

I modelli economico-sanitari: aspetti pratici e gestione dell'incertezza

Sergio Iannazzo ⁽¹⁾



ABSTRACT

Analytic models are a powerful instrument to develop pharmacoeconomic analyses and their importance is growing as they are being increasingly used to make predictions of the consequences of a particular intervention. It is possible to group the most commonly used techniques in three families: decision trees, Markov chains and probabilistic simulation models. Only the last ones take into account a wide range of uncertainties and have the capability to make probabilistic predictions. Discrete-state, discrete-time Markov models are the most used technique, but have some limits due to their structural rigidity that can make appropriate representation of clinical reality difficult. First-order simulation of Markov models produces deterministic results and can be conveniently implemented in a matrix algebra formal framework. In order to take decision based on models prediction deterministic results are not sufficient and it is widely recognized the need to handle uncertainty in its various forms. The task could be accomplished with traditional (deterministic) and/or probabilistic sensitivity analysis. Both analyses provide complementary information on how the parameters and assumptions uncertainty spreads through the model and are recommended by ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) modelling guidelines.

Keywords: Markov models, probabilistic sensitivity analysis, uncertainty handling
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(4): 239-245

INTRODUZIONE

In termini generali un modello economico può essere definito come una struttura matematica che fornisce una rappresentazione semplificata della realtà che è oggetto dello studio e permette la relazione analitica di una serie di dati in ingresso con una serie di dati in uscita (tipicamente i risultati economici del problema in questione).

Se si applicano tecniche di modellizzazione a problematiche di tipo economico-sanitario, in ingresso avremo tipicamente dati e/o assun-

zioni esplicite su incidenza e/o prevalenza della malattia, rischi e benefici di un trattamento attivo e/o di prevenzione, utilizzo di risorse sanitarie, qualità della vita legata agli stati di salute, ecc...

I risultati del modello saranno quelli caratteristici dell'analisi farmacoeconomica a cui è finalizzato lo sviluppo del modello, ossia costi e benefici delle alternative esaminate, rapporti di costo-efficacia, costo-utilità, ecc... (Figura 1).

Questa definizione generale di modello economico come concettualizzazione logico-mate-

⁽¹⁾Centro di Ricerche
Farmacoeconomiche,
Advanced Research srl,
Torino

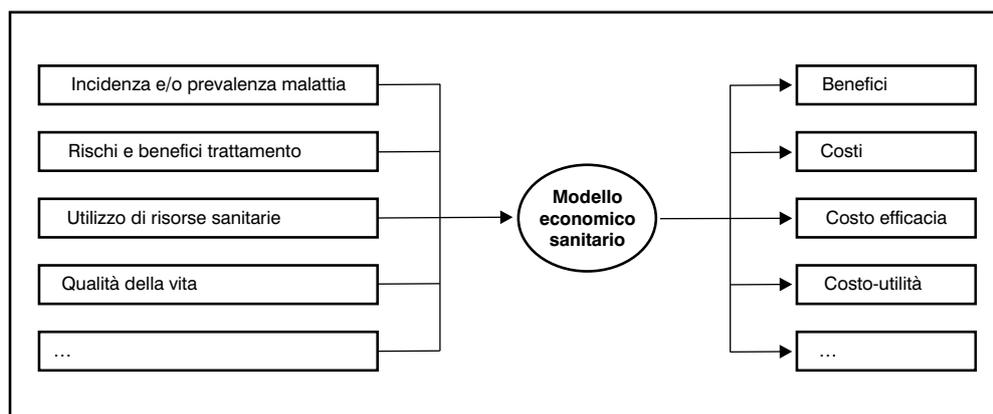


Figura 1
Schema concettuale
del modello economico
sanitario

matica di una problematica sanitaria accoglie qualsiasi tipo di tecnica, dal semplice foglio Excel alla simulazione più sofisticata. Nella pratica esistono alcune famiglie di tecniche che gli analisti economico-sanitari ben conoscono, ognuna delle quali presenta i propri vantaggi e svantaggi [1] come gli alberi decisionali, le catene di Markov e i modelli di simulazione probabilistica. Con quest'ultima categoria si intendono le tecniche che portano alla costruzione di modelli in grado di tenere in considerazione sia l'incertezza sui parametri e sulle assunzioni, sia l'eterogeneità dei soggetti che vengono simulati, sia la casualità degli eventi, e dunque sono in grado di produrre delle previsioni di tipo probabilistico.

I modelli di simulazione rappresentano oggi la frontiera dell'analisi economico-sanitaria. Tra le differenti tecniche che stanno prendendo piede in questo campo possiamo citare la *Discrete Event Simulation* (DES) [2], mutuata dal settore dell'analisi, simulazione e modellizzazione dei processi aziendali come parte del processo decisionale di business, e i modelli di Markov integrati con tecniche bayesiane.

MODELLI DI MARKOV

I modelli di Markov sono caratterizzati dalla discretizzazione del tempo (in cicli) e degli stati. Un modello è, infatti, definito da un insieme di stati che rappresentano tutte le condizioni in cui un soggetto può trovarsi nel corso della problematica che si vuole rappresentare. La definizione degli stati è l'attività base nella creazione di un modello di Markov, dato che ognuno di essi rappresenterà un dettaglio importante del problema. È chiaro che il numero di stati che possono essere identificati dipende dalla complessità della problematica e dal livello di accuratezza con cui si intende rappresentarla con il modello. È un'esperienza comune degli analisti che si cimentano con modelli di Markov il vedere aumentare velocemente il numero degli stati man mano che si procede con l'analisi del problema, fino a rendere ingestibile il modello.

Gli stati di un modello di Markov sono mutuamente esclusivi, nel senso che ogni individuo della popolazione rappresentata, in ogni istante di tempo (ciclo), si può trovare in un solo di essi.

Un esempio, estremamente semplice, di modello di Markov è dato dalla rappresentazione di una generica patologia con tre stati: malattia, salute, morte (Figura 2).

In generale ogni stato è caratterizzato da un set di probabilità di transizione, ossia dalle probabilità che un individuo in quello stato in un determinato ciclo ha di passare in uno degli altri stati al ciclo successivo. Chiaramente la somma delle probabilità di transizione in uscita da ogni stato deve essere uguale a 1. Le probabilità di transizione possono essere costanti o variare con il tempo. Nel nostro semplice esempio un paziente che si trova nello stato di salute a un dato ciclo ha, al ciclo successivo, l'8% di probabilità di trovarsi nello stato di malattia, il 5% di trovarsi nello stato di morte e l'85% di rimanere nello stato attuale.

A ogni stato sono associati uno o più guadagni, definiti come generiche quantità che sono accumulate da ogni soggetto che si trova in quello stato per un ciclo. Al termine della simulazione queste grandezze accumulate forniscono gran parte dei risultati dell'analisi. Esempi tipici di guadagni che spesso ricorrono nelle analisi di costo-efficacia e costo-utilità sono gli anni di vita vissuta, gli anni ponderati per la qualità di vita (*Quality Adjusted Life Years*, QALYs) e i costi. Ogni altro tipo di guadagno che sia rilevante per l'analisi può essere comunque definito. Nel nostro semplice esempio possiamo definire tre set di guadagni (Tabella I) e ipotizzare che la durata del ciclo sia un anno.

L'interpretazione dei guadagni assegnati è immediata. Ogni soggetto accumula un anno di vita se passa un ciclo nello stato di salute o di malattia (nessuno, ovviamente, nello stato di morte). Questi anni di vita possono essere molti-

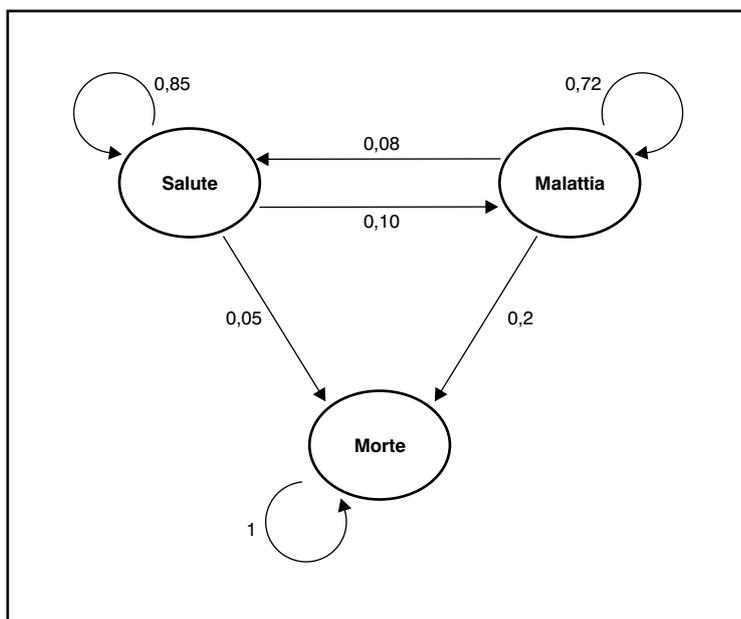


Figura 2

Esempio di semplice modello di Markov. A ogni ciclo il paziente in salute ha il 10% di probabilità di ammalarsi e il 5% di morire. Il paziente malato ha l'8% di probabilità di tornare in salute e il 20% di morire

Stato	Anni per paziente per stato	Fattori di utilità per stato	Costo per paziente per stato (euro)
Salute	1	0,98	100
Malattia	1	0,65	1.500
Morte	0	0	0

Tabella I

Guadagni associati ad ogni stato dell'esempio di modello di Markov

plicati per i fattori di utilità, per ottenere gli anni ponderati per la qualità di vita. Così il soggetto accumula rispettivamente 0,98 e 0,65 QALYs negli stati di salute e di malattia. Infine abbiamo supposto che un anno di vita nello stato di salute determini un costo di 100 euro per paziente, mentre un anno nello stato di malattia 1.500 euro per paziente (costo che presumibilmente terrà conto di un costo di terapia). Analizzando i dati a fine simulazione si avrà dunque la media degli anni di vita “accumulati” (ossia l’aspettativa di vita media), la stessa media ponderata per la qualità di vita (ossia i QALYs) e il costo medio complessivo per paziente.

Nel paragrafo precedente abbiamo distinto i modelli di simulazione probabilistica dai modelli di Markov (semplici). Un modello di Markov come quello descritto nel nostro esempio produce infatti una simulazione di tipo deterministico, i cui risultati sono valori numerici senza alcuna indicazione dell’incertezza ad essi associata. Una simulazione di questo tipo è talvolta anche detta *cohort simulation*, perché è come se tutta la popolazione simulata si muovesse contemporaneamente attraverso il modello, oppure anche simulazione di primo ordine.

Calcolo del modello

Il valore puramente deterministico della simulazione di primo ordine di un modello di Markov è anche intuibile dal tipo di calcolo necessario. Benché, infatti, sia possibile sviluppare il calcolo della simulazione in maniera iterativa, calcolando la distribuzione della popolazione sui vari stati e l’accumulo dei guadagni ad ogni ciclo a partire dai valori del ciclo precedente (questo procedimento può essere realizzato in maniera semplice su un foglio di calcolo Excel), tutti i risultati di un modello sono ottenibili istantaneamente se si utilizzano alcune formule espresse nel formalismo dell’algebra matriciale. Le formule seguenti sono valide nel caso in cui le probabilità di transizione sono costanti nel tempo. Se esse variano ad ogni ciclo il formalismo matriciale è sempre possibile, ma si complica al punto da non essere più conveniente.

Il primo passo consiste nel definire la matrice delle probabilità di transizione, detta anche traccia del modello di Markov, che sarà una matrice quadrata di dimensione $N \times N$, dove N è il numero degli stati, formata dagli elementi t_{ij} .

$$T = \begin{bmatrix} t_{11} & t_{12} & \dots & t_{1N} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ t_{N1} & t_{N2} & \dots & t_{NN} \end{bmatrix} \quad (1)$$

Ogni elemento t_{ij} rappresenta la probabilità di transizione dallo stato i -esimo allo stato j -esimo.

Nel nostro esempio, se gli stati sono ordinati in salute, malattia, morte, la matrice di transizione sarà la seguente matrice 3×3 .

$$T = \begin{bmatrix} 0,85 & 0,10 & 0,05 \\ 0,08 & 0,72 & 0,20 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (2)$$

$P^{(0)}$ è il vettore della popolazione iniziale in cui riportiamo la distribuzione iniziale della popolazione sugli stati.

$$P^{(0)} = [p_1^{(0)} \quad p_2^{(0)} \quad \dots \quad p_N^{(0)}] \quad (3)$$

È facile verificare che il vettore di popolazione dopo il primo ciclo è dato dalla (4):

$$P^{(1)} = P^{(0)} \cdot T \quad (4)$$

dove con l’operazione di moltiplicazione si intende il prodotto righe per colonne.

L’equazione precedente è facilmente generalizzabile per ottenere il vettore di popolazione dopo il k -esimo ciclo

$$P^{(k)} = P^{(0)} \cdot T^k \quad (5)$$

dove T^k rappresenta la matrice T elevata alla k -esima potenza (con la regola della potenza di matrici, dell’algebra lineare).

Nel nostro esempio supponiamo che la popolazione sia inizialmente distribuita secondo il vettore $P^{(0)}$.

$$P^{(0)} = [100 \quad 0 \quad 0] \quad (6)$$

Ciò equivale a stabilire che inizialmente la popolazione consta di 100 individui sani, nessun malato e nessun morto.

Supponiamo di voler calcolare la popolazione dopo 10 cicli. Possiamo utilizzare un calcolo iterativo sviluppato con una semplice tabella in Excel (Tabella II).

In alternativa possiamo utilizzare direttamente l’equazione (5) e ottenere lo stesso risultato.

$$T^k = \begin{bmatrix} 0,267504 & 0,141276 & 0,59122 \\ 0,113021 & 0,083846 & 0,803134 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \\ P^{(k)} = [26,75041 \quad 14,12756 \quad 59,12203] \quad (7)$$

Dovrebbe essere evidente la praticità della notazione matriciale, che, una volta impostato

Ciclo	Salute	Malattia	Morte
0	100	0	0
1	85	10	5
2	73,05	15,7	11,25
3	63,3485	18,609	18,0425
4	55,33495	19,73333	24,93173
5	48,61337	19,74149	31,64514
6	42,90068	19,07521	38,02411
7	37,9916	18,02422	43,98418
8	33,7348	16,7766	49,48861
9	30,0167	15,45263	54,53067
10	26,75041	14,12756	59,12203

Tabella II
Calcolo del modello di Markov con il metodo iterativo

il calcolo, permette di arrivare direttamente alla soluzione desiderata. Una nota sul calcolo matriciale: Excel, nonostante abbia l'aspetto del programma ideale per svolgere questo tipo di calcoli, dispone in realtà di una libreria molto limitata di funzioni pensate per questo scopo. A questa mancanza si può sopperire con un gran numero di add-in di terze parti, tra cui è da segnalare il pacchetto freeware Matrix.xla, ben documentato, totalmente aperto e gratuito, scaricabile all'indirizzo <http://digilander.libero.it/foxes/index.htm>.

Per il calcolo dei guadagni si consideri il vettore G di generici guadagni specifici degli N stati.

	Costi (euro)
c(1)	10.000
c(2)	8.500
c(3)	7.305
c(4)	6.335
c(5)	5.533
c(6)	4.861
c(7)	4.290
c(8)	3.799
c(9)	3.373
c(10)	3.002
c.tot	56.999

Tabella III
Calcolo dei costi al ciclo e costo totale

$$G = \begin{bmatrix} g_1 \\ g_2 \\ \dots \\ g_N \end{bmatrix} \tag{8}$$

Il guadagno $c^{(1)}$ che viene accumulato da tutta la popolazione nel primo ciclo è dato dalla (9).

$$c^{(1)} = G \cdot P^{(0)} \tag{9}$$

Generalizzando la (9) si ha il guadagno accumulato nel corso del k -esimo ciclo.

$$c^{(k)} = G \cdot P^{(k-1)} = G \cdot P^{(0)} \cdot T^{k-1} \tag{10}$$

Il guadagno accumulato complessivamente nei k cicli sarà dato dalla somma dei guadagni dei singoli cicli.

$$c.tot = \sum_{i=1}^k c^{(i)} \tag{11}$$

Applichiamo le equazioni (8)-(11) al nostro esempio per calcolare il costo complessivo. Il vettore G è dato dalla (12):

$$G = \begin{bmatrix} 100 \\ 1.500 \\ 0 \end{bmatrix} \tag{12}$$

Applicando la (10) e la (11) si calcolano i costi accumulati ad ogni ciclo e il costo totale (Tabella III).

Limiti dei modelli di Markov

I modelli di Markov rappresentano la tecnica probabilmente più utilizzata per studi basati su modelli in campo di economia sanitaria, tuttavia questa tecnica presenta alcune rigidità che possono rendere difficile un'appropriate rappresentazione della realtà clinica. La prima rigidità che emerge è insita nella natura stessa degli stati. In un modello di Markov ogni aspetto importante della malattia che si descrive deve essere "condensato" in uno stato discreto. Fatalmente questo porta all'esplosione del numero degli stati ogni volta che si desidera rappresentare una qualche situazione con una certa accuratezza. Inoltre ogni soggetto della coorte può trovarsi in un solo stato. Questo significa che se si devono considerare anche solo due condizioni che possono sovrapporsi (ad esempio classi di Body



Mass Index (BMI) per classificare i pazienti in normopeso, sovrappeso e obeso e presenza/assenza di diabete) si è costretti a definire come stato ogni possibile combinazione, incrementando ulteriormente il numero degli stati.

Infine i modelli di Markov sono senza memoria, ossia la probabilità che un soggetto si sposti da uno stato a un altro non dipende dal percorso seguito in precedenza. Questa assunzione è fortemente limitante nella descrizione di percorsi clinici, dove naturalmente accade che il verificarsi di un evento rende più o meno probabili eventi successivi.

Gli analisti che lavorano con i modelli di Markov hanno dovuto scontrarsi con queste limitazioni e hanno elaborato strategie differenti per cercare di aggirarle, come la creazione di sottomodelli e di cicli annidati uno dentro l'altro o la definizione di variabili di stato che modificano dinamicamente i percorsi del modello.

GESTIONE DELL'INCERTEZZA E ANALISI DI SENSIBILITÀ

I modelli analitici decisionali costituiscono ormai un insostituibile mezzo nello sviluppo delle analisi farmacoeconomiche, ma richiedono la raccolta e integrazione di una gran quantità di dati relativi a parametri di efficacia dei trattamenti, a utilità legate agli stati di salute, a consumi di risorse sanitarie, ecc... Tutti questi dati sono ricavati da varie fonti con diversi livelli di affidabilità e sono, inevitabilmente, affetti da differenti livelli di incertezza. La necessità

di attuare strategie per gestire l'incertezza all'interno dei modelli è dunque universalmente riconosciuta.

Gli approcci per la gestione dell'incertezza nello sviluppo di modelli economico-sanitari sono materia di una larga bibliografia. In particolare Briggs e Gray [3] hanno enfatizzato la differenza tra analisi di sensibilità deterministiche e analisi probabilistiche (*Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA). I due tipi di analisi forniscono indicazioni sull'incertezza dei risultati di un modello e, infatti, sono entrambi raccomandati secondo quanto previsto nelle linee guida ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [4].

Le analisi di sensibilità tradizionali o deterministiche consistono semplicemente nel far variare uno o più parametri contemporaneamente (analisi a una via, a 2 vie, ecc...) all'interno del loro intervallo di confidenza e verificare gli effetti sui risultati del modello. I limiti di questa analisi risiedono nel metodo stesso, dato che far variare più di tre parametri contemporaneamente richiede uno sforzo di calcolo (e di presentazione dei risultati) non indifferente. Tipicamente ci si limita a condurre l'analisi a una via su tutti i parametri di interesse, ossia li si fa variare uno per volta, e si mostra l'effetto sui risultati ad esempio con un diagramma a tornado (Figura 3).

La tecnica usata per la conduzione della PSA consiste nel rappresentare l'incertezza sui parametri mediante la scelta di una distribuzione probabilistica teorica per ognuno di essi

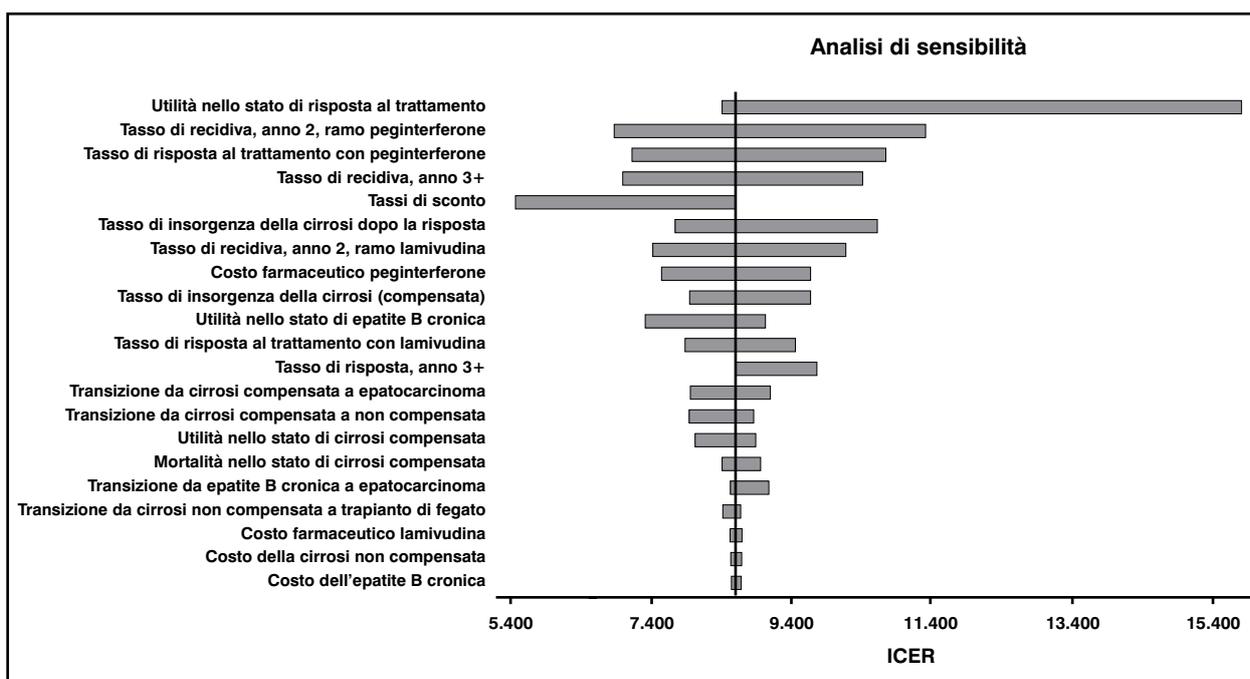


Figura 3

Esempio di diagramma a tornado per rappresentare l'analisi di sensibilità ad una via sui principali parametri di un modello di Markov per l'analisi di costo-utilità dell'utilizzo peginterferone alfa-2a nella terapia dell'epatite cronica B. Si può notare come il valore atteso del modello (simulazione di primo ordine) di 8.603 euro/QALY possa arrivare anche fino a circa 15.400 euro/QALY in funzione della variazione del parametro a cui si è dimostrato più sensibile (l'utilità nello stato di salute di risposta alla terapia) [5]

e lasciare che questa si propaghi attraverso il modello mediante una simulazione di tipo Monte Carlo [6].

Come esempio pratico consideriamo il modello di Markov semplice già visto nei paragrafi precedenti. Supponiamo che la probabilità di

passare dallo stato di salute a quello di malattia sia stata derivata da un dato pubblicato in letteratura dove avevamo il valore medio con indicazione della deviazione standard = $0,10 \pm 0,03$.

Per effettuare la PSA si deve tenere in considerazione anche la deviazione standard (in altri casi si avrà l'IC 95%) e scegliere una forma di distribuzione per il parametro. In generale le distribuzioni Beta sono adatte a rappresentare probabilità, o, in generale, parametri i cui valori sono sempre compresi tra 0 e 1. Dalle formule della distribuzione Beta emerge che per avere media = $0,10$ e ds = $0,03$ la distribuzione deve avere $\alpha = 9,9$ e $\beta = 89,1$. La PSA viene fatta calcolando un numero elevato di volte il modello di Markov, ogni volta delle quali la nostra probabilità di transizione sarà differente perché estratta dalla distribuzione Beta. Il tutto, ovviamente, deve essere fatto assegnando una distribuzione ad ognuno dei parametri del modello (e non ad uno solo come abbiamo esemplificato per semplicità). Questo calcolo del modello di Markov viene indicato come *Monte Carlo simulation* o simulazione di secondo ordine (per distinguerla dalla simulazione di primo ordine, deterministica).

Una critica che viene di norma fatta a metodi probabilistici come la PSA è la definizione di una distribuzione per ogni parametro che appare essere una scelta arbitraria dell'analista. In realtà la scelta è quasi sempre limitata in un numero ristretto di opzioni. Ad esempio abbiamo già visto che nel caso di dati che rappresentano probabilità o utilità legate a stati di salute si ricorre alla distribuzione Beta. Per i costi in genere si fa uso della distribuzione Lognormale o della distribuzione Gamma, che sono asimmetriche e maggiori di zero. In pratica le distribuzioni di cui si fa uso nelle analisi probabilistiche sono le stesse che formano la base dei metodi standard per la stima degli intervalli di confidenza e che possono essere trovate in qualsiasi testo di statistica medica.

La presentazione dei risultati della PSA è relativamente standardizzata e si basa su due rappresentazioni grafiche: lo scatterplot sul piano della costo-efficacia (piano CE) e la curva di accettabilità della costo-efficacia (*Cost Efficacy Acceptability Curve*, CEAC) [7].

Il piano CE è un semplice piano cartesiano dove si ha il costo incrementale sull'asse delle ordinate e l'efficacia (o utilità) incrementale sull'asse delle ascisse. Come abbiamo visto la PSA consiste nel calcolo ripetitivo del modello, ogni volta con valori di parametri leggermente diversi. Sul piano CE i risultati formano una nuvola di punti. Più la nuvola è compatta intorno al valore atteso del modello (elaborato con la simulazione deterministica) meno il modello è variabile e più detto risultato è affidabile (Figura 4).

La curva di accettabilità fornisce un'utile rappresentazione grafica che consente un'im-

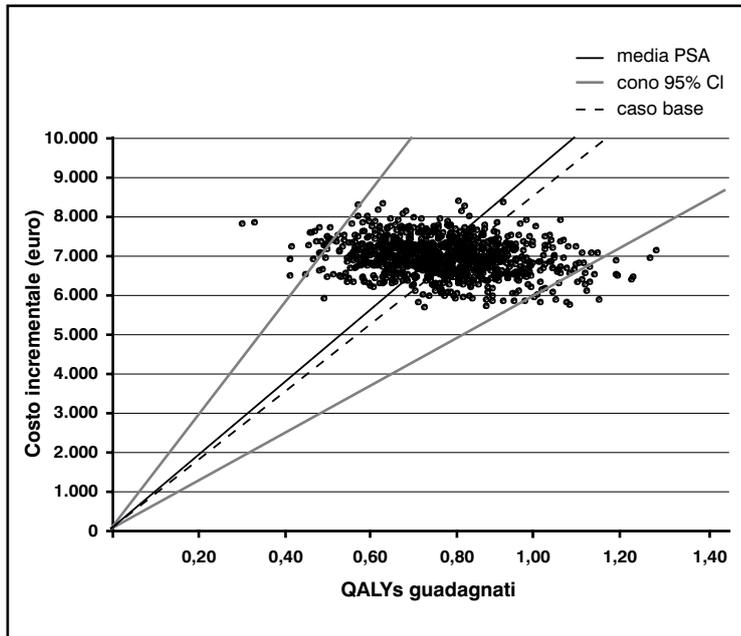


Figura 4
Esempio di scatterplot sul piano CE, risultato della PSA di un modello di Markov per l'analisi di costo-utilità dell'utilizzo peginterferone alfa-2a nella terapia dell'epatite cronica B. La nuvola di punti è relativamente compatta intorno al valore atteso di costo-utilità del modello (8.603 euro/QALY) rappresentato con la linea tratteggiata. Con le linee grigie è delimitato il cono di confidenza al 95%, ossia il cono che racchiude il 95% dei punti della PSA. Si noti che il valore medio dei risultati della PSA (linea continua) non coincide necessariamente (anzi, come in questo caso, molto spesso) con il valore atteso, calcolato con la simulazione deterministica del modello [5]

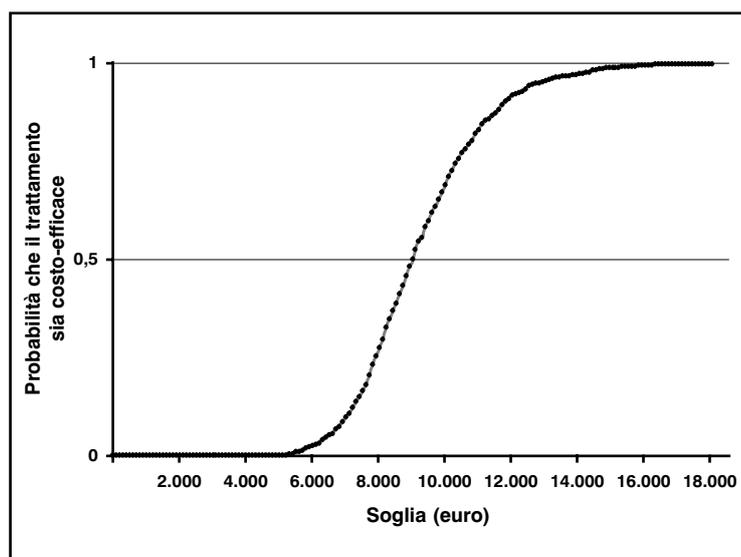


Figura 5
Esempio di CEAC, risultato della PSA di un modello di Markov per l'analisi di costo-utilità dell'utilizzo peginterferone alfa-2a nella terapia dell'epatite cronica B. Se la soglia di massima disponibilità a pagare è fissata a 12.000 euro/QALY, la costo-utilità del peginterferone rispetto alla lamivudina sarà inferiore a questo valore con la probabilità del 92% [5]

mediata interpretazione dei risultati della PSA. Una dettagliata descrizione della curva e della sua interpretazione è disponibile in letteratura [7-9]. In breve la curva riporta, in funzione della soglia di costo, interpretabile come la massima disponibilità a pagare per il beneficio unitario (*Willingness To Pay*, WTP), la percentuale dei punti della PSA che danno una costo-efficacia inferiore alla stessa WTP. Data quindi una disponibilità massima a pagare del decisore, la corrispondente percentuale che si legge sulla CEAC rappresenta la probabilità che il trattamento in questione sia effettivamente costo-efficace rispetto al competitor secondo quanto modellizzato. L'inverso di questa probabilità (uno meno la probabilità) rappresenta l'incertezza che caratterizza la decisione di adottare o meno il trattamento.

In Figura 5 è riportato un esempio tratto da un recente studio presentato al 5° Convegno Nazionale AIES di Farmacoeconomia [5]. La CEAC ci indica la probabilità che il peginterferone (il trattamento investigato nello studio) sia realmente costo-efficace rispetto alla lamivudina (il competitor) nel trattamento dell'epatite B, data l'incertezza che caratterizza i parametri del modello, in funzione della soglia di costo massimo che si giudica accettabile pagare per il guadagno di utilità unitario. Ad esempio se la soglia è fissata a 12.000 euro/QALY, la costo-utilità del peginterferone rispetto alla lamivudina sarà inferiore a questo valore con la probabilità del 92%. In altri termini se il decisore è disposto a pagare fino a 12.000 euro per un QALY guadagnato, la scelta di adottare il peginterferone rispetto alla lamivudina ha circa il 92% di probabilità di essere corretta.

BIBLIOGRAFIA

1. Eandi M, Pradelli L, Zaniolo O. *Farmacoeconomia, principi di base*. Torino: SEEd, 2006
2. Caro JJ. *Pharmacoeconomic Analyses Using Discrete Event Simulation*. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 323-32
3. Briggs AH, Gray AM. *Methods in health care service research – handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions*. *Br Med J* 1999; 319: 635-8
4. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johanneson M, McCabe C, Luce BR. *Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR task force on good research practices-modeling studies*. *Value in Health* 2003; 6: 9-17
5. Iannazzo S. *Valutazione di costo-efficacia e costo-utilità dell'utilizzo di peginterferone alfa-2a nella terapia dell'epatite cronica B*. AIES - 5° Convegno Nazionale di Farmacoeconomia "La ricerca economica al servizio della salute", Milano 13 - 14 giugno 2006 Università Bocconi
6. Doubilet P, Begg CB, Weinstein MC, Braun P, McNeil BJ. *Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation – a practical approach*. *Med Decis Making* 1985; 5: 157-77
7. Briggs AH. *Handling uncertainty in economic evaluations and presenting the results*. In: Drummond M, McGuire A, eds. *Economic Evaluation in Health Care*. Oxford University Press, 2001: 172-214
8. Fenwick EJ, O'Brien B, Briggs A. *Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions*. *Health Econ* 2004; 13: 405-15
9. Fenwick L, Claxton K, Schulpher M. *Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves*. *Health Econ* 2002; 10: 779-89