

VOL 11 / ANNO 2016 / PAG 15-28

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Metodi per costruire una guida passo passo per principianti  
ai modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)

**Direttore Responsabile**  
Marta Vinci

**Project Assistants**  
Ersilia Miglioli  
M. Chiara Valentino

**Editor-in-Chief**  
Giorgio L. Colombo

**Editorial Board**

Alberto Aronica	Maurizio Manto
Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Mauro Caruggi	Martino Recchia
Davide Croce	Edgardo Somigliana
Mauro De Rosa	Enrico Torre
Sergio Di Matteo	Elena Varin
Franco Maggiolo	Pierluigi Viale

#### Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione

*Traduzione dell'articolo: Methods to construct a step-by-step beginner's guide to decision analytic cost-effectiveness modeling. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2016;8 573-581*



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2016

Volume n. 11 / 2016 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Metodi per costruire una guida passo passo per principianti ai modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale

Tamlyn Rautenberg<sup>1</sup>, Claire Hulme<sup>2</sup>, Richard Edlin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Economics and HIV/AIDS Research Division (HEARD), University of Kwazulu Natal, KwaZulu Natal, Sudafrica | <sup>2</sup>Leeds Institute of Health Sciences (LIHS), Academic Unit of Health Economics (AUHE), University of Leeds, West Yorkshire, Regno Unito | <sup>3</sup>Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, Nuova Zelanda

Corrispondence:

**Tamlyn Rautenberg**

Health Economics and HIV/AIDS Research Division (HEARD), University of Kwazulu Natal, KwaZulu Natal, 6 Cherron Avenue, La Lucia, 4051 Durban, Sudafrica, Tel. +27 31 260 31 8774, Cell. +27 711771881, E-mail: rautenberg@ukzn.ac.za

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Although guidance on good research practice in health economic modeling is widely available, there is still a need for a simpler instructive resource which could guide a beginner modeler alongside modeling for the first time.

### AIM

To develop a beginner's guide to be used as a handheld guide contemporaneous to the model development process.

### METHODS

A systematic review of best practice guidelines was used to construct a framework of steps undertaken during the model development process. Focused methods review supplemented this framework. Consensus was obtained among a group of model developers to review and finalize the content of the preliminary beginner's guide. The final beginner's guide was used to develop cost-effectiveness models.

## RIASSUNTO

### BACKGROUND

Anche se guide sulla buona pratica di ricerca sui modelli di economia sanitaria sono ampiamente disponibili, c'è tuttavia il bisogno di una risorsa istruttiva più semplice in grado di guidare chi si avvicina per la prima volta alla modellazione.

### OBIETTIVO

Sviluppare una guida per principianti da usare durante il processo di sviluppo del modello.

### METODI

Una revisione sistematica di linee guida di best practice è stata utilizzata per costruire un framework di "passi" (step) da intraprendere durante il processo di sviluppo del modello. Revisioni focalizzate sui metodi hanno integrato questo framework. Un gruppo di sviluppatori di modelli ha acconsentito ad analizzare e finalizzare il contenuto della guida preliminare per principianti. La guida per principianti definitiva è stata usata per sviluppare modelli di costo-efficacia.

## RESULTS

Thirty-two best practice guidelines were data extracted, synthesized, and critically evaluated to identify steps for model development, which formed a framework for the beginner's guide. Within five phases of model development, eight broad submethods were identified and 19 methodological reviews were conducted to develop the content of the draft beginner's guide. Two rounds of consensus agreement were undertaken to reach agreement on the final beginner's guide. To assess fitness for purpose (ease of use and completeness), models were developed independently and by the researcher using the beginner's guide.

## CONCLUSION

A combination of systematic review, methods reviews, consensus agreement, and validation was used to construct a step-by-step beginner's guide for developing decision analytical cost-effectiveness models. The final beginner's guide is a step-by-step resource to accompany the model development process from understanding the problem to be modeled, model conceptualization, model implementation, and model checking through to reporting of the model results.

## KEYWORDS

Step-by-step guide, modeling, cost-effectiveness analysis, decision analysis, economic evaluation

## RISULTATI

Sono stati estratti, riassunti e valutati criticamente i dati di 32 linee guida di best practice per identificare gli step di sviluppo dei modelli, creando così una struttura per la guida principianti. All'interno di 5 fasi di sviluppo dei modelli sono stati identificati 8 submetodi ampi e sono state effettuate 19 analisi metodologiche per sviluppare il contenuto della bozza della guida. Per raggiungere l'accordo sulla guida finale per principianti sono stati condotti due turni di consensus agreement. Per valutare l'adeguatezza allo scopo (facilità d'uso e completezza), sviluppatori indipendenti e il ricercatore hanno sviluppato modelli seguendo le indicazioni della guida.

## CONCLUSIONE

Per costruire una guida passo passo per principianti allo sviluppo di modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale è stata usata una combinazione di analisi sistematica, analisi dei metodi, consensus agreement e validazione. La guida definitiva è una risorsa che accompagna passo passo il processo di sviluppo del modello, dalla comprensione del problema su cui costruire il modello, alla concettualizzazione, alla realizzazione e al controllo del modello, fino alla rendicontazione sui risultati.

## PAROLE CHIAVE

guida passo passo, modellazione, analisi di costo-efficacia, analisi decisionale, valutazione economica

## INTRODUZIONE

Nei Paesi in cui i meccanismi di valutazione delle tecnologie sanitarie sono ben affermati, i modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale (di seguito definiti modelli) svolgono un ruolo chiave nell'affrontare le decisioni sanitarie complesse. Lo sviluppo dei modelli è un processo articolato: richiede numerosi step e, per completarli in modo che aderiscano alla best practice nella modellazione, sono necessarie competenze diverse.

Nel 2012, la International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR) e la Society for Medical Decision Making hanno pubblicato un aggiornamento delle raccomandazioni del 2003 per le best practice nella modellazione,<sup>1-7</sup> che costituiscono il "gold standard" della modellazione; per loro stessa ammissione, però, "non sono intese come manuali sui relativi argomenti"<sup>1</sup> e potrebbero non essere ben comprese da chi si avvicina alla modellazione per la prima volta.<sup>1,8</sup> Sono poche le risorse disponibili per accompagnare il processo di sviluppo dei modelli. Chilcott et al hanno sottolineato che "checklist e buone pratiche di modellazione, pur essendo state sviluppate, indicano forse la meta generale del viaggio, senza specificare come arrivarci".<sup>8</sup> Questa ricerca affronta direttamente questa lacuna creando una guida per principianti (GP) alla modellazione affinché gli sviluppatori la usino mentre costruiscono i modelli. L'obiettivo è costruire una risorsa più basilare delle linee guida ISPOR, per migliorare la facilità e la precisione con cui i nuovi sviluppatori imparano. Per esempio, supponiamo che un nuovo ricercatore che modelli nella pratica per la prima volta consulti le linee guida ISPOR e inizi a concettualizzare il modello. I dettagli della concettualizzazione definiti da Roberts et al e il loro materiale integrativo sono molto completi riguardo a cosa fare e includono le modalità attraverso le quali procedere.<sup>2</sup> Tuttavia, dopo la concettualizzazione,<sup>2</sup> i lettori sono guidati in base al tipo di modello che svilupperanno (transizione tra stati,<sup>4</sup> simulazione a eventi discreti<sup>3</sup> o transizione dinamica<sup>5</sup>) e per i neofiti è difficile riempire la lacuna del come scegliere la struttura di modello adeguata. Sarebbe invece utile

una risorsa che coprisse questa lacuna e potenzialmente guidasse lo sviluppatore attraverso qualcosa di più simile all'algoritmo definito da Barton et al<sup>9</sup> o alla tassonomia di Brennan Chick e Davies.<sup>10</sup> Sarebbe pertanto preziosa una risorsa che guidasse il principiante attraverso ciascuno step del processo di sviluppo del modello e che fosse più elementare e di supporto. Quello che serve è un ibrido fra le raccomandazioni di best practice e un testo istruttivo tipo manuale che consenta agli sviluppatori inesperti di raggiungere rapidamente gli standard a cui ambisce l'ISPOR.

## OBIETTIVO

Lo scopo di questa ricerca è creare una GP per sostenere chi sviluppa i modelli a sviluppare modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale.

## METODI

Sono state attuate quattro fasi di ricerca, mostrate nella Tabella 1 e descritte di seguito.

È stato necessario sviluppare la GP integrando due componenti: la prima è una lista esauriente degli step del processo di sviluppo del modello, la seconda una "affermazione istruttiva" collegata a ciascuno step, che esponga eventuali consigli, considerazioni o raccomandazioni riguardanti l'esecuzione dello step. Per esempio, una fase potrebbe essere definire la prospettiva dell'analisi dei modelli e l'affermazione istruttiva potrebbe essere all'incirca: "considerare il punto di vista del pagatore quando [...]" e così via. Per arrivare a questo livello di dettagli, è stato necessario condurre inizialmente un'analisi sistematica delle linee guida (fase I) per trarne la lista di tutti gli step possibili, e poi un'analisi dei metodi (fase II) per sviluppare la componente istruttiva della GP per tutti gli step, come descritto di seguito.

Nella fase I è stata eseguita un'analisi sistematica delle linee guida di best practice per identificare tutti i potenziali step dello sviluppo di un modello. Sono state definite linee guida di best practice le pubblicazioni aventi

**TABELLA 1**

Metodi usati per sviluppare la guida per principianti (GP) alla modellazione di costo-efficacia per l'analisi decisionale

Ricerca	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
<b>Metodo</b>	Analisi sistematica	Analisi submetodi	Tecnica gruppo nominale (consensus agreement)	Validazione
<b>Obiettivo</b>	Analisi linee guida best practice modellazione	Analisi letteratura su submetodi	Raggiungere accordo sulla bozza di GP	Testare utilizzabilità e completezza della GP
<b>Esito</b>	Lista esauriente step effettuati per sviluppare un modello	Consigli, raccomandazione o affermazione istruttiva per sostenere gli step identificati nella fase I	GP ultimata	Guida rivista con feedback dei revisori
<b>Prodotto (risultato)</b>	Struttura per sviluppo della GP	Bozza della GP	GP pronta per i test	GP testata e migliorata

lo scopo di migliorare i metodi e la qualità dei modelli pubblicati dagli esperti di economia sanitaria o da organizzazioni come l'ISPOR. Attraverso un processo di estrazione dati, ragionamento deduttivo e sintesi delle linee guida è stata compilata una lista esauriente degli step usati nello sviluppo di modelli. Per i dettagli completi dell'analisi sistematica, consultare il materiale integrativo [Supplementary materials](#).

Per la fase II, gli step identificati nella fase I sono stati raggruppati in submetodi e per ciascuno di essi sono state seguite ricerche mirate in letteratura. Per esempio, nello sviluppare un modello occorre identificare le risorse e valorizzarle. È stata eseguita un'analisi mirata per identificare la best practice nell'individuazione e nella valorizzazione delle risorse, allo scopo di inserire nella GP "come" procedere in questi due step. Dall'analisi degli articoli sui metodi è sorta la parte "come fare per" della GP. Per i dettagli completi dell'analisi sistematica, consultare il materiale integrativo [Supplementary materials](#).

Nella fase III, la GP preliminare è stata sottoposta a un approccio di consensus teso a valutarne attualità (include tutte le informazioni in linea con l'attuale pensiero metodologico nella modellazione), completezza (copre tutti gli aspetti rilevanti dello sviluppo dei modelli) e chiarezza (è logica e non ambigua). È stato usato un metodo di consenso con la tecnica modificata del gruppo nominale<sup>11</sup>, combinando il feedback privato (elettronico) nel turno 1 e interattivo (di persona) in un formato

strutturato con una riunione facilitata nel turno 2.

Nel turno 1 della fase di consenso, la GP è stata distribuita per email ai partecipanti perché la potessero leggere, analizzare e commentare. Per ciascuno step di sviluppo del modello, è stato chiesto ai partecipanti se lo step dovesse essere incluso, escluso o riformulato. Se  $\geq 75\%$  dei partecipanti era a favore dell'inclusione o dell'esclusione, lo step è stato considerato definitivo e non è stato portato alla seconda fase di consenso. In assenza di consenso o se  $\geq 50\%$  degli esperti suggeriva la riformulazione, la questione è stata riportata al turno 2. In questo modo, nel tempo in presenza degli esperti è stata data priorità alle questioni per cui non esisteva ancora un ampio consenso.

Nella fase IV, due sviluppatori indipendenti di modelli dell'Università di Leeds hanno sviluppato un modello seguendo la guida e valutando se capivano gli step, li trovavano utili e li attuavano nel momento previsto durante il processo di costruzione del modello. Inoltre, il ricercatore ha rivisitato un modello di studio di caso formato da un modello di Markov a 5 stati e ha registrato ciascuno step nel processo di modellazione per valutare la completezza della guida.

## RISULTATI

La GP è progettata per accompagnare gli sviluppatori principianti lungo il processo di modellazione ed è quindi necessario strutturarne il contenuto in linea con tale

processo. La letteratura attuale divide il processo di modellazione in numerose fasi. La prima fase affronta la questione dell'oggetto del modello e cerca di capire il problema decisionale reale e il suo contesto.<sup>8,12-14</sup> I modelli, per loro natura, semplificano un sistema complesso in modo da poterlo descrivere con metodi matematici meno complessi. La seconda fase richiede che lo

sviluppatore consideri come il problema decisionale reale si traduce in un modello. In questa fase c'è una tensione fra ciò che Sonnenberg descrive come il "modello teorico", che rappresenta una comprensione della storia naturale/fatto biologico, e il "modello pratico", che è il "modello più dettagliato costruibile tenendo conto dei limiti dei dati disponibili e della necessità che il modello

**TABELLA 2**

Riassunto consolidato delle descrizioni del processo di sviluppo del modello

<b>Briggs 2000 (insieme a TCR)<sup>15</sup></b>	<b>Sonnenberg (1994)<sup>14</sup></b>	<b>Stahl (2008)<sup>13</sup></b>	<b>Sargent (2010)<sup>12</sup></b>	<b>Chilcott (2010)<sup>8</sup> Tappenden (2012)<sup>66</sup></b>
<b>Che cosa sarà modellato?</b>				
	1. Verità biologica da modellare	2. Descrivere il sistema da studiare	1. Problema	1. Comprendere il problema decisionale
<b>Come sarà creato il modello? (concettuale)</b>				
1. Impostazione di un caso di riferimento dei metodi	2. Modello teorico (rappresenta un'interpretazione della verità biologica)  3. Modello pratico ("modello più dettagliato costruibile tenendo conto dei limiti dei dati disponibili e della necessità che il modello sia compreso")	1. Descrivere lo sviluppo di un modello di simulazione	2. Modello concettuale	2. Modellazione concettuale (concepire il modello, processi cognitivi del pensare al modello e ai potenziali metodi da usare, informazioni disponibili ecc.). "Definire il confine e la profondità di un modello" <sup>8</sup> e identificare i fattori critici per l'inclusione nel modello è importante durante questa fase.
<b>Costruzione del modello</b>				
2. Specificare le caratteristiche cliniche/demografiche dei pazienti	4. Modello di implementazione (modello reale in un pacchetto software)	–	3. Modello computerizzato	3. Realizzazione del modello (programmazione vera e propria del software)
<b>Applicare il modello</b>				
3. Applicare i metodi bayesiani per stimare dati e distribuzioni per l'esecuzione dell'ASP.	–	3. Valutare le conseguenze di una data strategia  4. Esplorare il modello	–	4. Fase di controllo del modello tesa a verificare che il modello funzioni come dovrebbe e "comprenda tutte le attività usate per controllare il modello" <sup>8</sup>
<b>Diffondere i risultati del modello</b>				
–	–	5. Predire il comportamento del sistema e persuadere i decisori tramite consenso ed evidenze	–	5. Impegnarsi con la decisione (rendicontare i risultati del modello e rispondere al problema decisionale originale)

**NB:** la numerazione in questa tabella (in verticale per colonna) corrisponde all'ordine del compito descritto dall'autore originale (in bibliografia).  
 Abbreviazioni: TCR, trial controllato randomizzato; ASP, analisi di sensibilità probabilistica.

sia compreso".<sup>14</sup> La terza fase consiste nella programmazione vera e propria del modello,<sup>8,12,14</sup> inclusa la raccolta dei dati da usare.<sup>15</sup> Nella quarta fase si valutano le diverse strategie<sup>13</sup> considerando gli esiti probabili, la loro validazione e l'analisi della sensibilità.<sup>8,15</sup> La fase finale comporta il lavoro con i decisori<sup>8,13</sup> e la diffusione dei risultati del modello insieme all'incertezza del modello. Queste fasi sono iterative e gli sviluppatori vanno spesso avanti e indietro fra le varie fasi dello sviluppo dei modelli.<sup>8</sup> Le fasi dello sviluppo dei modelli sono riassunte nella Tabella 2.

All'interno di ciascuna fase di sviluppo si attuano diversi step. Il numero e l'ordine di questi step possono differire in base ai casi e sono influenzati da fattori come tipo di modello da sviluppare, preferenze dello sviluppatore e dati disponibili per popolare il modello (p.es., se si usano i dati primari di un trial controllato randomizzato, la strategia di ricerca in letteratura sarà diversa rispetto a se si usano i dati secondari). La GP è strutturata in base alle cinque fasi di sviluppo del modello definite da Chilcott et al.<sup>8</sup>

## FASE I – ANALISI SISTEMATICA

Sono stati estratti, riassunti e valutati criticamente i dati da 32 linee guida di best practice, per identificare gli step intrapresi e i submetodi usati nello sviluppo dei modelli. La lista delle linee guida si trova nel materiale integrativo [Supplementary materials](#). Sono stati identificati in tutto 148 step dello sviluppo di modelli, poi distribuiti in 8 submetodi ampi: evidenze, struttura del modello, valorizzazione delle risorse, efficacia, incertezza, validità, rendicontazione e generale.

## FASE II – ANALISI METODOLOGICA

Sviluppare un modello comprende molti cosiddetti submetodi. Per esempio, gli step relativi alle evidenze usate in un modello possono essere raggruppati in un submetodo "evidenze", che copre ricerca e analisi della letteratura, selezione delle evidenze e classificazione delle evidenze. Analogamente, possono essere descritti submetodi a parte per aspetti come misurazione

e valutazione della qualità della vita relativa alla salute, caratterizzazione dell'incertezza e test della validità dei modelli. Sono stati analizzati 19 submetodi per identificare e analizzare la letteratura sugli 8 submetodi identificati nella Fase I. La letteratura analizzata per ciascun submetodo è riassunta nella Tabella 3 e descritta di seguito.

Il submetodo evidenze comprendeva gli step di ricerca e analisi della letteratura, selezione della letteratura, classificazione della letteratura e selezione dei parametri di input per un modello. Sono state analizzate 5 pubblicazioni per esplorare metodi di ricerca e uso dell'evidenza nei modelli,<sup>16,17</sup> valutare metodi per selezionare evidenze in base a qualità e altri criteri,<sup>18,19</sup> nonché discutere le sfide metodologiche nell'uso delle evidenze per la modellazione.<sup>20</sup>

Il submetodo della struttura del modello è stato definito come processi (p.es. algoritmi) e metodi per selezionare la struttura di modello più adatta. Sono stati analizzati 3 articoli che forniscono una tassonomia di strutture di modelli o consigli su come sceglierle.<sup>9,10,21</sup>

Il submetodo di valorizzazione delle risorse è stato definito come i metodi usati per identificare e quantificare le relative risorse, assegnare costi alle risorse e attualizzare i costi. Per il submetodo sulla valorizzazione delle risorse sono stati trovati 8 articoli, inclusi quelli relativi alla quantificazione<sup>22</sup> e alla valorizzazione delle risorse,<sup>23,24</sup> e agli approcci per l'attualizzazione.<sup>25-29</sup>

Per il submetodo dell'efficacia sono state definite due componenti. La prima è la descrizione della misura dei benefici clinici sia rispetto ai dati di efficacia sperimentale derivati dai trials controllati randomizzati, sia dei dati di efficacia nella pratica da altri studi, come gli studi osservazionali e i registri. La seconda componente si concentra sulla qualità della vita correlata alla salute, con enfasi sui metodi per descrivere (misurare) la qualità della vita correlata alla salute, come le misure specifiche per malattia, per malattia e sintomo, nonché generiche (p.es. Euro-QOL EQ-5D, SF-6D, Health Utilities Index). Questa componente comprende anche metodi per valorizzare la qualità della vita correlata alla



**TABELLA 3**

Portata dell'analisi di 8 submetodi per raccogliere informazioni sul contenuto della guida principianti

Portata dell'analisi del submetodo	Letteratura analizzata
<p><b>1. Evidenze</b></p> <p>Recupero e selezione ricerca letteratura, selezione evidenze per parametri di input, classificazione evidenze se rilevante</p>	Booth (2010) <sup>16</sup> ; Paisley (2010) <sup>17</sup> ; Braithwaite et al (2007) <sup>18</sup> ; Nuijten (1998) <sup>19</sup> ; Cooper (2007) <sup>20</sup>
<p><b>2. Struttura del modello</b></p> <p>Metodi generali per selezionare la struttura del modello</p>	Barton et al (2004) <sup>9</sup> ; Cooper et al (2007) <sup>21</sup> ; Brennan et al (2006) <sup>10</sup>
<p><b>3. Valorizzazione delle risorse</b></p> <p>Identificare e valorizzare le risorse, attualizzazione</p>	Miners (2008) <sup>22</sup> ; Hay et al (2010) <sup>23</sup> ; Shi et al (2010) <sup>24</sup> ; Brouwer et al (2005) <sup>25</sup> ; Claxton et al (2006) <sup>26</sup> ; Claxton et al (2011) <sup>27</sup> ; Gravelle et al (2007) <sup>28</sup> ; Nord (2011) <sup>29</sup>
<p><b>4. Efficacia nella pratica (esiti sanitari)</b></p> <p>Salute clinica (efficacia sperimentale/nella pratica), metodi per descrivere la qualità di vita correlata alla salute (misure specifiche per malattia, per malattia e sintomo, generiche (Euro QOL EQ 5D, SF 6D, Health Utilities Index). Metodi per valorizzare la qualità di vita correlata alla salute (standard gamble, time trade off, rating scale), suscitare preferenze (paziente, esperti medici, popolazione generica), attualizzare gli esiti.</p>	Gray et al (2010) <sup>30</sup> ; Craig et al (2009) <sup>33</sup> ; Brazier (2008) <sup>31</sup> ; Neumann et al (2000) <sup>32</sup> ; Gold et al (2002) <sup>35</sup> ; McDonough and Tosteson (2007) <sup>34</sup>
<p><b>5. Incertezza</b></p> <p>Tipi di incertezza (parametro; modello metodologico). Metodi per caratterizzare l'incertezza: deterministici (univariati e multivariati), probabilistici; averaging del modello; selezione del modello; parametrizzazione delle sottofunzioni</p>	Briggs (2000) <sup>15</sup> ; Briggs and Gray (1999) <sup>36</sup> ; Briggs and Gray (1999) <sup>37</sup> ; Claxton (2008) <sup>38</sup> ; Groot Koerkamp et al (2007) <sup>57</sup> ; Sculpher (2008) <sup>40</sup> ; Andronis et al (2009) <sup>43</sup> ; Limwattananon (2008) <sup>44</sup> ; Bojke et al (2006) <sup>45</sup> ; Strong (2012) <sup>67</sup> ; Brisson and Edmunds (2006) <sup>41</sup> ; Groot Koerkamp et al (2010) <sup>42</sup>
<p><b>6. Validità</b></p> <p>Tipi di validità (di facciata; interna, esterna; convergente; predittiva) e metodi di validazione</p>	Schlesinger (1979) <sup>47</sup> ; Sargent (2010) <sup>12</sup> ; McCabe and Dixon (2000) <sup>48</sup> ; Kim and Thompson (2010) <sup>49</sup> ; Sendi et al (1999) <sup>50</sup> ; Halpern et al (1998) <sup>51</sup> ; Weinstein (2001) <sup>68</sup> ; Weinstein et al (2003) <sup>52</sup> ; Chilcot et al (2010) <sup>8</sup> ; Stahl (2008) <sup>13</sup>
<p><b>7. Rendicontazione</b></p> <p>Rapporto incrementale di costo efficacia e intervalli di confidenza; piano di costo efficacia; curva di accettabilità di costo efficacia; frontiera di accettabilità di costo efficacia; approccio beneficio netto; valore dell'analisi dell'informazione</p>	Black (1990) <sup>69</sup> ; Briggs and Gray (1999) <sup>36</sup> ; Briggs et al (1997) <sup>58</sup> ; Fan and Zhou (2007) <sup>59</sup> ; Dinh and Zhou (2006) <sup>60</sup> ; Polsky et al (1997) <sup>61</sup> ; Barton et al (2008) <sup>53</sup> ; Briggs (2000) <sup>15</sup> ; Fenwick and Briggs (2007) <sup>54</sup> ; Fenwick et al (2001) <sup>55</sup> ; Fenwick et al (2004) <sup>56</sup> ; Groot Koerkamp et al (2007) <sup>57</sup> ; Claxton (2008) <sup>38</sup> ; Groot Koerkamp et al (2010) <sup>42</sup>
<p><b>8. Informazioni generali</b></p> <p>Metodi per ottenere trasparenza, selezionare orizzonti temporali, analisi sottogruppi</p>	Sculpher (2008) <sup>40</sup> ; Eddy (2006) <sup>62</sup> ; Cooper (2007) <sup>20</sup>

salute (standard gamble, time trade off, rating scale), suscitare preferenze (paziente, esperti medici, popolazione generica) e attualizzare gli esiti. Le linee guida rilevanti qui comprendono una panoramica di questioni generali circa efficacia nella pratica,<sup>30-32</sup> eventi avversi,<sup>33</sup> misurazione della qualità della vita<sup>34</sup> e metodi usati per incorporare la qualità nella vita nei modelli.<sup>35</sup>

Il submetodo dell'incertezza è stato definito come tipi di incertezza e metodi per caratterizzarla. Sono stati analizzati 12 articoli sull'incertezza, inclusi diversi che contribuiscono a comprendere la terminologia,<sup>15,36-40</sup> metodi per affrontare l'incertezza in generale<sup>41,42</sup> e li-

nee guida più mirate sull'incertezza dei parametri<sup>43,44</sup> e quella strutturale.<sup>45,46</sup>

10 pubblicazioni chiave sono state la base dell'analisi di validità, che ha coperto tipi di validità e metodi di validazione.<sup>8,12,47-52</sup> Schlesinger indica i termini raccomandati per descrivere la credibilità dei modelli,<sup>47</sup> mentre Sargent definisce e delinea metodi di validazione e verifica.<sup>12</sup> Altri articoli includevano una struttura per valutare la validità nei modelli<sup>48</sup> o applicavano questioni ampie nella validazione, usando modelli specifici.<sup>49,50</sup> Vari altri articoli trattano della validità, anche se il fulcro è diverso.<sup>8,51,52</sup>

La rendicontazione del modello è stata definita come qualsiasi risultato numerico o grafico di un modello, inclusi: rapporto incrementale di costo-efficacia e intervalli di confidenza; piano di costo-efficacia, curva di accettabilità di costo-efficacia, frontiera di accettabilità di costo-efficacia, approccio del beneficio netto e valore dell'analisi dell'informazione. Per la rendicontazione sui modelli, 6 articoli considerano la presentazione grafica dell'incertezza da analisi di sensibilità probabilistica.<sup>15,53-57</sup> Vari articoli più datati confrontano metodi di presentazione dell'incertezza intorno ai rapporti incrementali di costo-efficacia,<sup>36,58-61</sup> mentre altri più recenti considerano invece l'uso dell'approccio del beneficio netto e valorizzano l'analisi delle informazioni.<sup>38,42</sup> Vari altri articoli non si inserivano nettamente nei submetodi definiti e sono stati inclusi in una sezione generale comprendente argomenti come metodi per ottenere la trasparenza,<sup>62</sup> selezionare orizzonti temporali<sup>63</sup> e analisi dei sottogruppi.<sup>40</sup> In base alla letteratura sui submetodi citata, ciascuno dei 148 step dello sviluppo dei modelli è stato ampliato fino a prendere la forma di una affermazione/step istruttiva/direttiva, insieme a note esplicative, esempi e riferimenti rilevanti per ciascuno step. Questa analisi dei submetodi ha fornito informazioni sul contenuto della GP che è stata sottoposta a consensus agreement.

### FASE III – CONSENSUS AGREEMENT

Per la fase del consensus agreement, esperti da tutto il Regno Unito sono stati identificati mediante campionamento intenzionale. Sono stati contattati originariamente 22 esperti, 18 dei quali hanno risposto. Di questi, 6 esperti hanno contribuito al turno 1 (altri non hanno risposto, o non hanno risposto in tempo per consentire di inserire le loro risposte) e 12 al turno 2.

6 esperti hanno partecipato a entrambi i turni.

Per ciascuno dei 148 step di sviluppo, ai partecipanti è stato chiesto se lo step dovesse essere incluso, escluso o riformulato. Al turno 1, 133 step (90%) sono stati inclusi come tali e 4 (3%) sono stati esclusi. I restanti 10 step sono stati discussi nel turno 2, oltre a 4 nuovi step

proposti per la discussione dopo il feedback nel turno 1.

Il panel finale invitato per il turno 2 comprendeva 9 accademici, un partecipante dell'industria e 2 da CRO (Contact Research Organization). 5 erano esperti in modellazione per l'economia sanitaria, 2 in sviluppo di linee guida, e 5 rispettivamente in valutazione delle tecnologie sanitarie, ricerca in letteratura, utilities, incertezza e statistica.

Al turno 2 hanno partecipato in tutto 10 esperti, le cui risposte sono state registrate digitalmente e trascritte con il permesso degli interessati. Il numero di step è aumentato da 148 a 156 dopo la fase di consenso. Vedere nei materiali integrativi [Supplementary materials](#) la lista finale dei 156 step.

### FASE IV – VALIDAZIONE

Due ricercatori hanno fornito un feedback su 3 aspetti principali della guida: se comprendevano ciascuno dei 156 step, l'utilità degli step (1= non utile; 2= utile; 3= molto utile), e se attuavano lo step in quella fase particolare dello sviluppo del modello. I risultati sono riassunti nella Tabella 4.

Nel complesso vi è stata una buona comprensione del contenuto; la GP è stata utile per il processo di sviluppo dei modelli e la maggior parte dei compiti coincideva, dal punto di vista temporale, con il flusso della guida. In risposta al feedback ricevuto dalla fase IV sono state compilate istruzioni più dettagliate per l'utente e sono stati inclusi nella GP i link alle risorse in letteratura.

In un secondo step di validazione, uno degli autori (TR) ha risviluppato un modello sviluppato al Centre for Health Economics, Technology Assessment Group dell'Università di York.<sup>64</sup> Indipendentemente dalla GP, tutti gli step del modello sono stati attuati e registrati per completare lo sviluppo del modello in base al prodotto finito. Questa lista registrata è stata poi ricontrollata con la GP per determinare se lo step era incluso nella GP e, in caso negativo, spiegare il perché. Il modello originale e risviluppato era un albero decisionale in Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), che valutava responder e non responder per la durata della

**TABELLA 4**

Feedback dei validatori su comprensione, utilità e tempistica degli step nella guida principianti

Domanda	V1		V2	
	n	(%)	n	(%)
Step totali	156	100	156	100
<b>Comprende questo step?</b>				
Sì	125	80	105	67
No	9	6	1	1
Manca	22	14	50	32
Valori mancanti – valori medi input per step ripetuti*	10	6	38	24
<b>Valuti l'utilità di questo step su una scala da 1 a 3 (1= non utile; 2= utile; 3= molto utile)</b>				
3= molto utile	92	59	102	65
2= utile	19	12	3	2
1= non utile	4	3	0	0
Valori mancanti trattati come mancanti	41	26	51	33
Valori mancanti – valori medi input per step ripetuti*	29	19	39	25
<b>Ha eseguito lo step qui (o in un altro momento del processo di modellazione)?</b>				
Sì	103	66	91	58
No	27	17	17	11
Valori mancanti trattati come mancanti	26	17	48	31
Valori mancanti – valori medi input per step ripetuti*	14	9	30	19

**NB:** \*Sono state inserite voci medie per gli step di ricerca in letteratura, selezione e classificazione delle evidenze, considerati eseguiti in quel momento da entrambi i validatori e utili da V1 e molto utili da V2. Abbreviazioni: V1, validatore 1; V2, validatore 2.

vita, e includeva la mortalità. Il modello adottava la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale e dei servizi sociali e il risultato del modello era il costo per anno di vita corretto per qualità. Gli effetti sulla salute sono stati misurati come anni di vita corretti per qualità e gli esiti sono stati attualizzati al 3,5%. Sono state eseguite analisi probabilistiche e deterministiche.

## LIMITI

La GP deve essere valutata tenendo conto dei limiti della ricerca. In primo luogo, la GP si basa su 2 analisi della letteratura, una concentrata sulle linee guida e una sui submetodi. L'analisi delle linee guida ha fornito le informazioni per la bozza della GP, formate dagli step attuati durante lo sviluppo del modello, ed è stata aggiornata nel 2011. Gli step sono stati concordati durante lo sviluppo del consenso e verificati nella fase VI. Su questa base, non si prevede che un'analisi aggiornata delle linee guida cambierà sostanzialmente gli step nella GP.

Le analisi dei submetodi che hanno fornito la componente istruttiva di ciascuno step dovranno però essere aggiornate annualmente, in linea con l'evoluzione dei metodi empirici di modellazione nella disciplina dell'economia sanitaria. Il numero di esperti inclusi nella fase di consenso era ridotto da limiti geografici e fondi per la ricerca; tuttavia, tutti gli esperti hanno partecipato volontariamente e nessuno ha qualsiasi altra partecipazione nella ricerca. La GP può essere valutata all'interno di un pubblico più ampio e per una gamma di tipi di modelli. Facendo un passo avanti, sarebbe importante che anche sviluppatori di modelli più esperti fornissero il loro feedback sulla GP. Durante lo sviluppo della versione cartacea, la GP si è evoluta in uno strumento web interattivo, che può essere usato per raccogliere il feedback degli utenti. Le aree di limitatezza nella GP rispecchiano i cambiamenti nella letteratura corrente, per esempio i consigli limitati sulla selezione dei dati di efficacia clinica sperimentale e nella pratica come input del modello.<sup>20,33,65</sup>

Nessuna GP del tipo qui riferito può stabilire i metodi “corretti” da usare, in quanto è probabile che essi cambino nel tempo (con i progressi metodologici e computazionali) e perché la scelta dei metodi adatti è influenzata dal contesto della decisione da prendere. Usando la GP, tuttavia, gli sviluppatori dovrebbero avere la sicurezza di aver considerato in modo soddisfacente e scelto adeguatamente i submetodi usati per lo sviluppo del modello, e di poterli giustificare. Chilcott et al hanno riconosciuto il bisogno di un supporto per raggiungere la best practice e l’hanno considerato “una priorità per lo sviluppo futuro”.<sup>8</sup> La GP è una risorsa solida che riempie questa lacuna. Indipendentemente da questi limiti, l’attuale formato della GP sarà prezioso per gli sviluppatori principianti.

## DISCUSSIONE

La GP vuole colmare il divario fra la teoria e lo sviluppo pratico dei modelli. La GP vuole essere un complemento, più che sostituire le linee guida ISPOR, e tale questione è l’argomento di un altro articolo. Riassumendo, le caratteristiche distintive principali della GP sono 3. In primo luogo, le linee guida ISPOR definiscono una serie di raccomandazioni, mentre la GP definisce una lista completa di step da considerare e, se applicabili, da attuare durante lo sviluppo del modello. In secondo luogo, le linee guida ISPOR sono organizzate in base a concettualizzazione del modello, 3 specifiche tecniche di modellazione, incertezza e validazione, mentre la GP è organizzata in base alle cinque fasi di sviluppo dei modelli. In terzo luogo, la GP adotta un nuovo approccio per integrare i concetti di incertezza e validazione in ciascuno step di sviluppo dei modelli, invece di considerarli concetti distinti da affrontare separatamente rispetto allo sviluppo del modello, o dopo il suo completamento. Molto probabilmente, se gli sviluppatori sono informati che un certo step nel processo di sviluppo del modello può contribuire a una maggiore o minore incertezza nella struttura/risultato del modello, possono giudicare più adeguatamente come minimizzare l’incertezza introdotta durante lo step, nonché considerare l’impatto della potenziale incertezza

all’interno e intorno al modello. Analogamente, usando la GP, lo sviluppatore diventa consapevole dell’impatto di ciascuno step sulla validità del modello ed è quindi meglio in grado di massimizzarla. Per esempio, durante la concettualizzazione lo sviluppatore è reso consapevole dell’importanza di consultare esperti clinici per verificare la validità di facciata del modello: in questo modo, si rende conto di come questo step influisca potenzialmente sulla validità di facciata del modello. Inoltre, ogni step è correlato, ove rilevante, a bias ed eterogeneità dall’inizio alla fine. Per esempio, la selezione del relativo comparatore influisce sulla validità di facciata del modello e, se incorretta, può introdurre un bias nel modello (p.es. se si sceglie un comparatore costoso). La GP condensa aspetti rilevanti dello sviluppo dei modelli in un’unica risorsa accessibile che informa gli sviluppatori sulla metodologia da utilizzare, proprio mentre si dedicano allo sviluppo dei modelli. Dove può, fornisce consigli diretti; altrimenti elenca i riferimenti bibliografici che descrivono e discutono i metodi potenziali. Comprende anche risorse ausiliarie, per esempio una sezione di rapida consultazione su selezione delle evidenze, informazioni dettagliate sui tipi di incertezza e validità e metodi usati per affrontarle.

La GP può essere preziosa per gli utenti dei modelli, sia aumentando la qualità di ciò che ha prodotto, sia evidenziando eventuali carenze nella documentazione. In questo modo, aumenta la trasparenza del processo di sviluppo del modello e avverte gli utenti di potenziali fonti di bias. Frazionandolo nei suoi step più piccoli, il processo diventa esplicito e chiaro, ed è più facile percepirne i punti deboli.

## CONCLUSIONE

È stata sviluppata una GP in base a 4 metodi di ricerca. Ha dimostrato utilizzabilità nel processo di sviluppo dei modelli. La ricerca è tuttora in corso, ma la GP può essere usata nell’operazionalizzazione delle raccomandazioni di best practice nello sviluppo dei modelli.

## RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Christopher McCabe per la supervisione e il mentoring; Judy Wright che li ha assistiti nelle ricerche in letteratura; Jane Allen che ha fornito consigli telefonici sull'applicazione della tecnica del gruppo nominale; Roberta Longo, Peter Hall e Chantelle Browne che hanno pilotato la bozza prima del consenso; Colin Green e Suzy Paisley che hanno fornito un feedback elettronico nel turno 1 della fase di consenso; Roberta Longo e Charlotte Kelly che hanno validato indipendentemente la guida, Claire McKenna e il CHE della York University per aver fornito il modello di studio di caso da

usare per la validazione da parte delle ricercatrici e per la disponibilità di Claire ad assistere con le domande. Gli autori ringraziano anche i seguenti partecipanti ai turni 1 e 2 del meeting del consensus panel: Pelham Barton, John Brazier, Alan Brennan, Elizabeth Fenwick, Adam Lloyd, Richard Nixon, Zoe Philips, Mark Sculpher, Luke Vale ed Evelina Zimovetz. Gli autori ringraziano poi tutti gli autori degli articoli che sono stati analizzati durante questa ricerca, riconoscendo che questa guida principiante si sviluppa sul loro lavoro. Questo manoscritto è stato preparato nell'ambito di una borsa di ricerca per PhD. La ricerca descritta è stata condotta come PhD autofinanziato.

### CONFLITTO DI INTERESSE

Il manoscritto è stato preparato nell'ambito di una borsa di ricerca post-dottorato. La ricerca descritta è stata condotta come PhD autofinanziato. Gli autori non riferiscono altri conflitti di interesse in questo lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 1. *Value Health*. 2012;15(6):796–803.
2. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 2. *Value Health*. 2012;15(6):804–811.
3. Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 4. *Value Health*. 2012;15(6):821–827.
4. Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, Kuntz KM. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 3. *Value Health*. 2012;15(6):812–820.
5. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, Brisson M. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 5. *Value Health*. 2012;15(6):828–834.
6. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 6. *Value Health*. 2012;15(6):835–842.
7. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force – 7. *Value Health*. 2012;15(6):843–850.
8. Chilcott J, Tappenden P, Rawdin A, et al. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. *Health Technol Assess*. 2010;14(25):iii–xii, 1–107.
9. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J Health Serv Res Policy*. 2004;9(2):110–118.
10. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health Econ*. 2006;15(12):1295–1310.
11. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i–iv, 1–88.
12. Sargent R. Verification and validation of simulation models. In: *Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference*. 5–8

- December, 2010, Baltimore, Maryland, USA. Available from: [http://student.telum.ru/images/6/66/Sargent\\_VV\\_2010.pdf](http://student.telum.ru/images/6/66/Sargent_VV_2010.pdf). Accessed January 15, 2011.
13. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131–148.
  14. Sonnenberg FA, Roberts MS, Tsevat J, Wong JB, Barry M, Kent DL. Toward a peer review process for medical decision analysis models. *Med Care*. 1994;32(7 Suppl):JS52–JS64.
  15. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):479–500.
  16. Booth A. How much searching is enough? Comprehensive versus optimal retrieval for technology assessments. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(4):431–435.
  17. Paisley S. Classification of evidence in decision-analytic models of cost-effectiveness: a content analysis of published reports. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26(4):458–462.
  18. Braithwaite RS, Roberts MS, Justice AC. Incorporating quality of evidence into decision analytic modeling. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):133–141.
  19. Nuijten MJ. The selection of data sources for use in modelling studies. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(3):305–316.
  20. Cooper NJ, Sutton AJ, Ades AE, Paisley S, Jones DR. Use of evidence in economic decision models: practical issues and methodological challenges. *Health Econ*. 2007;16(12):1277–1286.
  21. Cooper K, Brailsford SC, Davies R. Choice of modelling technique for evaluating health care interventions. *J Oper Res Soc*. 2007;58(2):168–176.
  22. Miners A. Estimating 'costs' for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):745–751.
  23. Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, et al. Good research practices for measuring drug costs in cost effectiveness analyses: issues and recommendations: the ISPOR Drug Cost Task Force report – Part I. *Value Health*. 2010;13(1):3–7.
  24. Shi L, Hodges M, Drummond M, et al. Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: an international perspective: the ISPOR Drug Cost Task Force report – Part VI. *Value Health*. 2010;13(1):28–33.
  25. Brouwer WB, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FF. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ*. 2005;331(7514):446–448.
  26. Claxton K, Sculpher M, Culyer A, et al. Discounting and cost-effectiveness in NICE – stepping back to sort out a confusion. *Health Econ*. 2006;15(1):1–4.
  27. Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. 2011;20(1):2–15.
  28. Gravelle H, Brouwer W, Niessen L, Postma M, Rutten F. Discounting in economic evaluations: stepping forward towards optimal decision rules. *Health Econ*. 2007;16(3):307–317.
  29. Nord E. Discounting future health benefits: the poverty of consistency arguments. *Health Econ*. 2011;20(1):16–26.
  30. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare*. USA: Oxford University Press; 2010.
  31. Brazier J. Valuing health States for use in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):769–779.
  32. Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976–1997. *Ann Intern Med*. 2000;132(12):964–972.
  33. Craig D, McDaid C, Fonseca T, Stock C, Duffy S, Woolacott N. Are adverse effects incorporated in economic models? An initial review of current practice. *Health Technol Assess*. 2009;13(62):1–71, 97–181, iii.
  34. McDonough CM, Tosteson AN. Measuring preferences for cost-utility analysis: how choice of method may influence decision-making. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(2):93–106.
  35. Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population Health. *Annu Rev Public Health*. 2002;23:115–34.
  36. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of healthcare interventions. *Health Technol Assess*. 1999;3(2):1–134.
  37. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ*. 1999;319(7210):635–638.
  38. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):781–798.
  39. Groot W, van den Brink HM. The value of health. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:136.
  40. Sculpher M. Subgroups and heterogeneity in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):799–806.
  41. Brisson M, Edmunds WJ. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making*. 2006;26(5):434–446.
  42. Groot KB, Weinstein MC, Stijnen T, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG. Uncertainty and patient heterogeneity in medical decision models. *Med Decis Making*. 2010;30(2):194–205.

43. Andronis L, Barton P, Bryan S. Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. *Health Technol Assess.* 2009;13(29):iii, ix–xi, 1–61.
44. Limwattananon S. Handling uncertainty of the economic evaluation result: sensitivity analysis. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(Suppl 2):S59–65.
45. Bojke L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Defining and characterising structural uncertainty in decision analytic models. 2006; Available from: <http://www.york.ac.uk/che/pdf/rp9.pdf>. Accessed August 8, 2011.
46. Strong M, Oakley JE, Chilcott J. Managing structural uncertainty in health economic decision models: a discrepancy approach. *J Royal Stat Soc Ser C Appl Stat.* 2012;61:25–45.
47. Schlesinger S. Terminology for model credibility. *Simulation.* 1979; 32:103.
48. McCabe C, Dixon S. Testing the validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17:501–513.
49. Kim LG, Thompson SG. Uncertainty and validation of health economic decision models. *Health Econ.* 2010;19(1):43–55.
50. Sendi PP, Craig BA, Pfluger D, Gafni A, Bucher HC. Systematic validation of disease models for pharmacoeconomic evaluations. Swiss HIV Cohort Study. *J Eval Clin Pract.* 1999;5(3):283–295.
51. Halpern MT, Luce BR, Brown RE, Geneste B. Health and economic outcomes modeling practices: a suggested framework. *Value in Health.* 1998;1:131–147.
52. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – modeling studies. *Value Health.* 2003;6(1):9–17.
53. 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 perfection information (EVPI). *Value Health.* 2008;11(5): 886–897.
54. Fenwick E, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves in the dock: case not proven? *Med Decis Making.* 2007;27(2):93–95.
55. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ.* 2001;10(8):779–787.
56. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004;13(5):405–415.
57. 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):101–111.
58. Briggs AH, Wonderling DE, Mooney CZ. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Econ.* 1997;6(4):327–340.
59. Fan M-Y, Zhou X-H. A simulation study to compare methods for constructing confidence intervals for the incremental cost-effectiveness ratio. *Health Serv Outcomes Res Method.* 2007;7(1–2): 57–77.
60. Dinh P, Zhou XH. Nonparametric statistical methods for cost-effectiveness analyses. *Biometrics.* 2006;62(2):576–588.
61. Polsky D, Glick HA, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ.* 1997;6(3):243–252.
62. Eddy DM. Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modeling: finding the right balance. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(9): 837–844.
63. McCabe C. Guidance on good practice in cost-effectiveness modeling: is more needed? *Med Decis Making.* 2007;27(4):350–351.
64. McKenna C, McDaid C, Suekarran S, et al. Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2009;13(24):iii–iv, ix–xi, 1–90.
65. Saramago P, Manca A, Sutton AJ. Deriving input parameters for cost-effectiveness modeling: taxonomy of data types and approaches to their statistical synthesis. *Value Health.* 2012;15(5):639–649.
66. Tappenden P. Conceptual modelling for health economic model development. HEDS discussion paper no 12.05. Available from: [http://www.shef.ac.uk/polopoly\\_fs/1.172572!/file/HEDSDP1205.pdf](http://www.shef.ac.uk/polopoly_fs/1.172572!/file/HEDSDP1205.pdf). Accessed September 9, 2016.
67. Strong, M. *Managing Structural Uncertainty in Health Economic Decision Models.* Available from: <http://etheses.whiterose.ac.uk/2205/>. Accessed June 26, 2012.
68. Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, et al. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health.* 2001;4(5):348–361.
69. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making.* 1990;10(3):212–214.



STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)