



# **Preferenze della popolazione Italiana per gli stati di salute dell'EQ-5D.**

Dottorato di ricerca in Epidemiologia e Biostatistica  
Università Degli Studi Milano-Bicocca  
XXV Ciclo  
Anno: 2011-2012

Tutor:  
Prof. Giancarlo Cesana

Dottorando:  
Paolo Angelo Cortesi  
Matricola 734524

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	<b>4</b>
1.1. Premesse e rationale dello studio	4
1.2. L'analisi Costo-Utilità	7
1.3. Utilità	8
1.4. Utilità, valore e preferenza	10
1.5. Il Time Trade-Off	12
1.6. Sistemi multi-attributo di classificazione degli stati di salute con valori di preferenza pre-attribuiti	15
1.6.1. EQ-5D	16
1.6.2. Teoria dell'utilità per i sistemi multi-attributo	17
1.7. Quality-Adjusted Life Years	20
1.8. Alternative al QLAY	22
Bibliografia	24
<b>2. OBIETTIVI DEL PROGETTO</b>	<b>31</b>
2.1. Obiettivo primario	31
2.2. Obiettivo secondario	31
<b>3. METODI</b>	<b>32</b>
3.1. Popolazione	32
3.2. Selezione degli stati di salute	34
3.3. Arruolamento e Raccolta Dati	36
3.3.1. Intervista	37
3.4. Aspetti etici	40
3.5. Gestione e analisi dei dati	40
3.5.1. Trasformazione degli stati di salute	41
3.5.2. Incongruenza logica dei dati	41
3.5.3. Analisi descrittive	42
3.5.4. Analisi di regressione	42

3.5.4.1. Variabile dipendente	44
3.5.4.2. Variabili indipendenti	45
3.5.4.3. Valutazione dei modelli	47
Bibliografia	51
<b>4. RISULTATI</b>	<b>53</b>
4.1. Descrizione del campione	53
4.2. Salute percepita e HRQoL	55
4.3. Esercizi di rating e ranking	56
4.4. Time Trade-Off	59
4.5. Modello selezionata	61
4.6. Confronto con studi condotti in altri Paesi	66
Bibliografia	71
<b>5. DISCUSSIONE</b>	<b>72</b>
Bibliografia	77
<b>ALLEGATO A:</b> questionario EQ-5D	79
<b>ALLEGATO B:</b> set di carte utilizzate per il TTO	81
<b>ALLEGATO C:</b> VAS utilizzata per l'esercizio di rating	88
<b>ALLEGATO D:</b> tavoletta TTO a due lati	89

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1 Premesse e rationale dello studio**

Negli ultimi decenni, in quasi tutti i paesi industrializzati, la spesa sanitaria ha avuto una crescita maggiore rispetto a quella del prodotto interno lordo. [Drummond MF, 2005; Dolan P, 2000] Finora, le soluzioni tentate per contenere tale spesa, sia in Europa sia negli Stati Uniti, si sono concentrate sugli aspetti economici del problema, attraverso la riduzione del costo unitario delle prestazioni e la razionalizzazione dell'offerta di prestazioni sanitarie, cercando di limitare l'accesso del paziente a servizi ritenuti "a priori" inutili o ridondanti [Vasselli S, 2006; Walburg J, 2006; Fisher ES, 2006]. In entrambi i casi non si sono ottenuti risultati significativi: la revisione dei percorsi del paziente ha generato per lo più trasferimenti di costi fra livelli di assistenza senza diminuire la spesa complessiva e, soprattutto, accentuando il conflitto fra bisogni del cittadino e offerta di servizi. [Porter ME, 2006; Porter ME, 2004] Tali condizioni hanno incrementato la necessità di avere solidi e validi criteri per poter effettuare la miglior scelta tra le diverse tecnologie sanitarie al fine di massimizzare l'utilità delle risorse disponibili. Per compiere tali decisioni, le valutazioni cliniche delle tecnologie sanitarie sono sempre più spesso accompagnate da valutazioni economiche, al fine di poter confrontare le diverse opzioni sulla base sia dei loro outcome clinici sia dei loro costi. [Drummond MF, 2005]

Le valutazioni economiche in campo sanitario comprendono diverse metodologie, tra queste le più utilizzate sono le analisi di costo-efficacia (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) e di costo-utilità (Cost-Utility Analysis, CUA). [Drummond MF, 2005] La CEA consiste nel confrontare due tecnologie rapportando la differenza dei costi con quella degli outcome clinici: morti evitate, anni di vita guadagnati, numero di ospedalizzazioni, etc.. Diversamente, per valutare l'efficacia in una CUA, sono utilizzati i QALY (Quality Adjusted Life Years). Il QALY è una misura che permette di combinare la quantità e la qualità della vita in un unico

indice: la durata di uno stato di salute viene pesata attraverso un coefficiente calcolato sulla base della qualità associata a esso. Questa pesatura è effettuata sulla base delle preferenze individuali per ogni stato di salute possibile. Il QALY riflette la “desiderabilità” relativa dei diversi stati di salute ed è misurato su una scala che va da 1 (perfetto stato di salute) a 0 (morte). Esistono alcuni stati, rappresentativi di gravi condizioni di salute, che possono essere considerati peggiori della morte e che per questo possono assumere valori inferiori a zero. [Macran S and Kind P, 1999; Drummond MF, 2005; Dolan P, 2000]

A oggi esistono diversi strumenti per la valutazione dello stato di salute basati sulle preferenze, che sono stati sviluppati per facilitare la stima e l'uso delle utilità nelle analisi economiche; per esempio: l'SF-6D [Ware JE, 1996; Braizer J, 2002], l'Health Utility Index (HUI) [Torrance DW, 1982; Furlong WJ, 2001; Horsman J, 2003], l'EQ-5D [The EuroQoL Group, 1990; Brooks R, 1996; Rabin R, 2001] e il Quality of Well-Being (QWB) [Kaplan RM and Anderson J, 1988; Kaplan RM and Anderson JP, 1996]. Questi strumenti (questionari) permettono di descrivere diversi stati di salute e di associare un'utilità a ognuno di essi.

In diverse nazioni, il QALY è il parametro di efficacia raccomandato per le valutazioni economico-sanitarie. Tra questi paesi ci sono gli Stati Uniti d'America e il Regno Unito. [Gold MR, 1996; Taylor R, 2001; NICE, 2008] Ad esempio, in Inghilterra e in Galles, l'NHS (il Servizio Sanitario Nazionale) ha creato un'agenzia, il National Institute for Clinical Excellence (NICE), con lo scopo di effettuare valutazioni delle tecnologie sanitarie al fine di dare raccomandazioni su quali trattamenti l'NHS deve utilizzare. Per fare tali valutazioni il NICE ha deciso di utilizzare il QALY per misurare l'efficacia clinica delle tecnologie valutate, giustificando tale scelta come la migliore per assicurare un giudizio equo e corretto.

In questi ultimi anni, anche in Italia, sta crescendo sempre più la necessità da parte degli amministratori di ottenere valutazioni economico-sanitarie per poter meglio indirizzare le scelte. All'interno di tale bisogno, la scelta dell'utilizzo dei QALY come parametro

d'efficacia sta sempre più affermandosi. [Capri S, 2001; AIES, 2009; Ministero della Salute, 2012] Un esempio è la Regione Lombardia che nel 2008 (DGR n. VIII/7856 del 30.07.2008) ha definito un nuovo processo per la valutazione dell'appropriatezza d'uso di farmaci, dispositivi biomedici e tecnologie diagnostico-terapeutiche al fine del loro impiego nell'ambito del servizio Sanitario Regionale. Tale processo prevede la valutazione economica delle tecnologie sanitarie avvalendosi delle tecniche di CEA e CUA, suggerendo il QALY come parametro preferito nelle valutazioni (DDG 14013 2009).

In Italia l'EQ-5D è sempre più conosciuto e utilizzato per la sua capacità di descrivere, misurare e valutare facilmente lo stato di salute dei soggetti in diversi settori della sanità [es., Benedini V, 2012; Allegra L, 2012; Faggioli G, 2011; Giardina S, 2011; Gualtierotti R, 2010, Olivieri I, 2008; Scalone L, 2008; Scalone L, 2006; Gringeri A, 2003]. L'EQ-5D è a oggi uno degli strumenti più utilizzati per la stima dei QALYs nelle valutazioni economico-sanitarie. [Stamuli E, 2011]

In Italia non esistono utilità nazionali associate agli stati di salute descritti dall'EQ-5D da poter utilizzare nelle analisi di costo-utilità e per ovviare a questa mancanza sono spesso state applicate le utilità ottenute dallo studio Measurement and Valuation of Health (MVH) [Dolan P, 1996; Dolan P, 1997], condotto nel Regno Unito nella prima metà degli anni 90 da un gruppo di ricercatori del Centro Di Economia Sanitaria dell'Università di York. [es., Olivieri I, 2008, Gringeri A, 2003, Giardina S, 2011]. Tuttavia, esistono chiare evidenze che le utilità associate agli stati di salute dell'EQ-5D possono differire tra i diversi paesi e quindi l'utilizzo di valori non italiani in analisi di costo-utilità applicate al nostro paese, può portare a un errore nelle valutazioni. [Johnson JA, 2000; Johnson JA, 2005; Lamers LM, 2006; Golick D, 2010; Hejjink R, 2011]

## 1.2 L'analisi Costo-Utilità

La CUA è una valutazione economica che pone particolare importanza sugli esiti che un determinato programma o trattamento ha sulla Qualità della Vita Associata allo Stato di Salute (Health Related Quality of life, HRQoL) dei pazienti, valutandone l'impatto in termini di aumento o diminuzione di questa. Come già accennato in precedenza, la CUA è una metodica che presenta molti aspetti comuni alla CEA.

Nella CEA, il costo incrementale di un determinato programma/trattamento (in base al punto di vista utilizzato: servizio sanitario, ospedale, società, ecc.) è confrontato con l'efficacia incrementale dello stesso. Il confronto avviene con il "Gold Standard" o con tutte le opzioni terapeutiche che al momento dell'analisi sono disponibili per lo stesso obiettivo che ha il programma/trattamento analizzato. Nella CEA l'efficacia è espressa in unità naturali relative all'obiettivo del programma/trattamento valutato, ad esempio: miglioramento della pressione sanguigna in mm Hg, casi di malattia identificati, casi di malattia evitati, vite salvate o morti evitate e anni di vita guadagnati. Il risultato è di solito espresso come costo per unità di effetto. Diversamente, nella CUA l'incremento dei costi è confrontato con l'incremento di salute misurato in termini di QALY guadagnati o di possibili altre varianti quali ad esempio i Disability Adjusted Life-Yeras (DALY). Il risultato è espresso come costo per QALY guadagnato.

La CUA e la CEA sono praticamente uguali dal punto di vista dei costi, ma differiscono per quanto riguarda l'aspetto dell'efficacia. Le CEA sono programma/trattamento specifiche e usano uno specifico outcome di efficacia che può differire tra i diversi programmi/trattamenti. Questo rende la CEA inutilizzabile per confrontare diverse tipologie d'intervento. La CUA è stata sviluppata proprio per risolvere tale problema. Attraverso quest'analisi si riesce a includere una serie di outcome differenti in un unico outcome composito che li sintetizza tutti. Le CUAs hanno quindi il considerevole vantaggio di essere

generiche e di permettere il confronto tra programmi/trattamenti diversi, inoltre riescono a incorporare il concetto di valore all'interno del loro risultato. Le CUA sono quindi più utili per un decisore sanitario vista la loro ampia applicabilità e la possibilità di effettuare confronti tra programmi differenti in modo da permettere la migliore allocazione delle scarse risorse disponibili.

Per via della somiglianza tra CUA e CEA, alcuni autori, specialmente americani, non fanno distinzioni tra le due analisi e indicano la CUA come caso speciale della CEA [Weinstein MC, 1977; Gold MR, 1996]. Per questo motivo bisogna sempre ricordare che le CUA possono essere presentate sotto un'altra dicitura.

### **1.3 Utilità**

Il termine utilità esiste da secoli ed è largamente utilizzato in diverse discipline con diversi significati creando confusione tra le persone che si riferiscono ad esso. [Cooper RD, 1984; Myiamoto JM, 1988; Sen A, 1991] In generale il termine utilità è sinonimo di preferenza: maggiore è la preferenza verso un esito, maggiore è la sua utilità.

La Teoria su cui si basa il concetto di utilità come preferenza, è stata sviluppata nel 1944 da John von Neumann e da Oscar Morgenstern, che la resero nota attraverso la pubblicazione di un lavoro dal titolo "Theory of rational decision-making under uncertainty". [von Neumann J and Morgenstern O, 1944] Questi due ricercatori svilupparono un modello normativo, vale a dire, un modello che prevedeva come un individuo razionale "doveva" prendere una decisione quando posto davanti a un esito incerto. Per fare questo, definirono quello che intendevano per comportamento razionale sotto l'incertezza, attraverso una serie di assiomi fondamentali. Tali assiomi sono stati rivisti da diversi ricercatori e presentati da Bell e Farquhar [Bell D and Farquahr P, 1986] come:

1. Le preferenze esistono e sono transitive. Per ciascuna coppia di rischi potenziali  $y$  e  $y'$ , si può ottenere che  $y$  sia preferito a  $y'$ , che  $y'$  sia preferito a  $y$  o che  $y$  e  $y'$  siano uguali. Inoltre, nel caso di 3 rischi potenziali  $y$ ,  $y'$  e  $y''$ , se  $y$  è preferito a  $y'$  e  $y'$  è preferito a  $y''$ , allora  $y$  è preferito a  $y''$ . Allo stesso modo, se  $y$  è uguale a  $y'$  e  $y'$  è uguale a  $y''$ , allora  $y$  è uguale a  $y''$ .
2. Indipendenza. Un individuo può essere indifferente rispetto a due stadi di rischio potenziale e alla sua controparte probabilistica derivata utilizzando la legge ordinaria della probabilità. Per esempio, considerando due rischi potenziali  $y$  e  $y'$  dove  $y$  è formato da un esito  $x_1$  con una probabilità  $p_1$  e esito  $x_2$  e probabilità  $(1-p_1)$ , indicati simbolicamente come  $y = \{p_1, x_1, x_2\}$  e  $y' = \{p_2, x_1, x_2\}$ . L'assioma implica che un individuo sarà indifferente tra i due stadi di rischio potenziali  $(p, y, y')$ , e la sua controparte probabilistica equivalente  $\{pp_1 + (1-p)p_2, x_1, x_2\}$ .
3. Continuità di preferenza. Se ci sono 3 esiti dove  $x_1$  è preferito a  $x_2$ , che è preferito a  $x_3$ , esiste una probabilità  $p$  alla quale l'individuo sarà indifferente tra l'esito  $x_2$  certo e il rischio potenziale formato dall'esito  $x_1$  con probabilità  $p$  e l'esito  $x_3$  con probabilità  $1-p$ .

Gli assiomi di von Neumann e Morgenstern forniscono i fondamenti della moderna teoria delle decisioni, che è largamente utilizzata in diversi ambiti: affari, salute, governo, etc.

Le scale utilizzate per descrivere le preferenze possono essere ordinali o cardinali. Per quanto riguarda le preferenze in scala ordinale, gli esiti di un trattamento sono ordinati (con posizioni uguali possibili) dal più al meno preferito. Per quanto riguarda le preferenze su scala cardinale, un valore è associato a un esito rappresentando in questo modo la forza che un esito preferito ha rispetto agli altri. Il valore deve essere un numero che cade in una scala intervallare che non ha uno zero naturale e che è unica sotto una trasformazione lineare

positiva (come per i gradi Fahrenheit). Inoltre, in termini di preferenze individuali, la scala deve avere la stessa proprietà d'intervallo, nel senso che l'intervallo 0.2-0.3 deve avere lo stesso significato dell'intervallo 0.8-0.9.

#### **1.4 Utilità, valore e preferenza**

I termini Utilità, Valore e Preferenza sono molte volte utilizzati in maniera intercambiabile, anche se in realtà hanno un significato differente. Infatti, con Preferenza si intende un concetto generale dentro al quale sono contenuti i concetti di Utilità e di Valore che sono due differenti tipi di preferenze. Principalmente la differenza tra Utilità e Valori è determinata dai metodi utilizzati per stimarli, e più precisamente: 1) da come è formulata la domanda, ovvero se gli esiti da valutare posti nella domanda sono certi o incerti e 2) da come viene chiesto di rispondere, ovvero se al soggetto è chiesto di fare una valutazione attraverso un ordinamento o una assegnazione di un valore agli esiti utilizzando una scala, o se gli viene chiesto di fare una scelta tra due possibilità.

La differenza riguardante il modo in cui è formulata la domanda risiede nel fatto che il metodo che utilizza esiti certi non tiene in considerazione l'attitudine al rischio che ogni soggetto ha, che invece è considerata nel metodo che utilizza gli esiti incerti. Questo vuol dire che un soggetto può essere classificato come:

- “contrario al rischio”, se preferisce un'opzione meno rischiosa rispetto a una più rischiosa. Per esempio se preferisce un'opzione con un esito intermedio e sicuro a una dove esiste una certa probabilità di avere un esito ottimo contro la probabilità complementare di avere un esito pessimo;
- “neutrale al rischio”, se rispetto alle due opzioni è indifferente;
- “a favore del rischio”, se predilige l'opzione più rischiosa.

Il concetto di attitudine al rischio è un concetto molto ben conosciuto nella misurazione delle preferenze e nella teoria delle utilità. [Keeney R and Raiffa H, 1976; Holloway C, 1979; Gafni A and Torrance GW, 1984].

La Tabella 1.1 presenta le quattro possibili combinazioni tra i due modi di formulare una domanda e i due metodi di risposta. Dentro ad ogni riquadro sono presenti i metodi che soddisfano le quattro combinazioni.

**Tabella 1.1.** Metodi per la misura delle Preferenze. [Drummond MF, 2005]

Metodi di risposta	Formulazione della domanda	
	Certezza (Valore)	Incertezza (Utilità)
Scala	Scala intervallare Scala ordinale Scala analogica visiva Scala rapporto	-
Scelta	TTO Confronto a coppie Equivalenza Person trade-off (PTO)	Standard gamble (SG)

Come mostrato nella Tabella 1.1 esistono vari metodi per misurare le preferenze e a seconda di quelli utilizzati si ottengono le stime come valori o utilità. La descrizione di tali metodi è ampiamente presente in letteratura [Furlog WJ, 1990; O’Brein BJ, 1994; Spilker B, 1996; Gold MR, 1996; Torrance GW, 1986; Torrance GW, 2002] ma per le finalità del lavoro presente in questa tesi ci soffermeremo su una delle tre metodiche più diffuse per la stima delle preferenze degli individui riguardanti esiti legati alla salute: il TTO.

Prima di procedere con la descrizione di tale metodica si precisa che ormai è uso comune in bibliografia utilizzare il termine utilità per indicare le preferenze ottenute anche

con metodiche quali il TTO e la scala analogica visiva; per questo motivo nel nostro lavoro utilizzeremo il termine utilità e valore come intercambiabili.

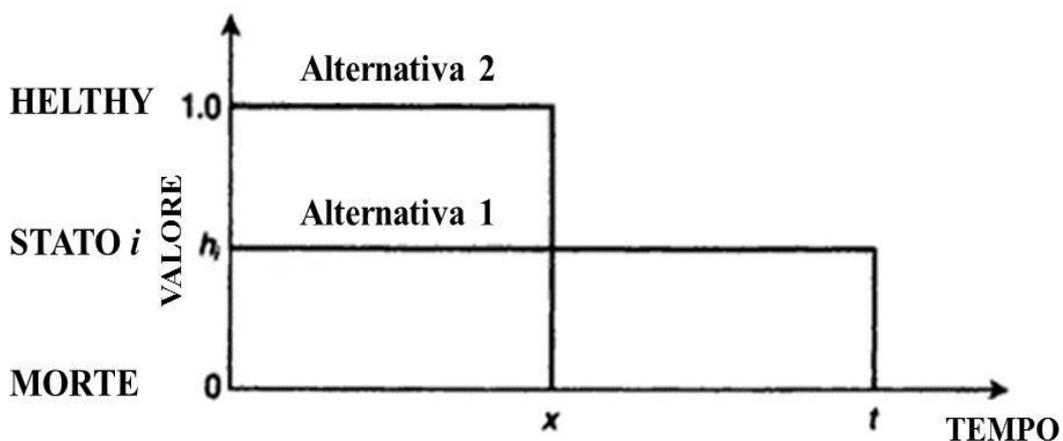
## 1.5 Il Time Trade-Off

La metodica del TTO è stata sviluppata per l'uso in sanità da Torrance e colleghi [Torrance GW, 1972] e aggiustata per adattarsi meglio alla finalità di stimare le utilità associate a differenti stati di salute [Martin AJ, 2000].

La tecnica del TTO può essere applicata per stimare l'utilità sia in stati di salute cronici che in stati di salute temporanei. Inoltre gli stati di salute nel TTO possono essere considerati come peggiori o migliori della morte.

L'applicazione del TTO nella valutazione di uno stato di salute cronico considerato migliore della morte consiste nella scelta tra due alternative proposte al soggetto valutatore (Figura 1.1).

**Figura 1.1.** TTO per uno stato di salute cronico considerato migliore della morte [Torrance GW, 1986].



Nella Figura 1.1, lo stato  $i$  rappresenta uno stato di salute cronico ipotetico vissuto per un tempo  $t = 10$  anni che viene contrapposto a uno stato di salute ipotetico *Healthy* (stato di perfetta salute) vissuto per un tempo  $x < t$ . In entrambe le alternative proposte viene prevista la morte al termine del tempo  $t$  e  $x$ .

All'interno del TTO, il tempo  $x$  viene modificato fino ad ottenere, da parte del soggetto sottoposto all'esercizio, un punto di indifferenza tra le due opzioni che attraverso la formula  $U(h_i) = x / t$  fornisce l'utilità per lo stato di salute  $i$ .

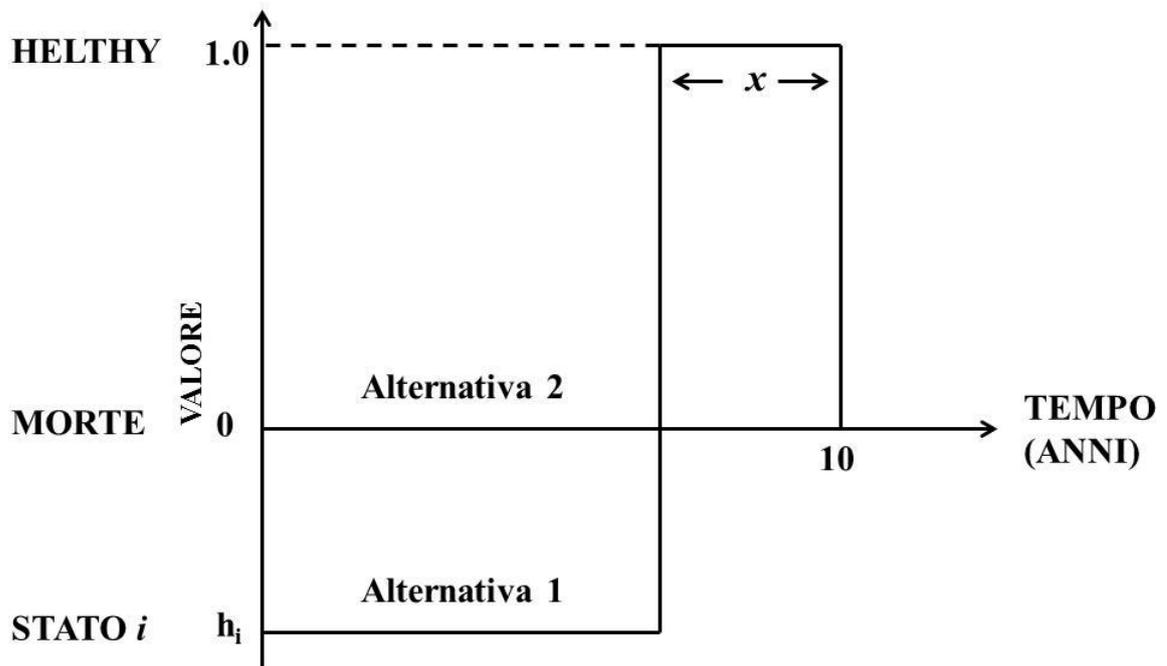
Diversamente, nella valutazione degli stati di salute cronici peggiori della morte lo scenario proposto, sempre definito da due alternative, è rappresentato in Figura 1.2.

Anche in Figura 1.2 sono rappresentate due alternative proposte al soggetto sottoposto all'esercizio: 1) lo stato  $i$  che è una combinazione di uno stato di salute cronico vissuto per  $y$  anni seguiti da  $x (10-y)$  anni vissuti nello stato di salute *Healthy* (stato di perfetta salute) e 2) la morte. Anche in questo caso al termine del periodo  $x+y$  (10 anni) è prevista la morte.

Il tempo  $x$  viene modificato anche in questo caso fino ad ottenere, da parte del soggetto sottoposto all'esercizio, un punto di indifferenza tra le due opzioni che attraverso la formula  $U(h_i) = x / (10-x)$  fornisce l'utilità per lo stato di salute  $i$ .

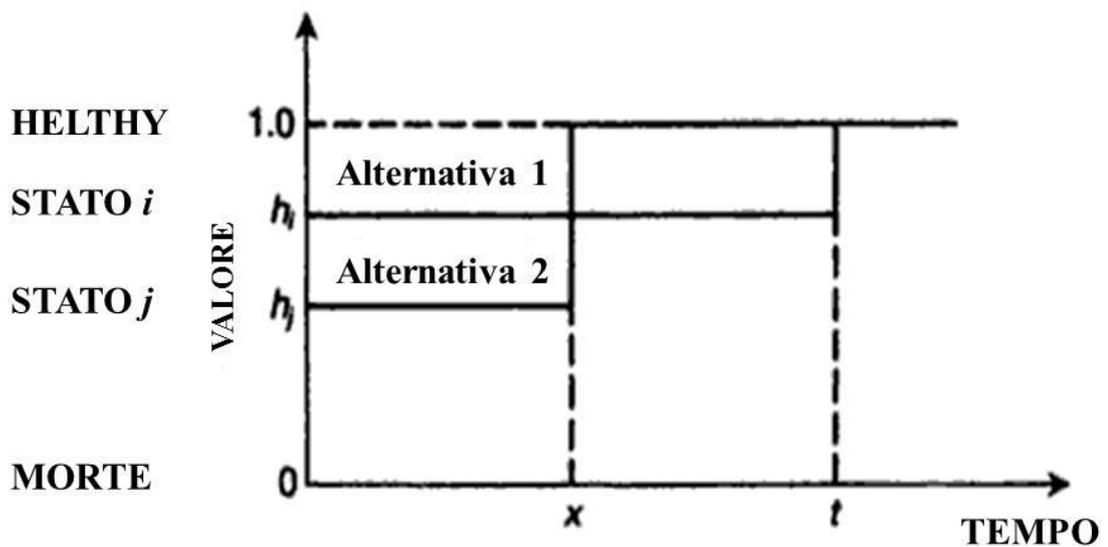
La scelta di indicare la morte al termine delle alternative proposte è dettata dalla necessità di definire esattamente che cosa succede dopo il verificarsi delle alternative proposte, al fine di evitare che i soggetti coinvolti nell'esercizio facciano assunti il cui effetto sui valori di utilità misurati non sarebbe stimabile. Tale scelta è necessaria in tutti gli esercizi di TTO.

**Figura 1.2.** TTO per uno stato di salute cronico considerato peggiore della morte [Gaudex C, 1994].



Considerando invece le preferenze per gli stati di salute temporanei, l'utilità viene stimata confrontando le alternative tra di loro come mostrato in Figura 1.3.

**Figura 1.3.** TTO per stati di salute temporanei [Drummond MF, 2005]



In questo caso la valutazione avviene proponendo la scelta tra lo stato temporaneo intermedio  $i$  vissuto per un tempo  $t$  seguito da una condizione di perfetta salute (*Healthy*) e lo stato temporaneo peggiore  $j$  per un tempo  $x < t$  seguito da uno stato di perfetta salute. Il tempo  $x$  è modificato finché il soggetto sottoposto all'esercizio non risulta indifferente tra le due alternative. Il punto di equilibrio identificato è utilizzato per stimare l'utilità associata allo stato  $i$  attraverso l'equazione  $U(h_i) = 1 - (1 - h_j)x/t$ . Impostando  $h_j = 0$  l'equazione diventa  $U(h_i) = 1 - x/t$ .

I metodi descritti rappresentano gli approcci convenzionali, ma modifiche a questi sono state proposte e valutate in altri lavori. [Buckingham JK, 1996; Cook J, 1994]

## **1.6 Sistemi multi-attributo di classificazione degli stati di salute con valori di preferenza pre-attribuiti**

Misurare le preferenze dei soggetti per differenti stati di salute è un esercizio complesso e che richiede un grosso dispendio di tempo e lavoro. Un'alternativa ampiamente utilizzata e che permette di ovviare ai problemi appena descritti è quella di utilizzare un sistema multi-attributo di classificazione degli stati di salute con valori di preferenza pre-attribuiti.

Come già accennato, i sistemi più utilizzati oggi sono: l'EQ-5D dell'EuroQol group [The EuroQoL Group, 1990; Brooks R, 1996; Rabin R, 2001], il Short Form 6D (SF-6D) [Ware JE, 1996; Braizer J, 2002], l'Health Utility Index (HUI) [Torrance JW, 1982; Furlog WJ, 2001; Horsman J, 2003] e il Quality of Well-Being (QWB) [Kaplan RM and Anderson JP, 1988; Kaplan RM and Anderson JP, 1996].

Considerando le finalità di questo lavoro, di seguito sarà descritto solamente lo strumento EQ-5D.

### *1.6.1 EQ-5D*

Come già accennato il questionario EQ-5D [Rabin R, 2001; Brooks R, 1996; The EuroQol Group, 1990] è uno strumento per la valutazione della HRQoL utilizzato ampiamente e in diverse malattie per via delle seguenti caratteristiche: 1) la possibilità di valutare sia la componente fisica che mentale della HRQoL, 2) è uno strumento generico che permette di comparare la HRQoL all'interno e tra differenti condizioni cliniche e con la popolazione generale, 3) è uno strumento rapido da compilare e ben compreso e accettato da chi lo compila, 4) è uno strumento multi-attributo che permette di assegnare ad ogni stato di salute che può descrivere un valore di preferenza.

Il questionario EQ-5D chiede ai soggetti che lo compilano di riportare la loro HRQoL nel giorno in cui è compilato. E' formato da 2 parti (Allegato A): la prima che genera un profilo di salute (EQ-5D sistema descrittivo) costituito da 5 attributi/domini, denominati "mobilità", "cura della persona", "attività abituali", "ansia o depressione" e "dolore o fastidio". Ciascuno attributo/dominio è caratterizzato da 3 livelli di gravità: "nessun problema", "qualche o moderati problemi" e "gravi problemi o impossibilità nel farlo", che permettono di definire 243 ( $3^5$ ) stati di salute possibili. La seconda parte del questionario è costituita da una scala analogica visiva (EQ-5D VAS) che misura la HRQoL complessiva e che ha un range di punteggi compresi tra 0 (peggior stato di salute immaginabile) e 100 (miglior stato di salute immaginabile). Il questionario è disponibile sul sito [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org).

Come già accennato, nel 1993, il MVH Group del Centro di Economia Sanitaria dell'università di York ha condotto uno studio su scala nazionale per ottenere la valutazione diretta da parte di 3995 persone di 42 stati di salute dell'EQ-5D, ai quali erano stati aggiunti lo stato "incosciente" e quello "morto", utilizzando il metodo del TTO. [Dolan P, 1996] Tecniche di regressione sono state applicate per ottenere la valutazione dei restanti 200 stati di salute per i quali non era stata ottenuta una valutazione diretta. [Dolan P, 1997]. I valori di

utilità cadevano nella scala da 0.0 (morte) a 1 (perfetta salute), ma erano presenti anche stati considerati peggiori della morte e che riportavano utilità negative.

Il TTO è generalmente l'approccio utilizzato per stimare le preferenze per la valutazione degli stati di salute dell'EQ-5D. [Dolan P, 1997; Badia X, 2001; Bansback N, 2012; Lamers LM, 2006; Tsuchiya A, 2002; Shaw JW, 2005; Zarate V, 2008; Augustoski FA, 2009; Yosuf FA, 2012; Zarate V, 2011; Viney R, 2011; Chevalier J, 2011; Greiner C, 2005; Wittrup-Jensen KU, 2009; Golicki D, 2010].

### 1.6.2 Teoria dell'utilità per i sistemi multi-attributo

La teoria su cui si basano i sistemi multi-attributo, è l'estensione della teoria dell'utilità di von Neumann e Morgenstern attraverso l'aggiunta di un assunto ai 3 assiomi fondamentali. Tale assunto, fatto da Keeney e Raiffa [Keeney RM and Raiffa H, 1976], implica che l'indipendenza delle utilità tra gli attributi, possa essere rappresentata almeno da un'indipendenza di primo-ordine e forse da un'indipendenza più forte (la mutua indipendenza delle utilità e l'indipendenza additiva delle utilità).

Per esempio prendiamo il questionario EQ-5D, che come detto in precedenza consiste di 5 attributi: mobilità, cura di se, attività abituali, ansia/depressione e dolore/fastidio; e dove ogni attributo è caratterizzato da 3 livelli di gravità (nessuno problema=1, qualche problema=2 e gravi problemi=3). L'indipendenza di primo ordine delle utilità implica che non ci siano interazioni tra le preferenze per i differenti livelli di qualsiasi attributo tenendo un livello fisso per gli altri attributi. Questo, ad esempio, è il caso in cui a un livello=3 nell'attributo mobilità corrisponde un'utilità=0.6 sulla sottoscala della mobilità, non considerando i livelli degli altri attributi. Tale sottoscala è una funzione dell'utilità del singolo attributo e varia da 1 a zero dove 1 è il miglior livello di mobilità. Si noti che il valore complessivo dell'utilità per la sottoscala mobilità può cambiare in base ai livelli degli altri

attributi e quindi l'effetto complessivo della variazione del livello nella mobilità può cambiare senza violare l'assunto di indipendenza di primo-ordine dell'utilità. Ad esempio un cambiamento dal livello 2 della mobilità al livello 3 può ridurre l'utilità di 0.3 se la mobilità è l'unico attributo che presenta un livello maggiore di 1; diversamente, se altri attributi presentano livelli maggiori di 1, la riduzione dell'utilità dovuta alla sola mobilità è inferiore a 0.3. Quello che è necessario affinché sia rispettata l'indipendenza di primo-ordine dell'utilità è che i valori relativi all'interno della sottoscala mobilità restino costanti.

La mutua indipendenza dell'utilità è invece un assunto più forte. Esso richiede che non ci siano interazioni tra le preferenze per i livelli di alcuni attributi, tenendo fissi i livelli degli altri. Questa caratteristica appartiene a tutti i possibili sottogruppi di attributi che si possono ottenere. Questo, ad esempio, è il caso in cui a uno stato che presenta un livello=2 della mobilità e un livello=3 nell'attributo dolore/fastidio corrisponde un valore di utilità=0.5 sulla sottoscala mobilità-dolore/fastidio, non considerando i livelli degli altri attributi. Tale sottoscala è una funzione dell'utilità della combinazione di questi due attributi e varia da 1 a zero dove 1 è il miglior livello di mobilità-dolore/fastidio. Si noti che il valore complessivo dell'utilità per la sottoscala mobilità-dolore/fastidio può cambiare in base ai livelli degli altri attributi e quindi l'effetto complessivo della variazione del livello all'interno della mobilità e del dolore-fastidio può cambiare senza violare l'assunto di mutua indipendenza dell'utilità. Ad esempio un cambiamento dal livello 2 della mobilità e dal livello 1 di dolore/fastidio al livello 3 e a al livello 2, può ridurre l'utilità di 0.35 se la mobilità e il dolore-fastidio sono gli unici attributi che presentano un livello maggiore di 1; diversamente, se altri attributi presentano livelli maggiori di 1, la riduzione dell'utilità dovuta ai soli attributi mobilità e dolore-fastidio è inferiore a 0.35. Quello che è necessario affinché sia rispettata la mutua indipendenza dell'utilità è che i valori relativi all'interno della sottoscala mobilità-dolore/fastidio restino costanti.

L'indipendenza additiva delle utilità implica che non ci siano interazioni tra le preferenze all'interno di tutti gli attributi. Questo vuol dire che la preferenza totale dipende esclusivamente dai livelli individuali di ogni singolo attributo e non da come questi sono combinati all'interno di uno stato. Ad esempio, un'indipendenza additiva significa che un cambiamento da un livello=2 a uno uguale a 3 della mobilità implica una riduzione di 0.3 del valore di utilità a prescindere dal livello degli altri attributi.

I tre assunti di indipendenza portano a tre differenti funzioni multi-attributo:

- L'assunto più semplice, l'indipendenza di primo-ordine dell'utilità, porta alla funzione matematica più complessa: la funzione multilineare.

$$u(x) = \sum_{j=1}^n k_j u_j(x_j)$$

dove  $\sum_{j=1}^n k_j = 1$

$u(x)$  è l'utilità per lo stato di salute  $x$

$u_j(x_j)$  è la funzione di utilità per il singolo attributo  $j$

$k_j$  è il parametro del modello

- Il secondo assunto possibile, l'indipendenza dell'utilità, porta a una funzione moltiplicativa.

$$u(x) = \left(\frac{1}{k}\right) \left[ \prod_{j=1}^n (1 + k k_j u_j(x_j)) - 1 \right]$$

dove  $(1 + k) = \prod_{j=1}^n (1 + k k_j)$

$u(x)$  è l'utilità per lo stato di salute  $x$

$u_j(x_j)$  è la funzione di utilità per il singolo attributo  $j$

$k$  e  $k_j$  sono i parametri del modello

- Mentre l'assunto più forte e il più difficile da soddisfare, l'indipendenza additiva, porta alla funzione più semplice, la funzione additiva.

$$\begin{aligned}
u(x) = & k_1 u_1(x_1) + k_2 u_2(x_2) + \dots \\
& k_{12} u_1(x_1) u_2(x_2) + k_{13} u_1(x_1) u_3(x_3) + \dots \\
& k_{123} u_1(x_1) u_2(x_2) u_3(x_3) + \dots \\
& + \dots
\end{aligned}$$

dove la somma di tutte le  $k$  è uguale a 1

$u(x)$  è l'utilità per lo stato di salute  $x$

$u_1(x_1), u_2(x_2), u_3(x_3)$ , etc. sono le funzione di utilità per gli attributi 1,2,3, etc.

$k_1, k_2, k_{12}, k_{123}, \dots$  sono i parametri del modello

## 1.7 Quality-Adjusted Life Years

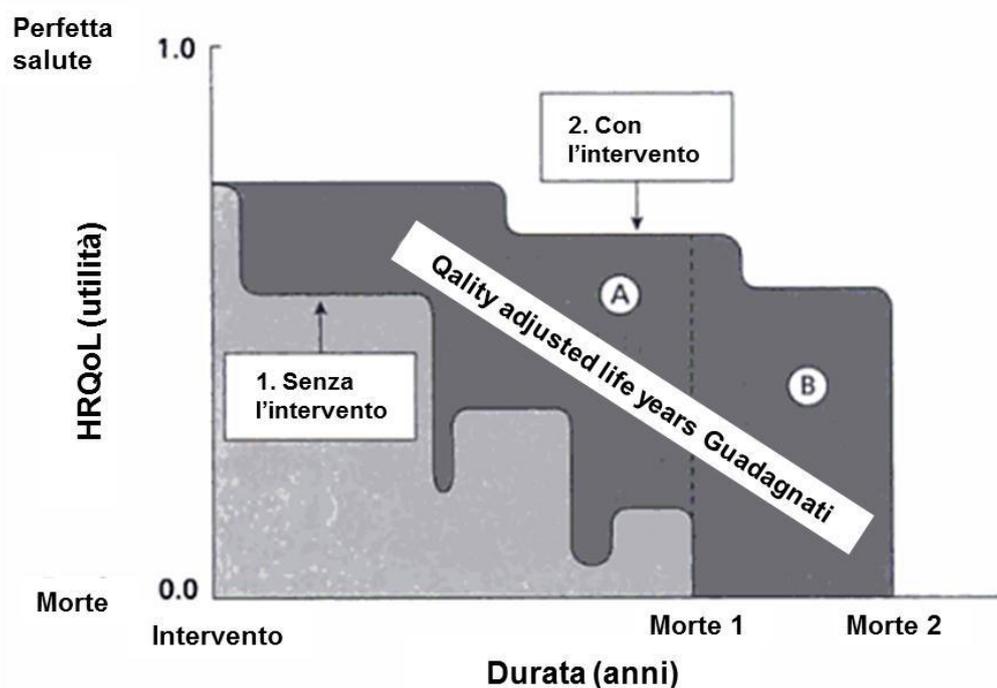
Uno degli aspetti fondamentali delle CUA è l'uso del concetto di QALY in quanto i risultati di questo tipo di analisi sono riportati come costo per QALY guadagnato.

Il concetto di QALY è stato introdotto la prima volta nel 1968 da Herbert Klarman e colleghi in uno studio su l'insufficienza renale cronica [Klarman H, 1968]. Questi ricercatori notarono che la qualità di vita di un paziente che aveva ricevuto un trapianto di rene era migliore di quella dei pazienti in dialisi e stimarono che tale differenza risultava in una qualità di vita migliore del 25%. Il costo per anno di vita guadagnato comparando i due diversi trattamenti fu stimato contando ed escludendo l'aggiustamento per la qualità.

Come detto in precedenza, il vantaggio del QALY come misura di esito di un intervento sanitario, è di includere contemporaneamente sia le variazioni riguardanti la morbilità (variazione in qualità) che quelle riguardanti una variazione nella mortalità (variazione in quantità) combinandole in un unico indice. Inoltre questa combinazione è basata sulla preferibilità relativa dei diversi esiti.

Per meglio comprendere tale concetto è stato riportato un esempio in Figura 1.4. In questo esempio sono confrontati due ipotetici soggetti sottoposti a due trattamenti: uno che consiste in non eseguire l'intervento e l'altro che consiste nell'eseguirlo.

**Figura 1.4.** Differenza in QALYs tra due possibili interventi. [Torrance GW, 1996; Gold MR, 1996]



Come si può vedere la HRQoL espressa in termini di utilità, decresce in entrambi i casi ma in maniera più consistente nel soggetto non sottoposto all'intervento che muore al tempo "Morte 1", tempo inferiore a quello del soggetto sottoposto all'intervento ("Morte 2"). Queste differenze in qualità e quantità, sono rappresentate nella figura dall'area grigia scura che indica i QALYs guadagnati attraverso l'intervento. Guardando in dettaglio l'area grigia scura si può notare come questa sia divisa in due parti: la A e la B. La parte A rappresenta la parte di QALYs guadagnati per via di un miglioramento della HRQoL e quindi dell'utilità legata a essa (in questo caso, entrambi i soggetti sono vivi ma con livelli di utilità diversi). Diversamente, la B rappresenta il guadagno dovuto all'aumento della quantità di tempo (gli anni di vita guadagnati aggiustati per la loro utilità).

Il caso presentato nell'esempio è uno dei più semplici, ma nella realtà possono presentarsi situazioni molto più complicate da affrontare dove gli andamenti dei due

trattamenti possono produrre linee che si intrecciano tra loro. Ad esempio, nel caso di alcuni trattamenti per il cancro si può presentare una riduzione in termine di QALYs guadagnati nel breve termine e un successivo guadagno nel lungo periodo. Gli andamenti possono restare uguali dopo gli interventi e divergere solo dopo un lungo periodo, come ad esempio nei trattamenti dell'ipertensione che sono farmaci ben tollerati e che possono evitare seri eventi cerebro-cardiovascolari nel lungo periodo.

Per ottenere i QALY bisogna che alla HRQoL dei soggetti coinvolti nelle analisi (i loro stati di salute), sia associabile un valore di preferenza (un'utilità). In questo modo si riesce a indicare sull'asse verticale della Figura 1.4 a che livello di utilità si trovano i soggetti coinvolti nello studio e stimare l'andamento della loro HRQoL e quindi della loro utilità nel tempo.

Il QALY è un concetto che deve essere basato sulle 1) preferenze, 2) ancorato a uno stato di perfetta salute e alla morte e 3) misurato su una scala intervallare. I sistema multi-attributo di classificazione degli stati di salute con valori di preferenza pre-attribuiti, descritti in precedenza, sono stati creati e utilizzati con lo scopo di ottenere tali livelli di utilità associati agli stati di salute descritti da questi sistemi.

## **1.8 Alternative al QALY**

Il concetto di QALY è considerato valido ed è l'esito preferito nelle valutazioni economico-sanitarie, tuttavia non è esente da critiche e continui dibattiti su possibili cambiamenti o alternative. [Carr-Hill R, 1991; Carr-Hill R and Morris J, 1991; Spiegelhalter D, 1992; Broome J, 1993, Nord E, 1993; Williams A, 1995; Neumann PJ, 2009; Whitehead SJ, 2010; Donaldson C, 2011; Soares MO, 2012] Da quando il QALY esiste sono state proposte diverse alternative tra le quali: l'Healthy-Years Equivalent (HYE) [Mehrez A and Gafni A, 1989; Mehrez A and Gafni A, 1991; Mehrez A and Gafni A, 1992], SAVEd-young-

life equivalents (SAVEs) [Nord E, 1993; Nord E, 1995; Nord E, 1996; Nord E, 1999; Green 2001] e i DALYs. [Murray CJL and Lopez AD, 1996]

Queste alternative non hanno mai preso il posto del QALY come esito preferito nelle analisi economico-sanitarie, anche se il dibattito se il QALY sia la misura di esito migliore resta ancora aperto.

## **Bibliografia**

AIES. Proposta di Linee Guida per la valutazione economia degli interventi sanitari. Politiche Sanitarie 2009; 10: 91-99.

Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, Terzano C; PRISMA (PROspectIVEStudyonasthma control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med.* 2012 Feb;106(2):205-14

Augustovski FA, Irazola VE, Velazquez AP, Gibbons L, Craig BM. Argentine valuation of the EQ-5D health states. *Value Health.* 2009 Jun;12(4):587-96.

Badia X et al. A comparison of UK and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health state. *Med decis Making* 2001; 21: 7-16.

Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, Anis A. Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PloSOne.* 2012;7(2):e31115.

Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, Rossi Z, Fornaciari G, Cottone M, Frosini G, Caruggi M, Ottolini C, Colombo GL. Burden of Crohn's disease: economics and quality of life aspects in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2012;4:209-18

Bell D and Farquahr P. Perspectives on utility theory. *Operations Reasearch.* 1986; 34:179-83.

Braizer J et al. The estimation of a preference based measure of health from the SF-36. *Journal of Health Economics.* 2002; 21:271-92.

Broome J. QALYs. *Journal of Public economics.* 1993; 50:149-67.

Brooks R. EuroQoL: the current state of play. *Health Policy* 1, 53–72 (1996)

Buckingham JK, et al. Comparing three versions of the time tradeoff: time for a change?. *Medical Decision Making.* 1996; 16:335-47.

Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani L. Guidelines for economic evaluations in Italy: recommendations from the italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug Information Journal* 2001; 35:189-201.

Carr-Hill R. Allocating resources to health care: is the QALY (quality-adjusted life years) a technical solution to a political problem?. *Interbational Journal of Health Service Research.* 1991; 21,351-63.

Carr-Hill R and Morris J. Current practice in obtaining a “Q” in QALYs: a cautionary note. *British Medical Journal.* 1991; 303:699-701.

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ.*2011 Sep 21.[Epub ahead of print]

Cook J, et al. A cost-utility analysis of treatment options for gallstone disease: methodological issues and results. *Health Economics*. 1994; 3:157-68.

Copper RD, et al. Were the ordinalists wrong about welfare economics?. *Journal of Economic Literature*. 1984; 22:507-30.

DemoIstat, Istat – Istituto Nazionale di statistica. Indirizzo email: <http://demo.istat.it>

Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 1996; 5:141-154.

Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.

Dolan P. The measurement of health-related quality of life for use in resource allocation decisions in health care. In *Handbook of Health Economics*, vol. 1B, Cuyler AJ, Newhouse JP (eds). Elsevier Science: Amsterdam, 2000; 1723–1760

Donaldson C, et al. The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise? *BMC Health Services Research* 2011, 11:8.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (3rd edn). Oxford University Press: New York, 2005.

Faggioli G, Scalone L, Mantovani LG, Borghetti F, Stella A. Preferences of Patients, Their Family Caregivers and Vascular Surgeons in the Choice of Abdominal Aortic Aneurysms Treatment Options: The PREFER Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2011; 42 (1): 26-34

Fischer ES. Davis K. Pay for performance – Recommendations of the Institute of Medicine. *N Engl J Med* 2006;355:13

Furlog WJ, et al. Guide to design and development of health-state utility instrumentation. working paper N0.90-9. McMaster University, Centre for Health Economics and Policy Analysis, Hamilton, Ontario. 1990.

Furlog WJ, et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Annals of Medicine*. 2001; 33:375-84.

Gafni A and Torrance G. Risk attitude and time preference in health. *Management Science*. 1984; 30:440-51.

Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, Orengo G, Palombo D. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg*. 2011 Oct;54(4):938-46.

Gold MR, Siegel JE, Russell LB, and Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, New York, 1996.

- Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, et al. Valuations of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health* 2007; 13, 289–297.
- Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.
- Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005 Jun;6(2):124-30.
- Green C. On the societal value of health care: what do we know about the person trade-off technique? *Health Econ*. 2001 Apr;10(3):233-43. Review.
- Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM; COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2358-63.
- Gualtierotti R, Scalone L, Ingegnoli F, Cortesi P, Lubatti C, Zeni S, Meroni PL. [Health related quality of life assessment in patients with systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2010 Jul-Sep;62(3):210-4. Italian.
- Gudex C. Time trade-off user manual: props and self-completion methods. Centre for Health Economics, University of York, 1994.
- Heijink R, van Baal P, Oppe M, Koolman X, Westert G. Decomposing cross-country differences in quality adjusted life expectancy: the impact of value sets. *Population Health Metrics* 2011, 9:17.
- Holloway C. Decision making under uncertainty: models and choices. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey. 1979.
- Horsman J, et al. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurements properties and applications. *Health and Quality of life Outcomes*. 2003; 1:54.
- Kaplan RM and Anderson J. A general health policy model: Update and application. *Health Service Research*. 1988; 23:203-35.
- Kaplan RM and Anderson JP. The general health policy model: an integrated approach. (2<sup>nd</sup> edn – ed. B. Spilker). pp309-22. Lippincott-Raven. 1996.
- Keeney R and Raiffa H. Decisions with multiple objectives: preferences and value tradeoffs. Wiley, New York. 1976.
- Klarman H, et al. Cost-effectiveness analysis applied to the treatment of chronic renal disease. *Medical Care*. 1968; 6: 48-54.
- Johnson JA, Ohinmaa A, Murti B, et al. Comparison of Finnish and U.S.-based visual analog scale valuations of the EQ-5D measure. *Med. Decis. Making* 2000; 20, 281–289.
- Johnson, JA, Luo N, Shaw J, et al. Valuations of EQ-5D health states: are the United States and United Kingdom different? *Med. Care* 2005;43, 221–228.

Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ.* 2006 Oct;15(10):1121-32.

Lamers L. M. "The Transformation of Utilities for Health States Worse Than Death: Consequences for the Estimation of EQ-5D Value Sets." *Med Care* (2007); 45(3): 238-44.

Macran S and Kind P. Valuing EQ-5D health states using a modified MVH protocol : preliminary results. Proceedings of the 16th Plenary Meeting of the EuroQol Group. 1999.

Martin AJ, et al. Comparison of standard gamble, time trade-off, and adjusted time trade-off scores. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2000;16,137-47.

Mehrez A, Gafni A. Quality-adjusted life years, utility theory, and healthy-years equivalents. *Med Decis Making.* 1989 Apr-Jun;9(2):142-9. Erratum in: *Med Decis Making* 1990 Apr-Jun;10(2):148-9.

Mehrez A, Gafni A. The healthy-years equivalents: how to measure them using the standard gamble approach. *Med Decis Making.* 1991 Apr-Jun;11(2):140-6.

Mehrez A, Gafni A. Preference based outcome measures for economic evaluation of drug interventions: quality adjusted life years (QALYs) versus healthy years equivalents (HYEs). *Pharmacoeconomics.* 1992 May;1(5):338-45.

Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1721\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf). Disponibile a Ottobre 2012.

Miyamoto JM. Generic utility theory: measurement foundations and applications in multiattribute utility theory. *Journal of Mathematical Psychology.* 1988; 32:357-404.

Murray CJL and Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Harvard University Press, Cambridge. 1996,

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. NICE, 2008 (<http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>).

Neumann PJ, Greenberg D. Is the United States ready for QALYs? *Health Aff (Millwood).* 2009 Sep-Oct;28(5):1366-71.

Nord E. Toward quality assurance in QALY calculations. *Int J Technol Assess Health Care.* 1993 Winter;9(1):37-45.

Nord E. The person-trade-off approach to valuing health care programs. *Med Decis Making.* 1995 Jul-Sep;15(3):201-8. Review.

Nord E. Health status index models for use in resource allocation decisions. A critical review in the light of observed preferences for social choice. *Int J Technol Assess Health Care*. 1996 Winter;12(1):31-44. Review.

Nord E. *Cost-value analysis in health care: making sense out of QALYs*. Cambridge University Press, Cambridge. 1999.

O'Brein BJ et al. A practical guide to health state preference measurement: a video introduction, Working paper No. 95-2. McMaster University, Centre for Health Economics and Policy Analysis, Hamilton, Ontario. 1994.

Ohinmaa, A. and H. Sintonen. Inconsistencies and modelling of the Finnish EuroQol (EQ-5D) preference values. *Proceedings of the 15th Plenary Meeting of the EuroQol Group*. 1998.

Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, Cantini F, Cutro MS, Mathieu A, Matucci-Cerinic M, Pappone N, Punzi L, Scarpa R, Mantovani LG; PACE working group. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Nov;47(11):1664-70

Porter ME, Teisberg EO. *Redefining Competition in Health Care*. Harvard Business Review 2004

Porter ME, Olmsted Teisberg E. *Redefining Health Care. Creating value-based competition on results*. Harvard Business School Press, Boston 2006.

Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 33(5), 337-343 (2001)

Scalone L, Mantovani LG, Mannucci PM, Gringeri A; COCIS Study Investigators. Quality of life is associated to the orthopaedic status in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):154-62.

Scalone L, Mantovani LG, Krol M, Rofail D, Ravera S, Bisconte MG, Borgna-Pignatti C, Borsellino Z, Cianciulli P, Gallisai D, Prossomariti L, Stefano I, Cappellini MD. Costs, quality of life, treatment satisfaction and compliance in patients with  $\beta$ -thalassemia major undergoing iron chelation therapy: the ITHACA study. *Current Medical Research and Opinion*, 2008;24(7):1905-1917.

Sen A. Utility: ideas and terminology. *Economics and Philosophy*. 1991; 7:277-83.

Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005 Mar;43(3):203-20.

Soares MO. Is the QALY blind, deaf and dumb to equity? NICE's considerations over equity. *Br Med Bull*. 2012;101:17-31.

Spiegelhalter D, et al. Quality-of-life measures in health care. III: Resource allocation. *British Medical Journal*. 1992; 305:489-94.

Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trial (2<sup>nd</sup> edn). Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996.

Stamuli E. Health outcomes in economic evaluation: who should value health?. *Br Med Bull.* 2011;97:197-210.

Szende, A., Oppe, M., Devlin, N.: EQ-5D value sets. Inventory, comparative review and user guide. Springer, Dordrecht 2007

Taylor R. Using health outcomes data to inform decision-making: government agency perspective. *Pharmacoeconomics.* 2001;19(Suppl 2):33–38.

The EuroQol Group EuroQoL – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.

Torrance GW, et al. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Service research.* 1972; 7:118-33.

Torrance GW, Boyle MH, Horwood SP. Application of multi-attribute theory to measure social preferences for health states. *Oper. Res.* 6, 1043–1069 (1982)

Torrance GW. Measurement of health-state utilities index for economic appraisal: a review. *Journal of Health Economics.* 1986; 5:1-30.

Torrance GW. Designing and conducting cost-utilities analysis. In: *Quality of life and Pharmacoeconomics and Clinical Trials: Second edition.* (ed. B. Spilker), pp. 1105-11. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1996.

Torrance GW, et al. Health utilities estimation. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcome Researches.* 2002; 2:99-108.

Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ.* 2002 Jun;11(4):341-53.

Vasselli S. et al. Misurare la performance del sistema sanitario. *Il Pensiero Scientifico*, Roma 2006

Viney R, Norman R, King MT, Cronin P, Street DJ, Knox S, Ratcliffe J. Time trade-off derived EQ-5D weights for Australia. *Value Health.* 2011 Sep-Oct;14(6):928-36.

von Neumann J and Morgenstern O. *Theory of games and economic behavior.* Princeton University Press, 1994, Princeton, New Jersey.

Walburg J., Bevan H. et al. *Performance Management in Healthcare.* Routledge, NY 2006

Ware, J.E., Sherbourne, C.D.: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 6, 473–483 (1992)

Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977 Mar 31;296(13):716-21.

Williams A. Economics, QALYs and medical ethics - A health economist's prospective. *Health Care Analysis: Journal of Health Philosophy and Policy*. 1995; 3:221-6.

Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health*. 2009 Jul;37(5):459-66.

Yusof FA, Goh A, Azmi S. Estimating an EQ-5D value set for Malaysia using time trade-off and visual analogue scale methods. *Value Health*. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S85-90.

Zarate V, Kind P, Chuang LH. Hispanic valuation of the EQ-5D health states: a social value set for Latin Americans. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1170-7.

Zarate V, Kind P, Valenzuela P, Vignau A, Olivares-Tirado P, Munoz A. Social evaluation of EQ-5D health states: the Chilean case. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1135-41.

## **2. OBIETTIVI DEL PROGETTO**

### **2.1 Obiettivo primario**

Obiettivo principale del progetto era stimare, attraverso il metodo del TTO, le utilità basate sulle preferenze della popolazione generale Italiana per gli stati di salute descritti con l'EQ-5D.

### **2.2 Obiettivo secondario**

Obiettivo secondario era stimare i valori di norma della qualità di vita nella popolazione italiana utilizzando l'EQ-5D.

### **3. METODI**

Lo studio è stato condotto basandosi sul protocollo MVH (Measurement and Valuation of Health) rivisto nel 2009, il quale includeva alcune modifiche rispetto all'originale. [Dolan P, 1996; Dolan P, 1997; Kind P, 2009] Inoltre, per ragioni pratiche, alcuni approcci e materiali utilizzati nello studio di valutazione Francese [Chevalier J, 2011; Chevalier J, 2009] sono stati adottati anche in questo studio, quando questi non erano in conflitto con il protocollo MVH e con il contesto Italiano: la stessa selezione di stati dell'EQ-5D e l'approccio basato sul Computer Assisted Personal Interviewing (CAPI) per raccogliere i dati. Se dalla valutazione Francese emergevano degli aspetti che andavano in conflitto con quelli del protocollo MVH, degli aggiustamenti sono stati eseguiti in modo da restare consistenti con la metodologia del protocollo MVH.

Gli strumenti e il materiale usato durante la raccolta dati sono stati tradotti in Italiano (ad eccezione del questionario EQ-5D già disponibile in una versione Italiana validata all'indirizzo internet [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org)) e concettualmente rivisti dal nostro gruppo di lavoro composto da madrelingua italiani con esperienza nella HRQoL, nelle metodiche di valutazione delle preferenze e nell'uso dell'EQ-5D.

#### **3.1. Popolazione**

Soggetti con età compresa tra i 18 e i 75 anni sono stati arruolati su tutto il territorio nazionale, in modo da ottenere un campione rappresentativo della popolazione adulta italiana per quanto riguarda l'età (all'interno degli intervalli di età stabiliti), sesso e distribuzione geografica. I soggetti stranieri potevano essere arruolati nello studio se potevano essere considerati appartenenti alla popolazione italiana: 1) dovevano vivere in Italia da almeno 10 anni e 2) avere una buona conoscenza della lingua italiana. I soggetti che non rispettavano i criteri sopra menzionati, non sono stati considerati adatti per essere inclusi in questo studio.

Per ottenere la copertura del territorio nazionale, i punti di arruolamento sono stati scelti utilizzando le 4 aree NILSEN in cui l'Italia è divisa. (Tabella 3.1)

**Tabella 3.1.** Numero d'interviste in accordo con la distribuzione della popolazione nelle 4 aree NILSEN italiane.

N°	Area	Città	Popolazione	N° di intervistatori	Interviste
1	Nord-Ovest	Aosta (AO)	<50.000	1	15
2	Nord-Ovest	Vercelli (VC)	<50.000	1	15
3	Nord-Ovest	Settimo Milanese (MI)	<50.000	1	15
4	Nord-Ovest	Arenzano (GE)	<50.000	1	15
5	Nord-Ovest	Pavia (PV)	50.000-250.000	1	15
6	Nord-Ovest	Como (CO)	50.000-250.000	1	15
7	Nord-Ovest	Torino (TO)	>250.000	1	15
8	Nord-Ovest	Milano (MI)	>250.000	1	15
	<b>Sub-totale</b>	–	–	<b>8</b>	<b>120</b>
1	Nord-Est	Rubano (PD)	<50.000	1	15
2	Nord-Est	San Lazzaro di Savena (BO)	<50.000	1	15
3	Nord-Est	Silea (TV)	<50.000	1	15
4	Nord-Est	Camponogara (VE)	<50.000	1	15
5	Nord-Est	Piacenza (PC)	50.000-250.000	1	15
6	Nord-Est	Bologna (BO)	>250.000	1	15
	<b>Sub-totale</b>	–	–	<b>6</b>	<b>90</b>
1	Centro	Follonica (GR)	<50.000	1	15
2	Centro	Cascina (PI)	<50.000	1	15
3	Centro	Fermo (AP)	<50.000	1	15
4	Centro	Formia (LT)	<50.000	1	15
5	Centro	Perugia (PG)	50.000-250.000	1	15
6	Centro	Roma (RM)	>250.000	1	15
	<b>Sub-totale</b>	–	–	<b>6</b>	<b>90</b>
1	Sud+ isole maggiori*	Canicatti (AG)	<50.000	1	15
2	Sud+ isole maggiori*	San Giorgio a Cremano (NA)	<50.000	1	15
3	Sud+ isole maggiori*	Rogliano (CS)	<50.000	1	15
4	Sud+ isole maggiori*	Galatina (LE)	<50.000	1	15
5	Sud+ isole maggiori*	Regalbuto (EN)	<50.000	1	15
6	Sud+ isole maggiori*	San Nicola la Strada (CE)	<50.000	1	15
7	Sud+ isole maggiori*	Pescara (PE)	50.000-250.000	1	15
8	Sud+ isole maggiori*	Marsala (TP)	50.000-250.000	1	15
9	Sud+ isole maggiori*	Bari (BA)	>250.000	1	15
10	Sud+ isole maggiori*	Napoli (NA)	>250.000	1	15
	<b>Sub-totale</b>	–	–	<b>10</b>	<b>150</b>
	<b>Total</b>	–	–	<b>30</b>	<b>450</b>

\* come isole maggiori si intende Sardegna e Sicilia.

Per stimare la dimensione del campione (n) è stata utilizzata la seguente formula:

$$n = \frac{\sigma^2 * Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{\delta^2}$$

dove  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2$  è il percentile della distribuzione normale utilizzato come valore critico in un test a due code della dimensione  $\alpha$  ( $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 = 1.96$  per un livello del test pari a 0.05).

$\delta$  è il margine di errore tollerato, nel nostro caso la massima differenza permessa tra la media del nostro campione e quella della popolazione italiana ( $\delta = 0.05$ ).

$\sigma$  è la deviazione standard della popolazione. Per il nostro studio è stato scelto un valore di  $\sigma = 0.4$  derivato dagli studi precedenti di valutazione delle utilità con lo strumento EQ-5D attraverso il metodo del TTO.

Questa formula fornisce il numero di partecipanti necessari per ottenere una stima della media, con il 95% di probabilità che la media reale cada nell'intervallo: media osservata  $\pm \delta$ .

Il valore di 0.05 per il margine di errore è stato selezionato in base al fatto che tale differenza ( $\delta = 0.05$ ) è considerata come rilevante nella valutazione dei punteggi di utilità ottenuti con la tecnica del TTO [O'Brien BJ and Drummond MF, 1994; Dolan P, 1997].

Dalla formula sopra descritta è risultato necessario ottenere un totale di 300 valutazioni per ciascuno stato di salute.

### **3.2. Selezione degli stati di salute**

Venticinque stati sono stati scelti per essere valutati direttamente nello studio. Gli stati selezionati erano compresi tra i 42 utilizzati nel protocollo MVH e rispettavano il numero suggerito da Lamers et al nel 2006. [Macran S and Kind P, 2000; Lamers LM, 2006] Siccome il carico di lavoro richiesto a un soggetto per la valutazione di tutti e 25 gli stati col TTO sarebbe stato eccessivo, ad un singolo soggetto sono stati fatti valutare 17 stati. [Dolan P,

1996; Dolan P, 1997; Greiner W, 2005; Chevalier J, 2011, Tsuchiya S, 2002; Lamers LM, 2006; Wittrup-Jensen KU, 2009; Golicki D, 2010] Per permetterci di effettuare le comparazione con gli altri studi che hanno stimato le utilità nelle altre nazioni, sono stati selezionati i 17 stati (compresa lo stato 33333) inclusi nello studio di Macran and Kind e nella maggior parte degli altri studi. [Dolan P, 1997; Macran S and Kind P, 2000; Badia X, 2001; Bansback N, 2012; Lamers LM, 2006; Tsuchiya A, 2002; Shaw JW, 2005; Zarate V, 2008; Augustoski FA, 2009; Yusof FA, 2012; Zarate V, 2011; Viney R, 2011; Chevalier J, 2011]. Gli altri 8 stati sono sempre stati selezionati tra i 42 presenti nel protocollo MVH.

Ventiquattro dei venticinque stati di salute selezionati (escluso lo stato 33333) sono stati divisi in 3 blocchi di 8 stati ciascuno. I tre blocchi sono stati combinati a due a due a formare tre Gruppi (Gruppo 1=Blocco 1 + Blocco2, Gruppo 2= Blocco 1 + Blocco 3, Gruppo 3=Blocco 2 + Blocco 3) e ad ogni gruppo è stato aggiunto il peggior stato di salute possibile (33333), il miglior stato (11111) e la Morte (Tabella 3.2). Centocinquanta soggetti sono stati selezionati per ogni Gruppo creato in modo da arruolare in tutto  $N = 450$  persone e rispettare la numerosità campionaria di 300 valutazioni per ogni stato di salute stimata in precedenza.

**Tabella 3.2.** Stati di salute selezionati e Suddivisione in Blocchi e Gruppi utilizzati

Gruppo 1		Gruppo 2		Gruppo 3	
21111*	}	21111*	}	11211*	}
12111*		12111*		11121*	
13311*		13311*		32211*	
11113*		11113*		11112*	
11131*		11131*		11312*	
22222*		22222*		11133*	
23232*		23232*		32223*	
32313*		32313*		33323*	
11211*	}	22121	}	22121	}
11121*		21323		21323	
32211*		22122		22122	
11112*		22233		22233	
11312*		33321		33321	
11133*		13332		13332	
32223*		23313		23313	
33323*		33232		33232	
33333*		33333*		33333*	
+ 11111*		+ 11111*		+ 11111*	
+ Morte*		+ Morte*		+ Morte*	

\* Stati utilizzati nello studio di Macran e Kind e appartenenti ai 42 presenti nel protocollo MVH.

### 3.3. Arruolamento e raccolta dati

L'arruolamento e la raccolta dati è stata eseguita da 30 intervistatori appartenenti a una società che opera nel settore della salute e con esperienza in questa tipologia di studi (Kantar Health S.r.l. - KH).

Affinché tali intervistatori avessero ben chiara la dinamica dell'intervista e le problematiche legate a essa, il data coordinator di questo progetto per KH assieme a 4 intervistatori, che svolgevano anche il ruolo di capi area, hanno partecipato a un corso di formazione tenuto dal nostro gruppo di ricerca e hanno ricevuto una dettagliata guida scritta. I 4 capi area hanno poi successivamente istruito e formato i restanti 26 intervistatori, ma sempre sotto la supervisione dal nostro gruppo di ricerca.

Tutti gli intervistatori avevano a loro disposizione la guida scritta durante l'intervista, inoltre potevano contattare il nostro gruppo di ricerca in qualsiasi momento durante le interviste per qualsiasi chiarimento o aiuto.

Ciascun intervistato, è stato contattato via telefono e se soddisfaceva i criteri di inclusione ed era disponibile a partecipare allo studio è stato incluso nel progetto. Durante la conversazione telefonica, l'obiettivo dello studio e gli aspetti principali dell'intervista erano descritti in modo da verificare la disponibilità del soggetto a partecipare allo studio. Se il soggetto accettava di partecipare, veniva fissato un appuntamento per un'intervista faccia a faccia.

### *3.3.1. Intervista*

Per standardizzare e rendere più efficienti le interviste, queste sono state condotte usando l'approccio CAPI (Computer Assisted Personal Interviewing). Il CAPI era un approccio già usato nello studio di valutazione Francese e che abbiamo adattato al contesto italiano (inclusa la traduzione linguistica). Il programma CAPI presentava gli stati di salute in modo da essere valutati in ordine casuale e guidava l'intervistatore in modo da mantenere le interviste standardizzate e omogenee tra loro.

In ogni fase dell'intervista, gli intervistati ricevevano le istruzioni e il materiale necessario a rispondere ai quesiti.

Ogni soggetto arruolato è stato assegnato a un gruppo (1, 2 o 3) e doveva valutare solo gli stati appartenenti al quel gruppo (Tabella 3.2). I partecipanti allo studio sono stati sottoposti a un'intervista composta dalle seguenti fasi: 1) l'auto compilazione del sistema descrittivo dell'EQ-5D e dell'EQ-5D VAS, 2) l'esecuzione degli esercizi di "riscaldamento" di ranking e rating utilizzando i 19 stati di salute del gruppo a cui l'intervistato era assegnato, 3) l'esecuzione dell'esercizio di TTO con 17 dei 19 stati appartenenti al gruppo a cui veniva

assegnato l'intervistato (lo stato 11111 e la morte venivano esclusi) e 4) la risposta a domande riguardanti informazioni socio-demografiche, le credenze religiose e nella vita dopo la morte e il loro livello di salute, riportandolo su una scala likert a 5 livelli (5=eccellente, 4=molto buona, 3=buona, 2=mediocre, 1=scarsa). Infine gli intervistati riportavano i loro commenti circa l'esercizio di TTO e sull'intervista in generale.

Gli stati di salute sono stati presentati all'intervistato utilizzando delle carte, una per stato (Allegato B).

### *Esercizio di ranking*

L'esercizio di ranking consisteva nell'ordinare le 19 carte mettendole in colonna dall'alto verso il basso, con la carta più in alto che rappresentava il miglior stato di salute secondo l'intervistato e quella in fondo che rappresentava il peggior stato di salute. Per eseguire l'esercizio, agli intervistati è stato richiesto di immaginarsi di vivere per 10 anni lo stato descritto sulla carta, senza mai cambiarlo, e successivamente morire.

In questo esercizio era permesso all'intervistato di posizionare due o più carte sullo stesso piano, se questo considerava tali stati equivalenti. Prima di terminare questo esercizio e passare al successivo, l'intervistato aveva la possibilità di controllare l'ordine dato alle carte e cambiare la posizione di queste se riteneva che non corrispondesse alle sue preferenze. Dopo aver riportato nel CAPI l'ordine delle carte assegnato dall'intervistato, l'intervistatore mescolava le carte e le ridava all'intervistato per proseguire con l'esercizio di rating.

### *Esercizio di rating*

L'esercizio di rating consisteva nell'assegnare un valore a ciascun stato di salute utilizzando una VAS (Allegato C), uguale a quella contenuta nel questionario EQ-5D,

caratterizzata da un intervallo compreso tra 0 (il peggior stato di salute immaginabile) e 100 (il miglior stato di salute immaginabile).

Anche in questo esercizio era chiesto all'intervistato di dare il punteggio immaginando di vivere nello stato descritto sulla carta che stava valutando per un periodo di 10 anni senza ma subire cambiamenti e poi morire.

Come nel ranking, in questo esercizio era permesso all'intervistato di dare lo stesso punteggio a due o più carte, se questo considerava tali stati equivalenti. Prima di terminare questo esercizio e passare al successivo, l'intervistato aveva la possibilità di controllare i punteggi assegnati alle carte valutate e cambiare il punteggio di queste se riteneva che non riportassero il valore corretto secondo il suo punto di vista.

#### *Esercizio di TTO*

L'esercizio di TTO è stato svolto utilizzando una tavoletta a due facce (tavoletta TTO - Allegato D) ottenuta traducendo in italiano la tavoletta usata nei precedenti studi di valutazione delle utilità con la metodica TTO e riportata nel "Time trade-off manual edited by Gudex C.". [Gudex C, 1994]

Le due facce della tavoletta TTO sono state usate rispettivamente per valutare gli stati considerati migliori della morte (Lato 1) e per valutare quelli considerati peggiori della morte (Lato 2).

Per gli stati considerati dall'intervistato migliori della morte, l'esercizio del TTO consisteva nel confrontare i differenti stati di salute valutati con lo stato di perfetta salute (11111). Questo confronto avveniva cambiando il numero di anni ( $t \leq 10$ ) vissuti nello stato 11111 al fine di ottenere un numero di anni che fosse equivalente (punto di equilibrio), per l'intervistato, a vivere 10 anni nello stato di salute valutato. Minore era il numero di anni ottenuto dal confronto, peggiore era lo stato di salute valutato. Gli intervistati erano inviati a

immaginare che a ogni numero di anni presentato nel confronto fosse seguita la morte. Ad esempio nel confronto tra 5 anni nello stato 11111 e 10 anni nello stato 12232, il soggetto doveva immaginare che dopo i 5 anni o i 10 sarebbe morto.

Per gli stati peggiori della morte la scelta era fra trascorrere un periodo ( $10-t$  anni, con  $t < 10$ ) nello stato di salute valutato seguito da  $t$  anni vissuti nello stato 1111 e la morte. Minore era il periodo trascorso nello stato 11111, peggiore era lo stato di salute valutato. Come per gli stati migliori della morte, gli intervistati erano invitati a immaginare che dopo ogni combinazione di anni presentata nel confronto fosse seguita la morte.

### **3.4. Aspetti etici**

Lo studio è stato condotto in accordo con le linee guida della Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione della Buona Pratica Clinica stipulate nella Dichiarazione di Helsinki. (WMA Helsinki, 2010). Il Comitato Etico dell'Università di Milano ha approvato lo studio. Per partecipare, ogni intervistato doveva firmare il consenso informato.

### **3.5. Gestione e analisi statistica dei dati**

Prima di analizzare i dati, è stato eseguito un controllo al fine di identificare i soggetti con una valutazione incompleta o inconsistente in accordo ai seguenti criteri, selezionati in considerazione del lavoro di Szende e colleghi del 2007 [Szende A, 2007]:

- la mancanza dei dati relativi all'esercizio del TTO.
- solamente 1 o 2 stati valutati nell'esercizio del TTO.
- tutti gli stati valutati nell'esercizio del TTO riportavano lo stesso valore.
- tutti gli stati valutati nell'esercizio del TTO venivano considerati peggiori della morte.

I soggetti che presentavano dati che rispettavano uno dei criteri sopra elencati erano esclusi dalle analisi.

### 3.5.1. Trasformazione degli stati di salute

Per gli stati migliori della morte, il valore di utilità del TTO era  $v = \frac{t}{10}$  dove  $t$  rappresentava il numero di anni vissuti in un perfetto stato di salute (11111). Per gli stati peggiori della morte, i valori sono stati calcolati con la formula  $v = \frac{-t}{10-t}$ . Il valore minore ottenibile era -39; questo accadeva quando l'intervistato preferiva la morte immediata a 0.25 anni nello stato di salute valutato seguiti da 9.75 anni in perfetta salute (11111). Considerando le convenzioni adottate negli altri studi che hanno seguito il protocollo MVH, abbiamo deciso di trasformare i dati negativi usando una trasformazione monotona  $v' = \frac{v}{1-v} = \frac{-t}{10}$  in modo da ottenere al massimo un valore di -1. [Lamers LM, 2007]

### 3.5.2. Incongruenza logica dei dati

Centotrentasei (136) coppie di stati di salute potevano essere create per ciascun intervistato ( $C_{17}^2$ ); di queste 136, 68 nel Gruppo 1, 62 nel Gruppo 2 e 69 nel Gruppo 3 avevano una relazione logica determinata. Questo significava che uno stato con un livello inferiore in una particolare dimensione e nessun'altra differenza nei livelli delle altre, era logicamente migliore e doveva riportare un punteggio maggiore o uguale. Per esempio, 12111 era uno stato migliore di 13111 o 13121 e quindi doveva riportare un punteggio maggiore o al massimo uguale a 13111 o 13121.

Per ciascun soggetto è stato stimato il numero d'inconsistenze nelle risposte come misura della qualità dei dati. Questo parametro non è stato però utilizzato per decidere

l'inclusione o l'esclusione del soggetto dalle analisi al fine di restare coerenti con quanto svolto negli studi precedenti. [Dolan P, 1997; Macran S and Kind P, 2000; Badia X, 2001; Bansback N, 2012; Lamers LM, 2003; Lamers LM, 2006; Tsuchiya A, 2002; Shaw JW, 2005; Zarate V, 2008; Augustoski FA, 2009; Yusof FA, 2012; Zarate V, 2011; Viney R, 2011; Chevalier J, 2011].

### 3.5.3. Analisi descrittive

I dati socio-demografici e di salute percepita del campione sono stati descritti usando le proporzioni per i dati nominali e ordinali, la media e la mediana come misure della tendenza centrale per i dati continui, la deviazione standard (DS), il valore minimo (min) e massimo (max) come parametri di dispersione.

I risultati dell'esercizio di ranking e rating sono stati riportati utilizzando la moda per il ranking e la media, mediana, la DS, il min e il max per il rating. I dati di ranking sono stati analizzati per gruppo, mentre il rating considerando l'intero campione valido e dividendo per gruppo.

Per ogni stato di salute è stata stimata la media, la mediana e la DS dei valori di TTO ottenuti. Inoltre, per ogni stato di salute, è stata stimata la percentuale d'intervistati che hanno dato un valore inferiore alla morte.

### 3.5.4. Analisi di regressione

Per determinare il set di valori da associare ai 243 stati di salute dell'EQ-5D sono stati testati una serie di modelli al fine di determinare il migliore per stimare l'algoritmo da applicare per la stima delle utilità italiane. Le analisi sono state condotte a livello individuale per permettere il massimo utilizzo dei dati disponibili. I valori dati a ogni stato da ciascun intervistato (e non, per esempio, la media di tutti gli intervistati) sono stati introdotti nei

modelli. In questo modo, i modelli sono stati stimati considerando tutte le osservazioni disponibili fino a un massimo di 7650 nel caso in cui nessun soggetto venisse escluso dalle analisi e tutti i soggetti completassero l'esercizio del TTO (17 stati \* 150 intervistati \* 3 gruppi di stati di salute).

Ogni intervistato ha valutato fino ad un massimo di 17 stati di salute. Per questo motivo poteva esistere una relazione tra le diverse risposte date dallo stesso intervistato. Per esempio, un intervistato poteva dare un valore maggiore o minore rispetto alla media per un particolare stato di salute ed era probabile che potesse farlo per tutti gli stati che valutava. In questo caso la varianza dell'errore nel modello era parzialmente determinata da ciascun intervistato e questo violava uno degli assunti chiave del metodo dei minimi quadrati (OLS). I modelli a effetti random (Random effects model) o a effetti fissi (Fixed effects model) potevano essere utilizzati come metodi di stima per risolvere il problema di correlazione intra-intervistato. [Dolan P, 1997; Shaw JW, 2005; Lamers LM, 2006]

#### Modello a effetti fissi

$$y_{ij} = \beta_{1i} + \beta_2 x_{2,ij} + \dots + \beta_k x_{k,ij} + \varepsilon_{ij}$$

Dove  $i=1,2,\dots,n$  rappresenta l'intervistato,  $j=1,2,3,\dots,17$  rappresenta lo stato di salute e  $k=1,2,\dots,K$  rappresenta le variabili indipendenti. Il modello a effetti fissi assume che la intercetta  $\beta_{1i}$  varia tra gli intervistati ma non tra gli stati di salute. Non vi è la distribuzione di probabilità dell'effetto all'interno degli intervistati. Il modello a effetti fissi permette solamente conclusioni sulla popolazione dello studio. I risultati non possono essere estrapolati per l'intera popolazione.

#### Modello a effetti random

Un approccio alternativo è il modello a effetti random:

$$y_{ij} = \beta_1 + \beta_2 x_{2,ij} + \dots + \beta_k x_{k,ij} + \varepsilon_{ij}$$

$$\beta_1 = \alpha_1 + u_{1i}$$

Dove  $\alpha_1$  è l'intercetta totale,  $\varepsilon_{ij}$  è l'errore casuale tradizionale che rappresenta la deviazione tra il valore osservato dello stato  $j$  per l'intervistato  $i$  e il valore atteso e  $u_i$  è l'errore casuale che rappresenta la deviazione tra l'intercetta dello  $i$  esimo intervistato e l'intercetta totale. Questo modello assume che l'errore "specifico individuale" è normalmente distribuito in maniera indipendente, e visto il campione dello studio, può essere un valido assunto. Un termine casuale poteva essere applicato a ogni parametro, definito come:

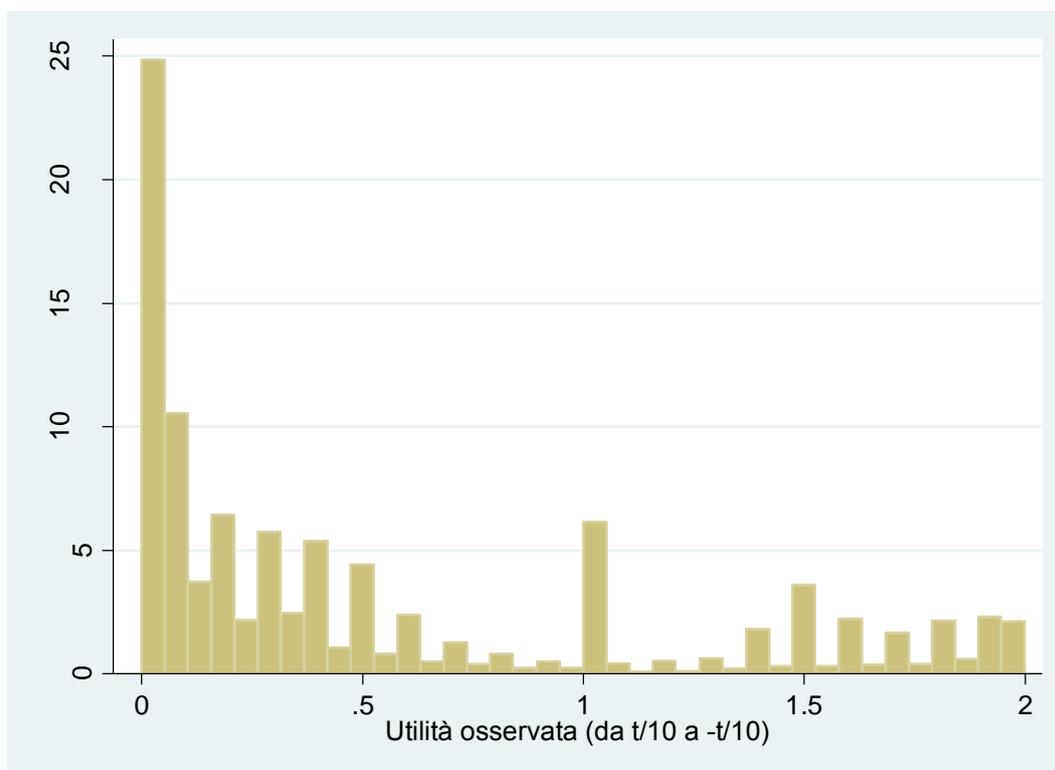
$$\beta_k = \alpha_k + u_{ki}.$$

#### 3.5.4.1. Variabile dipendente

Per ciascun intervistato e per ciascun stato di salute, la variabile dipendente era 1 meno il punteggio del TTO. Questa variabile rappresentava la perdita di utilità (disutilità) associata a quello stato di salute ed era caratterizzata da un range di valori compresi tra 0 e 2, dove bassi valori corrispondevano a alti livelli di utilità.

La Figura 3.1 mostra come la variabile dipendente 1-TTO non si distribuiva normalmente. La variabile mostrava un'asimmetria con due picchi, uno attorno al punteggio 0 e l'altro attorno al punteggio 1 che rappresentavano il miglior stato di salute e la morte. Le trasformazioni utilizzate di solito, come l'esponenziale o la logaritmica, non erano adatte. Uno studio ha testato una serie di modelli generalizzati lineari usando diverse funzioni di collegamento e dimostrando che essi erano costantemente degli scarsi predittori. [Shaw JW, 2005] L'assunzione di normalità è conveniente per gli scopi dell'inferenza statistica. Quando tale assunto non è vero, le stime dei parametri fissi o casuali restano consistenti, ma l'errore standard stimato non può essere usato per ottenere gli intervalli di confidenza o per testare la significatività, eccetto che in grandi campioni.

**Figura 3.1.** Distribuzione dei valori di utilità osservati.



#### *3.5.4.2. Variabili indipendenti*

Le variabili testate nei modelli sono state ricavate dalla revisione dei precedenti lavori svolti in altre nazioni per determinare il set di utilità per l'EQ-5D. [Dolan P, 1997; Badia X, 2001, Tsuchiya A, 2002; Shaw JW, 2005; Greiner W, 2005; Lamers LM, 2006; Zarate V, 2008; Lee YK, 2009; Golicki D, 2010; Tongsir S, 2011; Chevalier J, 2011; Zarate V, 2011]. Le variabili identificate sono riportate in Tabella 3.3.

Siccome l'obiettivo dello studio era quello di stimare le tariffe con l'EQ-5D per la popolazione italiana, le caratteristiche degli intervistati, come sesso, età, etc., non sono state incluse nel modello. I parametri stimati sono stati considerati significativi a un livello  $\alpha = 0.05$ .

**Tabella 3.3.** Definizione delle variabili usate nell'analisi di regressione

<b>Variabili*</b>	<b>Definizione</b>
<i>Dipendente</i>	
TTO	1 - Indice di utilità stimato col TTO, variabile continua
<i>Indipendenti</i>	
Costante	qualsiasi spostamento dal perfetto stato di salute (11111)
Variabili ordinali che rappresentano lo spostamento tra tutti e tre i livelli. Gli spostamenti sono assunti come uguali.	
MO	0 se la <u>capacità di movimento</u> ha livello 1; 1 se ha livello 2; 2 se ha livello 3.
SC	0 se la <u>cura di se</u> ha livello 1; 1 se ha livello 2; 2 se ha livello 3.
UA	0 se <u>attività abituali</u> ha livello 1; 1 se ha livello 2; 2 se ha livello 3.
PD	0 se il <u>dolore/fastidio</u> ha livello 1; 1 se ha livello 2; 2 se ha livello 3.
AD	0 se <u>ansia/depressione</u> ha livello 1; 1 se ha livello 2; 2 se ha livello 3.
Variabili dummy che rappresentano lo spostamento dal livello 1 al livello 2. (Questo permette di differenziare il passaggio dal livello 1 al 2 rispetto all'effetto del passaggio dal livello 2 al 3).	
MO2	1 se <u>capacità di movimento</u> ha livello 2; 0 negli altri casi.
SC2	1 se <u>cura di se</u> ha livello 2; 0 negli altri casi.
UA2	1 se <u>attività abituali</u> ha livello 2; 0 negli altri casi.
PD2	1 se <u>dolore/fastidio</u> ha livello 2; 0 negli altri casi.
AD2	1 se <u>ansia/depressione</u> ha livello 2; 0 negli altri casi.
Variabili dummy che rappresentano lo spostamento dal livello 2 al livello 3. (Questo permette di differenziare il passaggio dal livello 1 al 2 rispetto all'effetto del passaggio dal livello 2 al 3).	
MO3	1 se la <u>capacità di movimento</u> ha livello 3; 0 negli altri casi.
SC3	1 se la <u>cura di se</u> ha livello 3; 0 negli altri casi.
UA3	1 se la <u>attività abituali</u> ha livello 3; 0 negli altri casi.
PD3	1 se <u>dolore/fastidio</u> ha livello 3; 0 negli altri casi.
AD3	1 se <u>ansia/depressione</u> ha livello 3; 0 negli altri casi.
Variabili che descrivono l'interazione tra le dimensioni e il loro livello di gravità	
I2	Numero di dimensioni con livello 2 oltre alla prima (range 0-4), variabile ordinale
I2Sq	Valore della variabile I2 elevato al quadrato, variabile ordinale
I3	Numero di dimensioni con livello 3 oltre alla prima (range 0-4), variabile ordinale
I3Sq	Valore della variabile I3 elevato al quadrato, variabile ordinale
D1	Numero di dimensioni con livello 2 o 3 oltre alla prima (range 0-4), variabile ordinale
N2	1 se nessuna dimensione ha livello 2; 0 negli altri casi, variabile dummy
C2	Numero di dimensioni a livello 2 (range 0-5), variabile ordinale

<b>Variabili*</b>	<b>Definizione</b>
C3	Numero di dimensioni a livello 3 (range 0-5), variabile ordinale
C2sq	Variabile C2 al quadrato, variabile ordinale
C3sq	Variabile C3 al quadrato, variabile ordinale
X2	1 se sono presenti 2 o più dimensioni a livello 2 o 3; 0 negli altri casi, variabile dummy
X3	1 se sono presenti 3 o più dimensioni a livello 2 o 3; 0 negli altri casi, variabile dummy
X4	1 se sono presenti 4 o più dimensioni a livello 2 o 3; 0 negli altri casi, variabile dummy
X5	1 se sono presenti 5 dimensioni a livello 2 o 3; 0 negli altri casi, variabile dummy

### 3.5.4.3. Valutazione dei modelli

Diversi modelli sono stati testati combinando le diverse variabili indipendenti identificate al fine di determinare quello che meglio si adattava ai nostri dati. Il modello migliore è stato scelto utilizzando i seguenti criteri: la consistenza logica, il segno e la dimensione del coefficiente di regressione, la bontà di adattamento del modello e la parsimonia.

Consistenza logica tra gli stati di salute: l'utilità stimata per uno stato di salute doveva essere maggiore o uguale a quella predetta per un altro stato se questo era logicamente migliore dell'altro in una dimensione e non peggiore in nessuna delle altre. [Shaw JW, 2005] Per esempio, l'utilità stimata per lo stato 12111 doveva essere maggiore o uguale a quella stimata per lo stato 12121 in quanto presentavano gli stessi livelli di gravità per 4 dimensioni mentre nella dimensione Dolore o Fastidio lo stato 12111 presentava un livello di gravità inferiore. (Tabella 3.4)

**Tabella 3.4.** Consistenza logica di 2 stati di salute.

<b>Dimensioni</b>	<b>Stato di salute 12111</b>	<b>Stato di salute 12121</b>
Capacità di movimento	Nessun problema	Nessun problema
Cura della persona	Qualche problema	Qualche problema
Attività abituali	Nessun problema	Nessun problema
<u>Dolore o Fastidio</u>	<u>Nessun problema</u>	<u>Qualche problema</u>
Ansia o Depressione	Nessun problema	Nessun problema

Segno e dimensione dei coefficienti di regressione: tra i modelli che avevano una consistenza logica, abbiamo valutato il segno e la dimensione di ciascun coefficiente di regressione, al fine di verificare che fossero consistenti tra loro e con i livelli di gravità associati a ogni variabile. Essendo la variabile dipendente, una variabile continua con punteggio compreso tra 0 e 2 dove 0 è il massimo livello di utilità, abbiamo selezionato solo i modelli che riportavano coefficienti positivi per le variabili che descrivevano lo spostamento tra i livelli di gravità (es. MO, MO2, MO3, etc.). Inoltre per quanto riguarda le variabili che rappresentavano gli spostamenti tra i livelli di gravità, abbiamo controllato che all'interno della stessa dimensione (es. Capacità di movimento), la dimensione del coefficiente che rappresentava lo spostamento a livelli più gravi (es. MO3) fosse maggiore rispetto a quella che rappresentasse spostamenti a livelli meno gravi (es. MO2).

Bontà del modello: sui modelli selezionati in accordo ai criteri sopra specificati, abbiamo calcolato l'errore medio assoluto (Mean Absolute Error, MAE), il numero di stati di salute con un errore assoluto  $>0.025$ ,  $>0.05$  e  $>0.1$ , il Coefficiente di Correlazione di Pearson ( $R^2$ ), Il criterio d'informazione di Akaike (Akaike information criteria, AIC) e il criterio d'informazione Bayesiano (Bayesian information criteria, BIC).

Il MAE, gli errori assoluti per ciascuno stato e l'R2 sono stati calcolati utilizzando i valori osservati (ricavati dall'esercizio del TTO) e predetti (stimati con il modello di regressione). Tali parametri dovevano essere calcolati su un campione differente da quello utilizzato per stimare il modello [Dolan P, 1997], e siccome il nostro campione non era sufficientemente grande per essere diviso in due (un campione per stimare il modello e uno per validarlo), abbiamo utilizzato una metodica diversa da quella utilizzata nel protocollo MVH. [Dolan P, 1997] Tale metodica consisteva nell'utilizzare il bootstrap sul nostro campione, al fine di creare 500 campioni per validare il modello stimato. Questo approccio consisteva in una selezione random e sostituzione dei soggetti inclusi nel nostro campione per la stima del modello. La dimensione dei campioni per la validazione era la stessa di quella del campione per la stima. Dai 500 campioni creati è stato stimato il MAE, l'errore assoluto per ogni stato valutato, e l'R2.

Più il MAE, L'AIC, il BIC e il numero di stati  $>0.025$ ,  $>0.05$  e  $>0.1$  erano piccoli, migliore era la bontà del modello. Più l'R2 era grande, migliore era la bontà del modello.

Un livello di 0.05 per l'MAE e per l'errore assoluto dei singoli stati, è stato considerato come soglia di accettabilità, in quanto una differenza di utilità maggiore di 0.05 è considerata eccessiva per considerare la stima applicabile. [O'Brien BJ, 1994].

*Principio di parsimonia:* infine, abbiamo valutato il numero di variabili indipendenti contenute nei modelli selezionati, in base ai criteri sopra elencati, e abbiamo selezionato quello che includeva il minor numero di variabili.

Il modello che meglio soddisfaceva i parametri descritti nell'ordine riportato sopra, è stato selezionato per la stima del set di valori Italiani.

Inoltre, utilizzando il Wald Test, abbiamo testato se le differenze tra i coefficienti di regressione che rappresentavano i diversi livelli di gravità erano statisticamente significative. L'analisi è stata fatta confrontando i coefficienti che rappresentavano la stessa dimensione di salute (es. MO2 vs MO3, UA2 vs UA3, etc.). E' stata considerata una significatività di 0.05 con un test a due code.

Abbiamo infine stimato la differenza media e la differenza massima assoluta tra i valori degli stati di salute Italiani e quelli di altri paesi europei e non europei: UK e Spagna [Badia X, 2001], Francia [Chevalier J, 2011], Germania [Greiner W, 2005], Polonia [Golicki D, 2010], USA [Shaw JW, 2005] e Giappone Japan [Tsuchiya A, 2002]. Per tutti i paesi appena elencati, le differenze sono state stimate per tutti i valori stimati dei 243 stati di salute dell'EQ-5D confrontandoli con quelli Italiani, mentre per UK e Spagna il confronto è stato fatto anche per i valori dei 17 stati di salute valutati direttamente dai soggetti in questi due paesi e anche in Italia.

Le analisi statistiche sono state eseguite con i programmi PASW 18.0 e STATA 11.0.

## **Bibliografia**

Augustovski FA, Irazola VE, Velazquez AP, Gibbons L, Craig BM. Argentine valuation of the EQ-5D health states. *Value Health*. 2009 Jun;12(4):587-96.

Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001 Jan-Feb;21(1):7-16.

Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, Anis A. Canadian valuation of EQ-5D health states: preliminary value set and considerations for future valuation studies. *PloS One*. 2012;7(2):e31115.

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. 26<sup>th</sup> Plenary Meeting of the EuroQoL Group, Paris, 2009

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]

Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 1996; 5:141-154.

Dolan P. Modeling valuations for EuroQoL health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.

Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.

Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005 Jun;6(2):124-30.

Gudex C. Time trade-off user manual: props and self-completion methods. Centre for Health Economics, University of York, 1994.

Kind P (Personal communication). A revised protocol for the valuation of health states defined by the EQ-5D-3L classification system – Learning the lessons from the MVH study. 26<sup>th</sup> Plenary Meeting of the EuroQoL Group, Paris, 2009.

Jo MW, Yun SC, Lee SI. Estimating quality weights for EQ-5D health states with the time trade-off method in South Korea. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1186-9.

Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ*. 2006 Oct;15(10):1121-32.

Lamers LM. The transformation of utilities for health states worse than death: consequences for the estimation of EQ-5D value sets. *Med Care*. 2007 Mar;45(3):238-44.

Lee YK, Nam HS, Chuang LH, Kim KY, Yang HK, Kwon IS, Kind P, Kweon SS, Kim YT. South Korean time trade-off values for EQ-5D health states: modeling with observed values for 101 health states. *Value Health*. 2009 Nov-Dec;12(8):1187-93.

Macran S, Kind P. Valuing EQ-5D health states using a modified MVH protocol: preliminary results. In: Badia X, Herdman M, Roset M. (eds.) *Proceedings of the 16<sup>th</sup> Plenary Meeting of the EuroQol Group*, pp. 205-240. Institut de Salut Pública de Catalunya (2000)

O'Brien BJ, Drummond MF. Statistical versus quantitative significance in the socioeconomic evaluation of medicines. *Pharmacoeconomic* 1994;15:389.

Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005 Mar;43(3):203-20.

Szende A, Oppe M, Devlin N. EQ-5D value sets. Inventory, comparative review and user guide. Springer, Dordrecht 2007.

Tongsiri S, Cairns J. Estimating population-based values for EQ-5D health states in Thailand. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1142-5.

Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ*. 2002 Jun;11(4):341-53.

Viney R, Norman R, King MT, Cronin P, Street DJ, Knox S, Ratcliffe J. Time trade-off derived EQ-5D weights for Australia. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):928-36.

Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health*. 2009 Jul;37(5):459-66.

World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th WMA General Assembly, held in Helsinki in June 1964. Available at URL <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. visited in July 2011

Yusof FA, Goh A, Azmi S. Estimating an EQ-5D value set for Malaysia using time trade-off and visual analogue scale methods. *Value Health*. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S85-90.

Zarate V, Kind P, Chuang LH. Hispanic valuation of the EQ-5D health states: a social value set for Latin Americans. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1170-7.

Zarate V, Kind P, Valenzuela P, Vignau A, Olivares-Tirado P, Munoz A. Social evaluation of EQ-5D health states: the Chilean case. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1135-41.

## 4. RISULTATI

### 4.1. Descrizione del campione

Tutti e 450 i soggetti partecipanti hanno completato l'intervista. Tuttavia, i dati di 11 (2.4%) soggetti sono stati esclusi dalle analisi poiché non rispettavano i criteri stabiliti e più specificatamente, questi soggetti, riportavano lo stesso valore per tutti gli stati valutati col TTO.

Nella Tabella 4.1 sono mostrati i dati socio-demografici del campione valido e dei soggetti esclusi. In questa tabella si trovano anche i dati riferiti alla popolazione italiana riguardanti il sesso, l'età, la distribuzione geografica e lo stato civile. Dal confronto tra il nostro campione e la popolazione generale si nota che l'età, il sesso e la distribuzione geografica sono comparabili mentre lo stato civile differisce. La differente distribuzione del campione per quanto riguarda lo stato civile, era dovuta a una diversa classificazione dei soggetti che convivevano (guardare nota Tabella 4.1).

L'età media del campione valido era di 46.6 anni con uguale percentuale di maschi e femmine. Il 66.5% del campione aveva almeno il titolo di studio di licenza media superiore, il 57% aveva un lavoro part-time o full-time e il 66% era sposato o conviveva. La quasi totalità del campione (98.6%) era di nazionalità italiana, l'82% dichiarava di essere credente e il 61.5% di credere nella vita dopo la morte.

**Tabella 4.1.** Caratteristiche Socio-demografiche del campione.

Descrizione variabili		Campione valido (N=439)	Soggetti esclusi (N=11)	Popolazione generale italiana*
<b>Età (anni)</b>	Mediana (min-max)	46.0 (18.0-75.0)	51.0 (18.0-72.0)	45.0
	Media (DS)	46.6 (15.3)	49.5 (15.4)	46.0
<b>Gruppi di età (anni)</b>	18-35	118 (26.9)	2 (18.2)	27.0
	36-55	175 (39.9)	5 (45.5)	40.0
	56-65	87 (19.8)	3 (27.3)	20.0
	66-75	59 (13.4)	1 (9.1)	13.0

Descrizione variabili		Campione valido (N=439)	Soggetti esclusi (N=11)	Popolazione generale italiana*
<b>Sesso</b> N(%)	Maschio	220 (50.1)	4 (36.4)	50.2
	Femmina	219 (49.9)	7 (63.6)	49.8
<b>Educazione</b> N(%)	Nessuna	2 (0.5)	0	na <sup>§</sup>
	Scuola elementare	29 (6.6)	0	
	Medie superiori	116 (26.7)	4 (36.4)	
	Medie inferiori	218 (49.7)	4 (36.4)	
	Laurea/Post-laurea	74 (16.8)	3 (27.3)	
<b>Stato lavorativo</b> N(%)	Lavoratore	250 (56.9)	6 (54.6)	na <sup>§</sup>
	Pensionato	77 (17.5)	3 (27.3)	
	Casalinga	63 (14.4)	0	
	Studente	29 (6.6)	1 (9.1)	
	Disoccupato	20 (4.6)	1 (9.1)	
<b>Stato civile</b> N(%)	Sposato **	290 (66.1)	8 (72.2)	61.3
	Celibe/nubile**	100 (22.8)	2 (18.2)	31.9
	Vedova/o	30 (6.8)	1 (9.1)	4.2
	Separato/Divorziato	19 (4.3)	0	2.5
<b>Numero di persone con cui vive</b> N(%)	0	43 (9.8)	0	na <sup>§</sup>
	1	119 (27.1)	4 (36.4)	
	2	112 (25.5)	3 (27.3)	
	3	111 (25.3)	3 (27.3)	
	4 o più	54 (12.3)	1 (9.1)	
<b>Vive con almeno un ragazzo/a di meno di 15 anni</b> N(%)	No	268 (67.7)	8 (72.7)	na <sup>§</sup>
	Sì	128 (32.3)	3 (27.3)	
	Missing	43	0	
<b>Nazionalità</b> N(%)	Italiana	433 (98.6)	11 (100.0)	
	Straniera	6 (1.4)	0	
<b>Distribuzione geografica</b> N(%)	Sud + isole maggiori (Sardegna e Sicilia)	150 (34.2)	0	34.3
	Nord-Ovest	114 (26.0)	5 (45.5)	26.7
	Nord-Est	90 (20.5)	6 (54.5)	19.3
	Centro	85 (19.4)	0	19.7
<b>E' credente</b> N(%)	Sì	363 (82.7)	11 (100.0)	na <sup>§</sup>
	No	61 (13.9)	0	
	Non so	15 (3.4)	0	
<b>Crede nella vita dopo la morte</b> N (%)	Sì	270 (61.5)	8 (72.7)	na <sup>§</sup>
	No	88 (20.0)	1 (9.1)	
	Non so	81 (18.5)	2 (18.2)	

\*Fonte: Istituto Nazionale Italiano di Statistica - DemoIstat2010.

§ na: Non applicabile.

\*\* Nel campione valido, la categoria Sposato include sia i soggetti sposati che i soggetti che convivono. Nella popolazione generale italiana, i soggetti che convivono sono inclusi nella categoria Celibe/nubile.

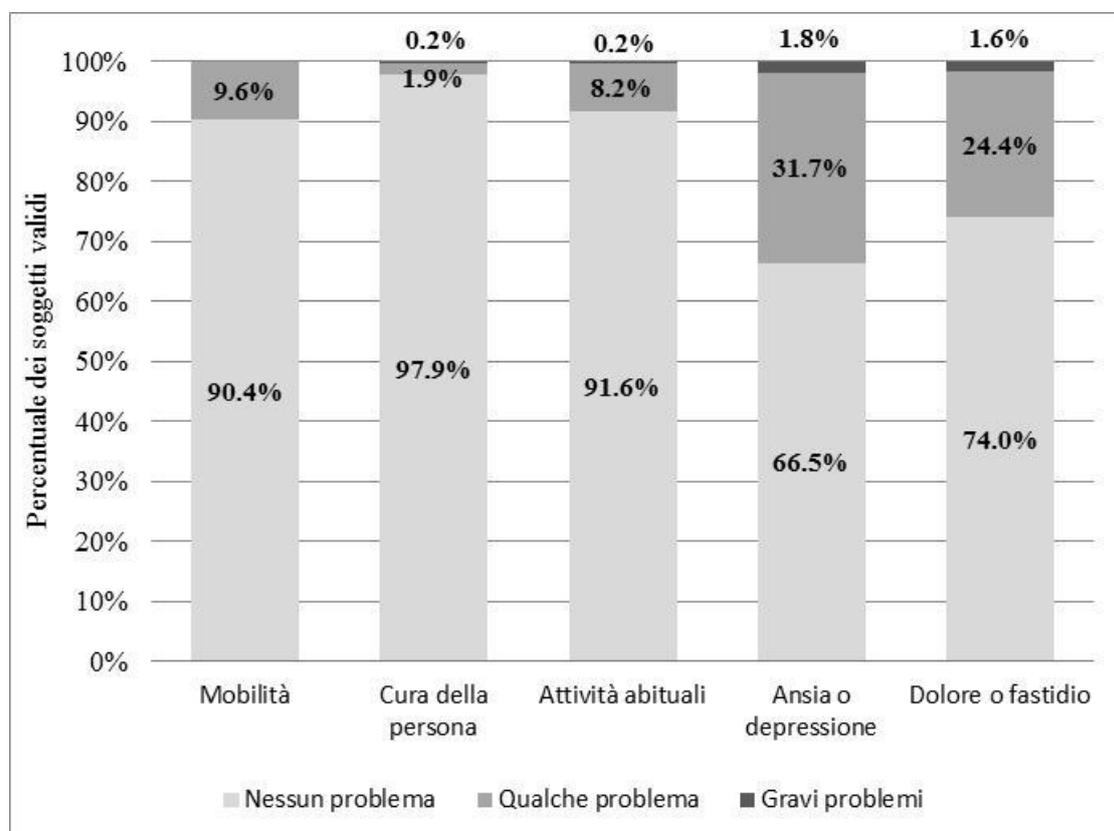
## 4.2. Salute percepita e HRQoL

All'interno dell'intervista i soggetti validi hanno risposto alla domanda generica sul loro stato di salute, indicando di avere nel 14.4% dei casi una salute eccellente, nel 34.9% una salute molto buona, nel 41.2% una buona, nell'8.0% una mediocre e nell'1.6% scarsa.

Dai dati ottenuti dalla compilazione del questionario EQ-5D è risultato che i soggetti validi riportavano più frequentemente di avere qualche o gravi problemi nel dominio dolore o sconforto (33.5%) e in quello ansia o depressione (26.5%); al contrario il dominio con la percentuale più bassa di soggetti con problemi era quello cura della persona. (Figura 4.1)

La media e la mediana dell'EQ-5D VAS erano rispettivamente 84.8 e 90.0, mentre la DS e il minimo-massimo erano 13.8 e 20-100.

**Figura 4.1.** Profilo dell'EQ-5D



### **4.3. Esercizi di rating e ranking**

Gli esercizi di rating e ranking avevano la funzione di aiutare l'intervistato a familiarizzare con l'idea di stato di salute descritto con le 5 dimensioni dell'EQ-5D e di entrare nell'ottica del confronto tra gli stati per valutare la loro preferibilità.

Siccome gli esercizi di ranking e rating erano svolti su 16 stati diversi a seconda del gruppo a cui l'intervistato veniva assegnato più lo stato 33333, lo stato 11111 e la morte comune a tutti e tre, il confronto tra i risultati sono stati riportati dividendoli per gruppi. Come si può notare nella Tabella 4.2, il punteggio medio di rating produceva una classifica degli stati confrontabile a quella prodotta riportando la moda per l'esercizio di ranking. In particolare, in tutti e tre i gruppi, i primi 4 stati con il punteggio più alto nell'esercizio di rating avevano la stessa posizione riportata con l'esercizio di ranking, mentre gli ultimi 5 stati nell'esercizio di rating erano classificati ultimi anche con quello di ranking.

Nel gruppo 2 le due classifiche presentavano lo stesso ordine mentre negli altri due gruppi erano presenti delle differenze. Confrontando nei gruppi 1 e 3 la classifica prodotta utilizzando la media dell'esercizio di rating e la moda dell'esercizio di ranking erano presenti delle differenze mano a mano che gli stati presentavano dimensioni con una più complessa combinazione di livelli di gravità. Si può comunque notare come queste differenze erano presenti tra stati che presentavano valori medi di rating molto vicini tra loro.

I risultati dei due esercizi davano un riscontro positivo sulla capacità dei soggetti validi di confrontare gli stati di salute presentati e mantenere una certa coerenza utilizzando due sistemi diversi di valutazione.

Nella tabella 4.3 sono riportati i risultati dell'esercizio di rating analizzando tutti i soggetti validi. Come si può notare il valore medio più basso era riportato per lo stato 33333 che aveva un punteggio medio di 0.41 punti di VAS inferiore a quello della morte.

**Tabella 4.2.** Risultati dell'esercizio di Rating e Ranking. Analisi per gruppo.

<b>GROPP0 1</b>				<b>GRUPPO 2</b>				<b>GRUPPO 3</b>			
<b>Stato di salute</b>	<b>N</b>	<b>Esercizio di Rating (Media)</b>	<b>Esercizio di Ranking (Moda)</b>	<b>Stato di salute</b>	<b>N</b>	<b>Esercizio di Rating (Media)</b>	<b>Esercizio di Ranking (Moda)</b>	<b>Stato di salute</b>	<b>N</b>	<b>Esercizio di Rating (Media)</b>	<b>Esercizio di Ranking (Moda)</b>
<b>11111</b>	148	97.47	1.00	<b>11111</b>	144	98.38	1.00	<b>11111</b>	147	99.19	1.00
<b>11112</b>	148	82.93	2.00	<b>12111</b>	144	80.90	2.00	<b>11121</b>	147	86.53	2.00
<b>11121</b>	148	80.18	2.00	<b>21111</b>	144	79.81	2.00	<b>11112</b>	147	85.03	2.00
<b>11211</b>	148	74.51	3.00	<b>11113</b>	144	65.46	4.00	<b>11211</b>	147	82.47	3.00
<b>12111</b>	148	74.14	5.00	<b>22121</b>	144	63.07	4.00	<b>22121</b>	147	63.05	5.00
<b>21111</b>	148	74.09	3.00	<b>11131</b>	144	57.74	5.00	<b>11312</b>	147	59.32	5.00
<b>11113</b>	148	62.20	7.00	<b>22122</b>	144	56.83	5.00	<b>22122</b>	147	57.22	6.00
<b>11131</b>	148	53.74	8.00	<b>22222</b>	144	48.88	8.00	<b>11133</b>	147	49.71	6.00
<b>11312</b>	148	52.26	9.00	<b>13311</b>	144	48.58	9.00	<b>21323</b>	147	44.76	9.00
<b>22222</b>	148	46.65	12.00	<b>21323</b>	144	43.07	10.00	<b>23313</b>	147	35.71	11.00
<b>13311</b>	148	44.94	11.00	<b>23313</b>	144	34.67	10.00	<b>32211</b>	147	35.71	13.00
<b>11133</b>	148	43.33	11.00	<b>22233</b>	144	31.99	12.00	<b>22233</b>	147	34.66	10.00
<b>32211</b>	148	31.09	14.00	<b>23232</b>	144	31.81	13.00	<b>13332</b>	147	31.86	11.00
<b>23232</b>	148	28.60	13.00	<b>13332</b>	144	30.56	14.00	<b>32223</b>	147	25.47	14.00
<b>32313</b>	148	23.11	15.00	<b>32313</b>	144	25.39	15.00	<b>33321</b>	147	22.43	14.00
<b>32223</b>	148	22.83	16.00	<b>33321</b>	144	20.68	16.00	<b>33232</b>	147	16.91	16.00
<b>33323</b>	148	13.39	17.00	<b>33232</b>	144	15.44	17.00	<b>33323</b>	147	14.65	17.00
<b>33333</b>	148	5.81	18.00	<b>Morte</b>	144	5.95	19.00	<b>Morte</b>	147	6.72	19.00
<b>Morte</b>	148	4.51	19.00	<b>33333</b>	144	4.72	18.00	<b>33333</b>	147	5.39	18.00

Lo stato di perfetta salute (11111) era quello con il punteggio medio più alto, con una differenza di 14.36 punti di VAS rispetto allo stato con la seconda media più alta (11112).

**Tabella 4.3.** Risultati dell'esercizio di Rating. Analisi su tutti e 25 gli stati valutati compresa la morte e lo stato di perfetta salute (11111).

<b>Stato di salute</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimo</b>	<b>Massimo</b>
11111	439	98.34	9.30	100.00	0.00	100.00
11112	295	83.98	14.56	90.00	6.00	100.00
11121	295	83.35	13.23	85.00	1.00	100.00
11211	295	78.47	15.97	80.00	6.00	100.00
12111	292	77.47	17.48	80.00	0.00	100.00
21111	292	76.91	16.85	80.00	0.00	100.00
11113	292	63.81	20.13	65.00	0.00	100.00
22121	291	63.06	16.76	65.00	0.00	97.00
22122	291	57.03	16.98	60.00	0.00	90.00
11312	295	55.78	18.07	60.00	0.00	100.00
11131	292	55.71	21.68	60.00	0.00	95.00
22222	292	47.75	17.85	50.00	0.00	93.00
13311	292	46.73	17.09	48.00	0.00	95.00
11133	295	46.51	20.07	50.00	0.00	95.00
21323	291	43.92	16.10	43.00	0.00	90.00
23313	291	35.20	14.74	35.00	4.00	90.00
32211	295	33.40	17.48	30.00	0.00	88.00
22233	291	33.34	16.72	30.00	0.00	80.00
13332	291	31.21	17.11	30.00	0.00	90.00
23232	292	30.18	16.98	30.00	0.00	85.00
32313	292	24.24	15.84	20.00	0.00	94.00
32223	295	24.15	15.82	20.00	0.00	80.00
33321	291	21.56	15.13	20.00	0.00	90.00
33232	291	16.18	14.14	15.00	0.00	85.00
33323	295	14.02	12.32	10.00	0.00	70.00
Morte	439	5.72	14.28	0.00	0.00	100.00
33333	439	5.31	10.13	0.00	0.00	100.00

#### 4.4. Time Trade-Off

I valori ottenuti dall'esercizio del TTO sono stati riassunti nella Tabella 4.4. Da questi risultati si può notare come i tre stati 11121, 11211 e 11112 presentavano il valore medio più alto, mentre gli stati 33333, 33323 e 33232 presentavano valori negativi che indicavano un'utilità inferiore a quella della morte.

Per ogni stato di salute valutato, la percentuale di soggetti che lo considerava peggiore della morte mostrava un andamento simile ma opposto a quello del valore medio osservato. Solo due stati erano considerati peggiori della morte da più del 50% dei soggetti che li avevano valutati. Lo stato 33333 era peggiore della morte per il 68.7% dei casi.

**Tabella 4.4.** Risultati dell'esercizio di TTO.

Stato di salute	N	Media	Mediana	DS	Soggetti che hanno valutato lo stato come PDM* (%)
11121	294	0.91	1.00	0.23	1.7
11211	293	0.91	1.00	0.20	0.7
11112	294	0.91	1.00	0.25	1.7
21111	290	0.90	1.00	0.22	1.0
12111	290	0.89	1.00	0.29	3.4
22121	288	0.84	0.93	0.24	1.4
11113	288	0.77	0.93	0.38	4.2
22122	286	0.77	0.93	0.38	5.9
11312	290	0.73	0.88	0.39	5.5
22222	283	0.70	0.85	0.44	7.4
11131	286	0.64	0.83	0.47	9.1
13311	286	0.61	0.73	0.49	9.1
21323	286	0.57	0.73	0.48	10.8
11133	289	0.53	0.73	0.51	12.8
22233	287	0.35	0.63	0.58	21.6
23313	286	0.35	0.63	0.59	23.4
32211	288	0.35	0.63	0.59	22.2

<b>Stato di salute</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>DS</b>	<b>Soggetti che hanno valutato lo stato come PDM* (%)</b>
23232	282	0.30	0.53	0.60	24.5
13332	283	0.18	0.38	0.62	30.0
32223	285	0.15	0.33	0.63	33.3
32313	286	0.14	0.28	0.62	33.2
33321	285	0.04	0.00	0.64	41.1
33232	286	-0.10	0.00	0.63	49.0
33323	290	-0.21	-0.38	0.59	55.5
33333	431	-0.39	-0.53	0.55	68.7

\*PDM = Peggior Della Morte

All'interno degli stati con una relazione logica determinata sono state rilevate delle inconsistenze tra i valori ottenuti col TTO. Il 30% dei soggetti non aveva riportato inconsistenze tra i valori, mentre il 23.9% presentava una sola inconsistenza, il 24.6% due o tre e il 21.5% quattro o più. Il massimo numero d'inconsistenze rilevate tra gli stati con una relazione logica determinata è stato di 21.

**Tabella 4.5.** Inconsistenze nell'esercizio del TTO.

<b><u>Numero d'inconsistenze</u></b>	<b>Percentuale di soggetti</b>	<b>Percentuale cumulativa</b>	<b><u>Numero d'inconsistenze</u></b>	<b>Percentuale di soggetti</b>	<b>Percentuale cumulativa</b>
<b>0</b>	30.1	30.1	<b>10</b>	1.4	95.9
<b>1</b>	23.9	54.0	<b>11</b>	1.1	97.0
<b>2</b>	14.6	68.6	<b>12</b>	0.5	97.5
<b>3</b>	10.0	78.6	<b>13</b>	0.5	97.9
<b>4</b>	4.1	82.7	<b>14</b>	0.9	98.9
<b>5</b>	5.2	87.9	<b>16</b>	0.2	99.1
<b>6</b>	3.2	91.1	<b>17</b>	0.5	99.5
<b>7</b>	1.4	92.5	<b>18</b>	0.2	99.8
<b>8</b>	1.4	93.8	<b>21</b>	0.2	100.0
<b>9</b>	0.7	94.5			

## 4.5. Modello selezionato

Tra i diversi modelli che sono stati testati, è stato identificato e scelto quello che meglio si adattava ai nostri dati: il *Modello Italiano* (Tabella 4.6). Il modello scelto includeva gli effetti principali derivati dal sistema descrittivo a 5 domini dell'EQ-5D, attraverso 10 variabili dummy che avevano la funzione di catturare il passaggio dal livello nessun problema al livello qualche problema (MO2, SC2, UA2, PD2 e AD2) o al livello gravi problemi (MO3, SC3, UA3, PD3 e AD3).

Sono stati considerati modelli che includevano termini per ogni possibile interazione tra gli effetti principali. Questi modelli però soffrivano di multicollinearità e inconsistenza logica dei parametri stimati. Inoltre, l'analisi degli effetti delle interazioni di primo ordine era problematica dato che il grosso numero di possibili effetti poteva determinare la significatività di alcuni di questi semplicemente per via del caso.

La costante è stata valutata e interpretata come misura di qualsiasi spostamento dallo stato di perfetta salute, tuttavia inserendola nel nostro modello, questo non migliorava le proprie caratteristiche. Per ovviare a questo problema e includere le interazione tra gli effetti principali, sono state testate singolarmente e in combinazione una serie di variabili usate in studi precedenti. Alla fine dei vari tentativi fatti, l'aggiunta della sola variabile D1 si è dimostrata la migliore opzione per considerare le interazioni degli effetti principali nel modello

**Tabella 4.6.** Parametri stimati e bontà di adattamento del modello Italiano più efficiente e principali modelli di regressione testati nello studio.

Variabili indipendenti	<i>Modello Base</i>	<i>Modello UK [Badia 2001]</i>	<i>Modello US [Shaw 2005]</i>	<i>Modello Italiano</i>
	<i>Coefficienti (SE)</i>	<i>Coefficienti (SE)</i>	<i>Coefficienti (SE)</i>	<i>Coefficienti (SE)</i>
Intercetta	0.037 <sup>b</sup> (0.018)	0.039 <sup>a</sup> (0.019)	-	-
MO2	0.036 <sup>b</sup> (0.014)	0.035 <sup>a</sup> (0.015)	0.065 <sup>e</sup> (0.017)	0.076 <sup>e</sup> (0.017)
MO3	0.476 <sup>e</sup> (0.017)	0.477 <sup>e</sup> (0.017)	0.504 <sup>e</sup> (0.024)	0.518 <sup>e</sup> (0.020)
SC2	0.060 <sup>e</sup> (0.014)	0.059 <sup>e</sup> (0.014)	0.104 <sup>e</sup> (0.015)	0.100 <sup>e</sup> (0.014)
SC3	0.249 <sup>e</sup> (0.017)	0.249 <sup>e</sup> (0.017)	0.312 <sup>e</sup> (0.023)	0.289 <sup>e</sup> (0.019)
UA2	0.043 <sup>c</sup> (0.014)	0.045 <sup>c</sup> (0.015)	0.090 <sup>e</sup> (0.017)	0.085 <sup>e</sup> (0.015)
UA3	0.156 <sup>e</sup> (0.016)	0.159 <sup>e</sup> (0.018)	0.207 <sup>e</sup> (0.016)	0.198 <sup>e</sup> (0.026)
PD2	0.058 <sup>e</sup> (0.012)	0.057 <sup>e</sup> (0.012)	0.100 <sup>e</sup> (0.013)	0.098 <sup>e</sup> (0.013)
PD3	0.293 <sup>e</sup> (0.014)	0.295 <sup>e</sup> (0.015)	0.335 <sup>e</sup> (0.016)	0.334 <sup>e</sup> (0.014)
AD2	0.052 <sup>e</sup> (0.013)	0.052 <sup>e</sup> (0.013)	0.093 <sup>e</sup> (0.014)	0.095 <sup>e</sup> (0.014)
AD3	0.170 <sup>e</sup> (0.013)	0.172 <sup>e</sup> (0.014)	0.227 <sup>e</sup> (0.016)	0.213 <sup>e</sup> (0.015)
N3	-	-0.007 <sup>a</sup> (0.017)	-	-
D1	-	-	-0.031 <sup>b</sup> (0.014)	-0.043 <sup>d</sup> (0.012)
I3	-	-	-0.067 <sup>b</sup> (0.028)	-
I2Sq	-	-	-0.003 <sup>a</sup> (0.003)	-
I3Sq	-	-	0.013 <sup>c</sup> (0.004)	-
<b>Bontà del modello</b>				
AIC	7929.1	7930.9	7153.1	7683.5
BIC	8018.8	8027.5	7325.6	7773.2
R <sup>2</sup> totale	0.384	0.384	0.390	0.389
MAE	0.052	0.052	0.029	0.030
N. di stati con un errore assoluto				
> 0.025	19 (76%)	19 (76%)	16 (64%)	16 (64%)
> 0.05	9 (36%)	9 (36%)	1 (4%)	2 (8%)
> 0.10	4 (16%)	4 (16%)	0	0

a = Non statisticamente significativo ( $p > 0.05$ ), b =  $p < 0.05$ , c =  $p < 0.01$ , d =  $p < 0.001$  and e =  $p < 0.0001$ .

La variabile dipendente corrisponde a 1 meno il valore di TTO osservato.

L'intercetta è la misura di qualsiasi spostamento dallo stato di perfetta salute (11111). Le variabili indipendenti dummy sono: MO2 (1 se il livello mobilità=2, 0 altrimenti); MO3 (1 se il livello mobilità =3, 0 altrimenti); SC2 (1 se il livello cura della persona=2, 0 altrimenti); SC3 (1 se il livello cura della persona=3, 0 altrimenti); UA2 (1 se il livello attività abituali=2, 0 altrimenti); UA3 (1 se il livello attività abituali=3, 0 altrimenti); PD2 (1 se il livello dolore/fastidio =2, 0 altrimenti); PD3 (1 se il livello dolore/fastidio =3, 0 altrimenti); AD2 (1 se il livello ansia/depressione =2, 0 altrimenti); AD3 (1 se il livello ansia/depressione=3, 0 altrimenti); N3 (1 se qualsiasi dimensione è a livello 3; 0 altrimenti). Le variabili indipendenti ordinali sono: D1 (numero di dimensioni a livello 2 o 3 dopo la prima, punteggio da 0 a 4); I3 (numero di dimensioni a livello 3 dopo la prima, punteggio da 0 a 4), I3sq (il quadrato della variabile I3) e I2sq (il quadrato del numero di dimensioni a livello 2 dopo la prima).

Il *Modello Italiano* presentava le migliori caratteristiche tra quelle considerate per la scelta del modello finale:

1. una consistenza logica tra gli stati di salute;
2. i segni e le dimensioni dei coefficienti di regressione consistenti tra loro e con i livelli di gravità associati ad ogni variabile;
3. un  $R^2 = 0.389$ , un MAE = 0.03, solo 2 stati di salute con un errore assoluto più grande di 0.05, un AIC=7683.5 e un BIC=7773.2;
4. l'inclusione della sola variabile D1 oltre a quelle per gli effetti principali.

Il *Modello Italiano* si è mostrato migliore dei principali modelli utilizzati come riferimenti in bibliografia: il *Modello Base*, il *Modello UK* [Badia X, 2001] e il *Modello US* [Shaw JW, 2005] (Tabella 4.6).

Il MAE di questi modelli era peggiore rispetto a quello Italiano, tranne che nel caso di quello US che presentava un'efficienza leggermente migliore, con un solo stato di salute che riportava un errore assoluto  $>0.05$ . Però, il modello US presentava un'inconsistenza logica tra gli stati di salute stimati e per questa ragione è stato escluso dalla selezione di quello finale. Inoltre, il Modello Italiano presentava il minor numero di parametri (11 in totale) che lo rendevano il più parsimonioso insieme a quello Base.

Dall'analisi dei coefficienti creati per descrivere lo stesso dominio dell'EQ-5D è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa rispetto ai diversi livelli di gravità. Tale differenza evidenziava un livello di disutilità minore nel passaggio dal livello 1 al 2 rispetto a quello ottenuto nel passaggio dal livello 1 al 3 (Tabella 4.7).

**Tabella 4.7.** Confronto dei coefficienti per i diversi livelli di gravità all'interno di ogni dominio.

	<b>Variabile</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p-value*</b>
<b>Capacità di movimento</b>	MO2	0.076	<0.0001
	MO3	0.518	
<b>Cura della persona</b>	SC2	0.100	<0.0001
	SC3	0.289	
<b>Attività abituali</b>	UA2	0.085	<0.0001
	UA3	0.198	
<b>Dolore o fastidio</b>	PD2	0.098	<0.0001
	PD3	0.334	
<b>Ansia o depressione</b>	AD2	0.095	<0.0001
	AD3	0.213	

\*Test di Wald tra il “coefficiente livello di gravità 2” vs “coefficiente livello di gravità 3”.

L'algoritmo costruito col modello per stimare l'utilità Italiana per ogni stato di salute dell'EQ-5D era il seguente:

$$\text{Utilità} = 1 - 0.076*MO2 - 0.518*MO3 - 0.100*SC2 - 0.289*SC3 - 0.085*UA2 - 0.198*UA3 - 0.098*PD2 - 0.334*PD3 - 0.095*AD2 - 0.213*AD3 - (-0.043)*D1$$

Utilizzando questa formula sono stati stimati i livelli di utilità associati a ognuno dei 243 stati di salute dell'EQ-5D (Tabella 4.8). Il valore di utilità più basso, -0.38, era attribuito allo stato 33333. Il 16.0% degli stati presentava un valore compreso tra 1 e 0.75, il 29.6% tra 0.75 e 0.5, il 27.6% tra 0.5 e 0.25, il 18.1% tra 0.25 e 0 e solo l'8.7% era minore di zero. Il valore dello stato 22222 era di 0.72.

**Tabella 4.8.** Valori di utilità dei 243 stati dell'EQ-5D stimati sulla base dell'algoritmo Italiano.

State	Value																
11111	1	11113	0.79	23111	0.68	22223	0.6	13312	0.5	23322	0.42	32122	0.32	31131	0.19	32232	0.04
21111	0.92	21222	0.78	12123	0.68	21231	0.59	13321	0.5	22133	0.41	31113	0.31	33211	0.19	33312	0.03
11211	0.92	22212	0.77	11131	0.67	11323	0.58	13213	0.5	23223	0.41	21333	0.31	33112	0.18	33321	0.03
11112	0.91	22221	0.77	13211	0.67	12313	0.58	22323	0.49	12332	0.4	23323	0.3	23332	0.18	31133	0.02
11121	0.9	21311	0.77	21322	0.66	21132	0.58	13123	0.49	12233	0.4	23232	0.29	33121	0.18	33213	0.02
12111	0.9	22122	0.76	22312	0.66	22131	0.58	21331	0.48	23131	0.39	12333	0.28	23233	0.18	33123	0.01
21211	0.88	21113	0.75	22321	0.66	23212	0.58	31111	0.48	13313	0.39	32222	0.28	31313	0.16	31332	-0.02
21112	0.87	12222	0.75	13112	0.66	23221	0.58	22232	0.48	31212	0.39	31312	0.27	32322	0.16	32331	-0.02
21121	0.87	11312	0.75	21223	0.66	11232	0.57	23312	0.47	13231	0.38	31321	0.27	32223	0.16	31233	-0.02
22111	0.87	11321	0.75	13121	0.66	12231	0.57	23321	0.47	31221	0.38	32311	0.27	31231	0.15	33322	-0.03
11212	0.86	12311	0.75	22213	0.66	23122	0.57	23213	0.47	31122	0.38	31213	0.27	31132	0.14	33223	-0.03
11221	0.86	11213	0.75	22123	0.64	13311	0.56	21133	0.46	32211	0.38	13331	0.27	33212	0.14	32133	-0.04
12211	0.86	11123	0.73	12322	0.64	12132	0.56	11332	0.46	22332	0.37	31123	0.26	33221	0.14	33131	-0.06
11122	0.85	12113	0.73	23211	0.64	13222	0.56	12331	0.45	13132	0.37	32113	0.26	32131	0.13	32332	-0.07
12112	0.85	22222	0.72	11313	0.63	21323	0.54	11233	0.45	32112	0.37	22333	0.25	33122	0.13	32233	-0.08
12121	0.85	21312	0.72	21131	0.63	22313	0.54	23123	0.45	32121	0.37	13133	0.25	31323	0.1	33313	-0.09
21212	0.83	21321	0.71	23112	0.63	13113	0.54	13322	0.45	22233	0.36	33111	0.24	31232	0.1	33231	-0.1
21221	0.83	22311	0.71	12223	0.63	21232	0.54	12133	0.44	23313	0.35	23331	0.23	32313	0.1	33132	-0.11
22211	0.83	21213	0.71	11231	0.62	22231	0.53	13223	0.44	23231	0.35	31322	0.22	13333	0.1	31333	-0.13
21122	0.82	13111	0.71	23121	0.62	23222	0.53	31211	0.44	11333	0.34	32312	0.22	32231	0.09	33323	-0.14
22112	0.82	21123	0.7	13212	0.62	23311	0.52	21332	0.43	31311	0.33	23133	0.22	33222	0.09	33232	-0.15
22121	0.81	22113	0.7	11132	0.61	12323	0.52	31112	0.43	23132	0.33	32321	0.22	32132	0.08	32333	-0.19
11222	0.81	11322	0.7	12131	0.61	22132	0.52	31121	0.43	13323	0.33	13332	0.21	33311	0.08	33331	-0.21
12212	0.81	12312	0.69	22322	0.61	12232	0.52	32111	0.43	13232	0.33	31223	0.21	33113	0.07	33133	-0.22
12221	0.8	12321	0.69	13221	0.61	11331	0.51	22331	0.42	31222	0.33	32213	0.21	23333	0.06	33332	-0.26
11311	0.8	11223	0.69	21313	0.6	23113	0.51	21233	0.42	32212	0.33	13233	0.21	31331	0.04	33233	-0.27
12122	0.79	12213	0.69	13122	0.6	11133	0.5	13131	0.42	32221	0.33	32123	0.2	32323	0.04	33333	-0.38

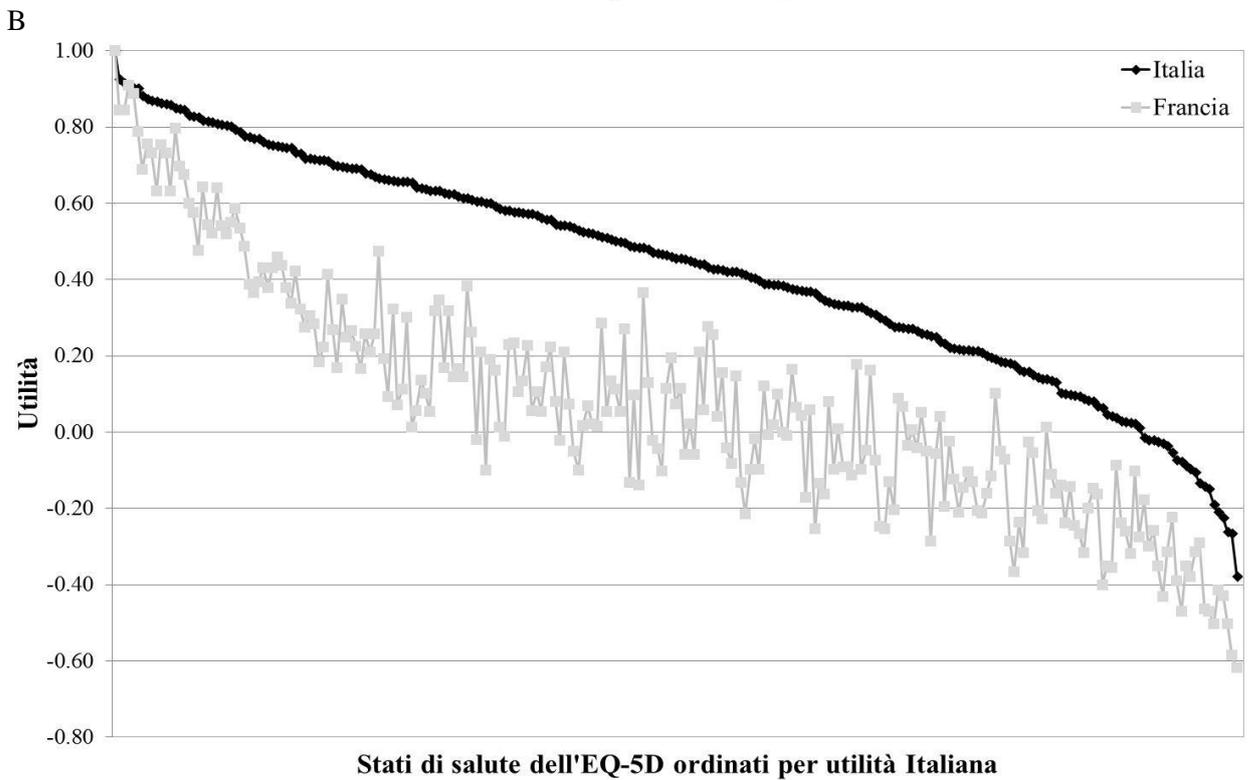
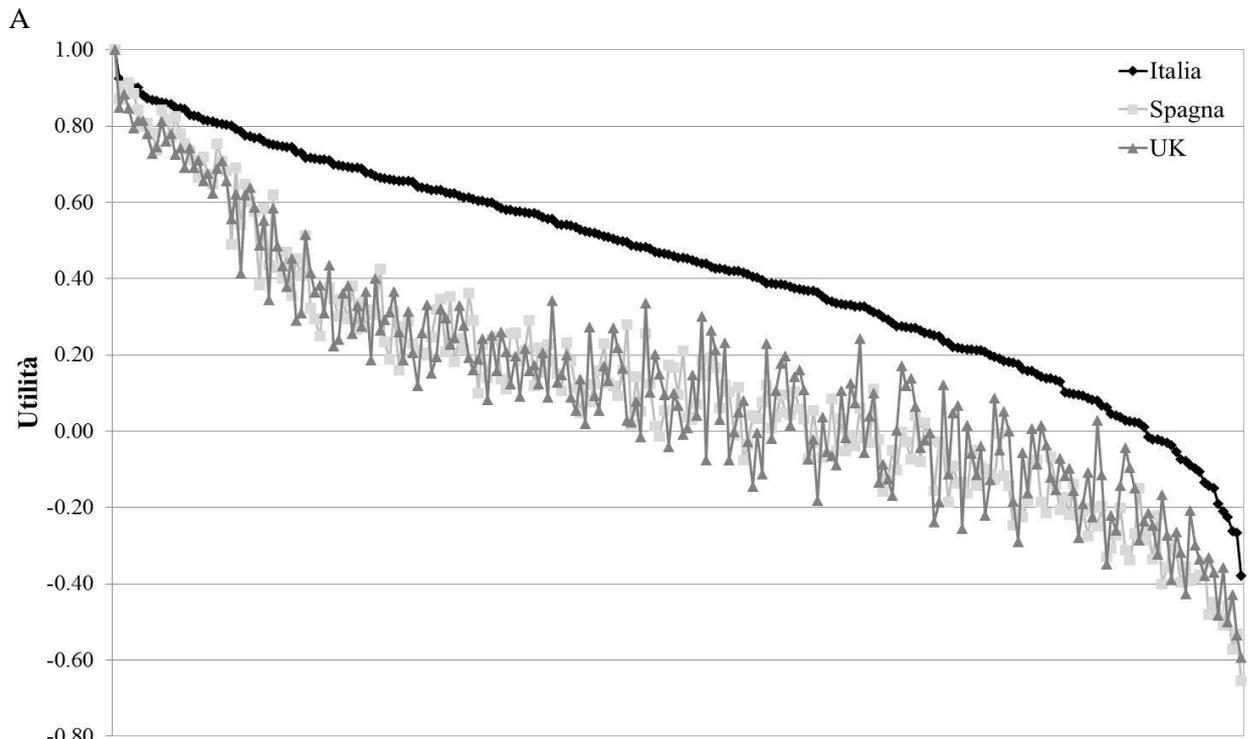
#### **4.6. Confronto con studi condotti in altri Paesi**

L'insieme dei valori ottenuti dallo studio Italiano ha mostrato delle differenze rispetto a quelli ottenuti in altri Paesi: Spagna [Badia X, 2001], UK [Badia X, 2001], Francia [Chevalier J, 2011], Germania [Greiner W, 2005], Polonia [Golicki D, 2010], Stati Uniti (US) [Shaw JW, 2005] e Giappone [Tsuchiya A, 2002].

Rispetto ai valori ottenuti nello studio Spagnolo e in quello UK, i valori Italiani erano sistematicamente più alti (Figura 4.2-A). Questa differenza era leggermente meno marcata negli stati con valori agli estremi. Il valore medio assoluto della differenza tra i valori di utilità Italiani e quelli UK era di 0.296 con una differenza massima assoluta di 0.551. Simili valori si riscontravano confrontando i valori Italiani con quelli Spagnoli, dove la differenza assoluta media era di 0.301 e la differenza massima era di 0.506. I valori UK e Spagnoli risalivano però a dati raccolti tra la prima e la seconda metà degli anni 90 e quindi di un periodo ben diverso da quello attuale nel quale sono stati ricavati i valori Italiani.

Un altro confronto è stato fatto con i valori Francesi, che diversamente da quelli precedenti erano stati stimati attraverso uno studio condotto pochi anni fa. Nonostante una differenza minore tra i due periodi in cui gli studi sono stati condotti, i valori Francesi erano sistematicamente più bassi rispetto agli Italiani (Figura 4.2-B). Questi valori erano più vicini a quelli Spagnoli e UK e presentavano una differenza media assoluta coi valori di utilità Italiani uguale a 0.354 e una differenza massima assoluta di 0.700.

**Figura 4.2.** Confronto dell'insieme di valori stimati per i 243 stati di salute dell'EQ-5D in Italia con quelli stimati in Spagna e UK (A), Francia (B).

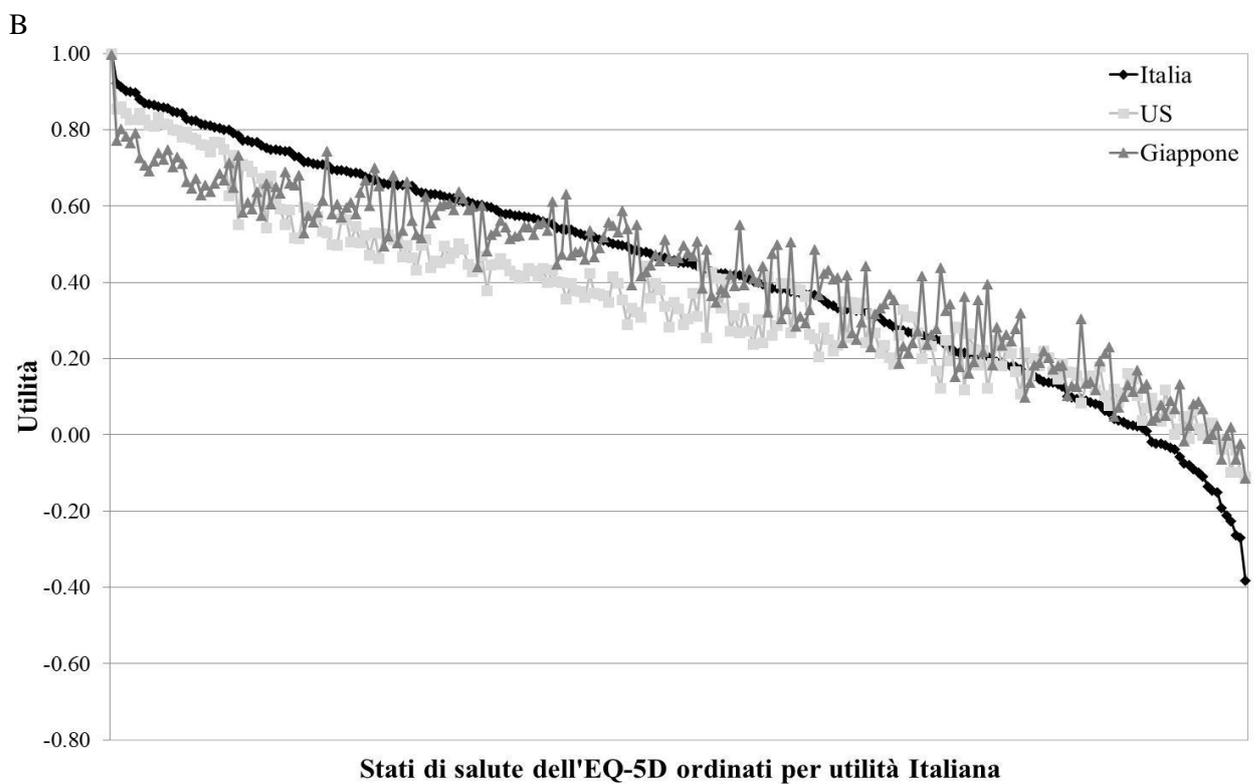
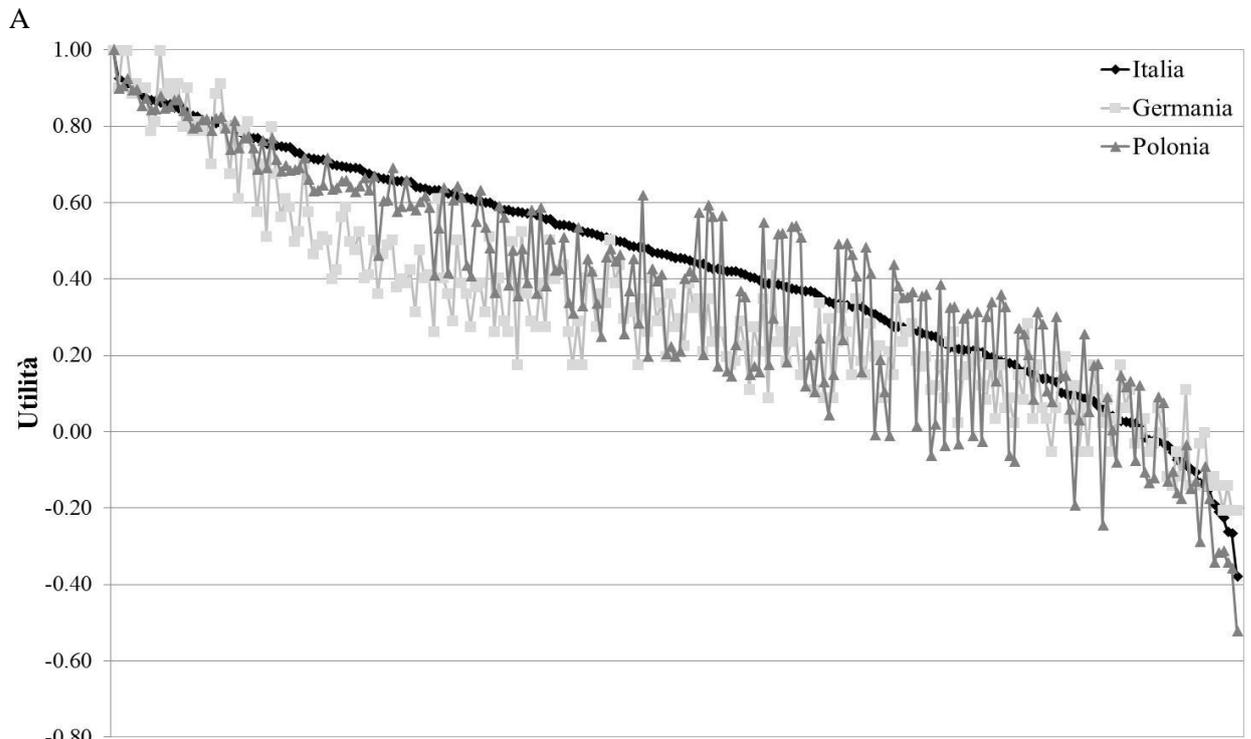


Diversamente da quanto appena visto, i risultati Italiani mostravano una somiglianza maggiore con quelli stimati in altri paesi Europei (Germania e Polonia) e in altri continenti (America del Nord e Asia).

Rispetto ai valori ottenuti in altri paesi europei, le utilità ricavate dallo studio Tedesco e da quello Polacco erano, rispetto a quelle Italiane, mediamente più elevate per gli stati con un alto valore di utilità mentre, mano a mano che si scendeva verso utilità più basse, i valori Polacchi e Tedeschi si avvicinavano a quelli Italiani risultando più elevati per alcuni stati (Figura 4.3-A). Il valore medio assoluto della differenza tra i valori di utilità Italiani e quelli Tedeschi era di 0.132 con una differenza massima assoluta di 0.401. Simili valori ma più bassi si riscontravano confrontando i valori Italiani con quelli Polacchi, dove la differenza assoluta media era di 0.106 e la differenza massima era di 0.320. I valori Tedeschi e Polacchi sono stati stimati su dati raccolti attorno al 2005 e al 2010 rispettivamente, periodi più vicini a quello Italiano rispetto ai dati Spagnoli e UK.

Un altro confronto è stato fatto con valori ottenuti con studi condotti in altri continenti e più precisamente negli Stati Uniti e in Giappone (Figura 4.3-B). Questi studi riportavano valori e andamenti più vicini a quelli Italiani rispetto a quelli confrontati in precedenza. I valori Americani e Giapponesi presentavano un'utilità inferiore rispetto a quella Italiana per gli stati con valori più alti. Questa differenza era invertiva negli stati con utilità più bassa, dove si evidenziava che i valori Americani e Giapponesi erano più alti. Il valore medio assoluto della differenza tra i valori di utilità Italiani e quelli Americani era di 0.103 con una differenza massima assoluta di 0.271. Simili valori ma più bassi si riscontravano confrontando i valori Italiani con quelli Giapponesi, dove la differenza assoluta media era di 0.083 e la differenza massima era di 0.270. I valori Giapponesi erano stimati su dati raccolti attorno al 2002 mentre quelli Americani su dati raccolti attorno al 2005.

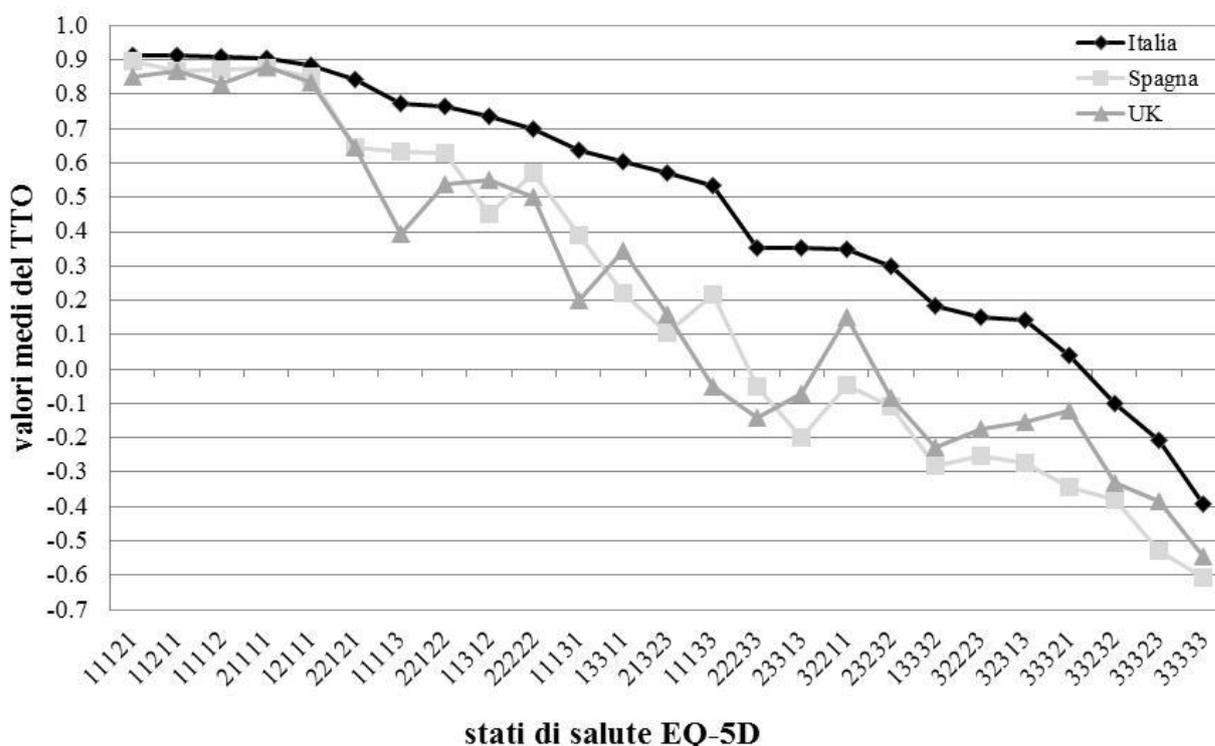
**Figura 4.3.** Confronto dell'insieme di valori stimati per i 243 stati di salute dell'EQ-5D in Italia con quelli stimati in Germania e Polonia (A), e US e Giappone (B).



Siccome le utilità stimate dai modelli possono risentire della metodica di regressione utilizzata e dei metodi usati per la stima dei parametri di bontà, è stato fatto un confronto con i soli valori osservati attraverso l'esercizio del TTO (Figura 4.4). Il confronto svolto con gli studi Spagnolo e UK, utilizzati sino a oggi per la stima delle utilità in Italia, ha confermato una chiara differenza tra le preferenze espresse dalla popolazione Spagnola e da quella UK rispetto a quella Italiana.

I valori Italiani erano sempre i più alti, con una differenza media assoluta di 0.256 e 0.268 rispetto ai valori UK e Spagnoli. In media, nello studio Italiano, il 12% degli stati era stato valutato peggiore della morte mentre in Spagna e UK la percentuale era del 44%.

**Figura 4.4.** Valori medi osservati col TTO per i 24 stati + lo stato 33333: confronto tra i dati Italiani e quelli Spagnoli e UK.



## **Bibliografia**

Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001 Jan-Feb;21(1):7-16

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]

Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.

Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005 Jun;6(2):124-30.

Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005 Mar;43(3):203-20.

Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ*. 2002 Jun;11(4):341-53.

## 5. DISCUSSIONE

Per quanto sappiamo, questo è il primo studio che stima le utilità associate agli stati di salute descritti dall'EQ-5D, specifiche per la popolazione Italiana. Questo studio fornisce l'algoritmo da applicare per stimare i QALYs nelle valutazioni economico-sanitarie, attraverso l'utilizzo dei dati di HRQoL ottenuti con il questionario EQ-5D da soggetti appartenenti alla popolazione Italiana.

Per eseguire questo studio, abbiamo seguito il protocollo MVH rivisto [Kind P, 2009] e lo abbiamo applicato a un campione che era rappresentativo della popolazione generale adulta Italiana per età (tra i 18 e i 75 anni), sesso e distribuzione geografica. Le seguenti modifiche, che erano presenti nel protocollo rivisto e non nell'originale [Dolan P, 1996; Dolan P, 1997], sono state incluse nel nostro studio: 1) abbiamo presentato a ciascun intervistato una selezione di stati di salute basata su gruppi fissi (Tabella 3.2 – Capitolo Metodi) invece di scegliere casualmente ogni volta tra i 24 stati utilizzati nello studio, in modo da garantire una distribuzione bilanciata di tutti gli stati su tutto il campione, 2) lo stato "Incosciente", che era originariamente usato in aggiunta agli stati dell'EQ-5D, è stato rimosso dalla valutazione, 3) la parola "Morte immediata", che poteva indurre l'intervistato a un'errata comprensione di quanto si voleva che immaginasse, è stata sostituita dalla parola "Morte", 4) l'esercizio di riscaldamento di rating è stato modificato rimuovendo il frazionamento dell'esercizio e 5) le carte valutate durante l'esercizio di rating sono state consegnate all'intervistato in ordine casuale dopo che questo aveva completato il precedente esercizio di ranking.

Un modello di regressione a effetti random è stato utilizzato al fine di considerare le relazioni esistenti tra i valori attribuiti da ogni soggetto ai differenti stati di salute valutati. Abbiamo testato diversi modelli di regressione che includevano gli effetti principali e le interazioni tra essi, al fine di identificare quello che fornisse stime con consistenza logica e

con un buon livello di efficienza statistica. Il miglior modello identificato includeva, assieme alle 10 variabili dummy per descrivere ciascun livello dei domini dell'EQ-5D, una variabile ordinale D1 che considerava le interazioni tra i differenti domini. Tutti i coefficienti di regressione erano statisticamente significativi e fornivano una stima delle utilità simile a quella osservata, indicando una buona robustezza del modello. Tale robustezza è stata confermata da una buona correlazione tra i valori predetti e quelli osservati ( $R^2=0.389$ ) e da un MAE=0.030, con solo 2 stati di salute che riportavano un errore assoluto maggiore di 0.05.

Le nostre stime sono state sistematicamente più elevate di quelle trovate negli studi UK e Spagnoli, usati sin ora per stimare i QALYs in Italia. Inoltre, le nostre stime sono state anche maggiori di quelle ottenute nella valutazione Francese condotta pochi anni fa, che si basava sullo stesso sistema di raccolta dati, sugli stessi stati di salute valutati e sullo stesso numero di stati valutati da ogni soggetto. Al contrario, i valori ottenuti con lo studio Italiano sono stati in media più simili a quelli ottenuti in altri paesi europei (Germania e Polonia) e in US e Giappone.

Generalmente, le differenze tra i valori di utilità trovati nei diversi paesi sono state attribuite a differenze culturali. I nostri risultati confermano che le utilità associate agli stati dell'EQ-5D differiscono tra i diversi paesi e mostrano come sia necessario l'utilizzo delle utilità italiane per la stima dei QALYs nelle valutazioni economiche riguardanti il nostro paese.

Alcuni limiti possono essere attribuiti a questo lavoro. Per prima cosa, il campione dello studio era rappresentativo per sesso, età e distribuzione geografica ma non per altre caratteristiche come ad esempio educazione, attività lavorativa e credenza religiosa. In secondo luogo, gli stati di salute valutati direttamente sono stati solo 25 dei 42 stati utilizzati nel protocollo MVH [Dolan P, 1996; Dolan P, 1997]. Tuttavia, questa scelta è supportata dai risultati di altri studi che mostravano un'equivalenza tra l'utilizzo di solo 17 stati invece di

tutti e i 42 del protocollo MVH. [Macran S and Kind P, 2000; Tsuchiya A, 2002; Lamers LM, 2006]

Inoltre, in questo studio sono stati arruolati un minor numero di soggetti rispetto a quelli coinvolti in UK, Spagna e US, mentre un numero simile è stato arruolato rispetto agli studi in Francia e Giappone. [Dolan P, 1997; Badia X, 2001; Shaw JW, 2005; Chevalier J, 2011; Tsuchiya A, 2002] Invece, un numero minore di soggetti è stato arruolato negli studi in Germania, Olanda e Polonia. [Greiner W, 2005; Lamers LM, 2006; Golicki D, 2010]. Tuttavia, la dimensione del campione assieme al numero di stati di salute valutati è stata scelta in linea con quanto trovato e suggerito in precedenti ricerche. [Lamers LM, 2006, Golicki D, 2010; Chevalier J, 2011]

Un'altra debolezza potrebbe essere attribuita al numero di stati di salute valutati in ciascun'intervista. Nel nostro studio, ogni intervistato, valutava un sottogruppo di 17 stati dei 25 inclusi. Uno studio pilota condotto in Germania e un altro svolto in UK, hanno mostrato che con la metodica del TTO una persona può valutare al massimo 15 e 13 stati rispettivamente. [Dolan P, 1996; Greiner W, 2005] Diversamente, altri studi hanno fatto valutare a uno stesso soggetto un numero di stati di salute compresi tra 16 e 23 [Chevalier J, 2011; Tsuchiya A, 2002; Lamers LM, 2006; Wittrup-Jensen KU, 2009; Golicki D, 2010] mostrando la capacità di un singolo soggetto di valutare un numero maggiore a 15 stati durante l'intervista. Inoltre, solo il 18,7% dei partecipanti al nostro studio ha riportato che l'esercizio del TTO era troppo lungo o troppo difficile e solo il 6,2% che l'esercizio era molto difficile (Tabella 12). Questo suggerisce che il numero di stati fatti valutare a ogni intervistato può essere considerato non eccessivo.

A riguardo del sistema CAPI, utilizzato per raccogliere i dati, non è conosciuto se tale sistema possa aver generato risposte diverse rispetto a quelle che si sarebbero raccolte con l'approccio standard usato nel protocollo MVH e basato su un'intervista con carta e penna.

Comunque, non ci si aspetta nessuno svantaggio dall'utilizzo del CAPI ma al contrario, questo sistema potrebbe aver aiutato ad aumentare la qualità della raccolta dati, come riportato in altri studi che utilizzavano un'intervista computer-assistita. [Lamers LM, 2006; Wittrup-Jensen KU, 2009; Chevalier J, 2011]

Infine, l'MAE e l'R2 sono stati calcolati con un approccio basato sulla metodica del bootstrap invece che sull'approccio utilizzato nel protocollo MVH e in altre nazioni (UK, Spagna e US) che consisteva nel dividere il campione in due sotto campioni (uno per la stima del modello e l'altro per la sua validazione). Tuttavia, altri ricercatori hanno evidenziato come l'approccio col bootstrap sia una metodica efficiente quando la dimensione del campione non è sufficientemente grande per essere diviso in due sotto campioni. [Lamers LM, 2006; Chevalier J, 2011].

Attualmente restano aperte ampie discussioni su alcuni punti critici riguardanti le metodiche per la stima delle utilità. Le principali riguardano: 1) la valutazione degli stati peggiori della morte e la loro trasformazione per la stima delle utilità associate [Tilling C, 2009; Chevalier J, 2011; Bansback NJ, 2012], 2) la scelta dell'inclusione e l'esclusione dei soggetti in base all'inconsistenza mostrata nelle risposte del TTO [Devlin NJ, 2003; Bansback NJ, 2012], 3) la variazione delle preferenze di una popolazione in relazione al passare del tempo, vale a dire dopo quanto tempo e in che modo le utilità stimate non rispecchiano più le preferenze della popolazione che muta anch'essa col tempo, e 4) la valutazione di metodiche più efficaci (es. l'esperimento a scelte discrete) rispetto a quella classica del TTO [Bansback NJ, 2011]. Futuri studi e ricerche sono necessari al fine di migliorare e valutare tali aspetti.

In conclusione, lo studio ha prodotto il primo set di utilità per gli stati di salute descritti dell'EQ-5D basandosi sulle preferenze della popolazione generale Italiana e utilizzando la metodica del TTO. Questo risultato offre la possibilità di eseguire analisi di costo-utilità nel

nostro paese senza incorrere nel rischio di attribuire, agli stati di salute degli italiani, valori di utilità che non rispecchiano le preferenze della popolazione generale. In questo modo si potrà fornire ai decisori e amministratori sanitari, delle stime dei QALYs e delle valutazioni economico-sanitarie più attendibili e più informative per aiutarli nella scelta su come allocare le limitate risorse disponibili.

## **Bibliografia**

Badia X, Roset M, Herdman M, Kind P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med Decis Making*. 2001 Jan-Feb;21(1):7-16.

Bansback N, Brazier J, Tsuchiya A, Anis A. Using a discrete choice experiment to estimate health state utility values. *J Health Econ*. 2012 Jan;31(1):306-18. Epub 2011 Dec 6.

Bansback N, Tsuchiya A, Brazier J, Anis A (2012) Canadian Valuation of EQ-5D Health States: Preliminary Value Set and Considerations for Future Valuation Studies. *PLoS ONE* 7(2): e31115. doi:10.1371/journal.pone.0031115

Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ*. 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]

Devlin NJ, Hansen P, Kind P, et al. Logical inconsistencies in survey respondents' health state valuations—a methodological challenge for estimating social tariffs. *Health Econ*. 7, 529–544 (2003).

Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: results from a general population study. *Health Econ* 1996; 5:141-154.

Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997 Nov;35(11):1095-108.

Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. *Value Health*. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.

Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ*. 2005 Jun;6(2):124-30.

Kind P (Personal communication). A revised protocol for the valuation of health states defined by the EQ-5D-3L classification system – Learning the lessons from the MVH study. 26<sup>th</sup> Plenary Meeting of the EuroQoL Group, Paris, 2009.

Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF, Krabbe PF, Busschbach JJ. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health Econ*. 2006 Oct;15(10):1121-32.

Macran S, Kind P. Valuing EQ-5D health states using a modified MVH protocol: preliminary results. In: Badia X, herdman M, Roset M. (eds.) *Proceedings of the 16<sup>th</sup> Plenary Meeting of the EuroQol Group*, pp. 205-240. Institut de Salut Publica de Catalunya (2000)

Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Med Care*. 2005 Mar;43(3):203-20.

Tilling C, Devlin N, Tsuchiya A, Buckingham K. Protocols for time tradeoff valuations of health states worse than dead: a literature review. *Med Decis Making*. 2010 Sep-Oct;30(5):610-9.

Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ*. 2002 Jun;11(4):341-53.

Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health*. 2009 Jul;37(5):459-66.

## ALLEGATO A: questionario EQ-5D

Indicare quale delle seguenti affermazioni descrive meglio il suo stato di salute oggi, segnando con una crocetta (così) una sola casella di ciascun gruppo.

### Capacità di movimento

- Non ho difficoltà a camminare
- Ho qualche difficoltà a camminare
- sono costretto/a a letto

### Cura della persona

- Non ho difficoltà nel prendermi cura di me stesso
- Ho qualche difficoltà nel lavarmi o vestirmi
- Non sono in grado di lavarmi o vestirmi

### Attività Abituale (per es. lavoro, studio, lavori domestici, attività familiari o di svago)

- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Ho qualche difficoltà nello svolgimento delle attività abituali
- Non sono in grado di svolgere le mie attività abituali

### Dolore o Fastidio

- Non provo alcun dolore o fastidio
- Provo dolore o fastidio moderati
- Provo estremo dolore o fastidio

### Ansia o Depressione

- Non sono ansioso o depresso
- Sono moderatamente ansioso o depresso
- Sono estremamente ansioso o depresso

Per aiutarla ad esprimere il suo stato di salute attuale, abbiamo disegnato una scala graduata (simile ad un termometro) sulla quale il migliore stato di salute immaginabile è contrassegnato dal numero 100 ed il peggiore dallo 0.

Vorremmo che indicasse su questa scala quale è, secondo lei, il livello del suo stato di salute oggi, tracciando una linea dal riquadro sottostante fino al punto che corrisponde al suo stato attuale di salute.

**Il suo stato  
di salute  
oggi**

Migliore stato  
di salute  
immaginabile



Peggior stato  
di salute  
immaginabile

**ALLEGATO B:** set di carte utilizzate per il TTO

<p style="text-align: right;"><b>A</b></p> <p><b>▲ Ho qualche difficoltà nel camminare.</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>E</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><b>■ Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</p> <p><b>■ Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>
<p style="text-align: right;"><b>B</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><b>▲ Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>F</b></p> <p><b>■ Sono costretto/a a letto.</b></p> <p><b>▲ Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</p> <p><b>▲ Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>

<p style="text-align: right;"><b>C</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>G</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</p>
<p style="text-align: right;"><b>D</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>H</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</p>

<p style="text-align: right;"><b>I</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>M</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</p> <p>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</p>
<p style="text-align: right;"><b>J</b></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</p> <p>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</p> <p>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</p>	<p style="text-align: right;"><b>N</b></p> <p>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></p> <p>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</p> <p>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</p> <p>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</p> <p>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</p>

<p style="text-align: right;">K</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;">O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>
<p style="text-align: right;">L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</li> <li>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;">P</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>

<p style="text-align: right;"><b>Q</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>U</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</li> </ul>
<p style="text-align: right;"><b>R</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>V</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</li> <li>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>

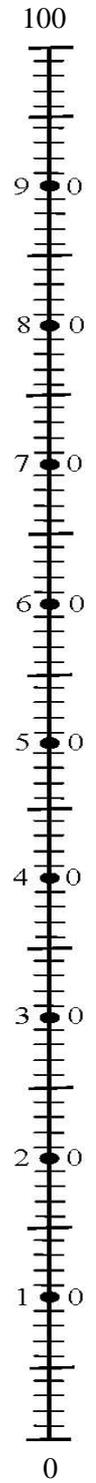
<p style="text-align: right;"><b>S</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>▲ Provo dolore o fastidio <b>moderati</b>.</li> <li>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>W</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>
<p style="text-align: right;"><b>T</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel camminare.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nel lavarmi o vestirmi.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>X</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>▲ <b>Ho qualche difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</li> <li>▲ <b>Sono moderatamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>

<p style="text-align: right;"><b>Y</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Sono costretto/a a letto.</b></li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di lavarmi o vestirmi.</li> <li>■ <b>Non sono in grado</b> di svolgere le mie attività abituali.</li> <li>■ Provo <b>estremo</b> dolore o fastidio.</li> <li>■ <b>Sono estremamente</b> ansioso o depresso.</li> </ul>	<p style="text-align: right;"><b>Z</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel camminare.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nel prendermi cura di me stesso.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non ho difficoltà</b> nello svolgimento delle attività abituali.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non provo alcun</b> dolore o fastidio.</li> <li><input type="checkbox"/> <b>Non sono</b> ansioso o depresso.</li> </ul>
<p style="text-align: right;"><b>MO</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Morte</b></p>	

**ALLEGATO C: VAS utilizzata per l'esercizio di rating**

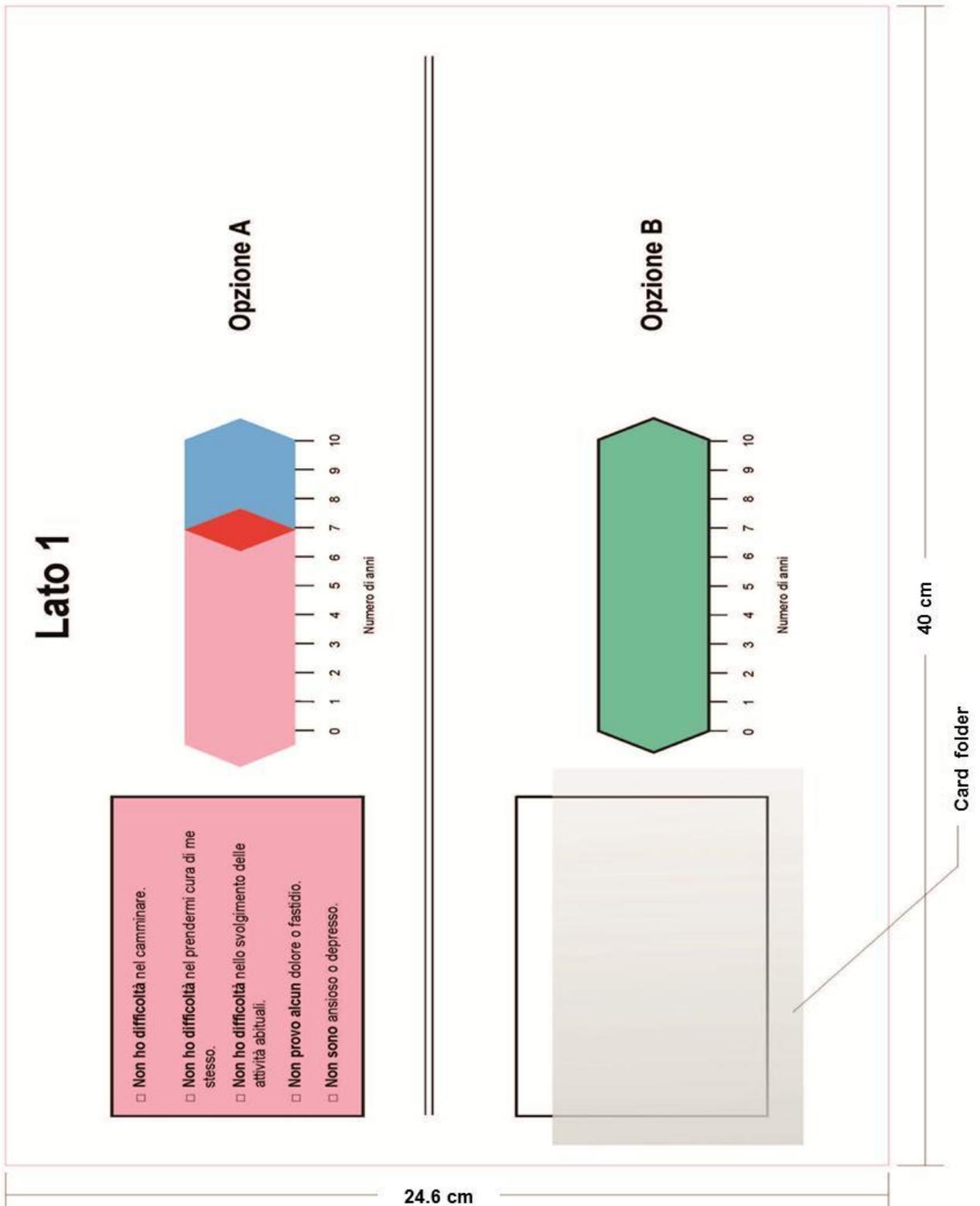
**SCALA GRADUATA**

**Migliore stato di salute immaginabile**



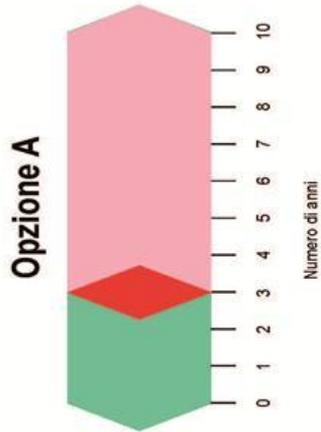
**Peggior stato di salute immaginabile**

**ALLEGATO D:** tavoletta TTO a due lati. Un lato per gli stati migliori della morte (Lato 1) e un lato per quelli peggiori della morte (Lato 2).



## Lato 2

- Non ho difficoltà nel camminare.
- Non ho difficoltà nel prendermi cura di me stesso.
- Non ho difficoltà nello svolgimento delle attività abituali.
- Non provo alcun dolore o fastidio.
- Non sono ansioso o depresso.



## Opzione B



24.6 cm

40 cm