

### L'approccio bayesiano all'analisi di costo-efficacia degli interventi sanitari

### Bayesian approach for the cost-effectiveness evaluation of healthcare technologies

Paola Berchiolla,<sup>1</sup> Dario Gregori,<sup>2</sup> Franco Brunello,<sup>3</sup> Andrea Veltri,<sup>4</sup> Michele Petrinco,<sup>5</sup> Eva Pagano<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino

<sup>2</sup> Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova

<sup>3</sup> Divisione di gastro-epatologia, Ospedale S. Giovanni Battista di Torino

<sup>4</sup> Istituto di diagnostica ed interventistica radiologica, Università di Torino

<sup>5</sup> Dipartimento di statistica e matematica applicata «Diego de Castro», Università di Torino

<sup>6</sup> Epidemiologia dei tumori, Ospedale S. Giovanni Battista, CPO Piemonte, Università di Torino

Corrispondenza: Paola Berchiolla, Dipartimento di sanità pubblica e microbiologia, Università di Torino, Via Santena 5bis, 10126 Torino, tel 011 6705813; email: paola.berchiolla@unito.it

#### Riassunto

L'approccio bayesiano alla valutazione economica di interventi sanitari è emerso nella letteratura scientifica come un metodo flessibile che permette di tener conto, nel processo decisionale, non solo dei dati ma di tutte le informazioni disponibili. In molti lavori apparsi negli ultimi anni gli autori hanno sottolineato i vantaggi e le potenzialità dell'approccio bayesiano, in particolare per quanto riguarda la coerenza interpretativa dei risultati inferenziali, la possibilità di affrontare problemi complessi grazie alla disponibilità di software dedicato e l'utilizzo della letteratura e della conoscenza disponibile in aggiunta all'evidenza fornita dai dati. Un ulteriore vantaggio consiste nella possibilità di affrontare in maniera semplice problemi anche complessi relativi alla modellizzazione dei dati, come per esempio l'inclusione nell'analisi di pazienti che non generano costi.

In tale contesto, le curve di costo-efficacia, che descrivono la probabilità che un nuovo trattamento risulti *cost-effective* a diversi livelli di disponibilità di spesa, sono un concetto intrinsecamente bayesiano. Esse rappresentano un importante strumento di valutazione economica relativa tra due trattamenti che completa l'analisi più tradizionale basata sul rapporto incrementale di costo-efficacia.

In questo articolo viene presentata un'applicazione empirica per illustrare l'approccio bayesiano al problema delle analisi di costo-efficacia, con particolare attenzione alle curve di accettabilità, e vengono infine discussi i vantaggi e gli svantaggi della metodologia.

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(3): 123-128)

**Parole chiave:** costo efficacia, curve di accettabilità, statistica bayesiana.

#### Abstract

*The development of Bayesian statistical methods for the assessment of the cost-effectiveness of health care technologies is reviewed.*

*Although many studies adopt a frequentist approach, several authors have advocated the use of Bayesian methods in health economics. Emphasis has been placed on the advantages of the Bayesian approach, which include: (i) the ability to make more intuitive and meaningful inferences; (ii) the ability to tackle complex problems, such as allowing for the inclusion of patients who generate no cost, thanks to the availability of powerful computational algorithms; (iii) the importance of a full use of quantitative and structural prior information to produce realistic inferences.*

*Much literature comparing the cost-effectiveness of two treatments is based on the incremental cost-effectiveness ratio. However, new*

*methods are arising with the purpose of decision making. These methods are based on a net benefits approach.*

*In the present context, the cost-effectiveness acceptability curves have been pointed out to be intrinsically Bayesian in their formulation. They plot the probability of a positive net benefit against the threshold cost of a unit increase in efficacy.*

*A case study is presented in order to illustrate the Bayesian statistics in the cost-effectiveness analysis. Emphasis is placed on the cost-effectiveness acceptability curves. Advantages and disadvantages of the method described in this paper have been compared to frequentist methods and discussed.*

(*Epidemiol Prev* 2009; 33(3): 123-128)

**Keywords:** Bayesian statistics, cost-effectiveness, acceptability curves.

#### Introduzione

Nella valutazione economica di interventi sanitari, la misura più utilizzata per confrontare la relazione tra l'efficacia e i costi di differenti trattamenti è il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER), ovvero il rapporto tra l'incremento di costo dovuto all'introduzione di un nuovo programma sanitario e il conseguente incremento di efficacia. L'approccio

classico utilizzato per il trattamento stocastico dell'incertezza relativa alla stima del valore puntuale del rapporto incrementale di costo-efficacia si basa sulla costruzione dell'intervallo di confidenza. Altri approcci, meno legati a una formulazione statistica e stocastica del problema, privilegiano l'analisi di sensibilità, comunque presente anche nel caso di applicazione di metodologie stocastiche. Precedenti contri-

buti in questa sezione della rivista sono stati dedicati alla descrizione dei diversi approcci, parametrici e non parametrici, per la stima dell'intervallo di confidenza dell'ICER e dei rispettivi limiti e aspetti critici.<sup>1,2</sup>

Per ovviare alle difficoltà legate all'utilizzo dell'ICER<sup>3</sup> sono stati introdotte altre misure di sintesi come il beneficio netto (NB) e le curve di accettabilità costo-efficacia (CEAC). L'analisi basata sul beneficio netto prende in considerazione la differenza tra l'efficacia dei trattamenti, in genere espressa su scala monetaria, e i costi. Un beneficio netto positivo indica che i costi di un nuovo trattamento sono giustificati dai suoi benefici; pertanto maggiore è il beneficio netto, più favorevole è il rapporto costo-efficacia a favore del nuovo trattamento. Il valore soglia che permette di distinguere tra interventi efficienti e inefficienti dipende da molteplici fattori, tra cui l'ammontare delle risorse economiche disponibili. L'incertezza legata a questo parametro può essere superata utilizzando le curve di accettabilità costo-efficacia attraverso le quali viene descritta la probabilità che un nuovo trattamento risulti *cost-effective* a diversi livelli di disponibilità di spesa (*willingness to pay*).

La definizione di curva di accettabilità, come è stato evidenziato da numerosi autori è intrinsecamente bayesiana.<sup>4-6</sup> L'analisi CEAC tratta infatti il beneficio netto come una variabile aleatoria, attribuendo una probabilità all'ipotesi che esso sia positivo condizionatamente al livello di disponibilità di spesa, e fornendo pertanto una risposta diretta al problema decisionale di costo-efficacia. Al contrario, nell'analisi frequentista i valori della curva di accettabilità rappresentano i *p-value* associati all'ipotesi sul beneficio netto, che solo impropriamente possono essere interpretati come probabilità che tale ipotesi si verifichi.<sup>7</sup>

Jones è stato il primo a discutere l'appropriatezza dell'approccio bayesiano nelle analisi di costo-efficacia e a sostenere l'utilizzo in alternativa a quello tradizionale frequentista, affermando che *«it is in the interest of pharmacoeconomists (...) to lead the break with tradition»*.<sup>8</sup> Successivamente, sono seguiti nel campo della biostatistica in generale e della valutazione delle tecnologie sanitarie in particolare altri lavori favorevoli all'impostazione bayesiana.<sup>9,10</sup> Tutti questi lavori hanno messo in rilievo l'importanza di utilizzare un metodo flessibile come quello bayesiano che permetta di tener conto nel processo decisionale non solo dei dati ma anche di tutte le informazioni e evidenze disponibili attraverso un procedimento di elicitazione di distribuzioni a priori informative.<sup>4,11,12</sup>

Nel presentare l'approccio bayesiano alle analisi di costo-efficacia faremo riferimento alla metodologia basata sulle curve di accettabilità che si è progressivamente imposta grazie a una maggiore coerenza interpretativa dei risultati inferenziali.

Tuttavia, in letteratura sono emerse alcune limitazioni critiche al loro uso, la principale delle quali evidenzia il fatto che

le curve di accettabilità non contengono una regola decisionale e che sono state introdotte alcune misure alternative, come il valore atteso dell'informazione.<sup>13-15</sup>

## Metodo bayesiano per l'analisi di costo-efficacia

### La modellizzazione

Indichiamo con

$$D = \{(e_{ij}, c_{ij}), i = 1, 2, j = 1, \dots, n_i\}$$

l'insieme delle osservazioni sull'efficacia ( $e_{ij}$ ) e i costi ( $c_{ij}$ ) relativi all' $i$ -esimo trattamento per il  $j$ -esimo paziente. Seguendo l'approccio utilizzato da O'Hagan, la definizione di un modello bayesiano richiede la specificazione di un modello parametrico sia per l'efficacia sia per i costi.<sup>11</sup> Supponendo che i dati ( $e_{ij}, c_{ij}$ ) siano distribuiti secondo una famiglia

$$F = \{f(\cdot | \theta), \theta \in \Theta\}$$

indicizzata da un parametro  $\theta = \{\theta_1, \theta_2\}$ , dove  $\theta_i$  rappresenta il parametro di interesse relativo al trattamento  $i$ -esimo, la funzione di verosimiglianza avrà la seguente forma:

$$p(D | \theta_1, \theta_2) = \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^{n_i} f(x_{ij} | \theta_i)$$

Il caso più semplice nell'ambito dell'analisi di costo-efficacia consiste nell'assumere che sia i costi sia l'efficacia siano distribuiti normalmente. Un'analisi bayesiana del modello normale è presentata da O'Hagan.<sup>12</sup> In pratica è però raramente appropriata l'assunzione di normalità sia per i costi sia per l'efficacia. In particolare, per i costi, avendo una distribuzione empirica tipicamente asimmetrica, risulta adattarsi meglio ai dati un modello log-normale oppure un modello gamma.<sup>11</sup>

Inoltre, l'analisi bayesiana richiede la specificazione di una distribuzione a priori sui parametri non noti  $\theta$  del modello, che rappresenta la traduzione matematica dell'informazione extracampionaria disponibile. La possibilità di integrare questo tipo di informazione nell'analisi statistica rappresenta il vantaggio dell'approccio bayesiano che permette di formulare conclusioni più forti rispetto all'impostazione frequentista nel caso si faccia uso di distribuzioni a priori genuinamente informative.<sup>11</sup> Nel caso in cui non si disponga di informazione extracampionaria, è possibile utilizzare distribuzioni *a priori* non informative o distribuzioni coniugate, la cui scelta è legata a motivazioni di tipo matematico-formale. Indicando la distribuzione *a priori* con  $\pi(\theta_1, \theta_2)$ , la distribuzione a posteriori del parametro assume quindi la seguente forma:

$$p(\theta_1, \theta_2 | D) = \frac{p(D | \theta_1, \theta_2) \pi(\theta_1, \theta_2)}{\int_{(\theta_1, \theta_2)} p(D | \theta_1, \theta_2) \pi(\theta_1, \theta_2) d\theta_1 d\theta_2} \quad (1)$$

### Le misure di costo-efficacia

La misura di costo-efficacia più diffusa è rappresentata dal rapporto incrementale (ICER), definito come il rapporto tra l'incremento medio di costo del trattamento alternativo rispetto a quello standard ( $\Delta_C$ ) e l'incremento medio di efficacia ( $\Delta_E$ ):

$$\rho = \frac{\Delta_C}{\Delta_E}$$

Come misura alternativa all'ICER, di cui sono state evidenziate in letteratura ambiguità interpretative quando il denominatore è negativo<sup>3</sup>, è stato introdotto il beneficio netto. Nell'analisi basata sul beneficio netto, l'incremento di efficacia  $\Delta_E$  di un nuovo trattamento viene convertito su scala monetaria in  $K$  unità monetarie e poi ne viene considerata la differenza con l'incremento medio di costo  $\Delta_C$ :  $K\Delta_E - \Delta_C$ . Formalmente, la grandezza  $K\Delta_E - \Delta_C$  viene definita *Net Monetary Benefit*. I risultati dell'approccio NB sono in genere presentati sotto forma di curve di accettabilità che descrivono la probabilità che il trattamento alternativo sia costo-efficace in funzione della disponibilità di spesa  $K$ .

### Il campionamento

La distribuzione a posteriori (1) non sempre può essere trattata analiticamente come una distribuzione nota in forma chiusa, per la quale sia possibile calcolare statistiche quali la media, la deviazione standard, i quantili. Spesso l'inferenza bayesiana richiede l'utilizzo di metodi di simulazione iterativa per generare dalle distribuzioni a posteriori campioni dei parametri del modello. L'idea alla base delle tecniche di simulazione iterativa consiste nel campionare i valori di una variabile casuale da una sequenza di distribuzioni (catena) che al procedere delle iterazioni converge verso la distribuzione desiderata (distribuzione di equilibrio). Uno dei metodi più utilizzati è il campionatore Gibbs (*Gibbs sampling*) che simula una catena di Markov a tempo discreto e che ha come distribuzione di equilibrio la distribuzione a posteriori (1).<sup>16</sup> Il campionatore Gibbs è caratterizzato dal fatto che lo stato assunto dalla catena all'istante  $t$  si ottiene campionando in successione dalle densità completamente condizionate. L'algoritmo, dopo un periodo iniziale denominato *burn-in*, necessario affinché la catena raggiunga l'equilibrio, genera campioni dei parametri dalla distribuzione a posteriori, utilizzando i quali è possibile calcolare le statistiche di interesse mediante semplici operazioni aritmetiche. La scelta della durata del periodo di *burn-in* non è semplice. La presenza di correlazione tra i parametri rallenta la convergenza dei parametri, richiedendo un numero maggiore di iterazioni.<sup>17</sup> Tuttavia, è possibile valutare la convergenza dell'algoritmo attraverso strumenti di diagnostica come il *potential scale reduction factor* o confrontando due o più simulazioni (catene parallele) ottenute dallo stesso modello per uno stesso numero di iterazioni.<sup>17, 18</sup>

### Un'applicazione empirica

I metodi sopra esposti sono stati applicati ai dati di un'analisi comparativa randomizzata dell'efficacia e dei costi delle tecniche percutanee di radiofrequenza (RF) e alcolizzazione (PEI) per l'ablazione delle lesioni epatiche da carcinoma epatocellulare in fase precoce in pazienti cirrotici non trattabili chirurgicamente. Tra gli obiettivi dello studio, è stato valutato il rapporto costo-efficacia delle tecniche di radiofrequenza rispetto all'alcolizzazione. Per una descrizione analitica dello studio si rimanda alla specifica pubblicazione dei risultati.<sup>19</sup>

In accordo con i criteri clinici d'ingresso nello studio, sono stati arruolati e randomizzati 139 pazienti, per un totale di 177 lesioni. L'end-point primario utilizzato come misura di efficacia è la risposta completa a un anno dal trattamento, definita come un'area di necrosi non aumentata in base a una tomografia computerizzata/risonanza magnetica.

L'approccio parametrico introdotto in precedenza richiede la modellizzazione sia dell'esito del trattamento sia dei costi. La distribuzione empirica dei costi suggerisce di adottare un modello log-normale che tenga conto dell'asimmetria riscontrata nei dati (figura 1), con media e varianza dipendenti sia dal trattamento sia dalla risposta. L'efficacia, misurata con un outcome binario ( $e_{ij} = 1$  in caso di completa risposta al trattamento;  $e_{ij} = 0$  altrimenti), può essere modellizzata utilizzando una distribuzione di Bernoulli. Il modello pertanto può essere descritto come:

$$e_{ij} \sim \text{Bernoulli}(\phi_i)$$

$$\log(c_{ij}) \mid e_{ij} = 0 \sim \text{Normal}(\lambda_{i1}, \sigma^2_{i1})$$

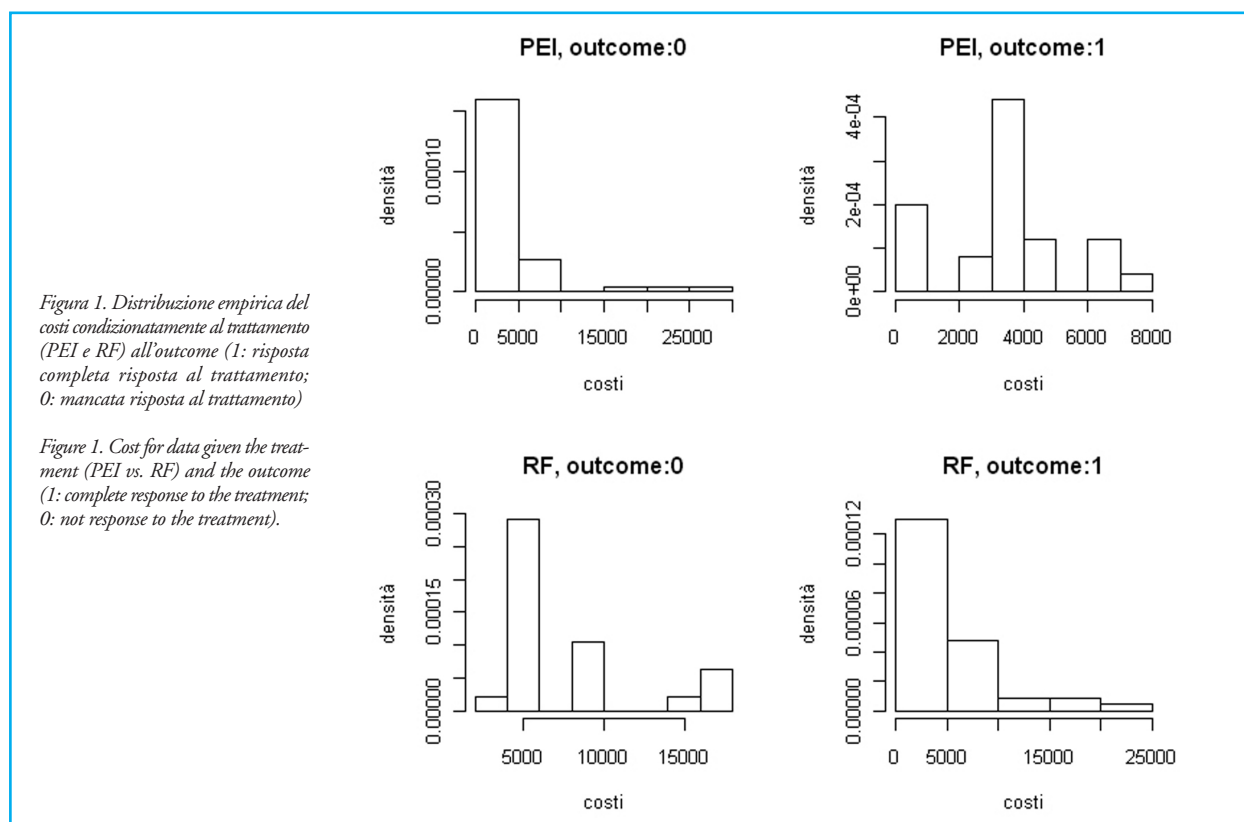
$$\log(c_{ij}) \mid e_{ij} = 1 \sim \text{Normal}(\lambda_{i2}, \sigma^2_{i2})$$

dove  $\phi_i$  è la probabilità di risposta completa al trattamento  $i$ -esimo,  $\lambda_{i1}$  e  $\lambda_{i2}$  le medie del logaritmo dei costi nel trattamento  $i$ -esimo rispettivamente per i pazienti non trattati e trattati; e  $\sigma^2_{i1}$  e  $\sigma^2_{i2}$  le varianze nei due gruppi. L'efficacia media del trattamento  $i$ -esimo sarà data dalla distribuzione a posteriori del parametro  $\phi_i$ . Il costo medio per ciascun trattamento sarà la media pesata, dalle risposte al trattamento, dei costi medi che, per le proprietà della distribuzione log-Normale, è dato da:

$$\gamma(\theta_i) = (1 - \phi_i) \exp(\lambda_{i1} + \sigma^2_{i1}/2) + \phi_i \exp(\lambda_{i2} + \sigma^2_{i2}/2)$$

e può essere calcolato campionando dalle distribuzioni a posteriori dei parametri  $\phi$ ,  $\lambda$  e  $\sigma^2$

L'impostazione bayesiana richiede la definizione di una distribuzione a priori su tutti i parametri del modello. Nell'esempio proposto si è considerata una distribuzione a priori non informativa. In particolare, per i parametri  $\lambda$  si è adottata una distribuzione Normale con media 0 e una precisione pari a 0,00001, mentre per  $\sigma^2$  si è utilizzata una distribuzione Inverse-Gamma con parametri di forma e scala pari a 0,001. Per



quanto riguarda invece il parametro  $\phi$ , risulta conveniente utilizzare la seguente parametrizzazione logistica:

$$\psi_i = \ln [(1 - \phi_i) / \phi_i]$$

per la quale la distribuzione a priori sui parametri  $\psi_1, \psi_2$  utilizzata è una distribuzione normale con media nulla, precisione pari a 0,00001. In alternativa, sui parametri  $\phi_1$  e  $\phi_2$  si può definire una distribuzione Beta.

Per il campionamento delle distribuzioni a posteriori si è utilizzato il software WinBUGS.<sup>20</sup> Sono state considerate complessivamente 50.000 iterazioni con un periodo iniziale di 10.000 iterazioni come fase di *burn-in*. La convergenza della catena di Markov è stata valutata attraverso gli strumenti di diagnostica messi a disposizione dal software stesso.

In [tabella 1](#) sono riportati la media a posteriori dell'efficacia e dei costi dei due trattamenti con i rispettivi intervalli di credibilità al 95%. I risultati mostrano che il trattamento RF, valutato su una risposta completa al trattamento a un anno, è più efficace rispetto al PEI e, al contempo, più costoso.<sup>19</sup> In [figura 2](#) sono riportate la densità a priori e la densità a posteriori dell'efficacia. La distribuzione a priori non informativa è caratterizzata da un andamento a U, con una media per i due trattamenti RF e PEI rispettivamente pari a 0,53 e 0,546. La distribuzione a posteriori risulta quindi essere dominata dai dati osservati.

Dalla distribuzione a posteriori della differenza dei costi risulta che la probabilità che la PEI sia meno costosa dell'RF è pari a 0,96, mentre è di poco inferiore a 1 la probabilità che l'RF sia più efficace.

In [figura 3](#) è riportata la curva di accettabilità costo-efficacia (CEAC): sull'asse delle ascisse sono riportati i livelli di spesa (K), mentre sull'asse delle ordinate è riportata la probabilità che il beneficio netto condizionatamente al livello di spesa K sia positivo. La CEAC fornisce una valutazione probabilistica del beneficio netto, quantificando l'ipotesi che un trattamento sia costo-efficace condizionatamente alla disponibilità di spesa che si è disposti a sostenere per ottenere un incremento di efficacia. In [figura 3](#), per esempio, a una di-

Efficacia *	RF (n. 69)	PEI (n. 70)
Media (DS)	0,65(0,05)	0,36 (0,06)
Intervallo di credibilità al 95%	0,54 - 0,76	0,25 - 0,47
Costo (Euro)	RF (n. 69)	PEI (n. 70)
Media (DS)	6.554 (459,6)	4.173 (828,3)
Intervallo di credibilità al 95%	5.755 - 7.556	3.475 - 6.688

\* proporzione di pazienti con risposta completa a un anno

Tabella 1. Distribuzione a posteriori dell'efficacia e dei costi con distribuzione a priori non informativa.

Table 1. Posterior means and 95% credibility interval for efficacies and costs.

sponibilità di spesa di 10.000 per una risposta completa al trattamento, la probabilità che il beneficio netto del trattamento RF rispetto al trattamento PEI sia positivo è dell'80%. Per unità monetaria  $K \rightarrow \infty$ , la CEAC tende a 0,98, corrispondente alla probabilità a posteriori che il trattamento RF sia più costo-efficace rispetto alla PEI. Per  $K=0$ , la CEAC mostra che la probabilità a posteriori che il trattamento RF sia meno costoso della PEI è pari a 0,02, supportando l'evidenza osservata.

Dalle distribuzioni a posteriori dei costi medi e dell'efficacia si può ricavare il coefficiente  $K_0$  calcolato in corrispondenza ad un beneficio netto nullo:

$K_0 = (6.554 - 4.173) / (0,65 - 0,36) = 8.210$  Euro. Tale valore indica che, nel caso di una decisione vincolata alla disponibilità di spesa, il trattamento RF è preferibile quando la disponibilità a pagare è maggiore di 8.210 Euro. Il coefficiente  $K_0$ , al quale è associato un intervallo di credibilità del 95% pari a (2.678 - 20.710), corrisponde anche all'ICER calcolato sulle distribuzioni a posteriori dei costi medi e dell'efficacia.

In questo particolare esempio la scelta di un approccio bayesiano utilizzando distribuzioni a priori non informative non comporta un risultato approssimativamente congruente all'analisi originale dei dati, in cui risulta un ICER pari a 8.286 Euro con un intervallo di confidenza (IC 95% 2.742 - 20.917) stimato con una procedura bootstrap.<sup>19</sup> La differenza è da imputare principalmente al fatto che l'approccio bayesiano proposto ha richiesto la specificazione di un modello parametrico per i costi e per l'efficacia dei trattamenti. Risulta invece essere leggermente maggiore la precisione della stima, in termini di ampiezza dell'intervallo di credibilità.

### Conclusioni

In questo lavoro sono stati presentati i risultati di uno studio che illustra l'approccio bayesiano alla valutazione economica di costo-efficacia.

Come ampiamente evidenziato in letteratura, l'impostazione bayesiana offre molteplici vantaggi rispetto al tradizionale approccio frequentista.<sup>8, 10, 12</sup> In primo luogo la possibilità di condurre un'inferenza, la cui lettura dei risultati è più intuitiva. In tale contesto, le curve di costo-efficacia rappresentano un importante strumento di valutazione economica di due trattamenti, e la loro definizione, intesa come probabilità che un nuovo trattamento risulti *cost-effective* a diversi livelli di disponibilità di spesa, è un concetto intrinsecamente bayesiano. Un ulteriore vantaggio consiste nella possibilità di affrontare in maniera semplice problemi anche complessi relativi alla modellizzazione dei dati, come per esempio l'inclusione nell'analisi di pazienti che non generano costi.

Infine, un altro importante vantaggio dell'impostazione bayesiana consiste nell'incorporare nell'analisi tutta l'informazione rilevante e disponibile dalla letteratura e da altri studi. La possibilità di utilizzare informazione a priori permette in-

fatti di ottenere delle conclusioni più forti rispetto a quelle derivate dall'inferenza classica frequentista.

Tuttavia, è importante, nell'ambito dell'analisi bayesiana, valutare il grado di robustezza alla scelta della distribuzione a priori attraverso un'analisi di sensibilità. Anche nel caso di elicitazione di a priori informative, non è possibile l'identificazione di un'unica distribuzione che rifletta esattamente l'opinione di un esperto. L'implicazione critica di tale osservazione riguarda quindi l'influenza che distribuzioni a

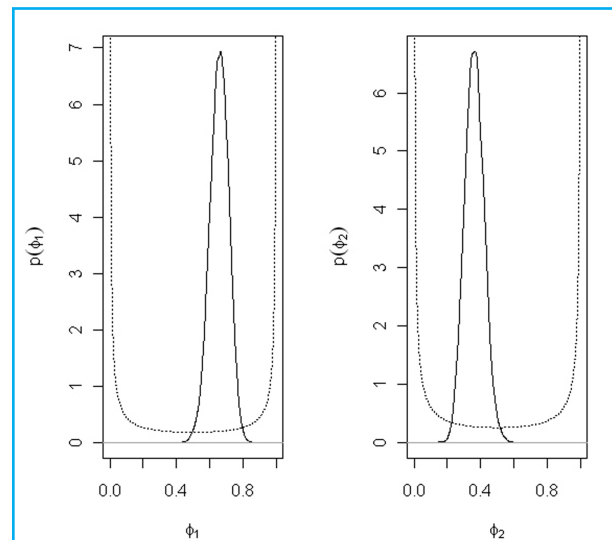


Figura 2. Distribuzioni a priori (linea tratteggiata) e distribuzioni a posteriori (linea solida) dell'efficacia dei trattamenti RF e del trattamento PEI.

Figure 2. Prior (dotted lines) and posterior (solid lines) densities for RF and PEI efficacies.

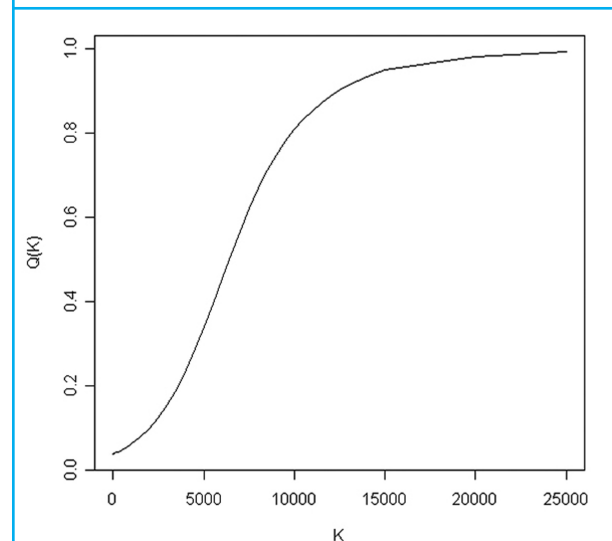


Figura 3. Curva di accettabilità costo-efficacia.

Figure 3. Cost-effectiveness acceptability curve.

priori hanno sui parametri di interesse del modello.<sup>21</sup> L'idea alla base dell'analisi di sensibilità consiste nel considerare un range limitato di distribuzioni a priori e valutare quanto queste influenzino la stima dei parametri. Se questa risulta sensibile alle assunzioni del modello, metodi di simulazione iterativi possono essere implementati per ottenere una computazione più accurata.<sup>16</sup> Pertanto, la modellazione di distribuzioni a priori genuinamente informative, basate su informazioni tecniche od opinioni, dovrebbe poter essere rigorosamente giustificata e in tal senso sarebbe utile disporre di una metodologia, largamente accettata, di elicitazione che ne permetta un'accurata valutazione.<sup>22</sup>

**Conflitti di interesse:** nessuno

**Ringraziamenti:** il presente lavoro è stato condotto nell'ambito del progetto *Valutazione economica e di qualità negli studi di epidemiologia clinica*, finanziato dalla Compagnia di San Paolo.

#### Bibliografia

- Pagano E, Silvestri L, Braga M, Gregori D. Presenting results of stochastic economic evaluations. *Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5): 272-8.
- Petrinco M, Gregori D, Lazzarato F, Brunello F, Veltri A, Berchiolla P, Pagano E. I metodi non parametrici per la stima dell'intervallo di confidenza del Rapporto incrementale di costo-efficacia. *Epidemiol Prev* 2008; 32(6): 307-13.
- Heitjan DF, Moskowitz AJ, Whang W. Bayesian estimation of cost-effectiveness ratios from clinical trials. *Health econ* 1999; 8(3): 191-201.
- O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Inference for the cost-effectiveness acceptability curve and cost-effectiveness ratio. *Pharmacoeconomics* 2000; 17(4): 339-49.
- Briggs AH. A Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis. *Health econ* 1999; 8(3): 257-61.
- Fryback DG, Chinnis JO, Jr., Ulvila JW. Bayesian cost-effectiveness analysis. An example using the GUSTO trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17(1): 83-97.
- Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. *Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation*. Chichester, John Wiley & Sons 2004.
- Jones DA. A Bayesian approach to the economic evaluation of health care technologies. Spiker B. (ed.). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials (2nd edn)*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996.
- Lilford RJ, Braunholtz D. The statistical basis of public policy: a paradigm shift is overdue. *BMJ* 1996 ;313(7057): 603-7.
- Lilford RJ, Braunholtz D. Who's afraid of Thomas Bayes? *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(10): 731-9.
- O'Hagan A, Stevens JW. A framework for cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Health econ* 2001; 10(4): 303-15.
- O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Bayesian cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Stat Med* 2001; 20(5): 733-53.
- Groot Koerkamp B, Hunink MG, Stijnen T, Hammit JK, Kuntz KM, Weinstein MC. Limitations of acceptability curves for presenting uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 2007; 27(2): 101-11.
- Barton GR, Briggs AH, Fenwick EA. Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfect Information (EVPI). *Value Health* 2008.
- Felli JC, Hazen GB. A Bayesian approach to sensitivity analysis. *Health econ* 1999; 8(3): 263-8.
- Gelman A. *Bayesian data analysis*. London, Chapman & Hall, 1995.
- Gelman A, Rubin D. Inference from Iterative Simulation Using Multiple Sequences. *Statistical Science* 1992; 7(4): 457-72.
- Gelman A. Inference and monitoring convergence. In Gilks W RS, Spiegelhalter D (eds) *Practical Markov chain Monte Carlo*. New York, Chapman & Hall, 1996.
- Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus Ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(6): 727-35.
- Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, Lunn D. *WinBUGS Version 1.2 User Manual*. MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK, 1999.
- Gustafson P. Robustness considerations in Bayesian analysis. *Stat Methods Med Res* 1996; 5(4): 357-73.
- O'Hagan A, Stevens JW. Bayesian methods for design and analysis of cost-effectiveness trials in the evaluation of health care technologies. *Stat Methods Med Res* 2002; 11(6): 469-90.

EPIDEMIOLOGIA  
& PREVENZIONE

abbonamenti@inferenze.it  
tel. 02-48702283

2009

ABBONARSI E' UTILE