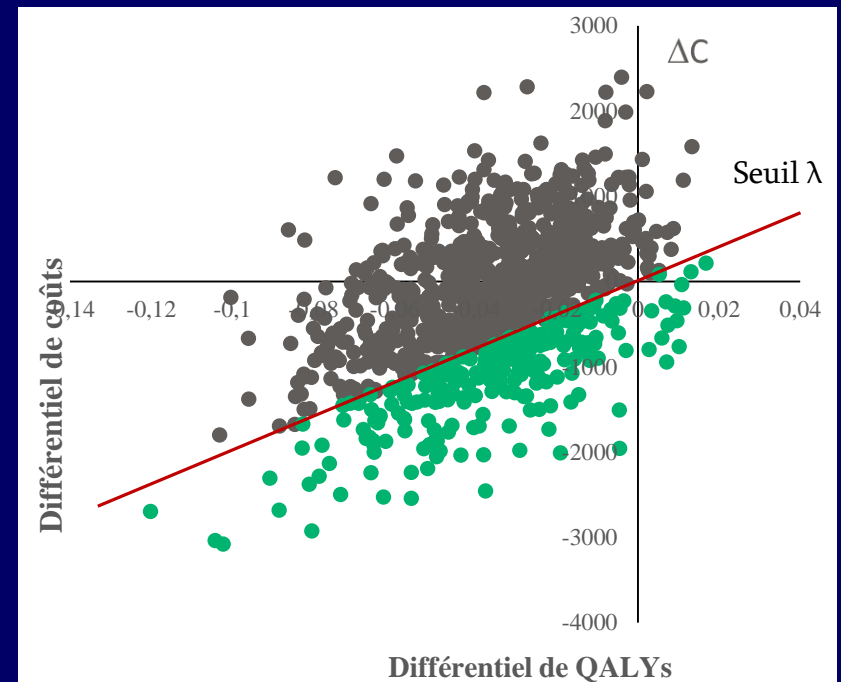


Variantes sur le Niveau λ d'Effort Financier Socialement Acceptable

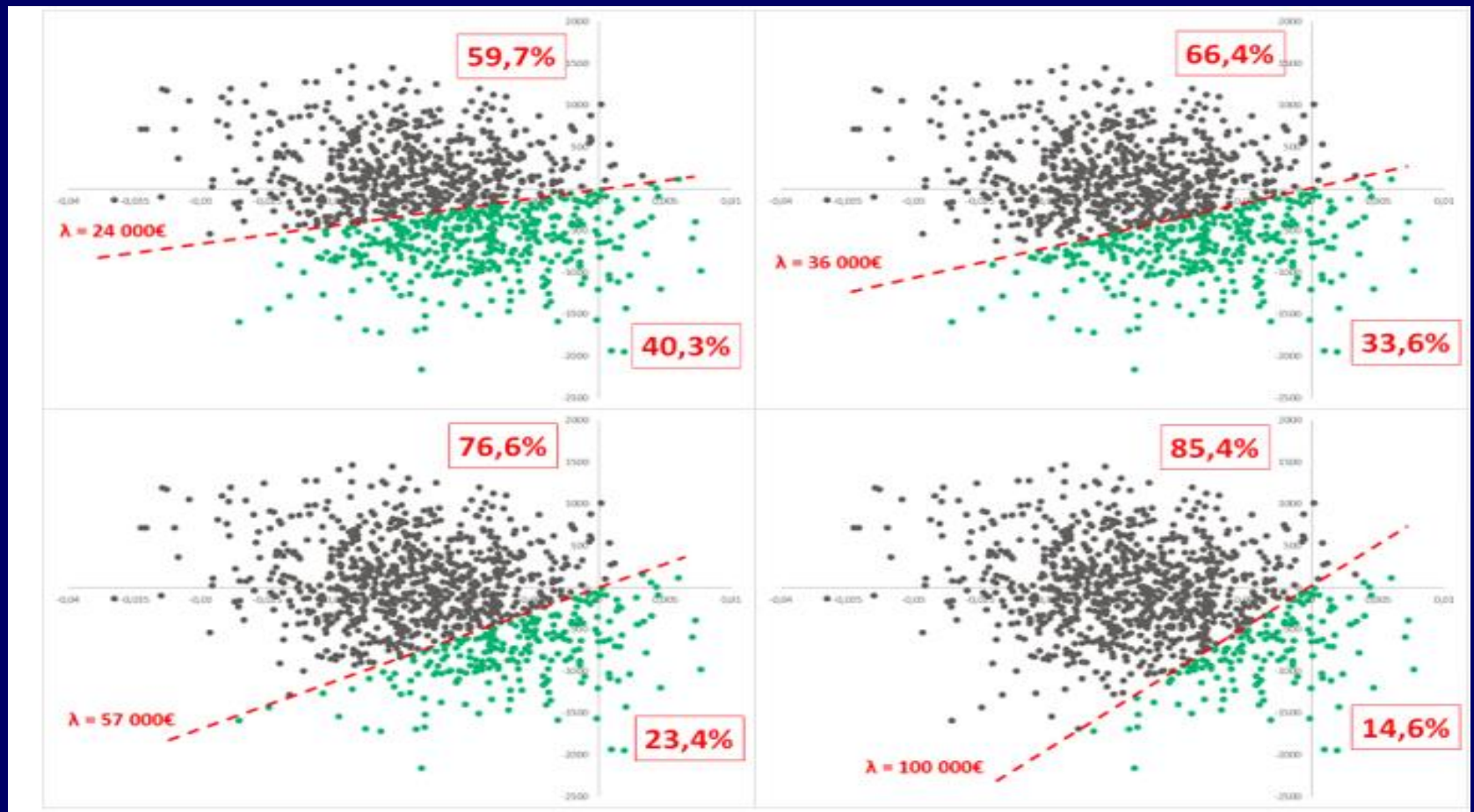
Seuil $\lambda = 5\ 000\text{€}$



Seuil $\lambda = 20\ 000\text{€}$

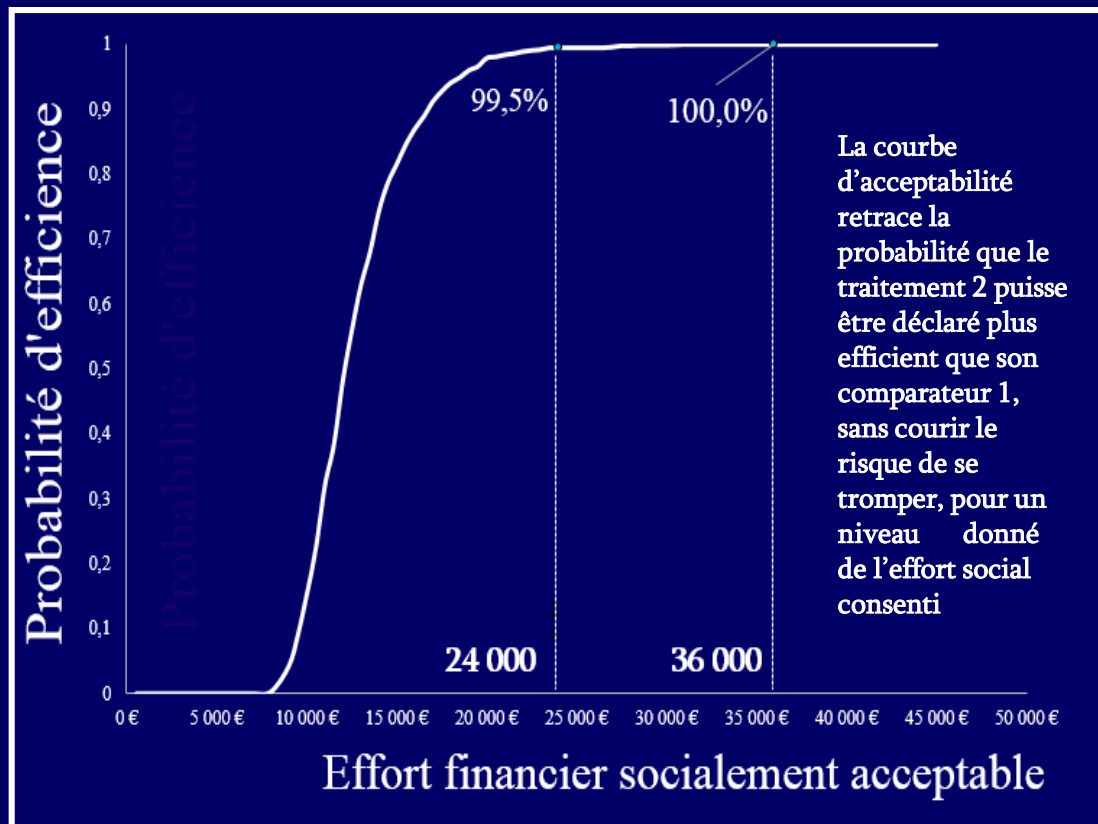


Variantes sur le Niveau (λ) d'Effort Financier Socialement Acceptable



La Courbe D'Acceptabilité : Quelle Probabilité Pour le Décideur de ne Pas se Tromper Dans Ses Choix?

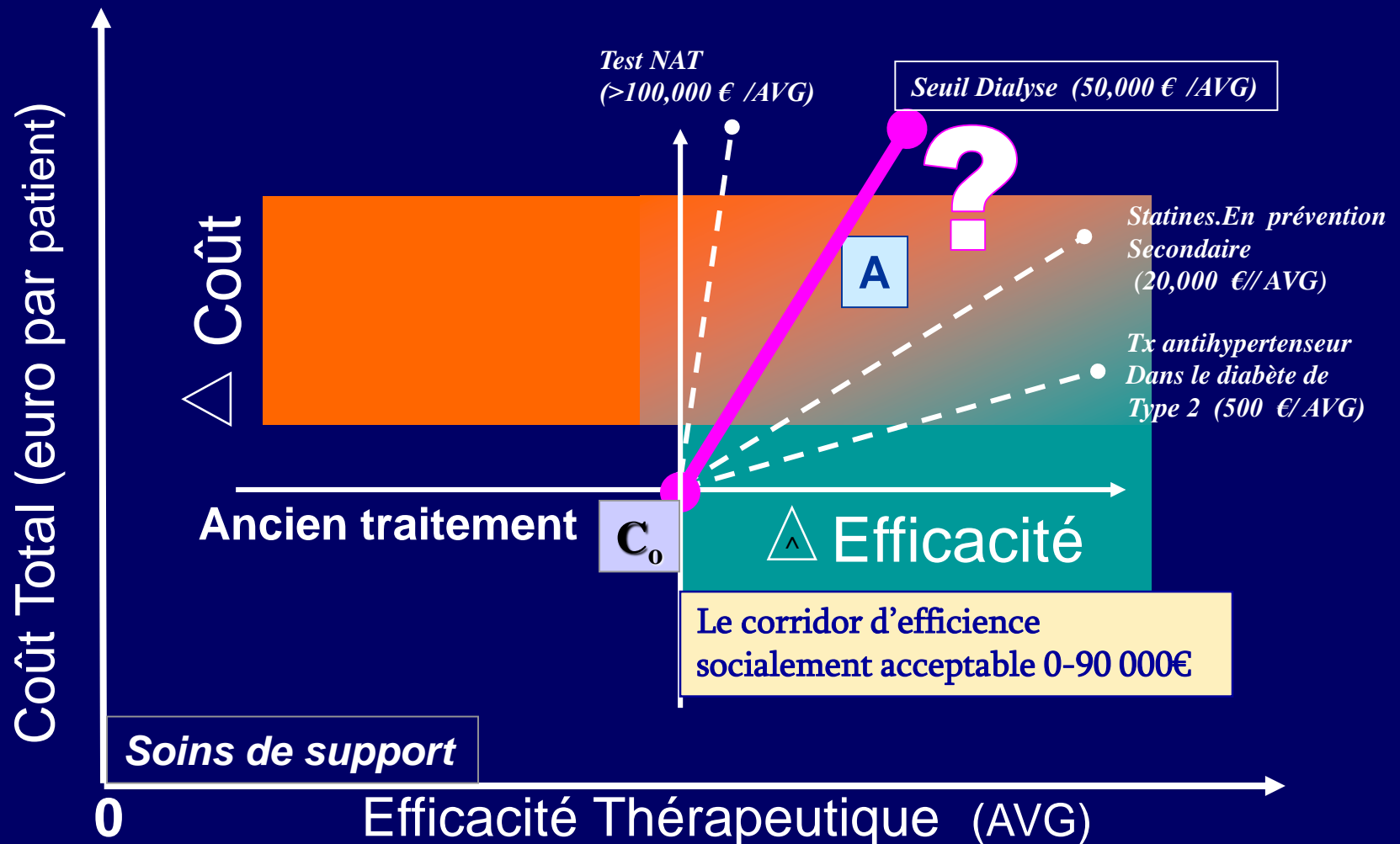
Seuil	Traitement 1	Traitement 2
1 000 €	100,00%	0,00%
2 000 €	100,00%	0,00%
3 000 €	100,00%	0,00%
...		
8 000 €	99,70%	0,30%
9 000 €	95,70%	4,30%
10 000 €	84,60%	15,40%
11 000 €	67,90%	32,10%
12 000 €	51,70%	48,30%
...		
80 000 €	0,00%	100,00%



Les Rapports Coût-Résultat Publiés




Étude	Ligne	Traitement	Δ AVG	Δ QALY's	RDCR _[avg]	RDCR _[QALY's]
Cunningham (2002)	L1	Folfiri vs 5FU/LV	0,23	-	21 995	-
Hillner (2005)	L1	Folfox vs Folfiri	0,37	0,26	61 169	85 119
Tappenden (2007)	L1	(1) BEVA + Irinotecan + 5FU vs Irinotecan + 5FU	-	-	70 977	95 222
		(2) BEVA + 5FU vs 5FU	-	-	95 222	134 300
Tappenden (2007)	L2	cetuximab + iridescant vs SOC			87 936	116 965
Mittman CO17 (2009) KRAS muté		Cetuximab+BSC vs BSC	0,12	0,08	200 000	300 000
Mittman CO17 (2009) KRAS sauva		Cetuximab+BSC vs BSC	0,28	0,18	120 000	186 000

A La Recherche d'une Valeur de Référence Transnosologique de l'Effizienz Thérapeutique



AVG = Années de vie gagnées ; QALY = Années de vie ajustées sur la Qualité

Valeurs de Références

Country	Authors	ICER threshold
<i>Explicit ICER threshold range</i>		
UK	NICE [2004]	£20 000 - £30 000 per QALY 
<i>Implicit ICER threshold values or ranges based on past allocation decisions</i>		
Australia	Henry et al. and the PBAC [2002]	AU\$69 900 per QALY
New Zealand	Pritchard et al. and PHARMAC [2005]	NZ\$20 000 per QALY
Canada	Rocchi et al. and the CDR [2007]	Range of acceptance: dominant to CAN\$80 000 per QALY Range of rejection: CAN\$31 000 to CAN\$137 000 per QALY
<i>ICER threshold values or ranges proposed by individuals or institutions</i>		
USA	Weinstein [2008]	\$50 000 per QALY 
USA	Braithwaite et al. [2006]	\$109 000 - \$297 000 per QALY
The Netherlands	The Council for Public Health and Health Care [1993]	€80 000 per QALY 
Canada	Laupacis et al. [2002]	CAN\$20 000 to CAN\$100 000 per QALY
<i>No ICER threshold values or ranges identified</i>		
Finland, Sweden, Norway, Denmark , France		

CDR: Common Drug Review; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; PHARMAC: Pharmaceutical Management Agency.

CONCLUSION



Archibald Cochrane

Exiger des moyens sur la base de données épidémiologiques ou de faits scientifiquement démontrés est indispensable mais ne suffit plus. Les conséquences médico-économiques de la décision doivent être prises en compte.

Sélection Bibliographique

- AHRQ (2017). Series on Complex Intervention; *Journal of Clinical Epidemiology* 7 reports.
- Ben Hariz S., Kabeshova A., Tsakeu E., Benamouzig R., Launois R. (2016) « Analyse coût-résultats de la rifaximine dans la prévention des récidives d'encéphalopathie hépatique en France ». *Journal de Gestion et d'Économie Médicales* 34 (2-3): 161-176.
- Davies, A, Briggs, A, Schneider, J. (2012). The ends justify the mean: outcome measures for estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Res Med.* ;3:e25-e36.
- Deverka P., & alii (2013). Evaluation of clinical validity and clinical utility of actionable molecular diagnostic tests in adult oncology. Center for Medical Technology Policy.
- Freidlin et al. (2010) Randomized clinical trial with biomarker : Design issues. *J Nat cancer institute* 102 (2) :152-160
- Gatsonis & Paliwal .(2006). Meta-Analysis of Diagnostic and Screening Test Accuracy Evaluations: Methodologic Primer, Am. J. Roentgenol; 187:271-288
- HAS (2014). Guide méthodologique « Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation »
- Harbord, R. M., Deeks, J. J., Egger, et al (2007). A unication of models for meta-analysis of diagnostic accuracystudies. *Biostatistics*.8,239-251
- Joulain F., (2013) Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic col colorectal cancer colorectal cancer; *British Journal of Cancer*.109 (7) 1735–1743
- Launois, R., et al (2012) Rapport Inca Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Prl pour la détection des cancers colorectaux
- Launois, R., et al (2014) Bivariate/HSROC Meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* Sep;26(9):978-89.
- Launois, R., et al (2018)Etude EMOCAR PRME (on file Ministère de la santé, DRCI CHU de Nantes, ReesFrance)
- Mittmann, N., (2009). Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada clinical trial *J Natl Clinical Cancer Inst*; 101 (17) :1182-1192
- 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;
- Ray.P., & alii (2011). Evaluation statistique d'un biomarqueur . *Ann. Fr. Med. Urgence* 1:355-372
- Reima, J. B., Glas, A. S., Ruties et al. (2005). Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 58, 982-90
- Rutter, C. M. Gatsonis, C. A. (2001). A hierarchical regression approach to metaanalysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Statistics in Medicine*. 20, 2865-84.
- Tappenden P., & alii (2007). Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technology Assessment*;11(12):1-128
- Trikalinos et al. Chapter 8: meta-analysis of test performance when there is a "Gold Standard." *J Gen Intern Med*.
- Weinstein, M. C., & Stason, W. B. (1977). Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. *New England Journal of Medicine*, 296(13), 716–721. NEJM 1977

