



La presentazione dei risultati nelle valutazioni economiche di tipo stocastico

Presenting results of stochastic economic evaluations

Eva Pagano,¹ Luciano Silvestri,² Mario Braga,³ Dario Gregori⁴

¹ Unità di epidemiologia dei tumori e CPO Piemonte, Università di Torino

² Unità di anestesia e terapia intensiva, Ospedale di Gorizia

³ Croce rossa italiana, Roma

⁴ Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino

Corrispondenza: Eva Pagano, Servizio di epidemiologia dei tumori, via Santena 7, 10126 Torino; tel. 011-6336855; e-mail: eva.pagano@cpo.it

Introduzione

L'interesse per la valutazione economica dei programmi sanitari si è accresciuto nel tempo in seguito agli allarmismi derivanti dall'aumento della spesa assistenziale. Ne è un esempio eminente l'istituzione, nell'ambito del National Health Service inglese, del National Institute for Clinical Excellence, orientato proprio alla valutazione della efficacia e della costo-efficacia (CE) dei trattamenti da garantire alla popolazione inglese. Conseguentemente, la produzione di studi miranti alla valutazione della costo-efficacia delle prestazioni sanitarie ha subito un forte incremento, determinando anche l'affinamento delle metodologie di analisi.

I dati di efficacia, la cui robustezza è prerequisito per la validità della valutazione economica, sono generalmente ottenuti dagli studi clinici controllati, presi singolarmente o come sintesi attraverso l'uso di metanalisi. Sulla base di tali dati, la valutazione economica può essere realizzata applicando modelli deterministici costruiti attraverso assunzioni logiche e utilizzando i dati di costo derivanti da fonti secondarie retrospettive di dati. Alternativamente, si sta ampiamente diffondendo l'approccio di tipo stocastico, a partire dai dati di costo relativi ai pazienti seguiti nell'ambito di sperimentazioni cliniche, che offrono la disponibilità di dati individuali di efficacia e di costo per singolo paziente.

In entrambi i casi in letteratura i risultati sono per lo più presentati sotto forma di valori puntuali, in cui il problema dell'incertezza delle stime è affrontato attraverso l'utilizzo di analisi di sensibilità, cioè di tecniche che valutano la robustezza delle stime rispetto a una serie di valori alternativi attribuiti ai parametri utilizzati nel modello. Tuttavia, il crescente utilizzo di valutazioni economiche di tipo stocastico, condotte nell'ambito di studi clinici, ha evidenziato l'esigenza di adeguare i metodi di trattamento statistico dei dati di costo a quelli utilizzati per i dati clinici, ricorrendo alla stima dell'errore inferenziale attraverso la costruzione degli intervalli di confidenza e il test dell'ipotesi.¹

Pertanto, nel corso degli anni Novanta molteplici studi hanno affrontato il problema della valutazione dell'incertezza nella stima dei dati di sintesi degli studi di costo-efficacia di tipo stocastico, proponendo soluzioni alternative e dando vita a un acceso dibattito metodologico.²⁻⁴ I principali sforzi di ricerca

hanno interessato la stima del Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) e del relativo intervallo di confidenza, con metodi parametrici e non parametrici, e il metodo del Beneficio Sanitario Netto, attraverso l'utilizzo di approcci frequentisti e bayesiani.

A fronte di tale sviluppo degli approcci teorici non sembra tuttavia registrabile un contestuale incremento delle applicazioni empiriche, che appaiono ancora ostacolate da oggettive difficoltà e limitazioni metodologiche, quali per esempio la scarsa implementazione delle procedure di valutazione stocastica di CE nel software statistico di maggior diffusione. In questo lavoro si intende presentare brevemente le principali metodologie ad approccio parametrico relative alla stima dell'intervallo di confidenza dell'ICER, introducendo i metodi grafici del piano di costo-efficacia e dell'ellisse di probabilità, l'intervallo di Bonferroni, il metodo della serie di Taylor e il metodo di Fiebler. La sintesi descrittiva dei metodi è accompagnata da una loro applicazione sui dati relativi ad un *trial* clinico, con l'intento di mettere in luce alcune delle difficoltà operative che emergono nel passaggio dal piano teorico a quello operativo.

Il rapporto incrementale di costo-efficacia

L'analisi costo-efficacia è una valutazione comparativa dei costi e dell'efficacia di un trattamento o di una prestazione sanitaria rispetto ad una o più sue alternative, in genere di una prestazione terapeutica sperimentale (T) verso il suo controllo (C).⁵ Conoscendo i costi (C) e l'efficacia (E) delle due alternative, ovvero avendo:

C_T = costo del trattamento sperimentale

C_C = costo del trattamento di controllo

E_T = efficacia del trattamento sperimentale

E_C = efficacia del trattamento di controllo, l'analisi comparativa può risolversi in una delle seguenti situazioni:

1) $C_T - C_C < 0$ e $E_T - E_C > 0$: la terapia sperimentale è meno costosa e più efficace, quindi preferibile (situazione di dominanza del trattamento) rispetto a quella di controllo;

2) $C_T - C_C > 0$ e $E_T - E_C < 0$: la terapia sperimentale è più costosa e meno efficace, quindi da rifiutare rispetto al trattamento di controllo (situazione di dominanza del controllo);

3) $C_T - C_C > 0$ e $E_T - E_C > 0$: la terapia sperimentale è più costosa ma anche più efficace; l'assenza di dominanza di una delle due

alternative evidenzia un *trade-off* e rende necessaria la valutazione del rapporto incrementale;

4) $C_T - C_C < 0$ e $E_T - E_C < 0$: la terapia sperimentale è meno costosa ma anche meno efficace; l'assenza di dominanza di una delle due alternative evidenzia un *trade-off* e rende necessaria la valutazione del rapporto incrementale.

In caso di non dominanza di una delle due alternative, la decisione circa il trattamento da preferire deve essere effettuata al margine, in relazione ai costi e ai benefici incrementali. A tale fine deve essere analizzato il Rapporto Incrementale di Costo Efficacia (ICER), cioè il rapporto tra la differenza nei costi e la differenza nell'efficacia delle due alternative. La misura R dell'ICER è infatti un rapporto che definisce i costi incrementali che devono essere sostenuti per una unità di efficacia addizionale conseguente al trattamento sperimentale:

$$R = \frac{C_T - C_C}{E_T - E_C} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Il trattamento è da considerarsi costo-efficace se il valore dell'ICER stimato è inferiore a quello di un valore soglia fissato come massimo riferimento accettabile (R_{\max}) in base a considerazioni di «disponibilità a pagare» a livello di decisore politico o di società.

Graficamente i quattro possibili scenari descritti trovano un'utile rappresentazione attraverso il piano cartesiano, in cui l'origine corrisponde alla situazione di equivalenza tra terapia sperimentale e controllo.⁶ Qualunque altro punto del piano individua una differenza nei costi e/o nell'efficacia tra i due trattamenti. In figura 1 è riprodotto il piano di costo-efficacia e il relativo significato di ciascuno dei suoi quadranti; la retta passante nel quadrante I e III corrisponde al valore massimo accettabile dell'ICER (R_{\max}), rispetto a cui confrontare i valori stimati di R. La porzione di piano sottostante a tale retta individua i valori di R per i quali l'alternativa in analisi è costo-efficace (regione di accettabilità), mentre per i valori che cadono al di sopra della retta R_{\max} l'alternativa in analisi non è da considerarsi costo-efficace.

Nell'approccio di CE stocastico, l'ICER è stimato mediante il rapporto di differenze tra medie campionarie, ovvero tra i costi medi (\bar{C}) e gli effetti medi (\bar{E}) delle due alternative. Usualmente, si assume che le variabili casuali C ed E siano distribuite normalmente, con media μ e varianza σ^2 . Si assume, ripilando, che:

$$\Delta \bar{C} \sim N(\mu_{\Delta C}, \sigma_{\Delta C}^2)$$

$$\Delta \bar{E} \sim N(\mu_{\Delta E}, \sigma_{\Delta E}^2)$$

$$\mu_{\Delta C} = \mu_{CT} - \mu_{CC}$$

$$\mu_{\Delta E} = \mu_{ET} - \mu_{EC}$$

$$\sigma_{\Delta C}^2 = \sigma_{CT}^2 + \sigma_{CC}^2$$

$$\sigma_{\Delta E}^2 = \sigma_{ET}^2 + \sigma_{EC}^2$$

La derivazione della distribuzione di probabilità dell'ICER a partire da queste assunzioni non è banale dal punto di vista analitico, tanto che generalmente viene approssimata con la distribuzione normale, o eventualmente, con la distribuzione di Cauchy. Quest'ultima però presenta il limite di essere derivata sotto ipotesi di indipendenza tra il numeratore e il denominatore dell'ICER, per il quale anzi ha senso ipotizzare una correlazione diversa da zero.^{7,8}

Inoltre, a causa della diffusa tendenza a realizzare *trial* clinici orientati a cogliere differenze minime tra i trattamenti, la distribuzione dell'ICER può assumere spesso valori estremi tendenti a infinito, come conseguenza di un denominatore prossimo a 0.

Dal punto di vista concettuale l'ICER, quando svincolato da una sua rappresentazione grafica sul piano di costo-efficacia, presenta alcune ambiguità interpretative.⁹ In particolare, una stessa stima di R può corrispondere a un valore costo-efficace se posto nel quadrante I, ove è preferibile un basso valore dell'ICER nell'area di accettabilità al di sotto di R_{\max} , e un valore non indicativo di costo-efficacia se posto nel quadrante III al di sopra di R_{\max} , ove al contrario è preferibile un valore dell'ICER elevato.

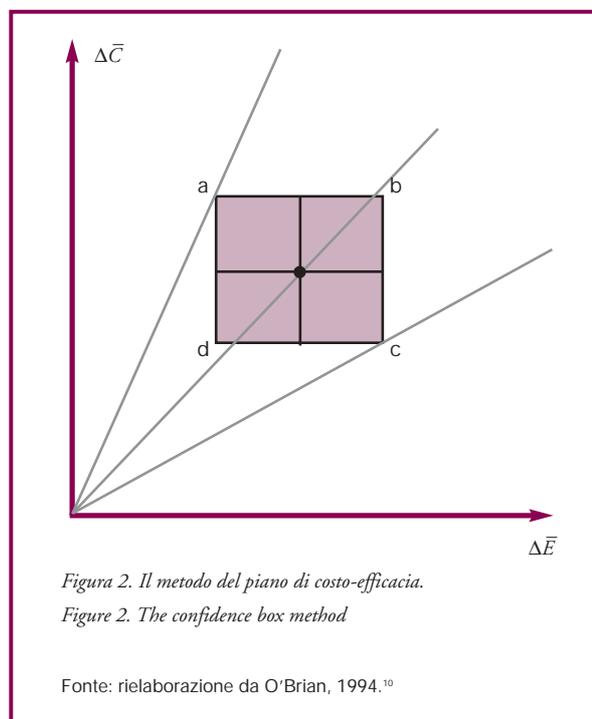
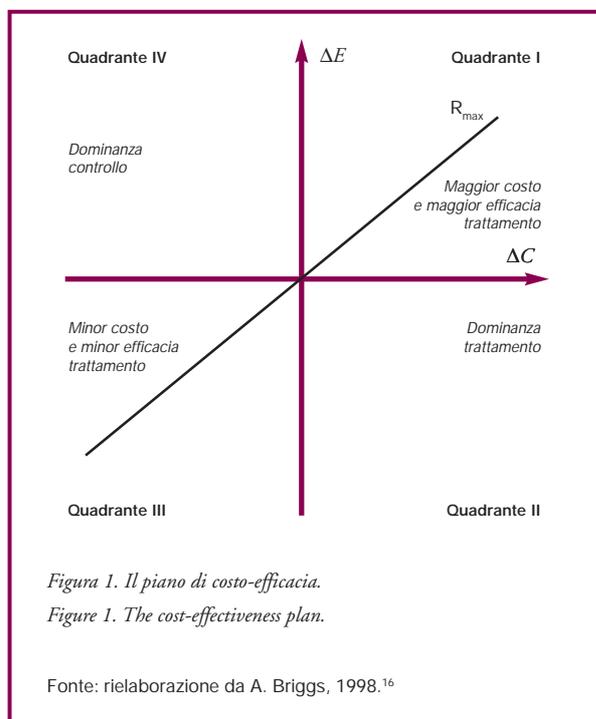
Infine R è uno stimatore distorto ma consistente dell'ICER. Tale distorsione quindi non è rilevante al crescere della dimensione campionaria, ma può esserlo nel caso di campioni piccoli.

I metodi di stima dell'intervallo di confidenza dell'ICER

Il trattamento statistico dell'ICER risulta problematico in quanto si tratta di una statistica non lineare per la quale non è immediato stimare in modo esatto la varianza $\text{var}(R)$. Per far fronte a questo problema sono stati sviluppati alcuni metodi parametrici.

Il metodo del piano di costo-efficacia e l'ellisse di probabilità

L'ICER è da intendersi come il rapporto tra due variabili casuali espresse come intervalli di confidenza delle differenze tra medie. Se si assume la covarianza tra costi ed efficacia pari a zero, l'ICER può essere rappresentato attraverso la porzione del piano di costo-efficacia identificata attraverso gli intervalli di confidenza (IC) del numeratore e del denominatore del rapporto (figura 2). Il punto di intersezione dei due intervalli di confidenza può essere considerato il punto di massima verosimiglianza della funzione di densità di probabilità bivariata (costo/effetto).¹⁰ I limiti inferiori e superiori dei due intervalli di confidenza permettono di configurare lo scenario migliore e quello peggiore. Lo scenario peggiore (punto a) è individuato dal limite superiore dell'IC al 95% della stima dei costi e dal limite inferiore dell'IC al 95% della stima di efficacia. La retta che passa per il punto c al contrario individua lo scenario migliore, corrispondente al li-



mite inferiore del $\Delta\bar{C}$ e al limite superiore del $\Delta\bar{E}$. Il piano di confidenza rappresentato dall'area grigia è tuttavia improprio; in condizioni di indipendenza di costi ed efficacia la probabilità condizionata di trovarsi contemporaneamente al limite inferiore di entrambi gli intervalli al 95% sarebbe inferiore allo 0,05 (cioè pari al 90% per $(1 - \alpha)^2$). La funzione di densità di probabilità bivariata dovrebbe piuttosto essere ellittica, con linee di equiprobabilità intorno al punto centrale di massima verosimiglianza.¹¹

Il metodo del piano di costo-efficacia (in inglese *box method*), considerando separatamente la distribuzione dei costi e dell'efficacia, poggia sull'assunzione di indipendenza delle due variabili.

Poiché invece i costi possono essere correlati agli effetti e le due variabili, con distribuzione normale, non sono indipendenti, la loro combinazione può essere vista come il risultato di una distribuzione normale bivariata $f(\Delta E, \Delta C)$ a 5 parametri, con ρ coefficiente di correlazione tra ΔE e ΔC , di valore compreso tra -1 e 1. La funzione è descritta in Appendice.

La rappresentazione grafica della funzione f individua sul piano le ellissi di equiprobabilità (la densità di probabilità congiunta è costante) centrate rispetto a un valore di $\mu_{\Delta E}$ e $\mu_{\Delta C}$. Tali ellissi individuano una superficie di confidenza al 95%, concettualmente analoga all'intervallo di confidenza al 95%. L'identificazione delle due rette passanti per l'origine del piano di costo efficacia e tangenti l'ellisse che copre il 95% della probabilità integrata permette di stimare i valori dell'intervallo di confidenza dell'ICER. Questo metodo di stima dell'intervallo

di confidenza consente di includere la covarianza fra numeratore e denominatore dell'ICER e, a seconda delle caratteristiche della correlazione, la forma dell'ellisse sarà differente. L'intervallo di confidenza così ottenuto è asimmetrico. Questo approccio è valido esclusivamente per $\Delta E > 0$.

L'intervallo di Bonferroni

La stima dell'IC a una coda dell'ICER descritta da Wakker *et al.* si basa sull'ineguaglianza di Bonferroni ed è calcolata a partire dagli IC del numeratore (ΔC) e del denominatore (ΔE).⁷ I soli limiti rilevanti sono quello superiore per la variabile dei costi e quello inferiore per la variabile di efficacia. L'analisi è riferita al solo caso in cui la differenza di efficacia tra i trattamenti è strettamente positiva ma non tendente a zero.

Una successiva applicazione di tale approccio è stata effettuata ottenendo un IC a due code.¹² In tal caso si procede calcolando ΔC e ΔE e i limiti di confidenza per $1 - \kappa\alpha/2$ e per $1 - (1 - \kappa\alpha/2)$, con fattore di penalizzazione del livello di significatività nominale $0 < \kappa < 1$. Se i quattro limiti di confidenza sono positivi, con L e U rispettivamente il limite inferiore e superiore dell'IC, allora:

$$\Pr \{L_C / U_E < ICER < U_C / L_E\} \geq 1 - \alpha$$

I quattro limiti possono tuttavia non essere positivi e la stima dell'IC dipenderà dal loro segno e potrà produrre un IC non informativo ($\infty, +\infty$) (si veda in Appendice il dettaglio delle possibili situazioni). Tale metodo prescinde dall'assunzione di

normalità, o più in generale dalla conoscenza della distribuzione di probabilità dell'ICER, e non necessita l'assunzione di indipendenza tra costi ed efficacia.

Il metodo delle serie di Taylor

A partire dalla considerazione che la varianza di una funzione di due variabili casuali può essere derivata attraverso lo sviluppo in serie di Taylor, è possibile definire la varianza dell'ICER tenendo conto della correlazione tra costi ed efficacia (Appendice).

La Var(R) così calcolata consente di stimare l'intervallo di confidenza, come Briggs³

$$\hat{R} \pm z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{\text{var}(\hat{R})}$$

e rende possibile effettuare un test dell'ipotesi, per esempio rispetto a un livello prefissato assunto come massimo valore di ICER accettabile (R_{\max}), usando l'approssimazione normale per grandi campioni. Tale approccio risente di particolari limitazioni teoriche ed applicative, in particolare trascurando il fatto che il rapporto di due variabili distribuite normalmente non ha una media né una varianza finite e che, in ogni caso, l'intervallo di confidenza calcolato attorno all'ICER è simmetrico e quindi non tiene conto della tendenza all'asimmetria della distribuzione dei costi.⁴

Il metodo di Fieller

L'assunzione di normalità su cui poggia il metodo dello sviluppo in serie di Taylor rende la stima del IC dell'ICER poco accurata nei casi i cui la distribuzione sia non-normale. Alcuni autori¹³⁻¹⁴ hanno pertanto proposto il ricorso al teorema di Fieller, basato sull'assunzione di normalità della distribuzione bivariata della seguente combinazione lineare F di ΔC e ΔE :

$$F = \Delta C - R(\Delta E) \text{ con } F \approx (0, \sigma_F^2).$$

Normalizzando la funzione ed effettuando alcuni passaggi algebrici, si ottengono i limiti di confidenza di R in funzione dei coefficienti di variazione delle due variabili casuali ΔC e ΔE e della correlazione tra costi ed efficacia (Appendice). Tale intervallo di confidenza non è simmetrico intorno alla stima puntuale di R quando la distribuzione di R è asimmetrica.

Rispetto al metodo di Taylor, il metodo di Fieller offre la possibilità di tenere in considerazione l'asimmetria della distribuzione di R e richiede la sola assunzione di normalità congiunta. Tuttavia, in caso di campioni piccoli e tenuto conto della tendenza all'asimmetria della distribuzione dei costi, l'assunzione di normalità bivariata può non essere sostenibile.

	NSDD	SDD	Differenza (IC 95%)	
N. pazienti	25	31		
Giornate di degenza	416	358		
Costo medio 1000 gg (€)	12.221,37	16.950,17	4.728,80	(-233,81 ; 9.691,41)
(DS)	(8.167,28)	(10.771,59)		
N. medio infezioni 1000 gg	15,92	0,63	15,29*	(-10,90 ; 41,48)
(DS)	(66,74)	(3,52)		
ICER (€ per infezione evitata)				309,30

* eventi evitati

Tabella 1. Costi ed efficacia media per 1000 giorni di ospedalizzazione per trattamento e Rapporto Incrementale di Costo-Efficacia (ICER).

Table 1. Drugs costs and effects per 1.000 in-hospital days, by treatment group, and ICER (SDD versus NSDD).

Una applicazione empirica

I metodi sopra esposti sono stati applicati sui dati di uno studio clinico controllato non randomizzato condotto nell'anno 1999 presso il Servizio di anestesia e rianimazione del Presidio ospedaliero dell'ASL di Gorizia. Lo studio era finalizzato a valutare l'efficacia della decontaminazione selettiva del tratto gastroenterico (SDD) nella prevenzione delle infezioni endogene ed esogene causate da microrganismi gram-negativi e funghi e da gram-positivi sensibili, attraverso l'applicazione topica orofaringea e gastrointestinale di antibiotici non assorbibili. La sperimentazione è stata condotta confrontando due periodi consecutivi durante i quali due gruppi di pazienti sono stati trattati senza SDD (primo periodo) e con SDD (secondo periodo). Tutti i pazienti erano sottoposti a ventilazione meccanica per più di 3 giorni.

Per ciascun paziente si disponeva dei dati relativi al numero di episodi di infezioni, della durata del ricovero e del costo totale sostenuto per il trattamento farmacologico legato alle infezioni.

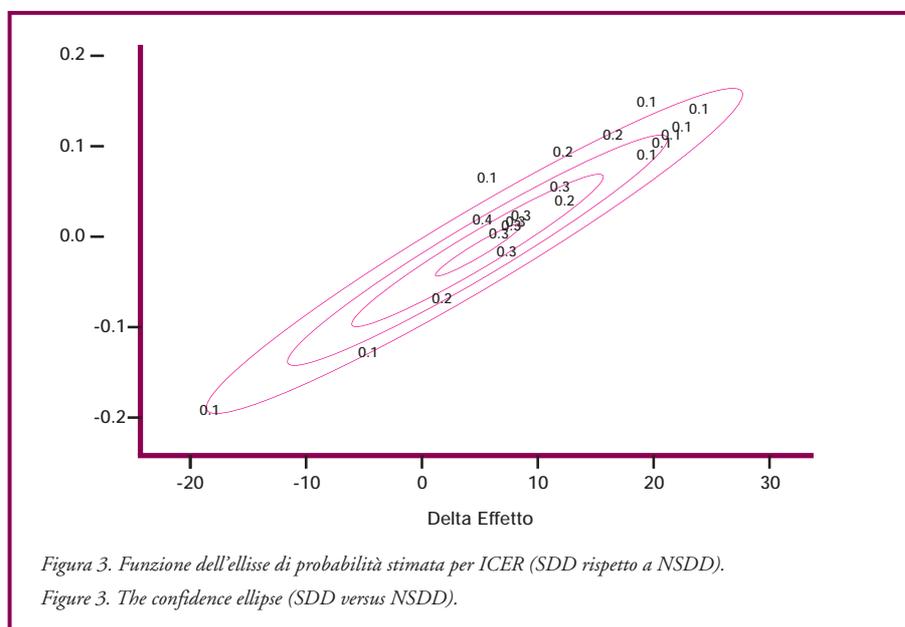
L'ICER è stato calcolato rispetto all'esito individuato nel numero di infezioni endogene secondarie da gram negativi evitate attraverso la somministrazione della profilassi. Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio, i dati di costo e di efficacia media dei due gruppi di trattamento e la stima puntuale dell'ICER. Il dato medio è calcolato in relazione a 1.000 giornate di ospedalizzazione.

Attraverso l'applicazione dei metodi di Taylor, Fieller e Bonferroni, effettuata attraverso delle routine di S-PLUS (dispo-

Metodo	Inferiore	Superiore
Taylor	-37,31	655,90
Fieller	-115,26	868,96
Bonferroni 0.1	12,12	719,48
Bonferroni 0.2	87,22	801,94
Bonferroni 0.5	112,63	1160,16
Bonferroni 0.9	112,61	Inf.

Tabella 2. Intervallo di confidenza dell'ICER secondo diverse metodologie di stima.

Table 2. Alternative derivations of confidence intervals for the ICER.



nibili presso il sito <http://www.cpo.it>), sono state ottenute le diverse stime dell'intervallo di confidenza, riportate nella tabella 2. Nella figura 3 è presentata l'ellisse di probabilità costruita sui dati dello studio.

Per evitare un episodio di infezione da gram negativi attraverso l'utilizzo di una profilassi con SDD è necessario sostenere un costo aggiuntivo di 309 euro. L'intervallo di confidenza al 95% intorno a tale stima indica che la spesa addizionale può arrivare a più di 850 euro, se si escludono le stime effettuate attraverso il metodo di Bonferroni con $\alpha > 0,2$. Tuttavia, poiché il limite inferiore assume valori negativi nelle stime effettuate con i metodi di Taylor e di Fieller, non si può escludere la dominanza di una delle due alternative in analisi.

Discussione

In questo lavoro sono stati applicati ai dati raccolti nell'ambito di uno studio clinico i metodi parametrici di stima dell'intervallo di confidenza dell'ICER. I risultati ottenuti non sono statisticamente significativi, offrendo un intervallo di confidenza soggetto al cambiamento di segno. D'altra parte lo studio clinico su cui è stata condotta la valutazione economica era stato disegnato in funzione della misurazione di outcome clinici e non di CE. La potenza del campione non era pertanto stata valutata rispetto a questo specifico obiettivo. Il problema del dimensionamento degli studi di CE, già ampiamente riconosciuto e dibattuto in letteratura,¹⁵ si conferma un limite rilevante rispetto alla valutazione di CE, rendendone necessaria la programmazione già al momento del disegno dello studio.

Il confronto empirico dei metodi proposti evidenzia inoltre come i diversi modelli stimino intervalli che, pur andando nella

stessa direzione, presentano ampiezze piuttosto differenti. La capacità di ciascun modello di descrivere i dati osservati dipende infatti dalle assunzioni che lo caratterizzano. Al momento dell'analisi è pertanto importante scegliere il modello che possa assicurare la coerenza metodologica con le caratteristiche proprie dei dati.

Ringraziamenti: il presente lavoro è stato realizzato nell'ambito delle attività del Centro di epidemiologia clinica per gli RCT in oncologia, finanziato dalla Compagnia di San Paolo.

Bibliografia

1. M.F. Drummond and L.M. Davies. Economic analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assess Health Care* 1991; 7: 561.
2. M. Drummond and A. McGuire. *Economic evaluation in health care. merging theory with practice*. Oxford University Press, New York, 2001.
3. A. H. Briggs and A. M. Gray. Handling uncertainty when performing economic evaluations of healthcare interventions. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-134.
4. D. Polsky, H. A. Glick, R. Willke, and K. Schulman. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ* 1997; 6: 243-52.
5. M.F. Drummond, B. O'Brien, G.L. Stoddart, and G.W. Torrance. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, New York, 1997.
6. W. C. Black. The ce plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990; 10: 212-4.
7. P. Wakker and M. P. Klaassen. Confidence intervals for cost/effectiveness ratios. *Health Econ* 1995; 4: 373-81.
8. A. H. Briggs, D. E. Wonderling, and C. Z. Mooney. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Econ* 1997; 6: 327-40.
9. D. F. Heitjan, A. J. Moskowitz, and W. Whang. Problems with interval estimates of the incremental cost-effectiveness ratio. *Med Decis Making* 1999; 19: 9-15.
10. B. J. O'Brien, M. F. Drummond, R. J. Labelle, and A. Willan. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* 1994; 32: 150-63.
11. B.A. van Hout, M. J. Al, G. S. Gordon, and F. F. Rutten. Costs, effects and c/e-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ* 1994; 3: 309-19.
12. E. M. Laska, M. Meisner, and C. Siegel. Statistical inference for cost-effectiveness ratios. *Health Econ* 1997; 6: 229-42.
13. M. A. Chaudhary and S. C. Stearns. Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomised trial. *Stat Med* 1996; 15: 1447-58.
14. A. R. Willan and B. J. O'Brien. Confidence intervals for cost-effectiveness, effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Econ* 1996; 5: 297-305.
15. A.H. Briggs, A.M. Gray. Power and sample size calculation for cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998; 18: S81-S92.
16. A.H. Briggs, P. Fenn. Confidence intervals or surfaces? uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ* 1998; 7: 723-40.

Appendice

L'ellisse di probabilità

La funzione di densità di probabilità è espressa come:

$$f(\Delta C, \Delta E) = \frac{1}{2\pi\sigma_{\Delta C}\sigma_{\Delta E}\sqrt{1-\rho^2}} e^{-Q/2}$$

con

$$Q = \frac{1}{1-\rho^2} \left[\left[\frac{\Delta C - \mu_{\Delta C}}{\sigma_{\Delta C}} \right]^2 - 2\rho \left[\frac{\Delta C - \mu_{\Delta C}}{\sigma_{\Delta C}} \right] \times \left[\frac{\Delta E - \mu_{\Delta E}}{\sigma_{\Delta E}} \right] + \left[\frac{\Delta E - \mu_{\Delta E}}{\sigma_{\Delta E}} \right]^2 \right]$$

Intervallo di Bonferroni

Possibili combinazioni dei segni relativi ai limiti superiore (S) ed inferiore (I) di confidenza del numeratore e del denominatore dell'ICER.

Numeratore (costi)		Denominatore (efficacia)		Rapporto incrementale di costo efficacia	
I _C	S _C	I _E	S _E	I	S
+	+	+	+	I _C /S _E	S _C /I _E
+	+	-	-	S _C /S _E	I _C /I _E
+	+	-	+	$-\infty$	I _C /I _E
				I _C /S _E	∞
-	-	+	+	I _C /I _E	S _C /S _E
-	-	-	-	I _C /S _E	I _C /S _E
-	-	-	+	$-\infty$	S _C /S _E
				S _C /I _E	∞
-	+	+	+	I _C /I _E	S _C /I _E
-	+	-	-	S _C /S _E	I _C /S _E
-	+	-	+	$-\infty$	∞

continua →

Metodo dello sviluppo in serie di Taylor

La varianza di una funzione Y di due variabili casuali (X_1 e X_2) è pari alla somma delle derivate parziali rispetto a X_1 e X_2 , pesate per le rispettive varianze e per la covarianza delle due variabili. L'applicazione di tale calcolo al ICER tra un trattamento sperimentale T e uno di controllo C consente di definire la sua varianza come:

$$\text{var}(\hat{R}) = \frac{\left[\frac{\sigma_{CT}^2 + \sigma_{CC}^2}{n_T n_C} \right]}{\left[\frac{(\mu_{ET} - \mu_{EC})^2}{n_T n_C} \right]} + (\mu_{CT} + \mu_{CC}) \times \frac{\left[\frac{\sigma_{ET}^2 + \sigma_{EC}^2}{n_T n_C} \right]}{\left[\frac{(\mu_{ET} - \mu_{EC})^4}{n_T n_C} \right]} - 2(\mu_{CT} + \mu_{CC}) \times \frac{\left[\frac{\rho_T \sigma_{CT} \sigma_{ET} + \rho_C \sigma_{CC} \sigma_{EC}}{n_T n_C} \right]}{\left[\frac{(\mu_{ET} - \mu_{EC})^3}{n_T n_C} \right]}$$

dove ρ_T rappresenta la correlazione tra i costi e l'efficacia nel gruppo dei trattati e ρ_C la correlazione tra costi ed efficacia nel gruppo di controllo.

Metodo di Fieller

La combinazione lineare tra costi ed efficacia $F = \Delta C - R(\Delta E)$ ha varianza pari a:

$$\sigma_F^2 = R^2 \text{var}(\Delta E) - 2R \text{cov}(\Delta C, \Delta E) + \text{var}(\Delta C)$$

Dividendo F per la propria deviazione standard e ponendo l'espressione pari a $z_{\alpha/2}$, si ottiene una equazione quadratica in R , in cui γ_C , γ_E e ρ indicano i coefficienti di variazione delle due variabili casuali e il coefficiente di correlazione tra i costi e l'efficacia:

$$R^2 [1 - z_{\alpha/2}^2 (\gamma_E)^2] - R \hat{R} [1 - z_{\alpha/2}^2 \rho (\gamma_E)^2 (\gamma_C)^2] + R^2 [1 - z_{\alpha/2}^2 (\gamma_C)^2] = 0$$

Risolviendo per R , attraverso la formula quadratica standard, si definisce l'intervallo di confidenza come:

$$\hat{R} \left[\frac{1 - z_{\alpha/2}^2 \rho \gamma_C \gamma_E \pm z_{\alpha/2}^2 \sqrt{(\gamma_C)^2 + (\gamma_E)^2 - 2\rho \gamma_C \gamma_E - z_{\alpha/2}^2 (1 - \rho^2) (\gamma_C)^2 (\gamma_E)^2}}{1 - z_{\alpha/2}^2 (\gamma_E)^2} \right]$$

con

$$\gamma_C = \sqrt{\text{var}(\Delta C)} / \Delta C$$

$$\gamma_E = \sqrt{\text{var}(\Delta E)} / \Delta E$$

e

$$\rho = \text{cov}(\Delta C, \Delta E) / \sqrt{\text{var}(\Delta C) \text{var}(\Delta E)}$$