

Confronto farmacoeconomico di ziprasidone con altri antipsicotici atipici per il trattamento della schizofrenia



Andrea Fagiolini ⁽¹⁾, Alice Matone ⁽²⁾, Claudio Gaz ⁽²⁾, Simona Panunzi ⁽²⁾, Andrea De Gaetano ⁽²⁾

ABSTRACT

Objective: to comparatively investigate – by means of computer simulations – the economic cost and clinical outcomes of five atypical oral antipsychotic agents (ziprasidone, olanzapina, risperidone, paliperidone and aripiprazolo).

Methods: a cyclical stochastic model representing patient evolution, taking into account main adverse reactions (akathisia, weight gain and extra-pyramidal ARs), drug efficacy on psychosis stabilization and probability of relapse, was developed. Ten different scenarios were compared, each starting with one of the considered antipsychotics, prescribed either at home or in a hospital setting. Switching to another medication was allowed until no untried drugs were available, in which case clozapine treatment or admission to a Psychiatric Therapeutic Rehabilitation Center were irreversibly assigned. Model inputs were probabilities of ARs, probabilities of stabilization and probabilities of destabilization (assumed equal for all); as well as costs attributable to drugs, hospitalization, outpatient care and costs adverse reactions in terms of concomitant medications. Sources for the inputs were the trials reported in the most recent literature (from the year 2000), selected based on the homogeneity of the observational period and antipsychotic dosage used.

Results: in each scenario, the hospitalization cost represented the highest component of the overall cost (approximately 67%). Assuming equal drug effectiveness, ziprasidone fared better than all other considered competitors, showing the lowest average annual costs per patient (and also the lowest average annual hospitalization costs) as well as the largest numbers of controlled months without adverse reactions, independently of the initial setting.

Conclusions: the most important determinant of total cost appears to be hospitalization, whose cost is about 600% higher than the medications cost. Medication effectiveness and tolerability remain however of utmost importance for the patients well being and reduction of hospitalization rate.

Keywords: atypical oral antipsychotic agents, ziprasidone, schizofrenia
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(1): 29-40

INTRODUZIONE

La schizofrenia è un disturbo psicotico che coinvolge circa l'1% della popolazione dei Paesi occidentali [1-3] e ha un forte impatto in termini di conseguenze sociali ed economiche. Questa malattia si presenta solitamente nella tarda adolescenza per gli uomini e nella prima età adulta per le donne e può durare tutta la vita, a seguito di un trend *up-and-down* di remissioni e recidive [4,5]. La schizofrenia è caratterizzata da sintomi positivi, negativi e cognitivi; la gamma di presentazioni cliniche possibile è quindi ampia e può comprendere allucinazioni, deliri, disorganizzazione del linguaggio, povertà di linguaggio, appiattimento affettivo, disorganizzazione e lentezza di pensiero, perdita di memoria e di concentrazione [6]. L'aspettativa di vita media

dei pazienti è inferiore alla media, sia per l'aumentato rischio di suicidio che per le malattie psicotiche e fisiche correlate, come la depressione, l'ansia e le complicanze cardiovascolari [7,8]. Un recente studio, valutando l'impatto economico della schizofrenia negli Stati Uniti, ha stimato un costo di 62,7 miliardi di dollari nel 2002, di cui 22,7 miliardi di dollari a causa dei costi sanitari diretti e 40 miliardi di dollari a causa dei costi indiretti [9]. I farmaci antipsicotici sono il principale trattamento per i pazienti schizofrenici e sono tipicamente impiegati per tutto il corso della malattia, quindi spesso per tutta la vita. Sono utilizzati per il controllo della fase acuta della malattia, per prevenire le ricadute e durante la stabilizzazione, per migliorare i risultati funzionali a lungo termine e la qualità di vita del paziente.

⁽¹⁾Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Neuroscienze, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Siena

⁽²⁾Laboratorio di Biomatematica, Istituto di Analisi dei Sistemi ed Informatica "A. Ruberti", Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Roma

Corresponding author

Andrea Fagiolini
andrea.fagiolini@gmail.com

Il cambio di farmaco (*switching*) è frequentemente necessario a causa di reazioni avverse o di insufficiente efficacia, aumentando così il rischio di complicanze [1,2]. Al momento sono disponibili un certo numero di farmaci, i cui effetti variano a seconda dei recettori del sistema nervoso centrale su cui agiscono e sulla percentuale di saturazione di tali recettori. Vi sono due gruppi principali di farmaci antipsicotici, di prima e di seconda generazione, chiamati anche, rispettivamente, tipici e atipici. Questi ultimi sono oggi più comunemente utilizzati, in quanto causano un minor numero di reazioni avverse e sono efficaci nel trattamento sia dei sintomi positivi sia di quelli negativi [10]. L'impatto economico di un paziente psicotico, in termini di trattamento, non è semplicemente legato al costo del farmaco, ma dipende anche da una serie di altri fattori: l'ambiente del trattamento (in ospedale, a casa, in *assisted living*), il profilo di efficacia del farmaco e l'aderenza del paziente (ambidue correlati al rischio di recidiva), l'insorgenza di reazioni avverse (che spesso necessitano di un trattamento concomitante e rendono il paziente più suscettibile a ricadute o non-aderenza).

Ziprasidone è un antipsicotico di seconda generazione che agisce principalmente sui recettori serotoninergici 2A e sui recettori dopaminergici D2. È stato dimostrato che ziprasidone ha un basso rischio di aumento di peso, che è una delle principali reazioni avverse riportate per gli antipsicotici di seconda generazione [11,12]. È noto che l'obesità causa una serie di complicanze, quali eventi cardiovascolari, dia-

bete e disagio psicologico [12], che comportano un aumento del costo della terapia. Sono stati condotti vari studi di simulazione, con alberi decisionali (stocastici), per esplorare gli aspetti farmacoeconomici dei diversi regimi terapeutici nella schizofrenia. Lo studio di Bobes e colleghi del 2004 [13] ha confrontato ziprasidone con olanzapina, risperidone e aoperidolo, valutando il trattamento sulla base dell'incidenza attesa di reazioni avverse, di non-compliance alla terapia e del tasso di ospedalizzazione, assumendo la pari efficacia fra gli antipsicotici. Nello studio di Edwards e colleghi [1] è stato presentato un modello sulle conseguenze cliniche ed economiche di un anno di terapia orale della schizofrenia con antipsicotici atipici, considerando due tipi di reazioni avverse e semplificando l'albero decisionale che consentiva un solo *switching* dopo la sospensione del farmaco iniziale.

Il modello presentato in questo lavoro confronta cinque dei più usati farmaci antipsicotici atipici, prendendo in considerazione le conseguenze economiche delle principali reazioni avverse (acatisia, aumento di peso e reazioni avverse extra-piramidali) e assumendo la pari efficacia. Il modello consente lo *switching* a uno degli altri farmaci e quando non ve ne sono più disponibili (già somministrati), viene assegnata in maniera irreversibile la terapia con clozapina o il ricovero in Centro di Terapia Psichiatrica e Riabilitazione (PTRC). Inoltre, sono previsti due diversi regimi di dosaggio (pieno e ridotto) e due diversi ambienti di cura (in ospedale e a domicilio). Tutte le possibili combinazioni proposte dal modello in merito alle variabili sopra riportate

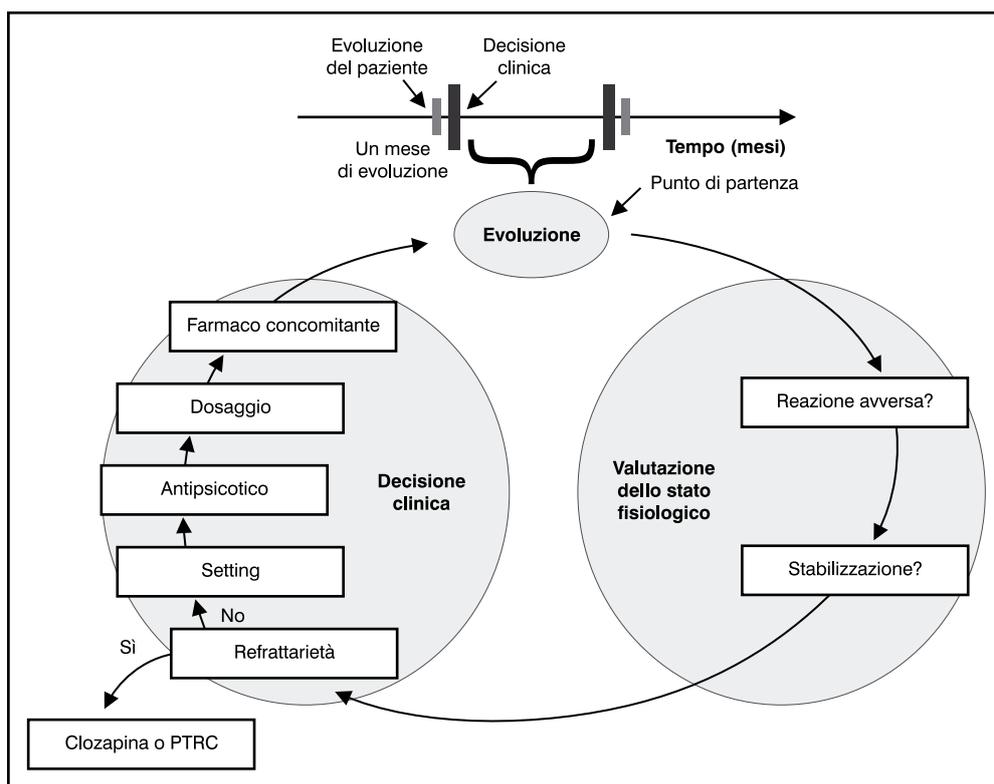


Figura 1
Rappresentazione grafica del modello ciclico

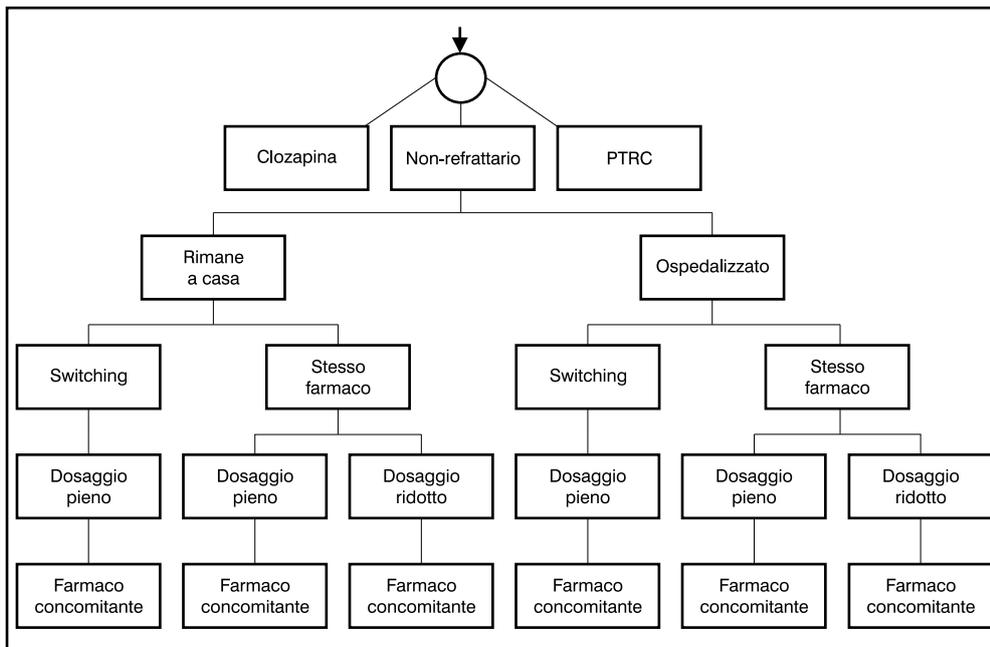


Figura 2
Rappresentazione grafica della seconda fase del processo ciclico: le decisioni del medico

producono una simulazione completa e complessa. Ziprasidone è confrontato con altri farmaci antipsicotici atipici (olanzapina, risperidone, aripiprazolo e paliperidone) in termini di costo totale e di rapporto costo-efficacia, simulando l'evoluzione fisiologica e clinica di 1.000.000 di pazienti psicotici virtuali non stabilizzati.

MATERIALI E METODI

Le conseguenze economiche del trattamento dei soggetti psicotici sono state studiate per mezzo di un'analisi di costo-efficacia (l'efficacia intesa come tempo libero da sintomi psicotici e reazioni avverse), mediante un processo ciclico rappresentato graficamente in Figura 1 e che comprende tre fasi principali:

- valutazione dello stato clinico del paziente in termini di stabilizzazione/non-stabilizzazione e di presenza/assenza di reazioni avverse;
- simulazione delle azioni del medico (Figura 2) a seguito della valutazione del paziente, ovvero la decisione su quale tipo di farmaco antipsicotico somministrare, a quale dosaggio, se è necessario un farmaco concomitante e se è più appropriato che il paziente stia a casa o ricoverato in ospedale. In situazioni estreme il paziente potrebbe essere giudicato refrattario e assegnato a terapia con clozapina o ricoverato in PTRC senza possibilità di recupero;
- evoluzione per un mese dello stato dei pazienti che sono stati dichiarati refrattari; durante questo periodo lo stato fisiologico di ciascun paziente può cambiare a causa del verificarsi di stabilizzazione o di destabilizzazione e alla comparsa o attenuazione di reazioni avverse.

Alla fine del mese di evoluzione clinica, avviene una nuova valutazione fisiologica e il ciclo ricomincia. L'evoluzione del paziente prosegue per tutta la durata del periodo di osservazione, durante il quale lo stato di ciascun paziente può continuamente modificarsi, a meno che non sia assegnata la terapia con clozapina o il ricovero in PTRC.

L'insieme degli attributi che caratterizzano un determinato paziente in ogni fase del processo implicano costi in termini di gestione delle reazioni avverse (dovuti alla terapia concomitante che può essere impiegata per due delle reazioni avverse considerate, acatisia e altri sintomi extrapiramidali), di costo dei farmaci antipsicotici somministrati e di costo

Variabili	Valori possibili
Reazioni avverse	- Acatisia - RA extrapiramidali - Aumento peso > 7%
Stabilizzazione	- Stabilizzato - Non-stabilizzato
Refrattarietà	- Non refrattario - Clozapina - PTRC
Setting	- A casa - In ospedale
Antipsicotico	- Ziprasidone - Risperidone - Olanzapina - Paliperidone - Aripiprazolo
Dosaggio	- Pieno - Ridotto
Farmaco concomitante	- Sì - No

Tabella 1
Variabili del modello evolutivo

del setting di cura (casa o ospedale). L'analisi mette quindi a confronto i costi delle diverse opzioni terapeutiche. La durata del periodo di osservazione per la simulazione è stata fissata a due anni e per tutto il periodo considerato sono previsti dieci scenari diversi, determinati dalla combinazione del farmaco antipsicotico somministrato all'inizio con il setting di partenza (casa o ospedale), ciascuno coinvolgente un milione di pazienti non stabilizzati. Si realizzano quindi due scenari per ciascuno dei cinque farmaci considerati. Tutte le variabili del modello sono riportate nella Tabella I.

Le diverse combinazioni dei valori delle variabili danno origine agli stati estesi del modello, che rappresentano sia i possibili stati di salute dei pazienti (stabilizzati/non stabilizzati, con o senza una reazione avversa), sia il tipo di trattamento (farmaco antipsicotico, dosaggio pieno o ridotto, setting casa o ospedale, presenza o meno di terapia concomitante).

Probabilità di transizione del modello

Il modello prevede che un paziente possa passare da uno stato esteso a un altro sulla base di una serie di assunti intrinseci alla struttura del modello e di probabilità di transizione (probabilità di sviluppare una delle reazioni avverse, probabilità di stabilizzazione/destabilizzazione in funzione del trattamento con uno dei farmaci considerati, probabilità di *switching*). La strategia seguita nella determinazione delle necessarie probabilità è stata quella di considerare le informazioni ricavate dalla letteratura a partire dagli studi più recenti (dal 2000). Sono state considerate solo le pubblicazioni che presentavano caratteristiche omogenee, in termini di periodo di osservazione e di dosaggio degli antipsicotici utilizzati. Laddove la durata del follow up, il dosaggio del farmaco o il numero di pazienti valutati non fossero stati riportati nell'articolo in esame, lo studio è stato scartato e le relative informazioni non sono state considerate nella valutazione finale delle probabilità.

Probabilità di reazioni avverse

Le reazioni avverse considerate nel modello sono state di tre tipologie: acatisia, altri sintomi extrapiramidali (EPS) e aumento di peso maggiore del 7%. Per valutare la probabilità di

insorgenza per ciascuna reazione avversa e per ogni farmaco antipsicotico, sono stati considerati almeno tre studi clinici [11,12,14-31]; le probabilità finali sono state ottenute come media delle percentuali di soggetti che mostravano le reazioni avverse in ogni studio, ponderate in base al numero di pazienti analizzati nello studio stesso. Un'eccezione è stata fatta per paliperidone, per il quale è stato considerato l'EPAR (*European Public Assessment Report*) dell'EMA [14] e, dal momento che venivano riportate le probabilità relative a diversi dosaggi, è stato calcolato un valore medio ponderato. Nell'EPAR sono esaminate tutte le reazioni avverse e, infatti, viene valutato un ampio numero di pazienti: le informazioni raccolte da questa fonte sono state ritenute sufficientemente affidabili. Inoltre l'EPAR è stato l'unico riferimento trovato, nel quale fossero riportate le percentuali di reazioni avverse corrispondenti a diversi dosaggi di antipsicotici, per ognuno degli eventi considerati. I dati tratti dall'EPAR sono stati utili anche per ottenere una stima del miglioramento, in termini di diminuzione della probabilità di una reazione avversa, a seguito di una riduzione del dosaggio. Un range di dosaggio di 3-6 mg/die per paliperidone è stato considerato come dosaggio ridotto, mentre un range di 9-15 mg/die è stato considerato come dosaggio pieno. Dopo aver calcolato una media ponderata per le due corrispondenti probabilità di reazioni avverse, sono stati ottenuti, per ciascuna delle reazioni avverse, i rapporti tra la probabilità sotto dosaggio pieno e la probabilità sotto dosaggio ridotto, trovando un range compreso tra 2 e 2,7. Poiché queste informazioni dettagliate erano disponibili solo per paliperidone, per tutti gli altri farmaci antipsicotici è stato assunto un rapporto fra le probabilità pari a 2. Mentre il dosaggio è un fattore che influenza la probabilità di reazioni avverse [32], la durata del trattamento non sembra essere correlata a essa [14], con l'eccezione dell'aumento di peso, per il quale è necessario un più lungo periodo di osservazione. A questo proposito, per la valutazione della probabilità di aumento di peso, gli studi condotti su brevi periodi di osservazione non sono stati considerati. La Tabella II riporta, per ogni farmaco antipsicotico, la probabilità di indurre ogni diversa reazione avversa, sotto dosaggio pieno e ridotto.

	Acatisia		RA extrapiramidali		Aumento peso > 7%	
	Pieno	Ridotto	Pieno	Ridotto	Pieno	Ridotto
Ziprasidone [11,15-19]	11,9	6	10,1	5,1	10,6	5,3
Risperidone [12,17,19-23]	23,6	11,8	11,7	5,85	19,8	9,9
Olanzapina [12,16,17,19,21,24]	17,4	8,7	11,5	5,8	40,5	20,3
Paliperidone [14]	9,2	3,4	7,2	3,1	18	7,5
Aripiprazolo [25-31]	15,7	7,9	10,4	5,2	7,5	15,2

Tabella II
Tipologia di reazioni avverse (RA) con le rispettive probabilità di insorgenza sotto i differenti antipsicotici, a dosaggio pieno e ridotto

Probabilità di stabilizzazione o di destabilizzazione

Per probabilità di stabilizzazione si intende la probabilità che i sintomi psicotici riescano a essere controllati, indipendentemente dalla presenza di reazioni avverse, in seguito al trattamento, della durata di un mese, con uno dei farmaci antipsicotici. Dato che il divenire stabilizzati è l'evento complementare rispetto al rimanere con sintomi psicotici non controllati, il che è di fatto la non efficacia del farmaco considerato, le probabilità di stabilizzazione sono state calcolate sulla base della proporzione di pazienti che interrompono la terapia per mancanza di efficacia (la misura più razionale di mancanza di efficacia di un farmaco in pratica clinica), anche se la possibilità che il paziente possa continuare la terapia con lo stesso farmaco, pur non essendo efficace, non è da escludersi. Per quanto riguarda il dosaggio ridotto, si è ipotizzato che la probabilità di mancanza di efficacia di qualsiasi farmaco in esame sia doppia rispetto a quella sotto dosaggio pieno. Gli studi presenti in letteratura offrono un panorama ampio e variegato in merito alla valutazione comparativa dell'efficacia antipsicotica, in particolare a causa degli ampi range di dosaggio utilizzati (sia fra pazienti sia per lo stesso paziente nel corso del tempo) e per la grande variabilità individuale di questa tipologia di pazienti. In una revisione del 2008, che analizza l'efficacia dei farmaci antipsicotici di seconda generazione (SGAS) in funzione dei diversi endpoint, dei sintomi della malattia e della tollerabilità, si afferma che in fase acuta e nei pazienti al primo episodio non sono state rilevate differenze tra i diversi SGAS per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi della malattia e che la maggior parte degli studi non hanno trovato differenze tra gli SGAS nel miglioramento dei sintomi psicotici nei pazienti cronici [33]. Di conseguenza nel modello si assume la pari efficacia per tutti i farmaci antipsicotici, come già nello studio di Bobes del 2004 [13], che si traduce nelle probabilità di stabilizzazione dell'80% sotto dosaggio pieno e del 60% sotto dosaggio ridotto. La probabilità di destabilizzazione per un paziente con sintomi psicotici controllati è, di fatto, la probabilità di recidiva. Due lavori [34,35] riportano che tale probabilità è in media pari al 30%, indipendentemente dal farmaco somministrato, concetto confermato anche nelle linee guida del NICE [10] e nello studio di Samalin e colleghi [36]. Mentre una probabilità del 30% è stata considerata sotto un regime a dosaggio pieno, si è ipotizzato che il rischio di recidiva in un regime a dosaggio ridotto sia raddoppiato e quindi pari al 60%.

Probabilità di switching e di riduzione della dose

Le probabilità di *switching* sono state determinate sulla base delle procedure terapeutiche

comunemente accettate, anche se sono state necessarie delle semplificazioni in questo quadro clinico complesso. Per definire il *modus operandi* generale in ambito terapeutico adottato dai medici sono state utilizzate linee guida [10,37] e alcune pubblicazioni [32,38,39]. A partire dai dati riportati nello studio di Bobes del 2004 [13], le probabilità di *switching* e le probabilità di riduzione della dose sono state fissate al 5% e 15%, rispettivamente per i pazienti con sintomi psicotici controllati e che subiscano una delle reazioni avverse considerate. Sono state poi formulate ulteriori ipotesi per le altre condizioni possibili:

- se il paziente non è stabilizzato la probabilità di *switching* è maggiore ed è aumentata del 10%, rispetto alla condizione con sintomi controllati;
- si suppone che i pazienti ricoverati in ospedale siano in una condizione clinica peggiore rispetto a quelli trattati a casa, quindi la probabilità di *switching* della terapia è aumentata del 5%;
- se il paziente è sotto dosaggio ridotto la probabilità di *switching* è aumentata del 5%.

Assunti del modello

Nel disegno del modello sono stati fatti diversi assunti, di seguito riportate.

Clozapina e PTRC:

- la terapia con clozapina (sempre domiciliare) e il trasferimento in PTRC sono stati assorbiti, ovvero una volta che il paziente è trattato con clozapina o in PTRC non è possibile alcuna ulteriore evoluzione;
- se il paziente non è stabilizzato ed è ricoverato in ospedale, viene assegnato a terapia con clozapina o trasferito in PTRC con una probabilità del 5% al mese in entrambi i casi;
- se il paziente non è stabilizzato ed è a casa, viene assegnato al trattamento con clozapina con una probabilità del 5% al mese.

Stato di stabilizzazione/non-stabilizzazione:

- se un paziente è stabilizzato, allora è considerato non-refrattario (probabilità 100%) ed è sempre trattato a domicilio;
- se il paziente è stabilizzato senza reazioni avverse, rimane sempre con la stessa terapia (probabilità 100%), poiché lo *switching* può verificarsi solo se il paziente non è stabilizzato o, se stabilizzato, subisce una reazione avversa;
- la probabilità di stabilizzazione è superiore del 50% se il paziente è ricoverato.

Switching:

- nessun paziente, in caso di *switching*, viene riassegnato a un farmaco già provato;
- il nuovo farmaco viene scelto fra le restanti possibili terapie con la stessa probabilità;
- quando si passa a un altro farmaco, la dose iniziale è sempre piena;
- in presenza di evento avverso “aumento ponderale”, la possibilità di *switching* verso olanzapina è ridotta del 10%.

Reazioni avverse:

- in presenza di una reazione avversa, lo *switching* a un altro antipsicotico la risolve sempre;
- la riduzione della dose aumenta la probabilità di risoluzione della reazione avversa del 30%;
- in presenza di una reazione avversa al paziente può essere somministrata una terapia concomitante per la risoluzione della reazione stessa;
- l'assunzione di una terapia concomitante aumenta la probabilità di recupero dalla reazione avversa del 50%;
- non è prevista somministrazione di una terapia concomitante in presenza di aumento di peso;
- in presenza di una reazione avversa, la probabilità di stabilizzazione è ridotta del 30%;
- in presenza di una reazione avversa, la probabilità di rimanere in ospedale è del 90% se il paziente è già in ospedale mentre è del 30% di essere ricoverato se il paziente è a casa;
- in assenza di reazione avversa le probabilità di cui sopra sono fissate al 80% e 10% rispettivamente; tali ipotesi partono dal presupposto che la reazione avversa peggiori le condizioni del paziente.

Analisi di costo-efficacia

Per ognuno dei 10 scenari esaminati i risultati sono presentati come costo medio annuale per paziente, dato dalla somma dei costi dovuti al farmaco, alla gestione delle reazioni avverse (terapia concomitante), al ricovero, alle cure ambulatoriali e alla terapia con clozapina o alla permanenza in PTRC. Inoltre, sono stati calcolati, per paziente, il numero medio annuale di mesi con sintomi psicotici controllati e senza reazioni avverse, così come il rapporto tra il costo totale e il numero di mesi con sintomi controllati. Infine è stata calcolata la differenza tra il costo medio annuale per ciascun antipsicotico e il costo medio annuale per ziprasidone, considerato riferimento, e la differenza tra il corrispondente numero di mesi con sintomi controllati. Quando ziprasidone è risultato associato a un costo inferiore e a un maggior numero di mesi con sintomi controllati, il farmaco di confronto è stato definito dominato.

Costi delle risorse coinvolte

I costi contabilizzati nel modello sono legati al farmaco antipsicotico per il trattamento, alla possibile terapia concomitante per la gestione delle reazioni avverse, alle cure ospedaliere, alle cure ambulatoriali, alla terapia con clozapina o alla permanenza in PTRC per i pazienti refrattari. La Tabella III mostra i costi mensili per ogni farmaco antipsicotico [40] (settembre 2010), calcolati sulla dose giornaliera somministrata (PDD – *Prescribed Daily Dose*) e in funzione del costo di acquisizione associato al setting terapeutico sulla base del tariffario territoriale per i pazienti domiciliari e ospedaliero per i pazienti ricoverati. Il costo del farmaco concomitante è stato fissato a € 6 al mese, indipendentemente dal tipo di reazione avversa. Il valore è stato derivato da [41] in cui è stato segnalato un costo di € 0,19 al giorno. Il costo del ricovero in ospedale, di € 207 al giorno, è stato derivato dai dati riportati in due studi economici che hanno valutato l'impatto della schizofrenia in Italia [42,43]. Nel presente lavoro è stato quindi stimato un costo di ospedalizzazione pari a 6.207 €/mese. Altri costi diretti considerati sono gli interventi psicoterapeutici e i ricoveri inferiori a 24 ore (day-hospital), valorizzati come costi di trattamenti ambulatoriali e pari a 116 €/mese [42].

RISULTATI

Per ogni scenario, consistente nella simulazione su 1.000.000 di pazienti antipsicotici, che iniziano tutti con uno dei cinque farmaci antipsicotici, sono stati calcolati il costo medio annuale per paziente e il numero annuale di mesi con sintomi controllati per paziente. I confronti tra i farmaci sono stati condotti sulla base del rapporto tra costi e mesi con sintomi controllati e sulla base del rapporto costo-efficacia incre-

Farmaco antipsicotico	Costo PDD (€/mese)		PDD (mg/die)
	In trattamento domiciliare	In trattamento ospedaliero	
Ziprasidone	142,5	69	120
Risperidone	84,9	51,3	8
Olanzapina	150,6	91,2	10
Paliperidone	241,2	146,1	9
Aripiprazolo	150,6	91,2	15
Clozapina	92,7	-	400

Tabella III

Costo dei farmaci antipsicotici [40] (settembre 2010), in funzione del setting del paziente, riferito alla PDD (*Prescribed Daily Dose*). Se il farmaco è somministrato in dose ridotta, si suppone che il costo si dimezzi

Trattamento iniziale	Voci di costo					Costo medio (€/pz/anno)	
	Ospedalizzazione (€)	Cure domiciliari (€)	RA (€)	Terapia con clozapina (€)	PTRC (€)		Antipsicotico (€)
A casa							
Ziprasidone	6.142,09	935,00	4,97	264,71	587,10	1.127,21	9.061,08
Risperidone	6.459,14	920,43	5,24	270,54	658,67	1.024,41	9.338,45
Olanzapina	6.622,21	912,89	4,62	273,42	706,63	1.126,74	9.646,51
Paliperidone	6.162,19	932,60	4,41	266,12	600,41	1.315,05	9.280,79
Aripiprazolo	6.294,60	927,66	5,01	267,71	625,94	1.138,22	9.259,14
In ospedale							
Ziprasidone	6.167,69	942,89	5,00	255,02	787,62	1.132,21	9.290,44
Risperidone	6.497,04	926,05	5,27	260,32	1.004,52	1.022,87	9.716,07
Olanzapina	6.680,88	917,25	4,63	262,68	1.133,59	1.127,01	10.126,04
Paliperidone	6.180,14	939,63	4,42	257,10	810,21	1.326,34	9.517,84
Aripiprazolo	6.324,98	934,94	5,04	257,92	861,70	1.143,99	9.528,57

Tabella IV

Costi medi annuali per paziente suddivisi in base alle loro componenti

PTRC = centro di terapia psichiatrica e riabilitazione; RA = reazioni avverse

mentale di ciascun farmaco, considerando ziprasidone come terapia di riferimento. La Tabella IV riporta, per ogni scenario, il costo medio annuale per paziente, suddiviso nelle diverse voci: cure ospedaliere, cure domiciliari/ambulatoriali, gestione delle reazioni avverse (farmaco concomitante), terapia con clozapina, permanenza in PTRC e farmaci antipsicotici (comprensivi sia del farmaco con cui ogni coorte inizia, sia dei successivi farmaci di *switching*). Risulta

evidente che i costi di ospedalizzazione rappresentano sempre la componente più importante del costo complessivo, pari a circa due terzi del totale. In tutti i dieci scenari, le coorti che iniziano con ziprasidone registrano il minor costo medio annuo per paziente, indipendentemente dal setting di partenza (casa/ospedale) e il minor costo annuo di ospedalizzazione per paziente; i costi complessivi annui per paziente risultano di € 9.061 e € 9.290 rispettivamente per chi inizia

Trattamento iniziale*	Costo medio (€/pz/anno)	Tempo con sintomi psicotici controllati		Costo con sintomi controllati e senza RA (€/mese)	Differenza costi vs ziprasidone (€)	Differenza mesi vs ziprasidone	ICER
		Senza RA (mesi/pz)	Con possibili RA (mesi/pz)				
A casa							
Ziprasidone	9.061,08	2,18	5,04	4.156,55	0,00	0,00	Riferimento
Risperidone	9.338,45	1,88	4,93	4.958,57	277,37	-0,30	Dominato
Olanzapina	9.646,51	1,74	4,88	5.559,60	585,44	-0,44	Dominato
Paliperidone	9.280,79	2,13	5,01	4.351,39	219,71	-0,05	Dominato
Aripiprazolo	9.259,14	2,03	4,98	4.550,05	198,06	-0,14	Dominato
In ospedale							
Ziprasidone	9.290,44	2,27	5,17	4.099,90	0,00	0,00	Riferimento
Risperidone	9.716,07	1,94	5,06	5.012,43	425,63	-0,33	Dominato
Olanzapina	10.126,04	1,77	5,01	5.708,21	835,61	-0,49	Dominato
Paliperidone	9.517,84	2,22	5,14	4.292,78	227,40	-0,05	Dominato
Aripiprazolo	9.528,57	2,11	5,12	4.523,85	238,14	-0,16	Dominato

Tabella V

Costo-efficacia degli antipsicotici in studio, a seguito di due anni di trattamento di una popolazione virtuale di 1.000.000 di pazienti

* A dosaggio pieno

il trattamento a casa e chi lo inizia in ospedale, mentre i costi medi annui di ospedalizzazione per paziente sono di € 6.142 e € 6.168, rispettivamente. Seguono aripiprazolo e paliperidone, sostanzialmente equivalenti, quindi risperidone e infine olanzapina, che comporta i maggiori costi, sia complessivi sia di ospedalizzazione, indipendentemente dal regime (casa/ospedale) di partenza: € 9.647 e € 10.126 per quanto riguarda i costi totali e € 6.622 e € 6.681 per quelli di ospedalizzazione.

Gli unici costi associati alle reazioni avverse presi in considerazione dal modello sono quelli relativi ai farmaci concomitanti, che possono essere prescritti solo in caso di acatisia e di altri effetti collaterali extrapiramidali. Poiché il modello tiene conto solo dei costi diretti relativi alle reazioni avverse, questa voce rappresenta solo lo 0,05% del costo medio annuo per paziente, per cui è sostanzialmente irrilevante. Per quanto riguarda i costi complessivi dei farmaci antipsicotici utilizzati dalle diverse coorti a seguito dei vari *switching*, questi rappresentano circa l'11-12% del costo complessivo annuo per paziente.

La Tabella V mostra (da sinistra) il costo medio annuo per paziente, il numero medio annuo di mesi con sintomi psicotici controllati e senza reazioni avverse (ovvero il massimo obiettivo terapeutico) per paziente, il numero medio annuo di mesi con sintomi psicotici controllati e senza reazioni avverse, la differenza di costi e la differenza di mesi con sintomi controllati e senza reazioni avverse tra ziprasidone e i farmaci di confronto. Infine, viene riportato il rapporto di costo-efficacia: ziprasidone presenta un minor costo medio annuo per paziente e un maggior numero di mesi con sintomi controllati e senza reazioni avverse per anno e per paziente, e viene definito dominante. Nell'ipotesi di pari efficacia dei cinque antipsicotici, ziprasidone risulta migliore rispetto a tutti gli altri farmaci di confronto, mostrando il minor costo medio annuo per paziente (e anche il minor costo medio annuo di ospedalizzazione), nonché il maggior numero di mesi con sintomi controllati e senza reazioni avverse, indipendentemente dal setting iniziale. Ziprasidone è risultato il più conveniente, con un costo medio annuo di € 9.061 per la coorte che inizia con tale farmaco a domicilio e € 9.290 per la coorte che inizia in ospedale.

Risperidone e olanzapina sono gli antipsicotici con il costo maggiore e il più basso numero di mesi con sintomi controllati e senza reazioni avverse (€ 9.338 per risperidone e € 9.647 per olanzapina nelle coorti che iniziano a domicilio e € 9.716 e € 10.126, rispettivamente, per le coorti che iniziano in ospedale). Essi inoltre presentano il costo più sfavorevole per mese con sintomi controllati: rispettivamente € 4.959 e € 5.560 vs € 4.157 di ziprasidone per le coorti

che iniziano a domicilio, € 5.012 e € 5.708 vs € 4.100 di ziprasidone per le coorti che iniziano in ospedale. I costi medi per mese con sintomi controllati risultano poco differenti per ziprasidone, paliperidone e aripiprazolo (€ 4.157, € 4.351 e € 4.550, rispettivamente, per le coorti che iniziano a domicilio e € 4.100, € 4.293 e € 4.524, rispettivamente, per le coorti che iniziano in ospedale) anche se un vantaggio per ziprasidone è ancora evidente.

DISCUSSIONE

In questo studio di modellizzazione è stato effettuato un confronto tra i più comuni agenti antipsicotici di nuova generazione (atipici), in termini di impatto economico del trattamento di pazienti psicotici non stabilizzati. Obiettivo dello studio era di valutare il trattamento iniziale più conveniente in termini di costo-efficacia: data la frequenza di *switching* fra farmaci diversi (dovuto all'insufficiente efficacia o alla comparsa di reazioni avverse), il presente studio intende orientare nella scelta dell'agente più appropriato come terapia di prima linea in un soggetto schizofrenico non-stabilizzato. Dal momento che non sono disponibili studi *ad-hoc* a lungo termine per rispondere direttamente a questa domanda, l'utilizzo di un modello rappresenta uno strumento importante ed efficace. Il modello qui presentato differisce per alcuni aspetti da altri approcci utilizzati in contesti simili: invece di un modello statico ad albero decisionale, si adotta una successione ciclica di fasi di evoluzione del paziente e di valutazione clinica. A ogni ciclo, il quadro clinico del paziente evolve probabilisticamente, sulla base di decisioni mediche prese in precedenza, secondo una serie di input, tra i quali i più importanti sono le probabilità di efficacia (nel determinare stabilizzazione o nell'evitare la destabilizzazione) e le probabilità di reazioni avverse legate alla somministrazione dei farmaci antipsicotici. I risultati qui presentati si riferiscono a un periodo di 2 anni, durante i quali 10 coorti, ciascuna di 1.000.000 di pazienti schizofrenici non stabilizzati, sono seguite nel tempo, ipotizzando cicli discreti di un mese per l'evoluzione dello stato fisiologico dei pazienti. Ogni coorte inizia il periodo di osservazione in terapia con uno dei cinque farmaci antipsicotici presi in considerazione, a casa o in ospedale. I costi diretti considerati nella simulazione sono quelli relativi al farmaco antipsicotico, alle cure ambulatoriali, al ricovero ospedaliero, alla gestione delle reazioni avverse correlate al farmaco (in termini di terapia concomitante per la loro risoluzione).

I risultati ottenuti indicano chiaramente che, nell'ipotesi di pari efficacia antipsicotica dei cinque farmaci considerati, le diverse probabilità di insorgenza di reazioni avverse dovute al trattamento antipsicotico sono il fattore più im-

portante nel determinare un aumento complessivo dei costi diretti. La componente più importante dei costi attribuibili alle reazioni avverse è l'ospedalizzazione (legata alla maggiore probabilità di destabilizzazione in presenza di una reazione avversa): i pazienti con reazioni avverse presentano infatti una maggiore probabilità di ricovero in ospedale, mentre i costi diretti dei farmaci concomitanti per la loro gestione hanno un impatto minimo. D'altra parte, mentre è ben noto che i costi indiretti associati alle reazioni avverse sono tutt'altro che trascurabili, è stato difficile valutare tali costi in modo incontrovertibile per le diverse reazioni avverse. Nessun intervento farmacologico specifico, in termini di somministrazione di farmaci concomitanti, è stato previsto in caso di aumento di peso, con il risultato che questo non ha avuto alcun impatto sulla valutazione economica di questa reazione avversa. Il costo del farmaco concomitante per trattare i sintomi extrapiramidali e l'acatisia è molto basso e anche questa semplificazione è una limitazione del presente studio. D'altro canto, sono molto alti, per esempio, i costi sociali connessi con l'aumento di peso, che sta assumendo proporzioni epidemiche nelle società moderne. Le reazioni avverse determinano anche indirettamente un maggior costo annuo totale del trattamento perché, in loro presenza, lo *switching* a un altro farmaco antipsicotico e la riduzione del dosaggio sono più frequenti. Il frequente ricorso allo *switching* esaurisce l'arsenale di farmaci antipsicotici a disposizione, mentre la riduzione del dosaggio induce una maggiore probabilità di destabilizzazione, con il conseguente aumento di ospedalizzazione. I costi di ospedalizzazione, a loro volta, assommano a circa i due terzi dei costi totali, il che porta alla conclusione che una riduzione del tasso di ospedalizzazione, causata da una maggiore efficacia dei farmaci e da una minore incidenza di reazioni avverse, si traduce in una riduzione dei costi. È evidente che il mantenimento del paziente in uno stato stabilizzato non è solo eticamente auspicabile, ma anche economicamente conveniente. I risultati di questo studio dimostrano che iniziare il trattamento con ziprasidone, indipendentemente dal setting di partenza del paziente psicotico (casa/ospedale), è una soluzione preferibile in termini di costi (sia come costo medio annuale per paziente che come costi di ospedalizzazione) rispetto ai farmaci di confronto. Quando l'efficacia è considerata uguale [33] per tutti i farmaci, la combinazione di una buona tollerabilità e di un costo terapia minore favorisce ziprasidone. Il tentativo di forzare un confronto diretto e di selezionare un agente di seconda generazione assolutamente ottimale può tuttavia essere fuorviante. Mentre, rispetto agli altri antipsicotici studiati, ziprasidone potrebbe rappresentare una buona scelta iniziale per la stabilizzazione dei pazienti psicotici, la storia clinica di questi soggetti è caratterizzata

da frequenti *switching*, e ciò che è veramente necessario è disporre di una gamma di farmaci efficaci da utilizzare come alternativa quando necessario. In questo contesto, i diversi agenti sono comparabili e un valido approccio clinico dovrebbe portare a un loro uso ottimale.

Questo studio presenta diversi limiti: innanzitutto, come ogni modello matematico utilizzato per rappresentare un fenomeno complesso della vita reale, il modello proposto dipende necessariamente dagli assunti formulati, che sono state necessarie sia per la totale mancanza di dati di confronto diretto a lungo termine, che per la grande difficoltà a ricavare i valori dei parametri necessari dalle fonti bibliografiche disponibili. Quando le informazioni necessarie non sono state adeguatamente sostenute dalla letteratura, sono state utilizzate l'esperienza clinica e il *modus operandi* standard psichiatrico. In realtà, il limite più importante riguarda le fonti da cui sono tratti gli input del modello. È stato compiuto un grande sforzo al fine di esaminare le pubblicazioni disponibili più robuste dal punto di vista scientifico, e i criteri seguiti sono stati descritti in dettaglio nel paragrafo relativo ai metodi. Purtroppo, non era disponibile in letteratura nessuno studio prospettico che tenesse conto di tutti gli antipsicotici considerati e anche l'uso di ciò che le pubblicazioni hanno reso disponibile ha sofferto della carenza di omogeneità delle fonti, in termini di numero di pazienti studiati, di lunghezza del periodo di osservazione, di endpoint per la valutazione di efficacia dei farmaci.

CONCLUSIONI

Il presente modello, anche se con le limitazioni sopra citate, è in grado di fornire risultati rilevanti sia da un punto di vista del *decision maker* medico, sia da un punto di vista economico. La metodologia adottata è di interesse farmacoeconomico, poiché prende in considerazione simultanea il costo dei farmaci e la frequenza delle reazioni avverse. In termini di impatto economico, il confronto tra i farmaci antipsicotici in esame (ziprasidone, risperidone, olanzapina, paliperidone e aripiprazolo) mostra che iniziare il trattamento con ziprasidone, in una coorte di pazienti schizofrenici non stabilizzati, nel corso di un periodo di 2 anni, produce un maggior numero di mesi con sintomi psicotici controllati e senza reazioni avverse e minori costi, sia in termini di costo medio annuo per paziente, sia come costi medi annui di ospedalizzazione. Anche se la componente più importante del costo totale si è dimostrato essere il costo di ospedalizzazione, circa del 600% più elevato del costo dei farmaci, l'efficacia e la tollerabilità giocano un ruolo cruciale nel determinare il totale delle spese economiche, in quanto contribuiscono a migliorare il benessere dei pazienti e riducono il rischio di ospedalizzazione.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Pfizer Italia srl.

Il Prof. Fagiolini ha ricevuto finanziamenti di ricerca e/o è stato consulente e/o

relatore in simposi sponsorizzati da: Angelini, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lundbeck, Glaxo, Otsuka, Pfizer, Sigma Tau e Takeda.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sherr J et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3341-55
2. Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Conley RR et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2009; 7: 4
3. Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7: 16
4. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 85-94
5. Rabavilas A, Christodoulou GN. Schizophrenia, Psychiatry. Athens: Beta, 2000
6. APA – American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). 4th Text Revision edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2000
7. NIMH – National Institute of Mental Health. Schizophrenia. Bethesda: National Institute of Mental Health, 2009
8. APA – American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2004
9. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1122-9
10. NCCMH – National Collaborating Center for Mental Health. Schizophrenia – The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care - updated edition. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2010
11. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K; Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741-8
12. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hern Ndez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29: 125-47
13. Bobes J, Canas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone, and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 1287-97
14. EMEA – European Medicine Agency. European Public Assessment Reports (EPARs), Invega scientific discussion. 2007
15. Cutler AJ, Kalali AH, Weiden PJ, Hamilton J, Wolfgang CD. Four-week, double-blind, placebo- and ziprasidone-controlled trial of iloperidone in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: S20-S28
16. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-97
17. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23

18. Breier A, Berg PH, Thakore JH, Naber D, Gattaz WF, Cavazzoni P et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1879-87
19. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 611-22
20. Haas M, Eerdeken M, Kushner S, Singer J, Augustyns I, Quiroz J et al. Efficacy, safety and tolerability of two dosing regimens in adolescent schizophrenia: double-blind study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 158-64
21. Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 279-88
22. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 350-5
23. Jesner OS, Aref-Adib M, Coren E. Risperidone for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005040
24. Grootens KP, van Veelen NM, Peuskens J, Sabbe BG, Thys E, Buitelaar JK et al. Ziprasidone Vs Olanzapine in Recent-Onset Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Results of an 8-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Schizophr Bull* 2011; 37: 352-61
25. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 681-90
26. Hsieh MH, Lin WW, Chen ST, Chen KC, Chen KP, Chiu NY et al. A 64-week, multicenter, open-label study of aripiprazole effectiveness in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in a general psychiatric outpatient setting. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9: 35
27. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235-42
28. Findling RL, Robb A, Nyilas M, Forbes RA, Jin N, Ivanova S et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1432-41
29. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 433-43
30. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 18: 47-56
31. Otsuka Pharmaceutical Company. Report: Abilify full prescribing information. 2007
32. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010; 25 Suppl 2: S12-S21
33. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of second generation antipsychotics: A systematic review of randomized trials. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 31
34. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, Kinon BJ, Stauffer V, Edwards SE et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin.Psychiatry* 2009; 70: 990-6
35. Marder SR, Wirshing DA. Maintenance treatment. In: Hirsch SR WD, ed. Schizophrenia. 2nd edn. Oxford: Blackwell, 2003
36. Samalin L, Blanc O, Llorca PM. Optimizing treatment of schizophrenia to minimize relapse. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 147-50
37. Società Italiana di Psicopatologia – SOPSI. Linee guida per la Farmacoterapia della schizofrenia. 5° Congresso Nazionale. Roma, 2000
38. Liu-Seifert H, Osuntokun OO, Godfrey JL, Feldman PD. Patient perspectives on antipsychotic treatments and their association with clinical outcomes. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 369-77
39. Noordsy DL, Phillips GA, Ball DE, Linde-Zwirble WT. Antipsychotic adherence, switching, and health care service utilization among Medicaid recipients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 263-71

Confronto farmacoeconomico di ziprasidone con altri antipsicotici atipici per il trattamento della schizofrenia

40. Compendio Farmaceutico Telematico – Farmadati Italia. Aggiornamento Settembre 2010
41. COCGCFE - Consejo General de Colegios de Farmaceuticos de Espana. Catalogo Oficial de Especialidades Farmaceuticas. Consejo General de Colegios Oficial: Madrid, 2002
42. Ravasio R, Sanfilippo L, De Paoli G, Cerra C, Fratino P, Della Giovanna M. I costi della Schizofrenia in Italia: I risultati di un'analisi condotta nell'ASL della Provincia di Pavia. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2009; 2: 19-28
43. Serretti A, Mandelli L, Bajo E, Cevenini N, Papili P, Mori E et al. The socio-economical burden of schizophrenia: A simulation of cost-offset of early intervention program in Italy. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 11-6