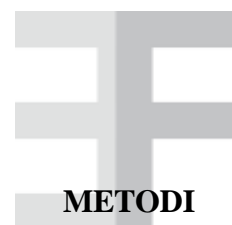


L'analisi delle decisioni negli studi di farmacoeconomia

Antonella Bacchieri*, Ermanno Attanasio§#



This paper is a review of the decision tree methodology. This is a very useful technique in complex decision making, when the consequences of the decisions are distant in time and the information upon which we can rely is uncertain. Decision trees are the basic structure underlying most applications of decision analysis in medicine. However, in this review we only cover their application to the pharmaco-economic field.

The main steps of this decision analysis are explained. Thereafter, a case study from the literature is used as an example, i.e. an application of the decision tree analysis to a study aimed at comparing two different drugs in the treatment of gastro-esophageal reflux.

The main focus of our paper is on the statistical aspects, which include the definition and quantification of the outcome variables, the definition and quantification of the probabilities of occurrence of the uncertain events considered in the decision tree, and the sensitivity analysis. The knowledge of the basic laws of the probability theory is mandatory for assigning correct values to the parameters of the decision tree (outcomes and probabilities). Finally, the sensitivity analysis is an important part of the work to be performed in the last stage of the decision analysis in order to measure the degree of robustness of the results when varying the assumptions.

Keywords: decision tree methodology, pharmacoeconomics, sensitivity analysis

Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (2): 141-152

INTRODUZIONE

Tutti i giorni dobbiamo decidere del nostro avvenire fin dalle più banali azioni: prima di uscire di casa, con uno sguardo fuori della finestra, ci informiamo sulle condizioni del tempo per decidere su come vestirci. Se il tempo si presenta incerto, dobbiamo scegliere tra un abbigliamento, che ci impaccia ma ci ripara dall'acqua, e un altro, che ci assicura maggiore libertà nei movimenti ma ci espone a maggiori rischi di un bagno indesiderato. Se dobbiamo comprare un'automobile, le informazioni di cui abbiamo bisogno sono molto più numerose e la decisione da prendere è più complessa, ma siamo ancora in grado di governare le limitate variabili in gioco e di arrivare ad una decisione, seppure in modo intuitivo. Esistono numerosi campi in cui la decisione dipende da un numero ancora maggiore di informazioni, non sempre certe, così da rendere necessario un approccio sistematico. Il campo della salute è

uno di questi, dove anche il non decidere rappresenta una decisione, dalla scelta di un antibiotico in caso di infezione a quella di un intervento chirurgico d'urgenza.

Questo articolo ha lo scopo di diffondere la conoscenza di una tecnica specifica dell'analisi decisionale, basata sull'albero decisionale, uno strumento logico particolarmente efficace, sotto l'aspetto operativo, quando la decisione è complessa, l'informazione incerta e le conseguenze sono temporalmente distanti dalla decisione [1]. Pertanto, dopo una breve rassegna dei fondamenti dell'analisi decisionale, viene esaminato questo approccio analitico applicandolo alla farmacoeconomia, in particolare alla valutazione in termini economici e clinici di opzioni terapeutiche alternative. Per facilitare la comprensione di questo approccio, ci si avvale di un caso-studio, piuttosto semplice, tratto dal lavoro sul con-

* Dipartimento di Biostatistica e Gestione Dati, Sigma-tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

§ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università di Roma "La Sapienza"

SIFEIT, Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco e sugli Interventi Terapeutici

fronto tra lansoprazolo e ranitidina nel trattamento del reflusso gastroesofageo (RGE) [2]. A quanti volessero approfondire gli argomenti dell'analisi decisionale si ricorda che molti dei concetti trattati nel presente lavoro (anche in Appendice), possono essere approfonditi nei testi citati in bibliografia e in particolare nell'*Encyclopaedia of Biostatistics* [3].

ORIGINI, DEFINIZIONE E OBIETTIVI DELL'ANALISI DELLE DECISIONI

Le prime notizie sull'analisi delle decisioni risalgono agli studi di Ramsey sulle combinazioni tra probabilità e utilità, quindi alla teoria dei giochi di Von Neumann e Morgenstern che gettarono le basi della ricerca operativa e dell'analisi dei sistemi [4]. L'analisi delle decisioni si sviluppò durante la seconda guerra mondiale, dall'uso da parte degli alleati delle tecniche analitiche per risolvere i problemi di allocazione delle risorse. Quindi fu diffusa nel mondo degli affari da Raiffa alla Harvard Business School e introdotta nel campo medico da Ledley e Lusted [5]. In quest'ultimo settore, la letteratura è particolarmente ricca di applicazioni, sia in campo diagnostico che terapeutico [6-11]. Dal 1977, con la nascita della *Society for Medical Decision Making* e della collegata rivista *Medical Decision Making*, l'analisi decisionale ha assunto un ruolo chiave nella valutazione delle procedure mediche e farmacologiche [4,12] ed è in grado di fornire un importante contributo allo sviluppo di linee guida cliniche e di politica sanitaria.

La teoria delle decisioni ha connessioni interdisciplinari molto vaste e consolidate: queste vanno dalla medicina all'epidemiologia, all'economia sanitaria, alla statistica. In particolare, va segnalata una vastissima letteratura sui metodi statistici per la teoria delle decisioni [13,14].

L'analisi decisionale è un metodo quantitativo per raggiungere una decisione, in condizioni d'incertezza, mediante l'esplicitazione, in un modello, di tutti gli elementi rilevanti (azioni alternative, eventi aleatori ed esiti finali) [15]. In altre parole, l'analisi decisionale permette di identificare un percorso ottimale, tra i diversi possibili percorsi alternativi e ben definiti. Come vedremo più estesamente nel seguito, il percorso ottimale è quello che massimizza (o minimizza) il valore atteso (medio) della variabile risposta d'interesse.

Applicata alla farmacoeconomia, l'analisi decisionale mira a valutare le conseguenze (ge-

neralmente in termini di costo e/o di esiti clinici) di ciascuna delle strategie terapeutiche in esame e le probabilità del verificarsi di queste conseguenze. Le diverse strategie vengono alla fine ridotte ad un valore che consente un loro confronto diretto per l'individuazione della strategia migliore. Pertanto, l'analisi decisionale gode delle caratteristiche [4] di essere *esplicita* (strutturazione in un modello comprensivo di tutti i risultati possibili), *quantitativa* (assegnazione di valori come stime della probabilità del verificarsi di eventi e valutazione di esiti clinici), *prescrittiva* (identificazione della strada da percorrere perché ottimale).

I PASSI FONDAMENTALI DELL'ANALISI DECISIONALE

L'analisi delle decisioni implica l'esecuzione di una serie di passaggi che alcuni autori condensano in quattro fasi [8,9], altri in cinque [1] e altri in sei [4]. Qui si preferisce la versione più analitica ovvero quella in sei passi fondamentali, in corrispondenza delle lettere da a) ad f), ricordando che la differenza delle altre versioni consiste soltanto nell'unificazione di alcuni punti: c) e d) riuniti sotto il titolo "*caratterizzazione delle informazioni*" [1,8,9]; e) ed f) sotto il titolo "*scelta del percorso*" [8,9].

a) Definizione del problema

Nell'analisi delle decisioni, così come in ogni altro tipo di analisi, è fondamentale definire il problema, in particolare definire il "decisore" (persona o ente che ha la responsabilità di prendere la decisione) e i suoi obiettivi. Si ha così un riferimento sul "punto di vista" di chi prende la decisione. Inoltre, è in questo primo passo dell'analisi che vanno specificate le variabili risposta d'interesse e va stabilito se queste devono essere massimizzate (ad esempio, il numero di anni di vita) o minimizzate (ad esempio, il costo per anno di trattamento). Infine, è sempre in questo ambito che si definiscono le strategie o azioni alternative, nonché le loro conseguenze e la loro sequenza temporale.

Per il presente caso-studio [2], il decisore è il Sistema Sanitario Nazionale (SSN), l'obiettivo è la scelta del trattamento del reflusso gastroesofageo, in grado di assicurare il miglior rapporto costo/efficacia e, pertanto, le variabili risposta a cui si è interessati sono l'efficacia dei trattamenti (espressa come proporzione di

pazienti guariti) e i costi a questi connessi. In questo articolo sono state considerate soltanto due strategie alternative per il controllo della secrezione dell'acido gastrico, vale a dire il trattamento con il lansoprazolo, che è un inibitore della pompa protonica e quello con la ranitidina, che è un H₂ antagonista. Le conseguenze di tali trattamenti possono essere: la guarigione dopo quattro settimane; la guarigione dopo otto settimane; la non guarigione.

b) Strutturazione dell'albero decisionale

L'albero decisionale è lo strumento che permette di illustrare la struttura logico-temporale del processo decisionale. Esso si sviluppa, convenzionalmente, da sinistra verso destra e descrive, in maniera grafica, la sequenza temporale degli eventi aleatori, delle azioni intraprese e delle loro conseguenze. In altre parole, la forma dell'albero mette in risalto le azioni alternative di cui il "decisore" può disporre, gli eventi che ne conseguono e gli esiti connessi ad ogni possibile scenario di azioni e conseguenze.

Nell'albero (Figura 1) esistono alcuni punti cruciali, detti **nodi**, che sono di tre tipi:

- **nodi decisionali**, rappresentati graficamente da un quadratino, indicano il punto in cui va fatta una scelta. Le diramazioni a destra di questi nodi descrivono le strategie o azioni alternative che devono essere valutate;
- **nodi aleatori**, rappresentati graficamente da un cerchietto, indicano il punto in cui si possono verificare uno o più risultati aleatori. I rami che fuoriescono da questi nodi devono rappresentare l'intero universo di eventi o risultati (la somma delle probabilità del verificarsi di questi eventi deve sempre risultare uguale a 1);
- **nodi terminali**, situati all'estrema destra dell'albero e rappresentati graficamente da un triangolino, indicano il risultato o esito finale di un dato percorso.

Per il caso-studio qui considerato [2], l'albero decisionale è descritto in Figura 2.

Da notare che, per entrambi i farmaci (lansoprazolo 30 mg/die e ranitidina 300 mg/die), la somministrazione inizia con un periodo di 4 settimane. In caso di non guarigione, lo stesso trattamento viene proseguito per altre 4 settimane, per un totale di 8 settimane, dopo le quali lo studio è concluso e l'esito è definito, in modo dicotomico, dalla guarigione o dal-

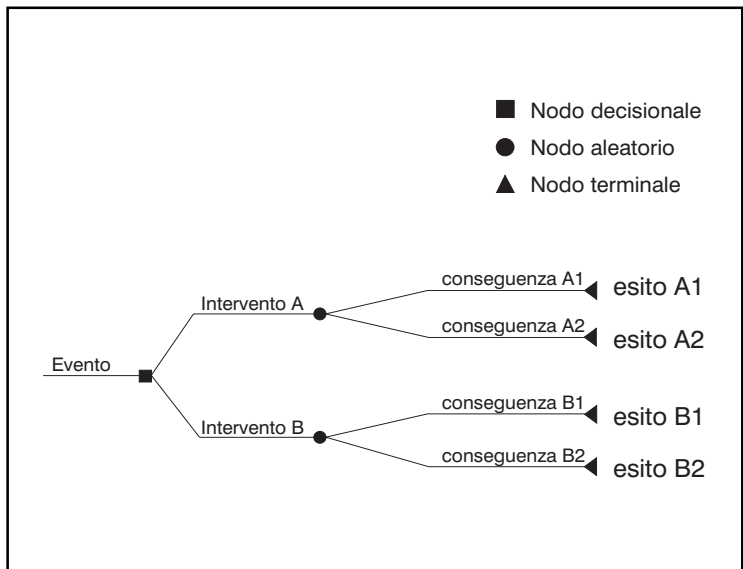


Figura 1
Struttura dell'albero decisionale

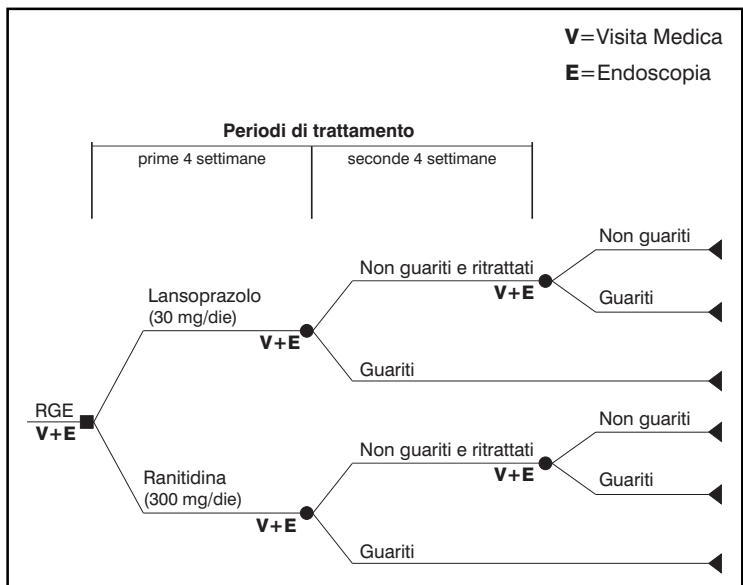


Figura 2
Albero decisionale per il trattamento del reflusso gastroesofageo (RGE)

la non guarigione del paziente. La scelta del trattamento costituisce il primo punto di diramazione dell'albero (unico nodo decisionale del caso-studio) dal quale fuoriescono i rami che rappresentano i due trattamenti alternativi (o si percorre la strada del lansoprazolo, oppure quella della ranitidina).

Per ciascuno dei due farmaci, il prolungamento del trattamento è rappresentato da uno dei due rami che fuoriesce dal primo nodo aleatorio. Ad ogni nodo, ognuna delle due strategie include una visita medica e un'endoscopia: sono previste quindi due visite e due endoscopie per ogni paziente che guarisce nel corso delle prime quattro settimane; tre visite e tre endoscopie per gli altri pazienti.

Trattamento	Probabilità di guarire (non guarire) ai diversi tempi		
	Nelle prime 4 settimane	Nelle complessive 8 settimane *	Nelle seconde 4 settimane
Lansoprazolo	60% (40%)	88% (12%)	70% (30%)
Ranitidina	38% (62%)	69% (31%)	50% (50%)

Tabella I

Probabilità di guarigione con il lansoprazolo e con la ranitidina

* La probabilità di non guarire nelle seconde 4 settimane di trattamento, dato che la guarigione non è avvenuta nelle prime 4, è una probabilità condizionata (vedi Appendice) ed è uguale al rapporto tra la probabilità di non guarire nelle 8 settimane complessive e la probabilità di non guarire nelle prime 4 settimane. Pertanto, con il lansoprazolo tale probabilità è del 30% (= 0,12/0,40) mentre con la ranitidina tale probabilità è del 50% (= 0,31/0,62). La probabilità di guarire nelle seconde 4 settimane di trattamento, dato che non si è guariti nelle prime 4, si ottiene come complemento a 1 delle precedenti [per il lansoprazolo: 1-0,30=0,70; per la ranitidina (1-0,50=0,50)]

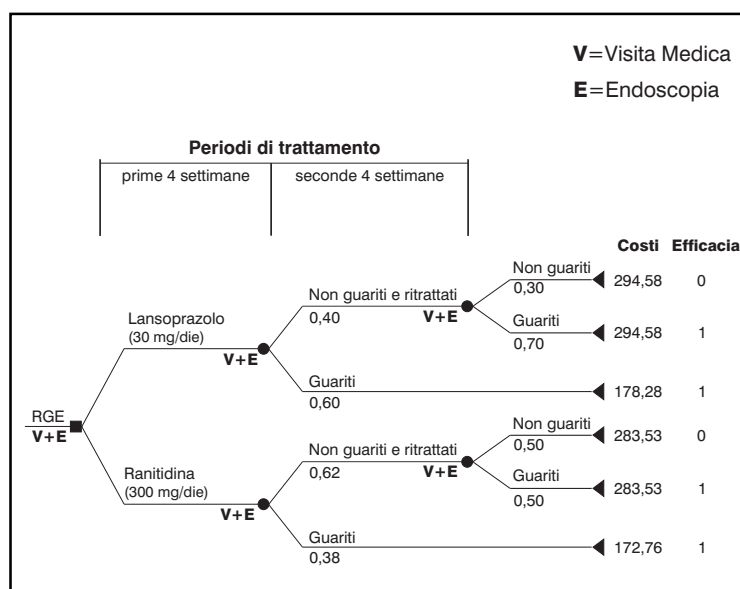


Figura 3

Quantificazione dei parametri nel trattamento del reflusso gastroesofageo (RGE)

c) Assegnazione delle probabilità

Tutti i rami che fuoriescono dai nodi aleatori rappresentano degli eventi che possono verificarsi con una certa probabilità, che va quantificata per ogni ramo. L'assegnazione delle probabilità rappresenta un compito molto delicato perché occorre far corrispondere ogni ramo al tipo di probabilità che questo richiede: confondere una probabilità congiunta con una probabilità condizionata, oppure una probabilità pre-test con una post-test, porta sicuramente a decisioni sbagliate (vedi Appendice).

È importante notare che, poiché i rami che fuoriescono dai nodi aleatori rappresentano l'universo di tutti i possibili eventi, la somma delle probabilità assegnate ai rami provenienti da un singolo nodo aleatorio deve essere sempre uguale

le a 1 (o a 100, se le probabilità sono espresse in percentuali) (vedi ancora Appendice).

Le probabilità assegnate ai rami del caso-studio sono ricavate dalla Tabella I e sono individuabili nell'albero decisionale rappresentato in Figura 3.

d) Determinazione del valore di ogni outcome

A tutti i nodi terminali, che rappresentano l'esito di ogni singolo percorso, deve essere attribuito un valore di esito o di risultato (detto anche di *outcome*). Quindi, occorre assegnare tanti valori quante sono le variabili risposta d'interesse.

Nel caso-studio in esame, vengono considerate due variabili risposta: il costo e l'efficacia clinica. Per la prima variabile, si deve assegnare il valore monetario unitario a ciascun percorso preso in esame. Per effettuare una valutazione completa, bisognerebbe considerare tutti i tipi di costo: i costi diretti (connessi direttamente alla malattia in esame, quali i costi legati alla diagnosi e alla terapia) e i costi indiretti (connessi non direttamente alla malattia, quali le perdite di produzione, i costi di trasporto, etc.), anche quando si manifestano sotto forme intangibili (dolore, ansia, etc.).

Per quanto concerne l'efficacia clinica, esempi di variabili risposta sono la variabile dicotomica "morte/sopravvivenza", generalmente quantificata con 0 (=morte) e 1 (=sopravvivenza), la variabile "anni di vita" o la variabile "anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs)". Nel primo caso, l'analisi dell'albero produrrà il tasso di sopravvivenza atteso, nel secondo l'attesa di vita in anni, e infine, nel terzo caso, l'attesa di vita in QALYs.

Nel caso-studio, sono stati considerati soltanto i costi sanitari diretti: il costo dei trattamenti e quello della diagnosi del reflusso gastroesofageo, cioè il costo delle visite mediche e quello degli esami endoscopici (Tabella II). Rispetto al lavoro originale [2], i costi sono stati semplicemente convertiti in euro (1 euro =1936,27 lire) e arrotondati a due cifre decimali. Non è stata effettuata alcuna altra operazione di rivalutazione o di sconto: infatti, l'obiettivo del presente lavoro è quello di illustrare il metodo piuttosto che difendere la scelta di una qualunque tra le due alternative terapeutiche considerate.

Per la valutazione dell'efficacia è stata utilizzata la variabile dicotomica "guarigione/non guarigione" quantificata con 1 (=guarigione) e 0 (=non guarigione).

Le quantificazioni delle variabili sopra descritte sono state riportate nell'albero decisionale in Figura 3. A titolo esemplificativo, il costo di 294,58 euro (in alto a destra nella Figura 3) rappresenta il costo del percorso di un paziente affetto da RGE trattato con il lansoprazolo 30 mg/die per 8 settimane (108,66 euro) e che ha effettuato due visite mediche (46,48 euro) e tre endoscopie (139,44 euro).

d) Scelta del percorso ottimale

Questo passo consiste nell'analizzare l'albero decisionale mediante un procedimento detto di "mediazione e ripiegamento" ("averaging out and folding back") [1,4,8,9], mediante il quale il decisore è in grado di comparare in termini quantitativi l'efficacia dei trattamenti alternativi. La struttura ad albero facilita l'identificazione del percorso che "in media" porta al miglior esito: ripiegando dai risultati (nodi terminali) verso i nodi decisionali (folding back), si calcola il valore atteso (valore medio) dell'esito finale ponderando costi ed efficacia per ogni percorso con la probabilità del loro verificarsi (averaging out). Quindi, in corrispondenza dei nodi decisionali, si eliminano tutti i rami con i valori medi peggiori. L'eliminazione di un ramo viene rappresentata graficamente apponendovi una doppia barra (//).

L'analisi dell'albero per il caso-studio è illustrata nella Figura 4. Nell'ipotesi di trattare 100 pazienti, il costo atteso del trattamento con il lansoprazolo è di 22.480,00 euro con una media di pazienti guariti pari a 88. Infatti, i calcoli fino al 2° nodo aleatorio (partendo da destra) sono:

$$[(294,58 * 0,30 + 294,58 * 0,70) * 0,40 + 178,28 * 0,60] * 100 = 22.480,00$$

(in relazione ai costi)

e

$$[(0 * 0,30 + 1 * 0,70) * 0,40 + 1 * 0,60] * 100 = 88$$

(in relazione al numero di pazienti guariti).

Sempre nell'ipotesi di trattare 100 pazienti, il costo atteso del trattamento con la ranitidina è di 24.143,74 euro con una media di pazienti guariti pari a 69. Infatti, i calcoli fino al 2° nodo aleatorio (partendo da destra) sono:

$$[(283,53 * 0,50 + 283,53 * 0,50) * 0,62 + 172,76 * 0,38] * 100 = 24.143,74$$

(in relazione ai costi)

e

Tipi di costo	Costi (euro)		
	Costi unitari o pro die	Trattamento di 4 settimane	Trattamento di 8 settimane
Lansoprazolo	1,94	54,33	108,66
Ranitidina	1,74	48,81	97,61
Visita Medica	15,49	30,99	46,48
Endoscopia	46,48	92,96	139,44

Tabella II

Costi diretti del trattamento del reflusso gastroesofageo

Una visita medica e un'endoscopia sono previste all'inizio di ciascun trattamento, alla fine delle prime 4 settimane e alla fine delle seconde 4 settimane (per un totale di 8 settimane). La dose dei farmaci somministrati è pari a 30 mg/die per il lansoprazolo e 300 mg/die per la ranitidina

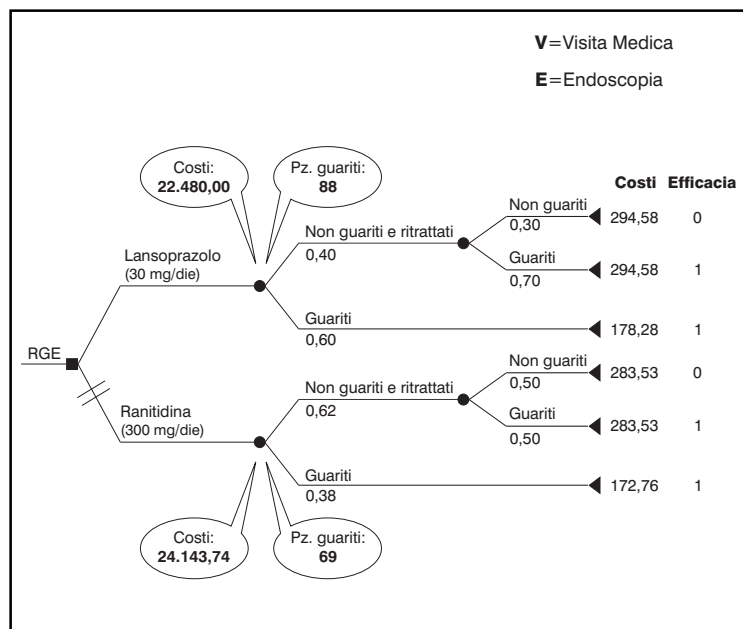


Figura 4

Analisi dell'albero decisionale nel trattamento del RGE (riferita a 100 pazienti)

$$[(0 * 0,50 + 1 * 0,50) * 0,62 + 1 * 0,38] * 100 = 69$$

(in relazione al numero di pazienti guariti).

Il trattamento con il lansoprazolo risulta più vantaggioso di quello con la ranitidina. Il rapporto costo/efficacia (ammontare di risorse necessarie per ottenere la guarigione di un paziente) è di 255,45 euro (=22.480,00/88) con il lansoprazolo e di 349,91 euro (=24.143,74/69) con la ranitidina. Dall'analisi incrementale (rapporto tra la differenza di costo e la differenza di efficacia) si può ricavare un'altra utile informazione: modificare la scelta terapeutica, passando dal lansoprazolo alla ranitidina, comporterebbe un maggior costo di 87,57 euro [=

(24.143,74-22.480,00)/(69-88)] per ogni paziente guarito; un risparmio dello stesso importo, si avrebbe, invece, passando dalla ranitidina al lansoprazolo.

f) Analisi di sensitività

Valutare la bontà del modello adottato per l'analisi è sempre fondamentale. Nel caso qui considerato, si tratta appunto di chiedersi se la struttura dell'albero decisionale è adeguata a rappresentare il problema oppure no.

Nel caso-studio, se fossero stati trattati tutti i 100 pazienti per 8 settimane senza effettuare né visita medica, né endoscopia dopo le prime quattro settimane di trattamento, i risultati sarebbero stati diversi. È accettabile questo protocollo alternativo dal punto di vista medico? In questo scenario bisognerebbe certamente valutare i rischi, in termini di effetti collaterali, e i relativi costi associati al ritrattamento dei pazienti già guariti dopo le prime 4 settimane. L'esempio non considera poi gli errori di diagnosi, assumendo implicitamente una sensibilità e una specificità del metodo diagnostico (visita medica ed endoscopia) ideali (entrambi pari a 1 o al 100%). È realistica quest'assunzione? Può introdurre delle distorsioni nel confronto tra i due trattamenti?

La scelta di un albero decisionale richiede sempre un'attenta valutazione critica con la formulazione di una serie di domande circa l'adeguatezza delle scelte effettuate. Alla fine, si deve accettare un compromesso tra l'esigenza di costruire un modello il più aderente possibile alla realtà e quella di rispettare le esigenze pratiche: alberi decisionali troppo complessi sono generalmente poco utili.

Una volta che la struttura dell'albero sia stata considerata soddisfacente, con l'analisi di sensitività si verifica l'entità del cambiamento a cui sono soggetti i risultati al variare, in un intervallo di valori ragionevoli, delle assunzioni fatte sui parametri considerati (probabilità e valori di esito). Tale analisi fornisce informazioni sulla robustezza dei risultati e permette di identificare quei parametri che maggiormente influiscono sulla loro determinazione.

Occorre sottolineare come il termine "parametro", suscettibile di diversi significati, in questo contesto sta ad indicare una grandezza variabile e in tal senso è stato usato, fin dalla metà del XVII secolo, da Leibnitz e da altri matematici.

Occorre altresì sottolineare che la procedura di cui stiamo trattando è chiamata anche "analisi di sensibilità". Entrambe le definizio-

ni sono traduzioni dell'espressione inglese *sensitivity analysis*. In italiano "sensibilità" e "sensività" sono equivalenti, come i corrispondenti termini inglesi *sensibility* e *sensitivity*. Riteniamo che sia da preferire il termine "sensività" a quello di "sensibilità" poiché quest'ultimo, già da tempo, è stato acquisito dall'epidemiologia per indicare la percentuale dei risultati positivi di un dato esame diagnostico effettuato tra i soggetti affetti dalla malattia (vedi Appendice). Poiché le interazioni tra epidemiologia e farmacoeconomia sono piuttosto frequenti, l'uso di termini uguali per indicare concetti diversi genera imbarazzanti confusioni [16].

L'analisi di sensitività può essere univariata, multivariata e probabilistica.

Nell'**analisi univariata** si analizzano le variazioni di un singolo parametro. Ovviamente, la sua esecuzione comporta il rifacimento di tutti i calcoli delle medie ponderate in corrispondenza di ciascun valore del parametro d'interesse. È definita anche analisi della soglia (*threshold analysis*) [8,9] perché consente di individuare il limite oltre il quale, per la variazione di quel parametro, il trattamento sotto osservazione non è più ottimale, così che diventa più conveniente optare per il trattamento alternativo. La rappresentazione grafica dei risultati facilita l'individuazione di tale limite.

La versione originale del caso-studio in esame [2] si rifà ad un'analisi di tipo univariata, per verificare la variazione del rapporto costo/efficacia dei due trattamenti alternativi (lansoprazolo e ranitidina) al variare del costo dell'indagine endoscopica e della visita medica, considerando questi due parametri separatamente.

Nell'**analisi multivariata** si valutano le variazioni di più parametri contemporaneamente. Anche in questo caso occorre rifare tutti i calcoli delle medie ponderate in corrispondenza di ciascun valore dei parametri d'interesse. Per esempio, facendo variare due parametri (analisi bivariata), si possono creare grafici che illustrano il trattamento migliore per ciascuna combinazione di valori dei parametri presi in considerazione.

Un esempio di analisi multivariata applicata al caso-studio qui illustrato si ottiene facendo variare contemporaneamente le probabilità di guarigione dopo 4 settimane dei due trattamenti all'interno dei rispettivi intervalli di confidenza al 95% ($IC_{95\%}$). Assumendo che la dimensione campionaria dello studio, i cui risultati sono illustrati nella Tabella I, sia pari a 100

pazienti per gruppo, l'IC_{95%} è pari a (50%; 70%) per il lansoprazolo e (28%; 48%) per la ranitidina. I risultati sono illustrati nella Figura 5. L'ordinata di sinistra rappresenta la probabilità di guarigione a 4 settimane; quella di destra rappresenta la differenza tra i costi attesi con i due trattamenti. Poiché è stata considerata la differenza (lansoprazolo – ranitina), i valori negativi sull'asse di destra indicano un risparmio legato all'uso del lansoprazolo, mentre i valori positivi indicano un risparmio associato all'uso della ranitidina. Le barre verticali sono riferite all'ordinata di sinistra e rappresentano le diverse probabilità, all'interno dei rispettivi intervalli di confidenza, per il lansoprazolo (barre chiare) e la ranitidina (barre scure). I punti lungo la spezzata (definita in figura da piccoli triangoli) sono riferiti all'ordinata di destra e rappresentano le differenze di costi attesi in corrispondenza della probabilità di guarigione a 4 settimane con il lansoprazolo o con la ranitidina.

Nella Figura 5 quasi tutti i casi sono a vantaggio del lansoprazolo: infatti, gran parte della spezzata, che rappresenta la differenza nei costi attesi per 100 pazienti tra i due trattamenti, è situata in corrispondenza dei valori negativi dell'asse di destra. Sono a vantaggio della ranitidina solo gli scenari in cui si assumono, come probabilità di guarigione a 4 settimane, valori vicini all'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza del lansoprazolo (cioè valori intorno al 50%) e valori vicini all'estremo superiore dell'intervallo di confidenza della ranitidina (cioè intorno al 48%). Ciò avviene quando si formula l'ipotesi peggiore per il lansoprazolo, in corrispondenza con l'ipotesi migliore per la ranitidina.

Con l'**analisi probabilistica** si stimano le probabilità di eventi incerti, quali possono essere i parametri di un'analisi decisionale, utilizzando modelli di simulazione che seguono specificate distribuzioni di probabilità: per esempio, il metodo di simulazione di Monte Carlo che richiede la conoscenza della funzione di distribuzione delle probabilità delle variabili utilizzate nel processo decisionale [17].

CONCLUSIONI

L'analisi decisionale offre un vasto contributo interdisciplinare e si avvale di metodi ben consolidati in letteratura, tanto da ricoprire un ruolo determinante nella valutazione delle procedure mediche e farmacologiche. Se ben costruito, seguendo i passi fondamentali illustrati

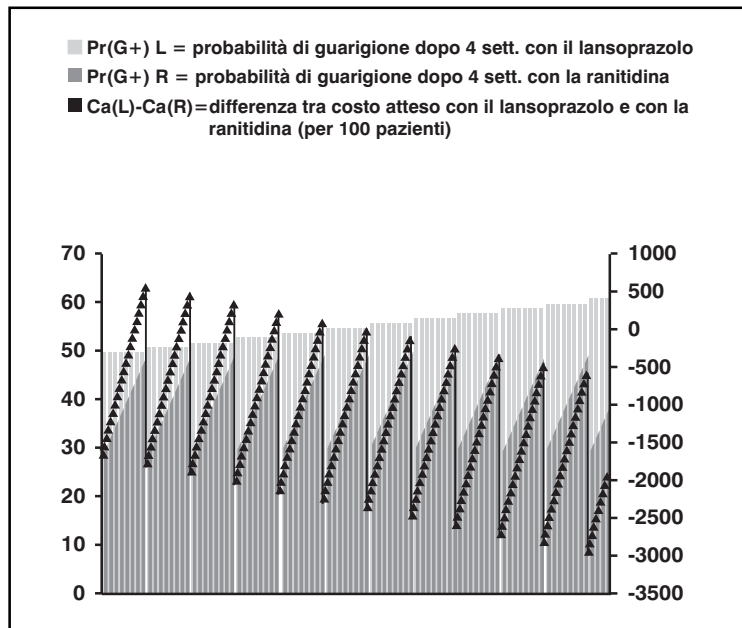


Figura 5
Esempio di analisi di sensitività bivariata

in precedenza, l'albero decisionale si rivela uno strumento di valido aiuto nel prendere decisioni cliniche e farmaco-economiche.

Mediante l'esame di un caso-studio ricostruito sul confronto tra lansoprazolo e ranitidina nel trattamento del reflusso gastroesofageo [2], è stata mostrata la possibilità di pervenire ad una decisione, anche in situazione di incertezza, facilitando così la comprensione dell'approccio analitico agli studi di farmaco-economia. I valori di esito sono stati correttamente assegnati e i risultati ottenuti sono stati verificati e giudicati robusti. Va, tuttavia, rilevato che i risultati sono validi solo all'interno del modello scelto e non sono confrontabili con le conclusioni di altri modelli contenenti, ad esempio, variazioni nello schema di trattamento oppure una valutazione degli effetti collaterali dei due farmaci a confronto.

Appare cruciale l'esigenza di poter difendere il modello scelto con solide argomentazioni e dimostrare, tramite una corretta applicazione dell'analisi di sensitività, che i risultati sono robusti al variare delle assunzioni fatte. Molta cura, pertanto, deve essere prestata nell'attribuzione dei valori alle variabili affinché le scelte effettuate risultino coerenti.

Pur se generalmente di facile impiego, l'uso degli alberi decisionali, in alcune situazioni, è poco indicato: così nel caso di strategie con un orizzonte temporale molto lungo, in cui gli stati di salute costituiscono aspetti transitori. Si pensi alla valutazione del trattamento con la

terapia ormonale sostitutiva (TOS) della donna in prossimità della menopausa. Dovrebbero essere considerate diverse altre patologie associate alla TOS (malattie cardiache, cancro della mammella, osteoporosi, etc.) insieme con il cambiamento delle incidenze durante l'intera vita della donna. L'uso degli alberi decisionali, in questa circostanza, diventa poco credibile, mentre può risultare molto più utile la catena di Markov (*state-transition model*) il cui impiego sta diventando sempre più frequente nelle valutazioni in sanità [18], specialmente per quanto riguarda le malattie croniche [19]: è un modello che richiede di definire gli "stati di salute" e quindi di specificare le "regole di transizione" a

cui collegare le corrispondenti probabilità dipendenti dallo stato di salute originario.

Il valore dei modelli farmacoeconomici sta nella loro capacità di raffigurare il reale rapporto costo/efficacia dei trattamenti terapeutici sotto una varietà di assunzioni che possano essere supportate da una valida analisi di sensitività. Il continuo incremento della spesa sanitaria, ed in particolare di quella farmaceutica, nei paesi economicamente più sviluppati, richiede procedure che non si limitino ad un rozzo abbattimento delle risorse finanziarie da assegnare al sistema, ma che sviluppino le capacità degli attori di interpretare più razionalmente il proprio ruolo nel complesso mercato della salute.

APPENDICE

Considerazioni sulle probabilità

Questa appendice ha lo scopo di offrire qualche chiarimento di base sulle probabilità. Per eventuali approfondimenti, si rimanda ad una bibliografia più specifica [3,8,9,14,20-22].

Della probabilità esistono diverse definizioni (classica, frequentista, soggettivista), nessuna delle quali completamente soddisfacente. In questa sede viene utilizzata la definizione frequentista, perché è la più utilizzata in campo medico, anche se l'approccio bayesiano (soggettivista) fornisce uno schema di lavoro più coerente e completo.

Nell'approccio frequentista la probabilità di un evento è la frequenza relativa con cui l'evento si verifica in una successione molto lunga (tendente all'infinito) di prove, tutte eseguite in condizioni simili. Per esempio, la frequenza relativa di guarigione è data dal rapporto tra il numero dei pazienti guariti e il numero di tutti i pazienti studiati. Tale stima approssima la probabilità al crescere del numero delle prove, cioè del numero dei pazienti studiati.

La probabilità può assumere valori tra 0 ed 1 (0, se espressa in percentuale, tra 0 e 100%).

La definizione frequentista ha un contenuto operativo tale da costituire, con l'ausilio di tre assiomi (sotto riportati), l'intero impianto della teoria delle probabilità. In pratica, pur se i diversi approcci non condividono il modo di intendere la probabilità, condividono il modo di trattarla, rispettando gli assiomi che Kolmogorov pose alla base per il suo calcolo.

Indicato con E un ipotetico evento e con Pr(E) la probabilità del suo verificarsi:

- Per ogni evento E, $\text{Pr}(E) \geq 0$
- Se l'evento E è certo, $\text{Pr}(E) = 1$
- Se E_1 ed E_2 sono due eventi incompatibili (cioè che non si possono verificare insieme), allora, la probabilità che si verifichi almeno uno di essi è data da $\text{Pr}(E_1) + \text{Pr}(E_2)$ [*proprietà additiva*].

Dagli ultimi due assiomi si può facilmente ricavare che, se E_1, E_2, \dots, E_n costituiscono l'insieme di tutti i possibili eventi, allora la somma delle probabilità $\text{Pr}(E_1) + \text{Pr}(E_2) + \dots + \text{Pr}(E_n)$ è uguale a 1. Infatti, uno di questi eventi deve certamente verificarsi.

Tra le probabilità usate nella costruzione degli alberi decisionali si ricordano:

- la **probabilità congiunta**, ovvero la probabilità che due o più eventi (essendo compatibili) si verifichino insieme. Dati due eventi E_1 ed E_2 , questa probabilità è indicata con $Pr(E_1, E_2)$;
- la **probabilità condizionata**, ovvero la probabilità che si verifichi un evento dato che si è già verificato un altro evento. Considerando ancora gli eventi E_1 ed E_2 , questa probabilità è indicata con $Pr(E_1, E_2)$.

Le due probabilità sono legate dalla relazione:

$$Pr(E_1, E_2) = Pr(E_1/E_2) * Pr(E_2) = Pr(E_2/E_1) * Pr(E_1)$$

dove il simbolo / indica una relazione condizionale.

Se E_1 ed E_2 sono due eventi indipendenti, (cioè il verificarsi dell'uno non influenza il verificarsi dell'altro) allora si ha:

$$Pr(E_1/E_2) = Pr(E_1)$$

e pertanto, vale anche la seguente uguaglianza:

$$Pr(E_1, E_2) = Pr(E_1) * Pr(E_2) \quad [\text{proprietà moltiplicativa}]$$

Se i due eventi E_1 ed E_2 sono correlati (quindi non indipendenti), la loro probabilità congiunta non può essere calcolata semplicemente moltiplicando tra loro le rispettive probabilità del verificarsi di ciascuno di essi: bisogna infatti anche tener conto della correlazione tra i due eventi.

Altri tipi di probabilità usati nella costruzione degli alberi decisionali sono:

- la **probabilità a priori**, ovvero la probabilità del verificarsi di un evento che si può stimare prima di condurre un esperimento (inteso in senso lato), per esempio, la stima della probabilità di avere una data malattia prima della rilevazione diagnostica;
- la **probabilità a posteriori**, ovvero la probabilità del verificarsi di un evento dopo aver condotto l'esperimento, per esempio la stima della probabilità di avere quella stessa malattia dopo aver effettuato un opportuno esame diagnostico).

Da queste probabilità è possibile ricavare i concetti di:

- **sensibilità**, definita come la percentuale di test positivi tra i soggetti della popolazione affetti dalla malattia. Essa stima la probabilità di avere un test positivo se si è affetti dalla malattia. Si tratta quindi di una probabilità condizionata che indichiamo con $Pr(T+/M+)$, dove T+ indica il risultato positivo del test ed M+ la presenza di malattia;
- **specificità**, definita come la percentuale di test negativi tra i soggetti non affetti dalla malattia. Essa stima la probabilità di aver un test negativo se non si è affetti dalla malattia. Anche in questo caso, si tratta di una probabilità condizionata che indichiamo con $Pr(T-/M-)$, dove T- rappresenta un test con risultato negativo e M- l'assenza di malattia;
- **prevalenza**, definita come il rapporto tra il numero di tutti i casi di una malattia, in un determinato momento, in una data popolazione, ed il numero di persone presenti nella popolazione in quel determinato momento. Essa è la migliore stima della probabilità di aver una data malattia per un individuo che non abbia effettuato alcun test. Possiamo pertanto vederla come una probabilità a priori ed è anche detta "probabilità pre-test", ed è indicata con $Pr(M+)$;
- **valore predittivo positivo** è la percentuale di malati tra coloro che hanno avuto un test positivo ed è indicato con $Pr(M+/T+)$. È una stima della probabilità che la malattia sia presente dato che il test è risultato positivo. Si tratta di una probabilità a posteriori che si può conoscere solo dopo aver conosciuto il risultato del test ed è anche detta "probabilità post-test";
- **valore predittivo negativo** è la percentuale dei non malati tra coloro che hanno avuto un test negativo ed è indicato con $Pr(M-/T-)$. È una stima della probabilità che la malattia sia assente dato che il test è risultato negativo. Si tratta, anche in questo caso, di una probabilità a posteriori.

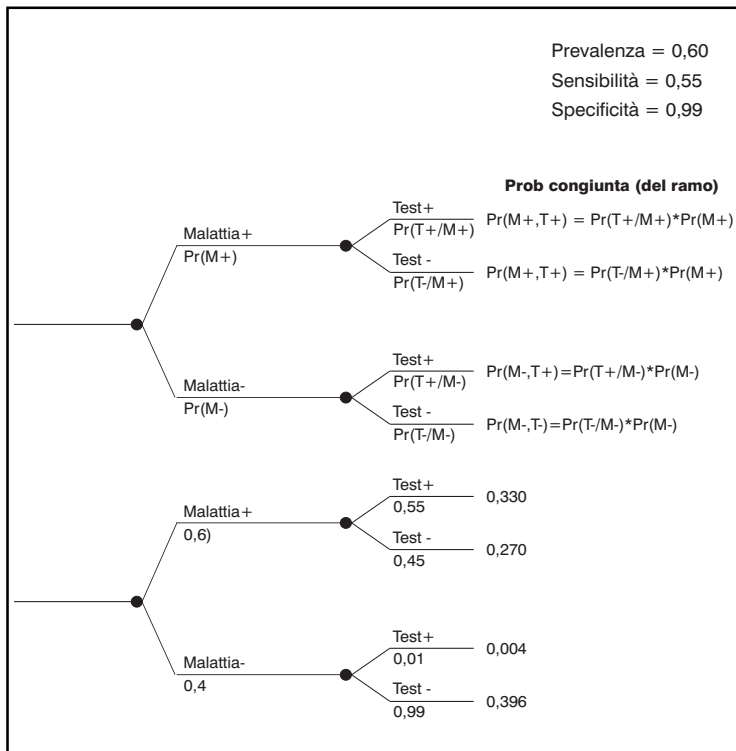


Figura 6
Albero in cui gli eventi M+ e M- precedono T+ e T-

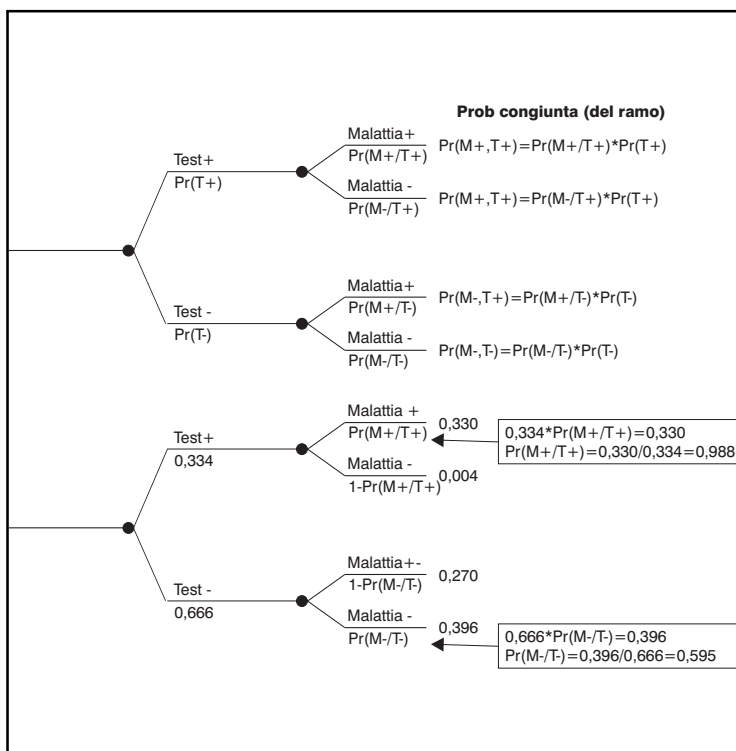


Figura 7
Inversione dell'albero illustrato nella figura 6

Tra **prevalenza, sensibilità, specificità e valore predittivo** esiste uno stretto legame, definito dal teorema di Bayes e individuabile anche facendo ricorso agli alberi decisionali e alla tecnica nota come “inversione dell’albero”. La sua illustrazione può aiutare il lettore a prendere confidenza con il meccanismo di attribuzione delle probabilità ai rami aleatori e può quindi chiarire l’importanza della corretta corrispondenza tra la sequenza degli eventi aleatori e le probabilità loro attribuite.

Data la prevalenza di una malattia pari a 0,60 (o equivalentemente 60%) e la sua diagnosi ottenibile mediante un test la cui sensibilità e specificità siano rispettivamente 0,55 e 0,99 (o equivalentemente 55% e 99%), occorre calcolare i valori predittivi positivo e negativo.

Il primo passo è quello di costruire l’albero decisionale con i valori della prevalenza, sensibilità e specificità: si tratta dell’albero che vede come primo evento aleatorio la presenza o l’assenza della malattia e come secondo evento aleatorio la presenza di un test positivo o negativo. La Figura 6 illustra il posizionamento dei valori sopra ipotizzati. Naturalmente è possibile calcolare le probabilità di avere contemporaneamente la malattia e il test positivo [indicata con $Pr(M+, T+)$] oppure la malattia e il test negativo [$Pr(M+, T-)$] o anche le probabilità del verificarsi della coppia di eventi malattia assente e test positivo [$Pr(M-, T+)$] e infine malattia assente e test negativo ($Pr(M-, T-)$). Queste sono probabilità congiunte e possono essere calcolate come prodotti tra le probabilità dei rispettivi rami (gli eventi M+ e T+ sono infatti indipendenti, così come le altre coppie di eventi). Le formule e i rispettivi risultati di queste probabilità per l’esempio considerato sono riportate nella parte di destra della Figura 6.

Avendo calcolato le probabilità congiunte, si possono calcolare anche le due probabilità $Pr(T+)$ e $Pr(T-)$, cioè le probabilità di avere un test positivo o negativo, indipendentemente dalla presenza o assenza della malattia. La prima probabilità è data dalla somma delle due probabilità congiunte, in cui è considerato l’evento T+, con o senza la malattia; la seconda è data dalla somma delle restanti due probabilità congiunte, in cui è preso in considerazione l’evento T-, con o senza la malattia.

Pertanto si ha:

$$Pr(T+) = Pr(M+, T+) + Pr(M-, T+) = 0,330 + 0,004 = 0,334$$

e

$$Pr(T-) = Pr(M+, T-) + Pr(M-, T-) = 0,270 + 0,396 = 0,666 \text{ (vedi Figura 6).}$$

Il secondo passo è quello di invertire la costruzione dell'albero, cioè rappresentare l'albero in cui gli eventi T+ e T- precedono gli eventi M+ e M-, come illustrato nella Figura 7. Con i calcoli effettuati fino ad ora, si è in grado di quantificare solo alcuni parametri di questo secondo albero: in particolare, non si conosce ancora il valore di $\Pr(M+/T+)$ e $\Pr(M-/T-)$, cioè dei due valori predittivi che si vogliono calcolare. Questi diventano facilmente calcolabili conoscendo il valore delle probabilità congiunte $\Pr(M+, T+)$, $\Pr(M+, T-)$, $\Pr(M-, T+)$ e $\Pr(M-, T-)$, note dall'albero precedente, e il legame tra le probabilità dei singoli eventi rappresentati dai rami corrispondenti. Come illustrato in Figura 7, le probabilità non note diventano ricavabili con una semplice equazione. Infatti, sapendo che $\Pr(M+, T+) = \Pr(M+/T+) * \Pr(T+)$ e che $\Pr(M+, T+) = 0,330$ e inoltre che $\Pr(T+) = 0,334$, si può facilmente ricavare il valore predittivo positivo $\Pr(M+/T+)$ come rapporto tra questi due valori. Il valore predittivo negativo $\Pr(M-/T-)$ può essere calcolato analogamente. Pertanto, il valore predittivo positivo è 0,988, mentre quello negativo è 0,595.

BIBLIOGRAFIA

1. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Oxford University Press, New York, 1994.
2. Colombo G. Modelli decisionali e farmacoconomia. Confronto tra lansoprazolo e ranitidina nella malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). *Approfondimenti di Farmacoconomia* 1998, 2: 13-19.
3. Armitage P, Colton T. Encyclopaedia of biostatistics. John Wiley & Sons, New York, 1998.
4. Barr JT, Schumacher GE. Using decision analysis to conduct pharmacoeconomic studies. In Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trial (B. Spilker ed.). Lippincott-Raven Pub. Philadelphia, 1996, p.1197-1214.
5. Ledley RS, Lusted LB. Reasoning foundations of medical diagnosis. *Science* 1959, 130: 9-21.
6. Lusted LB. Introduction to Medical Decision Making. Charles C. Thomas, Springfield, 1968.
7. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine* 1977, 296: 716-721.
8. Weinstein MC, Fineberg HV. Clinical Decision Analysis. WB Saunders Co., Philadelphia, 1980.
9. Weinstein MC, Fineberg HV. L'analisi della decisione in medicina clinica. (edizione it. a cura di V. Ghetti) Franco Angeli Editore, Milano, Philadelphia, 1984.
10. Kassirer JP, Moskowitz AJ, Lau J, Pauker SG. Decision analysis: a progress report. *Annals of Internal Medicine* 1987, 106: 275-291.
11. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Medical Decision Making. Butterworths, Stoneham MA, 1988.
12. Glick H, Kinoshian B, Schulman K. Decision analytic modelling: some uses in the evaluation of new pharmaceuticals. *Drug Information Journal* 1994, 28: 691-707.
13. Berger JO. Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis. Springer-Verlag, New York, 1985.
14. Piccinato L. Metodi per le decisioni statistiche. Springer-Verlag Italia, Milano, 1996.
15. Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW, Dix Smith M. Health care cost, quality and outcomes. ISPOR, Lawrenceville NJ, 2003.
16. Attanasio E. Farmacoconomia e outcomes research. *Farmacoconomia e percorsi terapeutici*, 2004; 5 (3): 179-187.
17. Keys PJ, Touchette D. Variables in pharmacoeconomics. In Introduction to applied pharmacoeconomics (Vogenberg FR, editor), McGraw-Hill, New York, 2001, p. 109-125.

L'analisi delle decisioni negli studi di farmacoeconomia

18. Sonnemberg FA, Beek JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical Decision Making* 1993;13: 322-338
19. Mullins CD, Merchant S. Guidelines and informations requirement. In Introduction to applied pharmacoeconomics (Vogenberg FR, editor), McGraw-Hill, New York, 2001, p. 229-261.
20. Bacchieri A, Della Cioppa G. Fondamenti di ricerca clinica. Springer-Verlag, Milano, 2004.
21. Berry DA. Statistics. A bayesian perspective. Duxbury Press, Pacific Grove, CA, 1996.
22. Bossi A, Cortinovis I, Duca P, Marubini E. Introduzione alla statistica medica. NIS, Milano, 1991.