

## La qualità della vita come nuovo parametro per la misurazione degli esiti nella ricerca clinica

*Benedetta Santarasci, Andrea Messori*

Laboratorio di Farmacoeconomia della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera  
c/o U.O. Farmacia, Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

### **Introduzione**

Per molti anni la letteratura medica ha trattato la "Qualità della Vita" (QdV) dei pazienti con un approccio puramente discorsivo e aneddotico. Questo argomento è perciò rimasto per lungo tempo svincolato da ogni meccanismo di raccolta analitica dei dati e quindi estraneo alle classiche tecniche scientifiche per l'analisi e per l'interpretazione dei risultati.

Negli ultimi 10 anni vi è stato tuttavia un cambiamento importante in questo settore. Infatti si è via via sviluppata e consolidata una metodologia finalizzata espressamente ad una gestione rigorosamente scientifica dei dati sulla QdV, che quindi ha cessato di essere un elemento discorsivo-qualitativo ed è stata "promossa" nel campo degli end-points della ricerca clinica accettati a livello internazionale.

In questo contesto appare interessante proporre una rassegna che riassume le attuali conoscenze in questo campo e che descriva gli strumenti tecnico-scientifici proposti come base metodologica di questi studi.

### **Crescente presenza della QdV nella letteratura medica dell'ultimo ventennio**

La ricerca su MEDLINE basata sulla presenza della keyword "quality of life" all'interno del titolo dell'articolo, è riconosciuta come uno strumento molto efficiente per individuare gli studi che hanno valutato questo argomento nella letteratura medica internazionale. Interrogando MEDLINE con questa strategia di selezione ed analizzando separatamente gli ultimi quattro quinquenni si rileva una crescita concentrata di articoli soprattutto negli ultimi 5 anni (periodo 1981-1985: n=233; periodo 1986-1990: n=909; periodo 1991-1995: n=2051; periodo 1996-2000: n=4434).

Per interpretare questa letteratura sempre più ricca è utile tentare di classificare schematicamente le principali tipologie di ricerca in termini di obiettivi, disegno dello studio, strumenti e finalità.



**Classificazione schematica degli studi sulla QdV in funzione della presenza o assenza di implicazioni economiche**

Molti autori riconoscono l'opportunità di una classificazione assai schematica degli studi sulla QdV che identifica due sole tipologie a cui ricondurre tutta la letteratura sull'argomento (Figura 1):

- 1ª TIPOLOGIA: Studi descrittivi finalizzati ad una misurazione analitica della QdV e privi di implicazioni economiche.
- 2ª TIPOLOGIA: Studi finalizzati alla misurazione della QdV tramite la tecnica della "utilità" (vedi oltre) e connessi ad analisi economiche sui costi verso i benefici.

La prima di queste due tipologie riflette un'impostazione tradizionale del disegno clinico dello studio. La finalità della ricerca è, in genere, analitico-descrittiva e l'obiettivo principale è quello di scomporre la QdV nelle sue molteplici componenti (quantificando ciascuna di esse con opportuni indici numerici). Altri frequenti obiettivi di questo tipo di ricerca sono la stima dell'impatto della patologia oppure di un intervento terapeutico sulla QdV. Questo versante di ricerca non ha implicazioni economiche e quindi non mette in rapporto i dati sulla QdV (ad es. l'esito del trattamento) con il costo della terapia.

La seconda tipologia si basa invece su un'impostazione metodologica molto più riassuntiva; lo scopo è quello di sintetizzare i diversi aspetti della QdV con un unico dato numerico (il quale è costituito dal valore della "utilità" e cioè da un numero compreso tra 0 ed 1, dove 0 rappresenta la morte ed 1 rappresenta la salute perfetta).

In genere, il valore dell'utilità viene usato come fattore di moltiplicazione nei confronti degli anni di vita vissuti. Questa moltiplicazione, applicata preferibilmente sui dati individuali del paziente, ha lo scopo di "pesare" la quantità della sopravvivenza in funzione della qualità della sopravvivenza e genera i cosiddetti "quality-adjusted life years" (QALYs) secondo l'equazione:

$$QALYs_{un\ paziente} = \sum_{i=1}^n (anno_i) \times (utilità_i)$$

Ad esempio, i QALYs di un paziente osservato per tre anni secondo valori di utilità di 0.80 per il primo anno, di 0.60 per il secondo e di 0.30 per il terzo sono il risultato di:

$$(1 \times 0.80) + (1 \times 0.60) + (1 \times 0.30) = 1.8\ QALYs$$

viceversa, gli anni vissuti da tale paziente producono, non essendovi alcuna pesatura, un valore direttamente pari a 3.

**Panoramica sulla metodologia e descrizione degli attuali strumenti tecnici per la misurazione della QdV**

Gli strumenti tecnici per valutare la QdV possono essere divisi in tre categorie (Sanders et al. 1998):

1. Questionari descrittivi generici
2. Questionari descrittivi patologia-specifici
3. Questionari sull'utilità

I primi due tipi di questionari sono destinati a studi di tipo classico, senza implicazioni economiche (Tab. 1). Essi scompongono il concetto di QdV in diversi domini (o dimensioni o componenti) utilizzando le varie risposte alle domande dei questionari e costruendo gli scores del paziente per ciascuno dei vari domini. Il terzo tipo di questionario ha sempre una finalità economica talora esplicita talora implicita.

**QUESTIONARI DESCRITTIVI GENERICI**

Nei questionari generici la scomposizione nei vari domini si basa su modalità tecniche comuni ai soggetti sani ed ai soggetti malati; più precisamente i vari domini vengono definiti in termini relativamente generici in modo che essi possano prescindere dal tipo di patologia da cui è affetto il paziente. Il più famoso ed il più utilizzato questionario generico è l'SF-36 (che viene riportato in versione integrale a pag. 4), il quale prevede un'intervista con 36 domande a risposte multiple predefinite. Per ciascun paziente, le 36 risposte vengono elaborate in modo da costruire una quantificazione (su scala da 0 a 100) di ciascuno dei seguenti 8 domini: attività fisica, ruolo e salute fisica, dolore fisico, salute in generale, vitalità, attività sociale, ruolo e stato emotivo, salute mentale. Tali domini possono essere ridotti a 2, che rappresentano il riassunto della componente fisica e di quella psichica.

### ALCUNI TRA I PIÙ DIFFUSI QUESTIONARI (Sanders et al. 1998)

#### QUESTIONARI GENERICI

**SF-36** (Short Form 36)  
**SIP** (Sickness Impact Profile)  
**NHP** (Nottingham Health Profile)

#### QUESTIONARI PATOLOGIA-SPECIFICI

**EORTC** (European Organization for the Research and Treatment of Cancer)  
**QLMI** (Quality of Life after Myocardial Infarction)  
**DQoL** (Diabetes Quality of Life questionnaire)  
**Asthma TyPE** (Technology of Patients Experience)

#### QUESTIONARI DESCRITTIVI PATOLOGIA-SPECIFICI

Gli strumenti patologia-specifici si basano su domande riferite espressamente agli elementi clinici, sintomatologici e psicologici che caratterizzano la patologia in questione. I questionari disponibili in questo campo sono molto numerosi. Non è raro il caso in cui, per una stessa patologia, sono stati proposti più questionari differenti tra loro, basati sul lavoro di ricerca di autori diversi. Nel campo dell'oncologia il questionario patologia-specifico più famoso è quello dell'EORTC (European Organization for the Research and Treatment on Cancer). Si tratta di un questionario articolato su 30 domande che producono una quantificazione di 15 domini della QdV.

#### QUESTIONARI SULLA UTILITÀ

La terza categoria di questionari è finalizzata alla misurazione della utilità. In questo caso l'informazione sulla QdV rappresenta la tappa intermedia in un percorso che poi prosegue fino a mettere in rapporto il costo di un intervento terapeutico con il risultato clinico espresso tramite la utilità. In Europa, il questionario più diffuso in questo campo è l'EUROQOL

. Si tratta di un semplice questionario che esplora 5 aree: la capacità di movimento, la cura della persona, le attività abituali quali lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago, il dolore o fastidio e l'ansia o la depressione.

Nel mondo anglosassone, invece, è molto usato il metodo time trade-off (Torrance et al. 1972), che si basa su un approccio di simulazione, lontano dalla mentalità europea e per questo poco impiegato nei nostri paesi.

I questionari sull'utilità sono diffusi soprattutto in campo oncologico dove hanno assunto un ruolo sempre più rilevante nella valutazione delle nuove terapie.

Una rassegna ampia e aggiornata su tutti i valori di utilità disponibili in oncologia è stata pubblicata da Earle et al. (2000). In questo articolo gli autori presentano una tabulazione dei valori di utilità relativi a 44 condizioni di patologia oncologica (per lo più polmonari ed ematologiche).

Il principale problema di metodo che emerge da questa rassegna è la notevole frequenza con cui il dato di utilità è stato determinato "a tavolino" costruendo cioè un valore di consenso espresso da un gruppo di clinici (detto "pannello degli esperti"). In questi casi il mancato ricorso alla tecnica classica dell'intervista ai pazienti modifica il significato dei valori stessi di utilità e comunque elimina il punto di vista del paziente nella generazione di tali dati. Alcune società scientifiche (es. SIFE, 1999) condannano esplicitamente questo modo semplificato di costruzione delle utilità basato sul "pannello degli esperti".

#### Esame di studi clinici sulla QdV associati o non associati ad analisi economiche

Per meglio comprendere quali siano le differenti finalità tra gli studi "tradizionali-descrittivi" e quelli economici può essere utile esaminare un argomento – ad esempio, il trattamento dell'epatite C con interferone+ribavirina oppure con interferone in monoterapia – per il quale esiste sia uno studio della 1ª tipologia (McHutchison et al, 2001) sia uno studio della 2ª tipologia (Stein et al, 2002).

La ricerca di McHutchison et al. ha valutato 912 pazienti con epatite C all'interno di un trial controllato nel quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere una terapia di 24 o 48 settimane con interferone+ribavirina oppure con interferone da solo. Il principale end-point della ricerca era la valutazione della QdV per mezzo del questionario SF-36 con misurazioni effettuate prima ("baseline") e dopo il trattamento. Al baseline, tutti i pazienti dimostravano una compromissione significativa di cinque degli otto domini dell'SF-36 (ruolo e salute fisica, salute in generale, vitalità, attività fisica, attività sociale) in confronto con una popolazione normale di riferimento. A fine trattamento, i "sustained responders" hanno presentato un miglioramento di 4 delle 5 dimensioni inizialmente compromesse (complessivamente si è registrato quindi un ritorno alla normalità per 7 degli 8 domini, ad eccezione di quello relativo alla salute in generale). Invece i "non responders" mantenevano, a fine trattamento, un profilo di QdV identico rispetto a quello misurato al baseline. Nello studio

### Questionario sullo stato di salute SF-36

<b>1. In generale, direbbe che la Sua salute è:</b>	Eccellente .....	1
	Molto buona .....	2
	Buona .....	3
	Passabile .....	4
	Scadente .....	5

<b>2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora, la Sua salute in generale?</b>	Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa .....	1
	Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa .....	2
	Più o meno uguale rispetto ad un anno fa .....	3
	Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa .....	4
	Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa .....	5

**3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?**

1 = Sì, mi limita parecchio  
2 = Sì, mi limita parzialmente  
3 = No, non mi limita per nulla

	1	2	3
a) <b>Attività fisicamente impegnative</b> , come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Sollevare o portare le borse della spesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Salire <b>qualche</b> piano di scale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Salire <b>un</b> piano di scale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Camminare <b>per un chilometro</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Camminare <b>per qualche centinaia di metri</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Camminare <b>per circa cento metri</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Fare il bagno o vestirsi da soli	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa della Sua salute fisica?**

Sì (1) No (2)

a) Ha ridotto il <b>tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ha dovuto limitare alcuni <b>tipi</b> di lavoro o di altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ha avuto <b>difficoltà</b> nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio, ha fatto più fatica)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale il sentirsi depresso o ansioso)?**

Sì (1) No (2)

a) Ha ridotto il <b>tempo</b> dedicato al lavoro o ad altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ha <b>reso</b> meno di quanto avrebbe voluto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ha avuto un calo di <b>concentrazione</b> sul lavoro o in altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>6. Nelle ultime 4 settimane, in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte?</b>	Per nulla .....	1
	Leggermente .....	2
	Un po' .....	3
	Molto .....	4
	Moltissimo .....	5

<b>7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?</b>	Nessuno .....	1
	Molto lieve .....	2
	Lieve .....	3
	Moderato .....	4
	Forte .....	5
	Molto forte .....	6

<b>8. Nelle ultime 4 settimane, in che misura il dolore</b>	Per nulla.....	1
<b>L'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente</b>	Molto poco.....	2
<b>(sia in casa sia fuori casa)?</b>	Un po'.....	3
	Molto.....	4
	Moltissimo.....	5

**9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane si è sentito.....**

- 1 = Sempre
- 2 = Quasi sempre
- 3 = Molto tempo
- 4 = Una parte del tempo
- 5 = Quasi mai
- 6 = Mai

	1	2	3	4	5	6
a) Vivace e brillante?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Molto agitato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarLa su?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Calmo e sereno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Pieno di energia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Scoraggiato e triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Sfinito?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Felice?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Stanco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

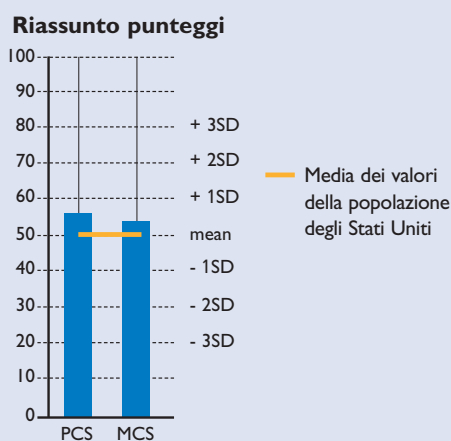
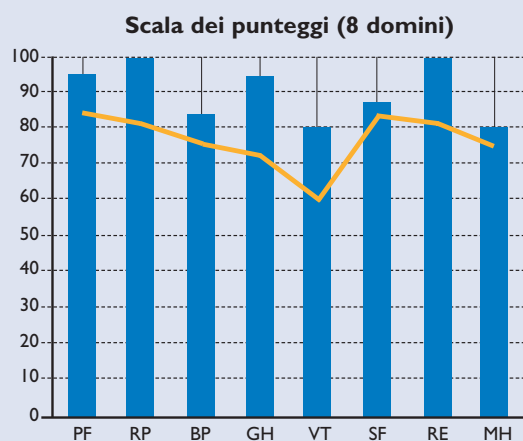
<b>10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?</b>	Sempre.....	1
	Quasi sempre.....	2
	Una parte del tempo.....	3
	Quasi mai.....	4
	Mai.....	5

**11. Scegli la risposta che meglio descrive quanto siano VERE o FALSE le seguenti affermazioni**

- 1 = Certamente vero
- 2 = In gran parte vero
- 3 = Non so
- 4 = In gran parte falso
- 5 = Certamente falso

	1	2	3	4	5
a) Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) La mia salute è come quella degli altri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Godo di ottima salute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Rappresentazione dei risultati del questionario SF-36



**PF:** Attività fisica      **GH:** Salute in generale      **RE:** Ruolo e stato emotivo  
**RP:** Ruolo e salute fisica      **VT:** Vitalità      **MH:** Salute mentale  
**BP:** Dolore fisico      **SF:** Attività sociale

**PCS:** Riassunto componente fisica  
**MCS:** Riassunto componente mentale

di McHutchison et al., si osserva che la QdV è stata gestita come un vero e proprio end-point del trial clinico e che i risultati della ricerca hanno quantificato l'iniziale compromissione dei vari domini dell'SF-36 e l'entità dei miglioramenti prodotti dalla terapia.

Lo studio "economico" di Stein et al. parte da una prospettiva completamente diversa. In riferimento alla realtà inglese, si propone di confrontare questi stessi due trattamenti per l'epatite C (interferone+ribavirina oppure interferone da solo) con lo scopo di rapportare l'aumento di costo verso l'aumento dell'efficacia e costruire quindi il rapporto di costo-utilità per la nuova terapia di associazione. La scelta di questa impostazione è coerente con quanto indicato dai precedenti studi clinici sull'argomento (la terapia di combinazione non migliora la sopravvivenza, ma eventualmente la QdV dei pazienti). Per questo motivo, il costo (aggiuntivo) della ribavirina deve essere in qualche modo "pesato" contro i vantaggi clinici che appunto si concentrano sul parametro QdV, che in questo ambito assume un ruolo fondamentale nell'analisi. La metodologia adottata da Stein et al. si basa su un modello di simulazione e sull'analisi di una casistica ipotetica. Valutando l'aumento di costo tra ribavirina + interferone verso monoterapia con interferone ed il miglioramento della QdV (espresso con i QALYs) osservato nel primo gruppo rispetto al secondo, viene calcolato un rapporto di costo-utilità pari a 3.485 sterline inglesi (circa \$ 5.200) per ogni QALY guadagnato. Gli autori quindi concludono che il risultato farmaco-economico è favorevole alla terapia ribavirina + interferone, in quanto tale rapporto è inferiore alla soglia dei \$ 50.000 per QALY guadagnato, indicato in letteratura come riferimento per l'introduzione di nuovi trattamenti.

Il raffronto tra lo studio di McHutchison et al. e quello di Stein et al. evidenzia con chiarezza quali siano le principali differenze di impostazione, di metodologia e di finalità scientifica tra gli studi di 1<sup>a</sup> tipologia e quelli di 2<sup>a</sup> tipologia. È opportuno ricordare che lo studio di Stein et al. ha un limite metodologico importante perché i dati sono interamente basati su una casistica simulata.

### Prospettive sull'utilizzo della QdV nelle ricerche cliniche dei prossimi anni

Un articolo pubblicato da Sanders et al. (1998) sul *British Medical Journal* offre una serie di interessanti spunti su questo argomento. Questi autori hanno esaminato il protocollo degli studi sottoposti al registro del gruppo Cochrane (Cochrane Controlled Trials Register) dal 1980 al 1997 ed hanno esaminato quali e quanti studi prevedevano di misurare la QdV con tecniche scientificamente riconosciute. Confrontando i dati di inizio periodo verso quelli di fine periodo, gli autori hanno rilevato che la presenza della QdV all'interno degli studi clinici così selezionati è cresciuta dallo 0.63% al 4.2% (valore per i due principali sottogruppi di studi: 8.2% per quelli oncologici; 3.6% per quelli cardiovascolari). Questi dati di percentuale possono essere interpretati come valori bassi oppure come valori incoraggianti secondo i punti di vista. Purtroppo l'analisi di Sanders et al. si ferma al 1997; è assai verosimile che la crescita della presenza della QdV all'interno dei trials si sia accentuata negli anni che vanno dal 1998 al 2001 (forse in misura assai rilevante), ma purtroppo dati aggiornati in proposito non sono disponibili.

In conclusione, da un lato la QdV ha subito in anni recenti un positivo processo di maturazione metodologica che le ha consentito l'ingresso a pieno titolo nel mondo della ricerca clinica. D'altro lato si deve ricordare che, nella ricerca clinica, l'end-point più forte per definizione è la durata della sopravvivenza (e quindi la quantità della sopravvivenza). Perciò, in linea generale la QdV deve essere sempre considerata in secondo piano rispetto alla sopravvivenza.

Esistono però molte situazioni in cui la quantità della sopravvivenza non è sostanzialmente influenzata dalla patologia né dai trattamenti somministrati (es. epilessia, malattie intestinali infiammatorie, osteoporosi, etc.); in queste situazioni l'efficacia o l'inefficacia dei trattamenti si gioca principalmente sulla QdV del paziente ed è per questo che appaiono utili tutte queste nuove tecniche scientifiche per la misurazione di questo parametro.

### Bibliografia

- Earle CC, Chapman RH, Baker CS, Bell CM, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol* 2000;18:3302-17.
- McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, et al. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol* 2001;34(1):140-7.
- Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ* 1998;317(7167):1191-4.
- SIFE (Società Italiana di Farmacoconomia). Linee guida per la conduzione di studi sull'efficacia e sul costo dei trattamenti farmacologici. *Giornale di Farmacoconomia* 1999;3:147-153.
- Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. *Gut* 2002;50(2):253-8.
- Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res* 1972;7:118-33.