

La valutazione economica del trattamento farmacologico con antipsicotici nella schizofrenia: una revisione sistematica della letteratura



R. Ravasio*

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronic, severe, and disabling brain disease. Approximately 1 percent of the population develops schizophrenia during their lifetime. Available treatments can relieve many symptoms, but most people with schizophrenia continue to suffer some symptoms throughout their lives; it has been estimated that no more than one in five individuals recovers completely.

The introduction of second-generation antipsychotics, also defined as atypicals, has increased the therapeutic options available for individuals with schizophrenia. Potential benefits of these agents include a more favourable profile in terms of positive and negative symptoms, less adverse effects and better cognitive functioning than first-generation antipsychotics.

It is uncertain whether atypical antipsychotic agents, as prescribed in ordinary practice, are a cost-effective alternative to conventional agents.

This study examined the financial and clinical implications of using atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia, considering both related costs and consequences. To elaborate the paper, we reviewed 8 economical studies regarding the comparison between atypical and typical antipsychotics, published in the years 1998-2004.

In 5 studies atypical antipsychotics were cost-saving compared to typical, in 2 studies they were cost-neutral and in one study they resulted cost-effective. Consequently typical antipsychotics were cost-saving just in one study.

Keywords: typical/atypical antipsychotic, schizophrenia, cost
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (1): 25-36

INTRODUZIONE

La schizofrenia colpisce circa l'1% della popolazione generale, con un tasso di prevalenza dello 0,5-1% e con un'incidenza annua dello 0,1‰ [1]. Il tasso di mortalità ad essa associato risulta essere doppio rispetto a quello della popolazione generale [2]. I pazienti schizofrenici sono caratterizzati inoltre da maggiori rischi di comorbidità [3], di esclusione sociale [4] e da un alto rischio di suicidio (10-25%) [5]. Questo spiega come, a prescindere dallo stato di salute direttamente correlato alla patologia, le condizioni generali di salute di un paziente schizofrenico siano caratterizzate da una aspettativa di vita mediamente inferiore del 20% rispetto a quella della popolazione generale [6].

Diversamente da altre malattie che possono essere trattate e guarite, questa è una malattia cronica che accompagna il paziente per tutta la vita. Di solito la schizofrenia vie-

ne individuata e diagnosticata durante la prima fase dell'età adulta ed evolve in un quadro clinico di cronicità [7,8]. Questa patologia psichiatrica è caratterizzata dalla presenza di sintomi psicotici, comportamento catatonico, riduzione dei contatti sociali e appiattimento affettivo. I pazienti schizofrenici presentano severi problemi di disabilità che provocano gravi ripercussioni nella sfera sociale, professionale e familiare [9-11], contraddistinti da frequenti episodi psicotici che a volte possono essere accompagnati da deliri e allucinazioni, aggressività, violenze su persone o cose e tentativi di suicidio.

La schizofrenia è spesso associata a ripetuti e frequenti ricoveri in reparti ospedalieri (SPDC¹) o in centri residenziali di varia intensità assistenziale (CRT, CP, CD²). Questo suo aspetto fa sì che gli investimenti per l'assistenza e cura del malato (da iscriversi proprio ai ricoveri, diretta conseguenza delle periodiche

* PharmES studi di valutazione economica, Milano

¹ Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura
² Centro Residenziale di Terapie psichiatriche (CRT), Comunità Protetta (CP) e Centro Diurno (CD)

ricadute in acuzie) incidano con una quota rilevante sulla spesa sanitaria. Infatti la schizofrenia genera mediamente dei costi di trattamento pari a circa il 2,5% della spesa sanitaria complessiva [1]. In Inghilterra, ad esempio, nel 1996 è stato stimato un costo annuo complessivo di 2,6 miliardi di sterline pari al 2,7% della spesa sanitaria [12]. In Germania, nel 1994, il costo delle risorse assorbite dalla schizofrenia ammontava a più del 2% della spesa sanitaria [13].

A partire dai primi anni '90, con l'introduzione degli antipsicotici "atipici", è stata immessa sul mercato una nuova classe di farmaci che ha rappresentato una nuova scelta terapeutica nella cura della schizofrenia. Questi farmaci hanno registrato significativi progressi rispetto alla terapia convenzionale costituita dagli antipsicotici tipici (es. aloperidolo).

Il primo atipico commercializzato è stato clozapina (1989), in seguito sono stati introdotti risperidone (1993), olanzapina (1996) e quetiapina (1998). Ci si riferisce a questo gruppo di farmaci con il termine "atipici" in funzione della loro capacità di ridurre il numero di sintomi extrapiramidali, rispetto ai tipici. Gli atipici hanno inoltre evidenziato maggiori vantaggi nel trattare la sintomatologia positiva, negativa, cognitiva ed affettiva, in particolare in quei pazienti per cui si è registrato il fallimento dei tipici. [14-16]. Queste caratteristiche hanno permesso di aumentare la compliance del trattamento e di diminuire il numero di ricadute e di successive ospedalizzazioni [1,17-25]. Peraltro non tutti sono concordi nel considerare gli atipici come la terapia di prima scelta nel trattare i soggetti affetti da schizofrenia [26].

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare se sotto l'aspetto economico gli antipsicotici atipici (o antipsicotici di nuova generazione) rappresentano una alternativa migliore rispetto agli antipsicotici tipici (o antipsicotici tradizionali) nel trattamento della schizofrenia, considerando sia i costi sia i risultati ad essi associati.

Al fine di condurre tale confronto sono stati esaminati gli studi di valutazione economica pubblicati, aventi per oggetto il confronto fra antipsicotici atipici e antipsicotici tipici nel trattamento della schizofrenia.

METODI

Questa rassegna degli studi di valutazione economica è basata sui risultati di una ricerca della letteratura effettuata tramite le banche dati EMBASE e MEDLINE. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave "cost", "economic", "schizophrenia" e "typical/atypical antipsychotic", combinate con i seguenti limiti: anno di pubblicazione compreso tra il 1998 e il 2004, "only items with abstract", "English" e "human".

In questa revisione della letteratura sono stati inclusi solo gli articoli che: 1) hanno considerato pazienti con diagnosi di schizofrenia, 2) hanno confrontato il trattamento con atipici vs tipici sia in termini di costo che di efficacia, e 3) sono stati pubblicati su riviste *peer-reviewed*. Abstract, lettere e altri tipi di docu-

Fonte	Anno	Campione	Durata	Farmaci di studio	Misure di efficacia	Costi	Tipo di analisi dei costi	Prospettiva
Hamilton et al.*	1999	817	6 sett	Aloperidolo e olanzapina	BPRS e QLS	Diretti sanitari	non specificata	Pagante
Hamilton et al.**	1999	344	46 sett	Aloperidolo e olanzapina	BPRS e QLS	Diretti sanitari	non specificata	Pagante
Rosenheck et al.	2003	309	12 mesi	Aloperidolo e olanzapina	PANSS, BPRS	Diretti + indiretti	non specificata	Società
Percudani et al.	2003	183	24 mesi	Antipsicotici tipici vs atipici	BPRS, GAF, HoNOS e DAS	Diretti sanitari	non specificata	DSM
Mapelli et al.	2004	365	12 mesi	Aloperidolo, clozapina, olanzapina e risperidone	HoNOS	Diretti sanitari	costo-efficacia	SSN

*Fase acuta **Fase di mantenimento

Tabella I
Studi empirici

	Olanzapina (n = 543) us\$	Aloperidolo (n = 260) us\$	differenza us\$	p
Fase acuta				
Ricoveri	5.125	5.795	- 670	0,038
Cure ambulatoriali	663	692	- 29	0,001
Costo farmaci antipsicotici	326	15	311	< 0,001
Costo Totale	6.114	6.502	- 388	0,033
Fase mantenimento				
Ricoveri	8.322	10.662	- 2340	0,044
Cure ambulatoriali	3.810	5.473	- 1663	0,038
Costo farmaci antipsicotici	3.461	95	3366	< 0,001
Costo Totale	15.593	16.230	- 637	0,128

Tabella II
Costo medio totale di trattamento: fase acuta e fase di mantenimento [27]

menti che riportavano discussioni e opinioni non sono stati considerati.

RISULTATI

Otto articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati considerati in questa revisione. Di questi, quattro sono studi empirici [27-30] e quattro sono studi di simulazione [31-34].

Studi empirici

I quattro studi empirici vengono elencati in tabella I e di seguito sono descritti secondo l'ordine cronologico di pubblicazione.

Lo scopo dello studio di Hamilton et al. (1999) [27] è stato quello di confrontare gli esiti e i costi di aloperidolo rispetto olanzapina nel trattamento della schizofrenia. Sono stati utilizzati i dati di un trial clinico internazionale [35] riferiti ad un campione di 817 pazienti con diagnosi di schizofrenia afferenti a 66 Centri negli Stati Uniti. I pazienti considerati dovevano avere almeno 18 anni e una gravità misurata con la BPRS ≥ 18 (*Brief Psychiatric Rating Scale*). I pazienti così identificati sono stati randomizzati a ricevere olanzapina (5-20mg/die) o aloperidolo (5-20mg/die) durante la fase acuta dell'episodio della durata di 6 settimane. Dopo aver completato la fase acuta di trattamento, i pazienti che hanno risposto in maniera positiva hanno continuato il trattamento somministrato e sono stati osservati per un ulteriore periodo di 46 settimane, denominato fase di mantenimento.

Il principale outcome clinico utilizzato nello studio per valutare la gravità dei pazienti è stata la scala BPRS. Questa scala è stata somministrata al basale, ogni settimana durante la fase acuta e ogni 8 settimane durante la fase di mantenimento. L'efficacia del trattamento è stata definita dal protocollo come un miglioramento pari al 40%

del valore al basale. È stato valutato un secondo outcome mediante il QLS (*Quality of Life Scale*) utilizzato per misurare la qualità della vita e somministrato alle stesse cadenze della BPRS. In questo caso l'efficacia clinica del trattamento è stata definita come un miglioramento $\geq 20\%$ del valore del QLS al basale.

La valutazione economica è stata condotta dal punto di vista del pagante e sono stati considerati i costi diretti sanitari. Utilizzando appositi questionari (CRF-Case Report Form) sono stati raccolti i dati circa le ospedalizzazioni, le visite in Pronto Soccorso, i Day Hospital, le visite psichiatriche, i trattamenti farmacologici etc. Le risorse consumate da ogni paziente sono state raccolte alla fine della fase acuta e ogni 8 settimane durante la fase di mantenimento. Tali risorse sono state poi valorizzate per i rispettivi costi unitari (US\$1995). Per la determinazione dei costi unitari sono state utilizzate diverse fonti [27].

L'analisi della fase acuta si basa sui dati di tutti gli 817 pazienti, di cui 551 randomizzati a olanzapina e 266 ad aloperidolo, mentre l'analisi della fase di mantenimento riguarda 344 pazienti (responders) di cui 270 con olanzapina e 74 con aloperidolo.

Le caratteristiche demografiche e cliniche non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi sia nella fase acuta sia nella fase di mantenimento. Al termine della fase acuta la BPRS ha rilevato un maggiore miglioramento ($p=0,002$) per i pazienti con olanzapina (38,5%) rispetto a quelli trattati con aloperidolo (26,8%). Importanti miglioramenti ($p=0,094$) nella qualità della vita (QLS) sono stati rilevati in 120 pazienti (32,7%) con olanzapina e in 32 pazienti (24,8%) con aloperidolo.

I costi di trattamento della fase acuta mostrano un costo medio totale con olanzapina (US\$ 6.114) significativamente ($p=0,033$) inferiore rispetto ad aloperidolo (US\$ 6.502) con un risparmio pari a US\$ 388 (tabella II).

Tabella III.a

Costo medio totale di trattamento - prospettiva Società [28]

Costi	Olanzapina (n = 543) us\$	Aloperidolo (n = 260) us\$	differenza us\$	p
Costi diretti*	39.638	32.722	6.916	0,61
Costo farmaci antipsicotici**	2.224	394	1.830	< 0,001
Costi indiretti	3.948	5.323	- 1.375	0,39
Costo Totale	45.811	38.439	7.372	0,24

Tabella III.b

Costo medio totale di trattamento - prospettiva Centri [28]

Costi	Olanzapina (n = 543) us\$	Aloperidolo (n = 260) us\$	differenza us\$	p
Costi diretti*	39.638	32.722	6.916	0,61
Costo farmaci antipsicotici**	2.224	394	1.830	< 0,001
Costo Totale	41.863	33.116	8.747	0,04

* Esclusi i farmaci antipsicotici ** Costi di acquisto effettivamente sopportati dai Centri

Nella fase di mantenimento non sono state riscontrate differenze significative nel miglioramento clinico tra olanzapina e aloperidolo (BPRS e QLS). I costi di trattamento mostrano un costo medio totale di trattamento con olanzapina (US\$ 15.593) non significativamente ($p=0,128$) inferiore rispetto ad aloperidolo (US\$ 16.230) (tabella II).

Rosenheck et al. (2003) [28] hanno valutato l'efficacia e l'impatto dei costi di olanzapina versus aloperidolo nel trattamento della schizofrenia. Tra giugno 1998 e giugno 2000 è stato condotto un trial controllato randomizzato in doppio cieco in 17 Centri (*Departement of Veterans Affairs Medical Centers*) negli Stati Uniti. Sono stati arruolati 309 pazienti con diagnosi di schizofrenia con sintomi gravi BPRS $\geq 36\%$. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con olanzapina ($n=159$) (5-20mg/die) o un trattamento con aloperidolo ($n=150$) (5-20mg/die) e sono stati seguiti per 12 mesi.

Le principali misure di outcome adottate nello studio sono state la scala PANSS (*Positive and Negative Symptom Scale*) e la scala QLS (*Quality of Life Scale*). Per la PANSS, il cui aumento di punteggio riflette un peggioramento, è stato definito come un importante miglioramento clinico una riduzione $\geq 20\%$. La QLS, il cui aumento di punteggio indica un miglioramento, è stata utilizzata per valutare l'inserimento sociale e alcune variabili comportamentali dei pazienti. Sono state considerate altre misure secondarie di outcome quali la Scala di Barnes per *akathisia*, la scala AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) per la tardiva *dyskinesia*, la scala Simpson-Angus per i sintomi extrapiramidali (EPS) e una *checklist* per gli effetti collaterali. Inoltre per valutare la gravità dei pazienti è stata utilizzata la scala CGI (*Clinical Global Impression Scale*) e per la qualità della vita il questionario SF-

36. Le valutazioni di tutti questi outcome sono state fatte al basale, alla sesta settimana, e al terzo, sesto, nono e dodicesimo mese.

Sono stati considerati sia i costi diretti (ospedalizzazioni, farmaci, assistenza domiciliare, attività ambulatoriale, ricoveri residenziali, etc.) sia i costi indiretti (perdita di produttività, pensioni di invalidità etc.). I consumi per ogni singolo paziente sono stati valorizzati per i rispettivi costi unitari (US\$1998). Per la determinazione dei costi unitari sono state utilizzate diverse fonti [28]. La valutazione è stata condotta in base alla prospettiva della Società; è stata però condotta anche una sottoanalisi che ha considerato il punto di vista dei Centri.

Per quanto riguarda le caratteristiche al basale i due gruppi non presentano differenze significative tranne per l'item della PANSS sintomi negativi ($p=0,02$).

A 12 mesi dall'arruolamento non ci sono state differenze significative tra i due gruppi in relazione ai sintomi della schizofrenia (positivi, negativi etc.), alla qualità della vita o alla presenza di sintomi extrapiramidali. Ad olanzapina viene associata una maggior capacità ($p<0,001$) di ridurre *akathisia* e tardiva *dyskinesia*. Altri piccoli vantaggi vengono fatti registrare da olanzapina rispetto ad aloperidolo in relazione agli outcome che hanno valutato le capacità motorie. Ad olanzapina è stato però associato l'aumento di peso con maggior frequenza di aloperidolo. Dal punto di vista della società non ci sono differenze significative ($p=0,24$) tra i costi totali di trattamento con olanzapina (US\$ 45.811) o con aloperidolo (US\$ 38.439) (tabella III.a), mentre, se escludiamo i costi indiretti e consideriamo la valutazione dal punto di vista dei Centri, olanzapina (US\$ 41.863) evidenzia un costo medio di trattamento significativamente superiore ($p=0,04$) ad aloperidolo (US\$ 33.116) (tabella III.b).

L'obiettivo dello studio di Percudani et al. (2003) [29] è stato quello di valutare le implicazioni cliniche ed economiche dell'utilizzo degli antipsicotici atipici rispetto ai tipici nel contesto della comunità psichiatrica italiana. Durante un periodo di sei mesi di reclutamento (giugno-novembre 1999) il Dipartimento di Salute Mentale (DSM) di Legnano ha arruolato tutti i pazienti di primo contatto e ha scelto casualmente un campione di pazienti (20%) che avevano già avuto un contatto precedente. Questi pazienti hanno una diagnosi di schizofrenia, di malattia bipolare o di disturbi depressivi indicata tramite il codice ICD-10 rispettivamente con F2, F31 e F33. Di questi soggetti sono stati considerati al fine della valutazione solo quelli che al momento d'arruolamento stavano ricevendo un trattamento antipsicotico. Così facendo sono state definite due coorti di pazienti. La prima coorte è costituita da 73 pazienti a cui era stato somministrato un atipico (ed eventualmente anche un tipico) e la seconda da 110 pazienti a cui era stato somministrato solo un antipsicotico tipico. I pazienti sono stati assegnati ad una delle due coorti in base al trattamento ricevuto al momento dell'arruolamento. Le due coorti sono state seguite prospetticamente per i successivi 24 mesi (giugno-novembre 2001).

Al fine di valutare le condizioni dei pazienti e l'efficacia dei trattamenti sono state somministrate ad entrambi i gruppi quattro scale psichiatriche: BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), GAF (*Global Assessment of Functioning Scale*), HoNOS (*Health of Nation Outcome Scale*) e DAS (*Disability Assessment Schedule*).

Sono stati considerati i costi diretti sanitari (ospedalizzazioni, farmaci, visite, etc.). La prospettiva della valutazione è stata quella del DSM. La totalità delle prestazioni psichiatriche erogate ai pazienti è stata raccolta tramite un sistema informatizzato denominato PSICHE. Ogni prestazione così individuata è stata valorizzata tramite un costo unitario ottenuto sulla base di informazioni amministrative prodotte dal DSM di Legnano.

Le due coorti sono risultate simili in base al sesso, allo stato civile, al tipo di occupazione e alla diagnosi (in prevalenza schizofrenia, circa l'86%). La distribuzione per le classi di età ha

invece mostrato delle differenze significative ($p=0,019$), evidenziando una maggiore presenza di pazienti più giovani nel gruppo trattato con gli atipici.

Il gruppo trattato con atipici ha mostrato al baseline un punteggio significativamente ($p=0,01$) più alto per la BPRS, mentre in relazione alle altre tre scale non sono state evidenziate differenze significative. Al follow-up i pazienti trattati con gli atipici hanno mostrato un miglioramento significativamente più alto ($p=0,010$) solo con la BPRS rispetto al gruppo trattato con tipici. I miglioramenti registrati con le altre tre scale non hanno riportato differenze significative.

Nei 24 mesi di osservazione il numero medio annuo di giornate trascorse in ospedale (SPDC) è risultato maggiore ($p=0,013$) per il gruppo trattato con atipici rispetto a quello con tipici (9,71 e 5,77 rispettivamente). Il numero medio di giorni trascorsi in strutture residenziali è risultato simile per i due gruppi. I pazienti trattati con atipici hanno fatto un maggior numero ($p=0,005$) medio di visite di medicina generale e di test di laboratorio (1,1) rispetto ai pazienti trattati con tipici (0,6). Nello stesso periodo ai pazienti con atipici è stato somministrato un maggior numero di antipsicotici ($p<0,001$) e di antidepressivi ($p=0,045$).

Il costo totale di trattamento per paziente del gruppo atipici (5.217 euro) è risultato quasi doppio rispetto a quello dei tipici (3.049 euro) a causa del maggior esborso per farmaci e del maggior numero di ospedalizzazioni; tale differenza è statisticamente significativa ($p<0,001$) (tabella IV).

Il proponimento dello studio di Mapelli et al. (2004) [30] è stato in primo luogo quello di valutare e confrontare l'efficacia clinica con i costi annuali di trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia, in regime di cura con farmaci antipsicotici tipici e atipici e, in secondo luogo, di confrontare, secondo lo stesso approccio, i tre farmaci atipici a maggiore diffusione (clozapina, olanzapina e risperidone), rispetto al farmaco tipico di elezione (aloperidolo).

Questo studio basa la propria valutazione economica su dati che provengono da uno studio osservazionale condotto in Italia nel 2000 (Studio HoNOS2) [36]. Ai fini di questa valuta-

Costi (in euro)	Tipici (n = 110)	Atipici (n = 73)	differenza	p
Antipsicotici	278	1.531	- 1.253	< 0,001
Ospedalizzazioni	1.224	2.056	- 833	0,013
Residenzialità	489	482	7	0,263
Attività ambulatoriale	1.058	1.149	- 90	0,600
Costo Totale	3.049	5.217	- 2.168	< 0,001

Tabella IV
Costi medi annui totali di trattamento: tipici vs atipici [29]

Costi (in euro)	Tipici (n = 117)	Atipici (n = 248)
Costo medio per paziente	5.015,24	9.967,98
Punti HoNOS 1 ^a rilevazione	10,01	11,51
Punti HoNOS 3 ^a rilevazione	10,21	10,03
Differenza 3 ^a - 1 ^a rilevazione	0,20	- 1,48*
Costo per punto di gravità guadagnato	n.v.	6.754,26
Costo incrementale per punto incrementale atipici vs tipici	comparatore	3.135,67

n.v.=non valutabile, * p < 0,05

Tabella V.a
Confronto tra antipsicotici tipici e atipici [30]

Costi (in euro)	Aloperidolo (n = 64)	Clozapina (n = 114)	Olanzapina (n = 59)	Risperidone (n = 75)
Costo medio per paziente	3.499,00	11.782,20	11.191,40	6.247,90
Punti HoNOS 1 ^a rilevazione	10,3	12,19	13,1	9,21
Punti HoNOS 3 ^a rilevazione	10,14	10,63	10,64	8,64
Differenza 3 ^a - 1 ^a rilevazione	- 0,16	- 1,56*	- 2,46*	- 0,57
Costo per punto di gravità guadagnato	22.393,70	7.545,90	4.553,70	10.897,40
Costo incrementale per punto incrementale atipici vs tipici	comparatore	5.894,90	3.342,50	6.590,60

* p < 0,05 sia tra 3^a - 1^a rilevazione, sia verso la riduzione di aloperidolo

Tabella V.b
Confronto tra i quattro principi attivi [30]

zione sono stati considerati 365 pazienti afferenti a 10 UOP lombarde con diagnosi di schizofrenia e consumo di antipsicotici.

I pazienti reclutati per lo studio sono stati raggruppati, secondo la terapia farmacologica seguita nell'anno, dapprima nelle due classi dei pazienti trattati con antipsicotici tipici o atipici e, successivamente, in quattro gruppi secondo i principi attivi più diffusi (aloperidolo, clozapina, olanzapina e risperidone).

La gravità clinica dei pazienti è stata valutata attraverso la scala HoNOS (*Health of the Nation Outcome Scale*), una scala ideata nel Regno Unito per la valutazione dell'esito in psichiatria [37]. Tale scala è stata somministrata al reclutamento e alla fine del periodo di osservazione.

Sono stati considerati i costi sanitari diretti. La metodologia per il calcolo dei costi delle prestazioni sanitarie è descritta in dettaglio in un altro lavoro [38].

L'età media dei pazienti trattati con atipici è sensibilmente inferiore a quella del gruppo dei tipici (38,8 vs 47,6 anni). In particolare, l'età dei pazienti curati con clozapina è più bassa (35,7 anni) rispetto a quella dei pazienti che assumono altri atipici (olanzapina 41,2 anni e risperidone 41,5). Queste differenze nell'età media risultano statisticamente significative³.

La distribuzione per sesso presenta differenze importanti, ma statisticamente non significative. Rispetto all'anzianità di presa in carico, i pazienti curati con i tipici presentano i valori più alti: 12,4 anni per quelli seguiti con gli "altri" tipici; 11,2 anni con aloperidolo e 9,6 anni per il gruppo degli atipici. Queste differenze non risultano statisticamente significati-

ve. La quasi totalità dei pazienti era già in carico ai servizi psichiatrici.

L'analisi costo-efficacia è condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il gruppo trattato con antipsicotici tipici (n = 117) ha riportato un leggero aumento della gravità (10,0 vs 10,2), mentre nel gruppo degli atipici c'è stata una riduzione significativa (11,5 vs 10,0 ; p = 0,03). I sottogruppi aloperidolo (-0,16; n.s.) e risperidone (-0,57; n.s.) non hanno mostrato alcuna riduzione significativa della gravità, mentre gli altri due sottogruppi, olanzapina (-2,5; p = 0,05) e clozapina (-1,6; p = 0,02), hanno fatto registrare una riduzione significativa. In conseguenza di ciò il costo medio annuo totale di trattamento per punto di riduzione della scala HoNOS è stato di 6.754 euro per gli antipsicotici atipici e impossibile da valutare per gli antipsicotici tipici. Il costo medio annuo totale di trattamento per punto di riduzione della scala HoNOS è stato calcolato anche per i sottogruppi ed è stato di 4.554 euro per olanzapina, di 7.546 euro per clozapina, di 10.897 euro per risperidone e di 22.394 euro per aloperidolo. Infine è stato calcolato il costo incrementale per punto di riduzione della scala HoNOS assumendo come trattamento di prima scelta (comparatore) i tipici e nel caso dei sottogruppi aloperidolo. Il costo incrementale per punto di gravità ridotto è stato di 3.136 euro per gli atipici rispetto ai tipici (tabella V.a) e, nel caso dei sottogruppi, di 3.342 euro per olanzapina vs aloperidolo (comparatore), di 5.895 euro per clozapina vs aloperidolo (comparatore), e di 6.591 euro per risperidone vs aloperidolo (comparatore) (tabella V.b).

³ Eccetto che tra olanzapina e risperidone

Fonte	Anno	Tipo modello	Durata	Farmaci di studio	Misure di efficacia	Costi	Tipo analisi dei costi	Prospettiva
Davies	1998	Markov	2 anni	Aloperidolo, clozapina e risperidone	Risposta trattamento	Diretti	costo-efficacia	Servizio Sanitario
Palmer	1998	Markov	5 anni	Aloperidolo, olanzapina e risperidone	BPRS, QALY, assenza ricadute	Diretti sanitari	costo-efficacia	Pagante
Almond	2000	Markov	5 anni	Aloperidolo, olanzapina e risperidone	Percentuale di tempo trascorsa con BPRS < 18, assenza ricadute	Diretti	costo-efficacia	Servizio Sanitario
Tilden	2002	Markov	5 anni	Aloperidolo e quetiapina	PANSS, EPS	Diretti sanitari	costo-efficacia	Servizio Sanitario

Tabella VI Studi di simulazione

Studi di simulazione

I quattro studi di simulazione (quattro modelli markoviani) sono indicati in tabella VI e vengono anche in questo caso presentati secondo l'ordine cronologico di pubblicazione.

Davies et al. (1998) [31] hanno stimato l'efficacia e i costi di risperidone versus aloperidolo nel trattamento dei pazienti con schizofrenia, sviluppando un modello markoviano della durata di due anni. I parametri utilizzati nel modello sono il risultato di una metanalisi sull'efficacia e sulla tollerabilità di risperidone e aloperidolo, che in alcuni casi è stata completata con il parere di esperti (*expert opinion*) [39].

L'efficacia del trattamento è stata misurata come il tasso di risposta.

Nel modello sono stati considerati i costi diretti quali ospedalizzazioni, farmaci, specialistica etc. La valorizzazione delle risorse consumate dai pazienti è stata fatta in base a diverse fonti [31] che hanno determinato i rispettivi costi unitari. La prospettiva della valutazione economica è stata quella del servizio sanitario.

Nei due anni la probabilità che un paziente abbia una risposta positiva al trattamento è stata del 78,9% per risperidone e del 58,9% per aloperidolo. I costi totali di trattamento nei due anni sono stati di AU\$ 15.549 e di AU\$ 18.332 rispettivamente per risperidone e per aloperidolo. Infine il costo per risposta è stato di AU\$ 19.709 per risperidone e di AU\$ 31.104 per aloperidolo. Anche l'analisi di sensibilità conferma i risultati ottenuti (tabella VII).

Il modello markoviano di Palmer et al. (1998) [32] ha confrontato l'efficacia e i costi di tre antipsicotici, di cui due atipici (olanzapina e risperidone) e uno tipico (aloperidolo), nel trattamento della schizofrenia. Il modello è stato utilizzato per calcolare i rapporti di costo-efficacia dei tre trattamenti lungo un periodo di 5 anni. I dati sulla base dei quali è stato costruito il modello sono stati presi principalmente da due trial clinici internazionali in doppio-cieco che hanno confrontato olanzapina con aloperidolo [35] e olanzapina con risperidone [40], dalla letteratura e, dove necessario, da parere di esperti. Il modello è strutturato su di una serie di cicli (20) ognuno dei quali dura 3 mesi. Per quanto riguarda l'analisi di costo-efficacia, il primo outcome considerato è rappresentato dalla proporzione di pazienti che hanno avuto un punteggio totale espresso con la BPRS inferiore a 18 durante i cicli di tre mesi. Il secondo outcome di efficacia del trattamento è rappresentato dai QALYs. Le utilità usate nel calcolo dei QALYs sono state desunte dalla letteratura. Il terzo ed ultimo indicatore di outcome utilizzato nello studio è stato l'assenza di ricadute.

Sono stati considerati i costi diretti sanitari quali ospedalizzazione, day hospital, test di laboratorio, farmaci, altri servizi di cura mentale, etc. I costi sono stati riportati a valori US\$1995. La maggior parte delle risorse consumate dai pazienti nel modello sono state indicate grazie al parere di esperti e, in alcuni casi, derivate dalla letteratura. Infine tali consumi sono stati valorizzati per i rispettivi costi unitari ottenuti dalla letteratura e da altre fonti [32].

Costi	Risperidone	Aloperidolo	differenza
Costo medio di trattamento (AU\$)	15.549	18.332	- 2.783
Efficacia (%)	78,9%	58,9%	20%
Costo-efficacia (AU\$)	19.709	31.104	- 11.395

Tabella VII
Valutazione economica risperidone vs aloperidolo nei due anni [31]

Tabella VIII
Valutazione costo-
efficacia [32]

Costi	Olanzapina		Aloperidolo		Risperidone	
	costi	outcome	costi	outcome	costi	outcome
BPRS (anni)	92.593	3,18	94.132	2,61	94.468	3,15
QALYs (anni)	92.593	3,15	94.132	2,96	94.468	3,12
Assenza ricaduta	92.593	31,2%	94.132	18,2%	94.468	29,3%

Lungo un orizzonte temporale di 5 anni i pazienti trattati con olanzapina rispetto a quelli trattati con aloperidolo hanno avuto 6,8 mesi in più liberi da stati di disabilità misurati con la BPRS e più di 2 mesi liberi da stati di disabilità misurati con i QALYs. Inoltre i pazienti trattati con olanzapina hanno fatto registrare il 13% di ricadute in meno rispetto a aloperidolo. Olanzapina ha mostrato una differenza di costo medio complessivo nei cinque anni inferiore di US\$ 1.539 rispetto ad aloperidolo. Nei confronti di risperidone, il risparmio nei cinque anni sale a US\$ 1.875. I pazienti trattati con risperidone hanno 1,6 settimane in meno liberi da stati di disabilità (misurato con la BPRS), e registrano il 2% in più di ricadute rispetto a quelli trattati con olanzapina (tabella VIII). L'analisi di sensibilità ha mostrato che i risultati del modello dipendono prevalentemente dai costi dei farmaci e dalle durate delle ospedalizzazioni.

L'obiettivo dello studio di Almond et al. (2000) [33] è stato quello di confrontare i costi e l'efficacia di olanzapina, risperidone e aloperidolo nel trattamento della schizofrenia nel Regno Unito.

L'analisi si basa sulla simulazione di un modello markoviano a 5 anni i cui parametri derivano principalmente da un trial clinico condotto nel Regno Unito su pazienti schizofrenici [41]. In base a questo modello i pazienti passano attraverso una serie di cicli durante i quali ricevono uno dei trattamenti in oggetto di studio. Ogni singolo ciclo dura 3 mesi. I pazienti ricevono olanzapina a 10mg die, risperidone a 6mg die e aloperidolo a 15mg die.

L'efficacia è stata valutata considerando i punteggi BPRS di alcuni trial clinici ed è stata riportata come la media percentuale nei 5 anni durante i quali il punteggio BPRS di ogni singolo individuo è stato <18. È stato inoltre calcolato un tasso di assenza di ricaduta medio nei cinque anni.

I consumi e i costi ad essi associati considerati nella valutazione sono stati ripresi da una precedente pubblicazione degli stessi autori [41]. Sono stati considerati i costi diretti, valorizzati a £ 1996/1997. La valutazione economica è stata effettuata dal punto di vista dell'United Kingdom National Health Service.

L'analisi di costo-efficacia ha evidenziato una grossa differenza di efficacia tra gli atipici e aloperidolo misurata sia con la BPRS e sia con il tasso di assenza di ricaduta. Per quanto riguarda i costi, i tre trattamenti nei 5 anni si sono dimostrati costo-neutrali (tabella IX).

Lo scopo dello studio di Tilden et al. (2002) [34] è stato quello di effettuare un'analisi di costo-efficacia tra quetiapina e aloperidolo in pazienti con schizofrenia. L'analisi è stata condotta con un modello markoviano caratterizzato da una simulazione a 5 anni. Il modello è basato sui risultati del trial clinico denominato PRIZE (*Partial Responders International schiZophrenia Evaluation*), che ha arruolato 281 pazienti di cui 140 trattati con quetiapina e 141 trattati con aloperidolo. I dati dello studio PRIZE, dove necessario, sono stati integrati da dati presenti in letteratura. Nel trial clinico PRIZE i pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento con quetiapina (600mg/die) o con aloperidolo (20mg/die). Il modello di Markov utilizzato nello studio di Tilden et al. ha sviluppato una simulazione con 11 stati di salute possibili. I cicli di trattamento sono stati ciascuno di 3 mesi. La durata complessiva del modello di 5 anni è stata considerata sufficiente dagli autori per verificare le potenziali differenze di efficacia nel tasso di risposta al trattamento.

L'efficacia del trattamento è stata valutata in base alla scala PANSS (*Positive and Negative Symptom Syndrome*) e alla presenza di sintomi extrapiramidali (*EPS - ExtraPyramidal Symptoms*).

Tabella IX
Valutazione economica
olanzapina vs
risperidone vs
aloperidolo nei cinque
anni [33]

Costi	Olanzapina	Risperidone	Aloperidolo
Costo medio di trattamento (£)	35.701	36.590	36.653
BPRS <18	63,6%	63,0%	52,2%
Tasso non ricaduta	31,2%	29,3%	18,2%

Costi	Quetiapina	Aloperidolo
PANSS miglioramento >30% no EPS	22%	8%
PANSS miglioramento >30%	6%	9%
PANSS miglioramento >20% ma <30% no EPS	8%	9%
PANSS miglioramento >20% ma <30%	7%	8%
no risposta PANSS miglioramento <20%	56%	67%

Tabella X
Tassi di risposta al trattamento: PANSS e EPS [34]

Sono state così individuate 5 possibili combinazioni: 1) PANSS miglioramento $\geq 30\%$ no EPS; 2) PANSS miglioramento $\geq 30\%$; 3) PANSS miglioramento $\geq 20\%$ ma $< 30\%$ no EPS; 4) PANSS miglioramento $\geq 20\%$ ma $< 30\%$; 5) no risposta PANSS miglioramento $\leq 20\%$. Nel modello di simulazione una risposta clinica rilevante è stata considerata in presenza di un valore della PANSS $\geq 30\%$, suddiviso in due categorie in funzione della presenza o meno degli EPS.

La valutazione economica è stata effettuata dal punto di vista dell'*United Kingdom National Health Service* e sono stati considerati i costi diretti sanitari. Il costo giornaliero della somministrazione del trattamento antipsicotico è stato desunto dal formulario nazionale inglese. I costi sono stati calcolati facendo riferimento ai consumi dei pazienti per ognuno degli 11 stati di salute previsti nel modello, moltiplicati per i rispettivi costi unitari. Questi costi unitari sono stati desunti da uno studio internazionale [42] e dalla *Chartered Institute of Public Finance and Accountancy*.

La coorte di pazienti trattati con quetiapina è risultata avere un più alto tasso di risposta (tabella X) e una migliore tollerabilità; questo ha permesso di aumentare la compliance e di ridurre il numero di ricadute. Il modello mostra come i più alti costi di acquisizione per quetiapina siano completamente controbilanciati dai costi per trattamenti concomitanti, per le ospedalizzazioni e per altri servizi sanitari. Infatti i costi totali di trattamento durante i 5 anni sono stati di £ 38.106 per quetiapina e di £ 38.350 per aloperidolo, con un risparmio per quetiapina di £ 244.

DISCUSSIONE

Il valore di un trattamento antipsicotico può essere valutato in vari modi; tra i principali fattori che vengono presi in considerazione a tale fine, oltre al versante dei costi, ci sono la risposta al trattamento misurata in termini di miglioramento o peggioramento della gravità, la compliance del trattamento, il miglioramento dei sintomi (positivi, negativi, etc.) e la presenza o meno di effetti collaterali. Gli antipsicotici

in questa revisione della letteratura sono stati valutati nel trattamento della schizofrenia secondo due tipologie di studi: studi di simulazione e studi empirici.

Studi di simulazione

I quattro studi di simulazione [31-34] hanno tutti portato a risultati convergenti. Queste valutazioni sono state condotte con riferimento a Paesi diversi (Stati Uniti e Regno Unito), ma con metodologie simili. Tutti e quattro gli studi hanno effettuato un'analisi di costo-efficacia utilizzando modelli markoviani anche se tra loro diversi. La durata del modello è stata in prevalenza di 5 anni, tranne che per lo studio di Davies et al. che ha analizzato un arco temporale di 2 anni. In tutte e quattro le valutazioni economiche sono stati considerati i costi diretti. La prospettiva utilizzata è stata in tre casi quella del servizio sanitario e in un caso quella del pagante. Questi modelli di simulazione hanno mostrato un vantaggio sia in termini di costo sia di efficacia degli antipsicotici atipici rispetto ai tipici tanto da indicare i primi come la strategia di trattamento "dominante" (*cost-saving*). Va tenuto presente però che si tratta di studi basati prevalentemente sull'utilizzo di dati provenienti da trial clinici, dalla letteratura e dal parere di esperti e non di studi direttamente basati su dati osservati nella pratica clinica. Questo significa che i vantaggi degli antipsicotici atipici dimostrati dalle simulazioni potrebbero non riflettersi necessariamente nella pratica clinica.

Studi empirici

È interessante notare come nel caso degli studi empirici non ci sia una comunanza di risultati. Su cinque⁴ analisi, due esprimono un giudizio di indifferenza (*cost-neutral*), una di dominanza dei tipici (*cost-saving*), una di dominanza degli atipici (*cost-saving*) e infine una di miglior rapporto di costo-efficacia degli atipici (*cost-effective*) (tabella XI).

Gli studi empirici, a differenza di quelli di simulazione, sono stati effettuati con disegni e metodologie differenti fra loro. In particolare modo per ogni analisi è stata considerata una prospettiva di valutazione diversa. In tre dei

⁴ Cinque perché lo studio di Hamilton et al. ha fatto due valutazioni economiche; una per la fase acuta e una per la fase di mantenimento

Fonte	Anno	Risultati
Hamilton et al. (fase acuta)	1999	Efficacia: A > T Costi: A < T A = Cost-saving
Hamilton et al. (fase di mantenimento)	1999	Efficacia: A = T Costi: A = T Cost-neutral
Rosenheck et al.	2003	Efficacia: A = T Costi: A = T Cost-neutral
Percudani et al.	2003	Efficacia: A = T Costi: A > T T = Cost-saving
Mapelli et al.	2004	Efficacia: A > T Costi: A > T A = Cost-effective

A = Atipico, T = Tipico

Tabella XI
Sintesi dei risultati degli studi empirici

quattro studi sono stati considerati i costi diretti, mentre in uno sono stati considerati anche i costi indiretti. Inoltre, in ben tre casi non è stato chiarito che tipo di analisi dei costi sia stata condotta.

Il primo studio [27], riferito alla realtà statunitense, ha calcolato l'efficacia e i costi di alogiperidolo e di olanzapina in relazione a due fasi di trattamento: fase acuta e fase di mantenimento. I risultati della valutazione per la fase acuta hanno indicato olanzapina come alternativa di trattamento *cost-saving*, caratterizzata sia da una migliore efficacia ($p=0,002$) sia da un minor costo medio di trattamento ($p=0,033$). I risultati, invece, della fase di mantenimento hanno evidenziato nel lungo periodo una sostanziale uguaglianza (*cost-neutral*) fra le due alternative.

Il secondo studio [28], riferito anch'esso agli Stati Uniti, ha utilizzato come principali indicatori di outcome la scala PANSS e la scala QLS nel confronto fra alogiperidolo e olanzapina. I risultati non mostrano né differenze significative in relazione alla gravità della schizofrenia, alla qualità della vita o alla presenza di sintomi extrapiramidali, né differenze significative tra i costi totali di trattamento con

olanzapina o con alogiperidolo. Le due alternative sono *cost-neutral*.

Il terzo studio [29] ha valutato le implicazioni cliniche ed economiche dell'utilizzo degli antipsicotici atipici rispetto ai tipici nel contesto della comunità psichiatrica italiana. I risultati non hanno mostrato miglioramenti significativi della gravità tra i due gruppi oggetto del confronto. Il costo di trattamento degli atipici (5.217 euro) è risultato più che doppio ($p<0,001$) rispetto ai tipici (3.049 euro). In questo caso sono i tipici a rappresentare l'alternativa *cost-saving*.

Il quarto e ultimo studio empirico [30] ha valutato in primo luogo l'efficacia clinica e i costi annuali di trattamento tra antipsicotici tipici e atipici e, in secondo luogo, ha confrontato clozapina, olanzapina, risperidone e alogiperidolo. Per quanto riguarda la prima analisi, il gruppo trattato con antipsicotici tipici ha riportato un leggero aumento della gravità (10,0 vs 10,2), mentre nel gruppo degli atipici c'è stata una riduzione significativa (11,5 vs 10,0; $p = 0,03$). In conseguenza di ciò il costo medio annuo totale di trattamento per punto di riduzione della scala HoNOS è stato di 6.754 euro

Fonte	Anno	Risultati
Hamilton et al. (fase acuta)	1999	Efficacia: A > T Costi: A < T A = Cost-saving
Hamilton et al. (fase di mantenimento)	1999	Efficacia: A = T Costi: A = T Cost-neutral
Rosenheck et al.	2003	Efficacia: A = T Costi: A = T Cost-neutral
Percudani et al.	2003	Efficacia: A = T Costi: A > T T = Cost-saving
Mapelli et al.	2004	Efficacia: A > T Costi: A > T A = Cost-effective
Davies	1998	Efficacia: A > T Costi: A < T A = Cost-saving
Palmer	1998	Efficacia: A > T Costi: A < T A = Cost-saving
Almond	2000	Efficacia: A > T Costi: A = T A = Cost-saving
Tilden	2002	Efficacia: A > T Costi: A < T A = Cost-saving

A = Atipico, T = Tipico

Tabella XII
Sintesi dei risultati degli studi

per gli antipsicotici atipici e impossibile da valutare per gli antipsicotici tipici. I risultati della valutazione della gravità relativa ai sottogruppi aloperidolo (-0,16; n.s.) e risperidone (-0,57; n.s.) non hanno mostrato alcuna riduzione significativa della gravità, mentre gli altri due sottogruppi olanzapina (-2,5; $p = 0,05$) e clozapina (-1,6; $p = 0,02$) hanno fatto registrare una riduzione significativa. Il costo medio annuo totale di trattamento per punto di riduzione della scala HoNOS è stato di 4.554 euro per olanzapina, di 7.546 euro per clozapina, di 10.897 euro per risperidone e di 22.394 euro per aloperidolo. In questo studio il confronto tipici versus atipici ha individuato negli antipsicotici di nuova generazione l'alternativa *cost-effective*.

La valutazione di Percudani et al. è stata l'unica dei quattro studi empirici che ha indicato i tipici come alternativa *cost-saving*. Va però sottolineato che questo studio presenta un limite non da poco, da ricercarsi nel disegno naturalistico che non ha cercato di produrre un confronto di costo-efficacia, ma che ha voluto esplorare solo le conseguenze sui costi di trattamento dovuti all'introduzione degli atipici nella pratica clinica. Tutto questo ha avuto due conseguenze. In primo luogo sono stati considerati come facenti parte del gruppo degli atipici, pazienti a cui in concomitanza veniva somministrato anche un tipico, creando così delle distorsioni nel confronto fra le due coorti. In secondo luogo i due gruppi sono risultati non omogenei in relazione alle caratteristiche socio-demografiche (classi di età) e alle

caratteristiche cliniche (maggiore gravità dei pazienti nel gruppo atipici) al baseline.

CONCLUSIONI

Gli otto studi descritti in questa revisione della letteratura costituiscono un'analisi ad ampio spettro dei costi e dell'efficacia associata agli antipsicotici tipici e atipici nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia. Nelle nove valutazioni economiche di questi otto studi, gli atipici sono risultati 5 volte *cost-saving*, una volta *cost-effective* e due volte *cost-neutral* rispetto ai tipici. In un solo caso i tipici sono risultati *cost-saving* rispetto agli atipici (tabella XII). In base a questi risultati sembrerebbe che gli antipsicotici di nuova generazione rappresentino una scelta terapeutica migliore rispetto al trattamento convenzionale. Comunque, rimane difficile arrivare a delle ferme conclusioni quando, come nel nostro caso, si è fatto riferimento a studi limitati nel disegno e nell'ampiezza dei campioni di pazienti osservati, in base ai quali si è osservato come variando la durata del periodo di oggetto di studio, la prospettiva della valutazione o i tipi di costi considerati cambino i rapporti tra le due alternative. Va però anche sottolineato come l'unico studio a favore dei tipici sia caratterizzato da limiti che ne ridimensionano i risultati.

Questo studio è stato reso possibile da un grant messo a disposizione da AstraZeneca Italia S.p.A

BIBLIOGRAFIA

1. Foster RH, Goa KL. *Risperidone. A pharmacoeconomic review of its use in schizophrenia*. *PharmacoEconomics* 1998; 14(1): 97-133.
2. Brown S. *Excess mortality of schizophrenia: a meta-analysis*. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 502-8.
3. Tabbane K, Joober R, Spadone C, et al. *Mortality and cause of death in schizophrenia: review of the literature*. *Encephale* 1993; 19(1): 23-8.
4. Opler LA, Caton CL, Shrout P, et al. *Symptom profiles and homelessness in schizophrenia*. *J Nerv Ment Dis* 1994; 182(3): 174-8.
5. Davis JM, Kane JM, Marder SB et al. *Dose response of prophylactic antipsychotics*. *Journal of Clinical Psychiatry* 34 (3): 24-30 1993.
6. Guthrie SK. *Clinical issues associated with maintenance treatment of patients with schizophrenia*. *Am J Health-Syst Pharm* Vol 59 sep 1 2002 suppl 5.
7. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. *Double-blind comparison of Olanzapine versus Risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1997 17(5):407-418.
8. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD et al. *Oral olanzapine versus oral haloperidol in the maintenance treatment of schizophrenia and related psychoses*. *The British Journal of Psychiatry* 1998 172(6): 499-505.
9. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, et al. *Some aspects of the costs of schizophrenia in France*. *PharmacoEconomics* 1997; 11(6): 578-94.
10. Garattini L, Rossi C, Tediosi F, et al. *Direct costs of Schizophrenia in Italian community psychiatric services*.

- PharmacoEconomics 2001; 19(12): 1217-25.
11. Garattini L, Rossi C, Tediosi F, et al. *Costi diretti della schizofrenia nei dipartimenti di salute mentale italiani*. PharmacoEconomics Italian Research Articles 2002; 4(2): 45-95.
 12. Knapp M. *Costs of schizophrenia*. Br J Psychiatry 1997; 171: 509-18.
 13. Mauskopf JA, David K, Grainger DL et al. *Annual health outcomes and treatment costs for schizophrenia populations*. J Clin Psychiatry 1999; 34: 179-90.
 14. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. *Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania*. J Clin Psychiatry 2001; 62 (12) : 975-80.
 15. Kane JM, Marder SR. *Psychopharmacologic treatment of schizophrenia*. Schizophr Bull 1993; 19: 253-62.
 16. Love RC. *Novel versus conventional antipsychotic drugs*. Pharmacotherapy 1996; 16: 6S-10S.
 17. CCOHTA. *Pharmacoeconomic evaluations of clozapine in treatment resistant schizophrenia and Risperidone in chronic schizophrenia*. Technology overview: pharmaceuticals 1997; 7:1-15.
 18. Cookson RF, Huybrechts KF. *Risperidone: an assessment of its economic benefits in the treatment of schizophrenia*. Journal of Medical Economics 1998; 1:103-34.
 19. Davies A et al. *Risperidone Versus Haloperidol : II. Cost-effectiveness*. Clinical Therapeutics 1998; 20(1): 196-213.
 20. Markovitz JS, Brown CS, Moore TR. *Atypical antipsychotic part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy*. Ann Pharmacother 1999 33:73-85.
 21. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. *Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia*. Psychopharmacol Bull 1992; 27: 213-18.
 22. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, et al. *Risperidone versus Haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multi centre double-blind comparative study*. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 295-305.
 23. Ceskova E, Svestka J. *Double blind comparison of Risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses*. Pharmacopsychiatry 1993; 26: 121-24.
 24. Chouinard G, Jones B, Remington G et al. *A Canadian multi centre placebo-controlled study of fixed doses of Risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients*. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 25-40.
 25. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehler VL. *Atypical antipsychotic agents: a critical review*. American Journal of Health-System Pharmacy 2000; 57 (3): 238-55.
 26. Rollnik JD, Borsutzky M, Huber TJ, Mogk H, Seifert J, Emrich HM, Schneider U. *Short-term cognitive improvement in schizophrenics treated with typical and atypical neuroleptics*. Neuropsychobiology 2002; 45 (2): 74-80.
 27. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET et al. *Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia*. PharmacoEconomics 1999; 15 (5): 469-480
 28. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. *Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. A randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290 (20): 2693-2702.
 29. Percudani M, Barbui C. *Cost and outcome implications of using typical and atypical antipsychotics in ordinary practice in Italy*. J Clin Psychiatry 2003; 64: 1293-1299.
 30. Mapelli V, Bezzi R, Erlicher A et al. *Costi ed efficacia della cura della schizofrenia con antipsicotici tipici e atipici*. PharmacoEconomics – Italian Research Articles 2004; 6 (1): 15-30
 31. Davies A, Adena MA, Keks NA et al. *Risperidone versus haloperidol: I. meta-analysis of efficacy and safety*. Clin Ther 1998a; 20: 58-71
 32. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA et al. *A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia*. Am J Manage Care 1998; 4: 345-355.
 33. Almond S, O'Donnell O. *Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol*. PharmacoEconomics 2000; 17: 383-389.
 34. Tilden D, Aristides M, Meddis D et al. *An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics*. Clinical Therapeutics 2002; 24(10): 1648-1667.
 35. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am J Psychiatry 1997; 154: 457-465.
 36. Arrighi E, Baj G, Cavazza M, Civenti G, Di Maio A, Erlicher A, Farinazzo C, Lora A, Mapelli V, Monzani E, Panetta B, Ravasio R, Von Morghen D, Torri V. *Pattern di trattamento e costi nei dipartimenti di salute mentale della Regione Lombardia. Il progetto di ricerca HoNOS2*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 2002; suppl 5 n. 4 (11).
 37. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, et al. *Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS). Research and development*. Br J Psychiatry 1998; 172: 11-8
 38. Arrighi E, Di Maio A, Mapelli V. *Il costo dei pazienti*. Epidemiologia e Psichiatria Sociale 2002; 11 (4 Suppl.): 53-65
 39. Davies A, Langley PC, Keks NA et al. *Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness*. Clin Ther 1998b; 20: 196-213
 40. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 407-418.
 41. Almond S, O'Donnell O. *Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a comparison of olanzapine, risperidone and haloperidol*. PharmacoEconomics 1998; 13: 575-588.
 42. Netten A, Curtis L. *Unit cost of health and social care 2000*. Canterbury, UK: Personal Social Services Research Unit (PSSRU). The University of Kent; 2000: 38, 43, 45, 73, 88, 94, 144.