

Costi ed effetti di Risperidone Long Acting (RLA) rispetto ad antipsicotici atipici nel trattamento dei soggetti schizofrenici in Italia



Lorenzo G. Mantovani*, Patrizia Berto§, Anna D'Ausilio§, Bart Heeg#

ABSTRACT

Objective: to estimate the costs and effects of long-acting risperidone (LAR) in the treatment of schizophrenic patients in Italy, as compared to conventional and oral atypical antipsychotics.

Methods: a discrete event model was used. The model simulates patients' history for every single therapeutic alternative and selects incident events, on the basis of pre-defined probability distribution-powered, randomized repetitions. The model operates on two types of parameters: patient characteristics and time-dependent variables. Patient characteristics (age, sex, illness profile and severity, probability of incurring in an adverse event and potential dangerousness) remain fixed during the 5 simulated years. Time-dependent variables are subject to changes and include outpatient visits, severity of psychotic episodes, symptom-scores, compliance, incidence of adverse effects, site of treatment and dangerousness.

Three treatments have been selected: scenario 1 begins with LAR, switches to olanzapine and then to clozapine; scenario 2 starts with olanzapine, switches to oral risperidone and ends with clozapine. Direct medical costs have been computed on the basis of psychiatric visits, drug costs and costs of the institution in which the patient is treated (hospital, rehabilitation clinic, etc.)

Outcome measures were number of psychotic episodes in 5 years, total time spent during these episodes and cumulative score of positive and negative symptoms at 5 years.

Information on alternatives, transition probabilities, model structure and health resources utilization were derived from the literature and from a panel of experts.

Results: it has been estimated that LAR is economically dominant (more effective at lower cost) respect to oral atypical antipsychotics, being able to prevent 0.87 psychotic episodes per patient, with a net cost saving of 4,773 euro per patient. Sub-group analysis indicate that LAR is always more effective than the considered alternatives and, in general, also less costly than oral atypical antipsychotics. Sensitivity analyses confirmed the robustness of the model to several variations of key parameters.

Conclusions: LAR therapy dominates oral atypical antipsychotics

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (1): 5-11

INTRODUZIONE

La schizofrenia presenta un'incidenza annuale che oscilla, negli studi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, tra 16 e 42 casi per 100.000 abitanti in età compresa tra 18 e 54 anni. La prevalenza della schizofrenia è stimata intorno allo 0,5% della popolazione, con una frequenza simile tra i due sessi. Nello studio di Sesto Fiorentino, lo 0,3% della popolazione analizzata aveva sofferto di schizofrenia nel corso della propria vita. Si può stimare, quindi, che in Italia circa 245.000 persone siano affette da un disturbo di tipo schizofrenico; di essi, la

maggior parte sono, o sono stati, in trattamento presso un servizio psichiatrico [1].

La malattia è caratterizzata dall'insorgenza di sintomi positivi e/o negativi, entrambi contraddistinti da effetti potenzialmente devastanti sulle attività del paziente. I sintomi si possono concentrare durante gli episodi psicotici. Il numero di episodi psicotici cui un paziente va incontro è notevolmente variabile. Circa il 12% dei pazienti è destinato a soffrire di un solo episodio; un ulteriore 15% avrà più episodi, rimanendo libero da sintomi tra un episodio e l'altro. La maggior parte dei pazienti (48%) mostrerà un continuo deterioramento

*Centro di
Farmacoeconomia,
Università degli Studi
di Milano, Milano
§PBE Consulting,
Verona
#Pharmerit BV, Capelle
a/d IJssel, NL

della condizione di salute fra un episodio e un altro, mentre ¼ dei pazienti è destinato a sviluppare uno stato psicotico permanente [2].

I trattamenti disponibili hanno l'effetto di ridurre i sintomi e ritardare gli episodi. Essi possono essere suddivisi in convenzionali (aloperidolo) o atipici (risperidone, olanzapina e clozapina). I farmaci convenzionali sono efficaci nella riduzione dei sintomi positivi, ma possono avere effetti collaterali importanti quali sintomi extra-piramidali (EPS) e discinesia tardiva. Gli antipsicotici atipici producono EPS in misura decisamente inferiore e sono efficaci anche sui sintomi negativi. Inoltre, risperidone è efficace nel ritardare l'insorgenza degli episodi psicotici rispetto ad aloperidolo [3].

Gli antipsicotici atipici hanno lo svantaggio di avere un prezzo di acquisto superiore ai convenzionali, sebbene vi siano evidenze di una riduzione dei costi con l'uso di atipici [4-6].

La frequenza degli episodi psicotici, la cui gestione è spesso estremamente costosa, è legata alla compliance al trattamento da parte del paziente. Al fine di assicurare una maggior compliance al trattamento sono stati sviluppati farmaci ad azione prolungata, somministrati attraverso iniezioni da parte del medico una o due volte al mese.

Recentemente è stata sviluppata la prima formulazione ad azione prolungata di un antipsicotico atipico: Risperidone Long Acting (RLA). RLA può giovare innanzitutto a coloro che mostrano scarsa compliance al trattamento e a coloro che, a causa degli effetti collaterali, mal sopportano il trattamento con convenzionali depot.

Il prezzo per fiala da 25mg proposto per RLA è pari a 125 euro e risulta superiore rispetto a quello degli atipici in formulazione orale. Diventa pertanto necessario verificare se il profilo farmacoeconomico di RLA sia favorevole rispetto al trattamento attualmente in uso.

METODI

La valutazione del profilo farmacoeconomico di RLA è stata condotta utilizzando un modello di analisi sviluppato da Pharmerit BV. Il modello è stato adattato alla situazione italiana mediante un panel di esperti¹. Tale metodologia è largamente utilizzata quando sia necessario valutare costi ed effetti di un trattamento prima che esso venga introdotto effettivamente in commercio, prima cioè che un confronto empirico diretto possa essere realmente condotto.

Descrizione del modello

Il modello utilizzato è un modello ad eventi discreti, il quale è in grado di predire, su di un

orizzonte temporale di 5 anni, i costi e gli effetti associati a diversi trattamenti dei soggetti schizofrenici al termine del primo episodio psicotico. In particolare, il modello è in grado di predire i costi sanitari diretti, il numero di ricadute (nuovi episodi psicotici), il punteggio PANSS (*Positive And Negative Symptoms Scale*) e il tempo trascorso in stato psicotico. A tal fine, il modello utilizza le caratteristiche dei soggetti schizofrenici (aspettativa di vita, età, sesso, profilo psicotico e gravità della malattia, suscettibilità agli effetti collaterali, pericolosità sociale) e dei trattamenti (efficacia clinica, insorgenza di effetti collaterali).

Coniugando tali variabili, il modello è in grado di descrivere e analizzare prognosi ed evoluzione della malattia sulla base di una serie di variabili: i diversi stati di salute in cui il paziente si può trovare, il numero di visite mediche, il trattamento cui verrà sottoposto, la compliance, il luogo in cui verrà gestito il paziente, l'indice di disorganizzazione, il PANSS e la pericolosità sociale. Tali parametri, necessari alla descrizione e all'analisi della prognosi del paziente, sono legati fra loro da relazioni funzionali complesse.

Nello specifico:

- lo stato di salute del paziente dipende dal trattamento a cui è sottoposto, dalla compliance, dal profilo psichico del paziente e dalla gravità della malattia;
- il numero di visite dipende dai cambi di terapia, dall'ospedalizzazione e dal numero di episodi psicotici;
- il trattamento dipende dal numero di episodi psicotici, dall'insorgenza di effetti collaterali e dall'efficacia del trattamento stesso;
- la compliance è influenzata dal tipo di trattamento e dal luogo in cui il paziente viene curato;
- il luogo in cui il paziente viene curato dipende dall'indice di disorganizzazione e dalla potenziale pericolosità sociale;
- l'indice di disorganizzazione dipende dal numero di ospedalizzazioni e dalla potenziale pericolosità sociale;
- il PANSS dipende dallo stato in cui si trova il paziente, dalla durata dell'episodio psicotico, dal trattamento e dalla compliance;
- la pericolosità dipende dalle caratteristiche del soggetto (età, sesso, gravità etc.) e dal punteggio PANSS.

L'analisi condotta con tale modello nei Paesi Bassi è stata utilizzata dal Ministero della Salute olandese per autorizzare il rimborso della terapia con RLA nei soggetti schizofrenici

Notai

Eugenio Aguglia
(Trieste e Catania),
Francesco Amaddeo
(Verona),
Andrea Fiorillo
(Napoli),
Claudio Mencacci
(Milano),
Alessandro Rossi
(Ancona)

(disponibile su Internet all'indirizzo http://www.cvz.nl/1024/cijfers_en_publicaties/publicaties/cfh_rapporten/cfh03-03risperdalconsta.asp).

Una overview delle stime utilizzate nel modello viene fornita nelle Tabelle 1 e 2.

Il modello è stato adattato alla realtà italiana tramite un panel di esperti, utilizzando una metodologia Delphi. Cinque esperti sono stati contattati da uno degli autori (LGM o AD'A), richiedendo loro la disponibilità a partecipare allo studio, di cui è stata fornita una breve descrizione. Agli esperti è stata fornita una descrizione del modello, comprendente un questionario semistrutturato teso ad indagare se e in che punti il modello richiedeva degli aggiustamenti per adattarsi alla realtà italiana. Durante la compilazione del questionario gli esperti potevano contattare uno degli autori (LGM) per eventuali chiarimenti. I questionari sono stati compilati dagli esperti ed elaborati, calcolando valori medi e mediani a cura di uno degli autori (AD'A). Successivamente è stato organizzato un incontro tra gli esperti per raggiungere il consenso sui parametri richiesti dal modello. La discussione è stata gestita da un facilitatore (LGM). Il consenso è stato raggiunto su tutti i parametri richiesti o come valore puntuale o come range da sottoporre ad analisi di sensibilità.

Prospettiva

È stata adottata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Alternative

Sono state considerate le seguenti alternative:

- 1) RLA → Olanzapina → Clozapina
- 2) Olanzapina → Risperidone → Clozapina

Tali alternative sono state scelte in quanto presenti all'interno del modello originario e ritenute rilevanti dal panel di esperti.

Soggetti

La valutazione ha preso in considerazione una coorte di soggetti con diagnosi di schizofrenia al termine del primo episodio psicotico.

Tecnica

Sono state condotte due valutazioni: una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti e una valutazione comparativa di costo efficacia.

Costi

Sono stati presi in considerazione i soli costi diretti sanitari, vale a dire i costi dei farmaci, delle ospedalizzazioni (ordinarie e in day-hospital), delle visite mediche, degli accessi

Variabile	Fonte
Sesso	7
Età	8
Potenziale pericolosità	Panel
Incidenza di effetti collaterali	3, 9-13
Profilo del paziente	Panel
Indice di gravità	Panel
Aspettativa di vita	14

Tabella 1
Overview delle caratteristiche dei pazienti

presso Dipartimento di Salute Mentale (DSM).

I costi sono stati individuati e validati dal panel di esperti.

Per la quantificazione economica sono state utilizzate le tariffe del SSN e i dati di uno studio di costo delle prestazioni sulla base di rilevazioni empiriche recentemente pubblicato [26-28]. Il prezzo proposto di RLA è di 125 euro per fiala. Tutti i costi sono espressi in euro del 2003.

Effetti

Gli effetti dei trattamenti sono stati espressi in termini di episodi psicotici prevenuti e punteggio PANSS cumulativo.

Tempo

Costi ed effetti sono stati riferiti ad un pro-

Variabile	Fonte
Durata degli episodi psicotici	Panel
Tempo tra gli episodi psicotici	Panel, 3, 15-17
Schema di follow-up medico	Panel
Cambio di terapia	Panel
Non-compliance	Panel
Cambio di localizzazione	Panel
Durata dell'ospedalizzazione	Panel
PANSS	Panel
Effetto del trattamento sul PANSS	18-23
Indice di disorganizzazione	Panel, 24
Pericolosità sociale	Panel, 25
Suicidio	2
Costi	26-28

Tabella 2

Overview delle variabili dipendenti dal tempo

Tabella 3

Punteggio PANSS medio durante e fra le recidive

	RLA	Atipici Orali
Fra le ricadute	83	92
Durante le ricadute	118	127

	RLA	Atipici Orali
Mesi trascorsi al domicilio o in day care	52.6	50.9
Mesi trascorsi in istituzione	6.0	7.8
Mesi trascorsi in trattamento di prima linea	40.0	25.7
Quota di pazienti che rimangono in trattamento di prima linea	12.0%	7.8%

Tabella 4 - Tempo di trattamento stratificato per tipologia

	RLA	Atipici Orali
Domicilio	78.73%	73.37%
Residenza protetta/Riabilitazione	2.61%	3.77%
Day care	8.95%	11.43%
Ospedale	7.34%	9.21%
Morte	2.37%	2.22%

Tabella 5 - Distribuzione media del tempo trascorso dai pazienti fra le diverse localizzazioni

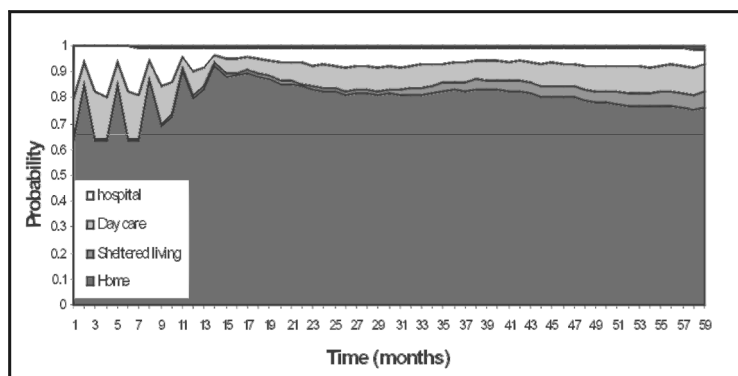


Figura 1 - Distribuzione della localizzazione: RLA

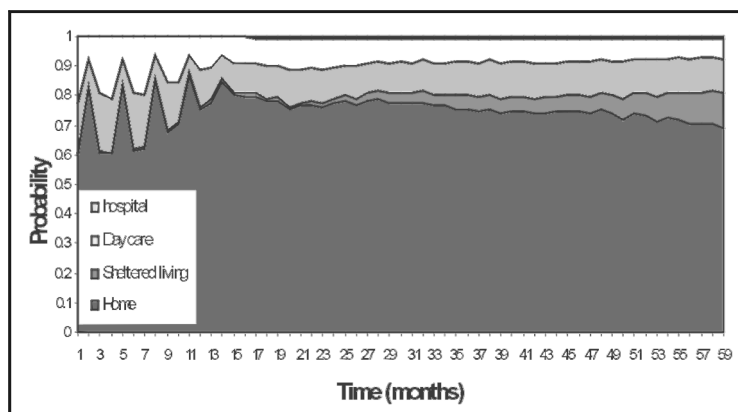


Figura 2 - Distribuzione della localizzazione: atipici orali

filo temporale di 5 anni. Sia i costi sia gli effetti sono stati scontati, nell'analisi principale, ad un tasso pari al 4%.

Sensibilità

Sono state condotte diverse analisi di sensibilità. Sono state effettuate, inoltre, analisi per sottogruppi di pazienti definiti in funzione della capacità di recupero (totale o parziale), della gravità della malattia (lieve, media, grave) e del rischio a priori di non compliance.

RISULTATI

Efficacia

La Tabella 3 presenta il punteggio PANSS medio durante e fra gli episodi psicotici. È possibile notare come il punteggio medio PANSS sia inferiore per RLA rispetto alle altre terapie.

La Tabella 4 presenta il tempo che ci si attende che i pazienti trascorrono istituzionalizzati (ospedale o residenza protetta/riabilitativa) o non istituzionalizzati (domicilio o day care). Inoltre, la Tabella 4 presenta il tempo che ci si attende che il paziente trascorra in trattamento di prima linea. Si può notare come sia il tempo trascorso in prima linea, sia la quota di pazienti che rimangono in trattamento di prima linea siano superiori con Risperidone Long Acting rispetto alle alternative considerate.

La Tabella 5 mostra le probabilità che un paziente venga trattato in una delle possibili localizzazioni durante il periodo di follow-up. Inoltre, va sottolineato come il 92% e l'87% dei pazienti con RLA e atipici orali, rispettivamente, non vengano mai trattati in istituzione. In aggiunta, il 70% e il 63% dei pazienti trattati con RLA e atipici orali, rispettivamente, non vengono mai ospedalizzati.

In modo analogo, le Figure 1 e 2 mostrano le probabilità (percentuali) che i pazienti siano trattati nelle differenti localizzazioni ad ogni momento del follow-up, suddivise per alternativa terapeutica.

Costi

La Tabella 6 mostra la stratificazione dei costi secondo la tipologia e il tipo di trattamento iniziale.

Costi ed effetti

La Tabella 7 presenta costi ed effetti per paziente attesi a 5 anni. Ci si attende che la terapia iniziale con RLA sia dominante rispetto agli atipici orali in quanto meno costosa (risparmio medio di 7-8.000 euro) e maggiormente efficace.

Analisi di sensibilità

RLA è dominante rispetto agli atipici orali

in tutte le situazioni considerate, in quanto produce sempre effetti superiori a costi inferiori (Tabella 8).

Analisi per sottogruppi

Rispetto agli atipici orali, RLA risulta sempre più efficace e meno costoso, tranne che nei soggetti non gravi che recuperano completamente in seguito agli episodi psicotici (Tabella 9).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo di questo studio è stato la stima di costi ed effetti dell'utilizzo di RLA nel trattamento dei soggetti schizofrenici in Italia rispetto agli atipici orali.

La mancanza di informazioni comparative a lungo periodo ha reso necessario l'utilizzo di un modello di analisi che permettesse di prevedere costi ed effetti. Nonostante la struttura del modello possa apparire complicata, il meccanismo sul quale esso è basato risulta piuttosto semplice.

I risultati ottenuti mostrano come RLA sia risultato praticamente sempre superiore in efficacia rispetto agli atipici orali, in termini di gestione dei sintomi e di prevenzione degli episodi psicotici. È, inoltre, emerso che la comparazione dei costi nei confronti degli atipici orali è risultata a favore di RLA in quasi tutte le analisi.

L'esito favorevole della comparazione tra atipici orali e RLA è attribuibile quasi in inte-

Costi	RLA	Atipici Orali
Farmaci	15,374	11,244
Domicilio	2,419	2,686
Residenze protette/riabilitazione	9,851	14,286
Day care	1,978	2,557
Ospedale	18,290	23,469
Totale	47,913	54,242

Tabella 6

Costi medici diretti in 5 anni (espressi in euro)

	RLA	Atipici Orali
Costi	47,913	54,242
Costi (scontati)	44,322	49,056
Numero di episodi psicotici	3.91	4.83
PANSS	507	574
Numero di episodi psicotici scontati	3.59	4.45
PANSS scontato	461	522

Tabella 7

Costi (in euro) ed effetti cumulativi

Parametri	Range*	Risparmio (in euro)	Differenza negli episodi psicotici	Differenza nel PANSS
Caso base		4,733	0.87	61
Compliance	+50%	9,831	1.15	85
	-50%	505	0.48	28
Riduzione PANSS Atipici	0.89	4,789	0.87	53
	0.77	4,560	0.84	61
DI	= 1.5 β =27	5,661	0.88	55
	= 3.5 β =37	5,451	1.16	70
Pericolosità potenziale	0%	3,911	0.85	57
	4%	5,058	0.86	59
Costi visite	Tariffa Pubblica	4,181	-	-
Prezzo RLA (in euro)	100	6,810	-	-
	150	2,657	-	-
Soglia rischio PANSS	110	4,073	0.87	60
	130	5,451	0.84	59
Calcolo del PANSS	+10%	5,257	0.90	61
	-10%	2,079	0.87	51

Tabella 8

Analisi di sensibilità

Sottogruppi	Risparmio (in euro)	Differenza nel numero di episodi	Differenza nel PANSS
Caso base	4,733	0.87	61
Soggetti che recuperano totalmente	-715	1.37	25
Non gravi	-3,532	2.01	6
Mediamente gravi	-588	1.29	24
Gravi	1,602	1.03	40
Profilo dei pazienti			
Soggetti che recuperano parzialmente	7,060	0.69	68
Non gravi	2,695	0.82	48
Mediamente gravi	8,010	0.66	75
Gravi	11,559	0.59	73
Soggetti ad alto rischio di non-compliance	7,640	0.45	61

Tabella 9
RLA versus atipici
orali: analisi per
sottogruppi

ro alla migliore compliance che la formulazione a rilascio prolungato di quest'ultimo è in grado di garantire. I pazienti che non aderiscono al trattamento, infatti, si caratterizzano per una probabilità superiore che i sintomi si manifestino nuovamente, facendo emergere la necessità di cure costose. La differenza nel prezzo è più che compensata dai risparmi generati dalla prevenzione delle ricadute.

I risultati delle analisi di sensibilità e delle analisi per sottogruppi riflettono i meccanismi appena illustrati e mostrano la generale superiorità di RLA rispetto agli atipici orali.

Sono emersi alcuni parametri in grado di incidere sui potenziali risparmi: la compliance e il prezzo di RLA.

Il presente studio ha il limite di essere una simulazione basata su un modello che mette insieme dati e informazioni provenienti da fonti diverse, la cui validità non è spesso supportata

da osservazioni empiriche dirette. Ciò, purtroppo, è praticamente inevitabile nel momento in cui viene studiato un farmaco non ancora disponibile sul mercato, tale cioè da non poter essere studiato direttamente. Il modello, peraltro, risulta abbastanza complesso, ma certamente non più complesso dell'evoluzione della realtà che esso si prefigge di indagare e prevedere. È comunque da notare che la spiegazione del modello agli psichiatri che hanno partecipato al panel è stata estremamente semplice, che le loro risposte sono state quasi sempre concordi e che l'accordo è stato raggiunto facilmente in sede di discussione plenaria.

Il presente studio è stato reso possibile grazie ad un contributo di Janssen Cilag Spa. Ferma restando la loro piena responsabilità per quanto scritto, gli autori desiderano ringraziare i cinque esperti per il tempo dedicato allo studio.

BIBLIOGRAFIA

1. Tansella M, De Girolamo G. La diffusione dei disturbi mentali nella comunità. Disponibile su Internet all'indirizzo http://www.salutementale-oms.it/Diffusione_disturbi.htm.
2. Knelpunten bij de zorg voor mensen met schizofrenie, Waardebepaling psychosociale interventies bij schizofrenie, Waardebepaling, Overwegingen over doelmatig van zorg bij schizofrenie. Schizofrenie Platform, 2000.
3. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
4. Davies A, Langly P, Keks N, Catts S, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther* 2002;20:196-213.
5. Almond S, O'Donnel O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A comparison of Olanzapine and Haloperidol. *Pharmacoeconomics* 1998;13:575-588.
6. Almond S, O'Donnel O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing

- Olanzapine, Risperidone and Haloperidol. *Pharmacoeconomics* 2000;17:383-389.
7. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry. Third ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001.
 8. Vo K, Leal A, Patino O. RODOS Risperidone and Olanzapine Drug Outcomes study in Schizophrenia; The Netherlands pooled centres. SGS Biopharma, editor. Janssen Research Foundation, 2002.
 9. McIntyre R, Trakas K, Lin D, Balshaw R, Hwang P, Robinson K et al. Risk of Adverse Events associated with Antipsychotic Treatment: Results from the Canadian National Outcomes Measurement Study in Schizophrenia (CNOMSS). 51st Annual Canadian Psychiatric Association Meeting, 2001, Montreal
 10. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN et al. Olanzapine Versus Haloperidol in the Treatment of Schizophrenia and Schizoaffective and Schizophreniform Disorders: Results of an International Collaborative Trial. *Am J Psychiatry* 2002;154:457-465.
 11. Carpenter W, Buchanan R. Schizophrenia. *N Eng J Med* 1994;330:681-690.
 12. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford AM, Goldstein D, Pahdag J et al. Novel Antipsychotics: Comparison of Weight Gain Liabilities. *J Clin Psychiatry* 1999;60:358-363.
 13. Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, Lachaux B, Molcan P, Eriksson L et al. Efficacy and safety of long-acting risperidone microspheres and risperidone oral tablets. 11th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia 2002, Davos.
 14. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-245.
 15. Hogarty GE. Depot neuroleptics: the relevance of psychosocial factors - a United States perspective. *J Clin Psychiatry* 1984;45:36-42.
 16. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. *Schizophr Res* 2002;54:253-264.
 17. Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2002: Medisch Farmaceutische Voorlichting. Amstelveen, College voor zorgverzekeringen, 2002.
 18. Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2000;29:1-9.
 19. Peuskens J, De Hert M, Jones M. A meta-analysis of efficacy and safety of risperidone and olanzapine. CINP, 2000, Brussels
 20. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Bileter U, Eap CB et al. Risperidone Versus Clozapine in Treatment-Resistant Chronic Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Study. *Am J Psychiatry* 1998;155:499-504.
 21. Bouchard RH, Pourcher E, Demers MF, Villeneuve J, Ro-Gagnon MH, Gauthier Y et al. Longitudinal comparative study of risperidone and conventional neuroleptics for treating patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:295-304.
 22. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-1376.
 23. Davis JM, Chen N. Clinical profile of an atypical antipsychotic: risperidone. *Schizophr Bull* 2002;28:43-61.
 24. Cameron AM, Oram J, Geffen GM, Kavanagh DJ, McGrath JJ, Geffen LB. Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2002;110:49-61.
 25. Cheung P, Schweitzer I, Crowley K, Tuckwell V. Aggressive behaviour in schizophrenia: the role of psychopathology. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;1:62-67.
 26. Ministero della Sanità. DM 30/6/97 G.U. N.209 8/9/1997.
 27. Ministero della Sanità. DM 22/7/96 G.U. N.216 14/9/1996.
 28. De Agostini p, Bonizzato P, Amaddeo F, et al. Per un più razionale sistema di finanziamento dei Dipartimenti di Salute Mentale. Analisi dei costi delle prestazioni erogate da un Servizio Psichiatrico Territoriale in un periodo di 7 anni. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 2001; 10: 163-179.