

# Analisi di costo efficacia di paliperidone palmitato rispetto a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento dei pazienti affetti da schizofrenia in Italia

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Giuseppe Nicolò<sup>2</sup>, Marco Vaggi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Health Publishing & Services Srl, Milano - Italy

<sup>2</sup>Dipartimento Salute Mentale ASL Roma G, Roma - Italy

<sup>3</sup>Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze ASL 3 Genovese, Genova - Italy

## Cost-effectiveness analysis of paliperidone palmitate versus long-acting risperidone as maintenance treatment in schizophrenia patients in Italy

**Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of paliperidone palmitate (paliperidone long-acting injectable; PP) compared with long-acting injectable risperidone (RRP) in multi-episode patients (two or more relapses) with schizophrenia in Italy.

**Methods:** A pre-existing Markov model was utilized to simulate the history of a cohort of multi-episode patients transitioning through different health states on a monthly basis over a 12 or 24 month horizon from the perspective of the Italian National Health Service. Therapeutic strategies consisted of treatment with long-acting injectable risperidone (mean dose 37.5 mg every 2 weeks) or paliperidone palmitate (mean dose 75 mg equivalent [eq.] every month). Probability of relapse, level of adherence, side effects (extrapyramidal symptoms, tardive dyskinesia, weight gain and diabetes) and treatment discontinuation (switch) were derived from long-term observational data when feasible. The cost-effectiveness analysis considered quality adjusted life-years (QALYs) and direct medical costs. QALYs and costs (expressed in 2014 euro) were discounted at 3% annually. A one-way sensitivity analysis and a probabilistic sensitivity analysis were conducted.

**Results:** Paliperidone palmitate is the dominant long-acting injectable therapeutic option: a more effective (additional QALYs, less relapses) and less costly treatment option compared with long-acting injectable risperidone over a 12 or 24 month horizon. Results were robust when tested in sensitivity and probabilistic analyses.

**Conclusions:** Paliperidone palmitate was cost-saving from the Italian National Health Service perspective compared with long-acting injectable risperidone in the long-term treatment of multi-episode (two or more relapses) schizophrenia patients.

**Keywords:** Paliperidone palmitate, cost-effectiveness, schizophrenia, QALY

## Introduzione

La schizofrenia è una grave malattia mentale che colpisce circa il 7 per mille della popolazione adulta, la maggior parte compresa nel *range* di età 15-35 anni (1). Sebbene l'incidenza sia piuttosto bassa (3 per 10.000), la prevalenza risulta alta a causa della cronicità (1). Si stima che, in tutto il mondo, la schizofrenia colpisca circa 24 milioni di persone, di cui più del 50% non riceve un trattamento appropriato (1).

Secondo una classifica stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la schizofrenia rappresenta la settima causa in termini di invalidità (*Disability-Adjusted Life-Year*, DALY) in riferimento alla popolazione di età compresa tra i 15 e i 44 anni (2). Rispetto alla popolazione generale, i pazienti affetti da schizofrenia presentano un'aspettativa media di vita inferiore (circa 10 anni) (3, 4).

L'impatto economico generato dalla schizofrenia è molto importante: in molti Paesi i costi a essa associati incidono per l'1,5-3% della spesa sanitaria totale nazionale (5-7). I costi indiretti, circa il 70% di quelli totali, sono determinati principalmente dalle perdite di produttività. I costi diretti, che mediamente coprono il restante 30%, sono costituiti prevalentemente dalla spesa sostenuta per i ricoveri effettuati in SPDC (Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura) o in altre strutture psichiatriche residenziali (oltre il 50% dei costi diretti). I costi per i farmaci costituiscono solo una piccola parte dei costi diretti (1,1-9%) (4, 8).

Nella maggior parte dei casi, la schizofrenia si manifesta come una patologia cronica. Dopo la risoluzione di un episodio

**Accepted:** December 5, 2014

**Published online:** December 18, 2014

### Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio  
Health Publishing & Services Srl  
Piazza Duca d'Aosta 12  
20124 Milano, Italy  
rravasio@aboutpharma.com

acuto, la somministrazione del trattamento farmacologico dovrebbe essere continuata al fine di evitare future recidive. Alcuni studi mostrano che le percentuali d'interruzione della terapia possono variare (secondo l'orizzonte temporale considerato) da tassi del 20% fino a oltre il 60% (9-15). Lo studio CATIE ha mostrato come al diciottesimo mese di trattamento il 74% dei pazienti sia passato a un altro antipsicotico o abbia interrotto il trattamento (16). Nello studio EUFEST (498 pazienti al primo episodio di schizofrenia), a 1 anno di follow-up il tasso di interruzione è stato del 72% per aloperidolo, del 53% per quetiapina, del 45% per ziprasidone, del 40% per amisulpride e per olanzapina (17). Nello studio CAFE (400 pazienti in corso di disturbo psicotico randomizzati in doppio cieco a ricevere olanzapina, quetiapina o risperidone), a 1 anno di follow-up i tassi di interruzione (per tutte le cause) erano simili per tutti i gruppi di trattamento (*range*: 68,4-71,4%) (18).

La mancanza di continuità del trattamento, specialmente nel lungo periodo, può comportare variazioni d'intensità dei sintomi della schizofrenia, generando spesso l'insorgere di un nuovo episodio acuto (ricaduta). Secondo i risultati di uno studio internazionale, il tasso di ricaduta in pazienti che non continuano il trattamento si attesterebbe a circa l'11% su base mensile e quindi, nell'ipotesi che tale tasso persista per un orizzonte temporale di 12 mesi, la ricaduta diventerebbe pressoché una certezza nell'anno (19).

L'importanza della terapia di mantenimento nella cura della schizofrenia è ben documentata in letteratura da un punto di vista sia clinico (20) sia economico (le ricadute determinano un aggiuntivo consumo di risorse sanitarie) (4, 5).

All'interno di questo panorama i farmaci antipsicotici rivestono un ruolo centrale nella gestione della salute del paziente schizofrenico e, quando usati correttamente, permettono di controllare i sintomi e ridurre il numero di ricadute (21). Tuttavia, seppur vi sia la disponibilità di una vasta serie di antipsicotici di prima (FGA) e seconda generazione (SGA), l'alta percentuale di interruzione del trattamento somministrato rimane una delle variabili che più si correla alla prognosi a lungo termine del disturbo (22, 23).

Sebbene le motivazioni che portano all'interruzione del trattamento siano multifattoriali (24), una delle possibilità per migliorare i livelli di aderenza al trattamento può essere rappresentata dall'utilizzo di formulazioni iniettabili a rilascio prolungato (*Long-Acting Injectable*, LAI) (25). Queste formulazioni, essendo legate alla somministrazione da parte di un operatore sanitario, sono meno soggette all'assunzione parziale o alla mancata assunzione del trattamento da parte del paziente come, invece, può accadere per le terapie orali. Inoltre la minore fluttuazione dei livelli plasmatici del farmaco sembrerebbe garantire una migliore tollerabilità, condizionando indirettamente l'aderenza al trattamento. In realtà il reale beneficio dei farmaci con formulazione *long acting* si apprezza con i pazienti che mostrano scarsa aderenza al trattamento farmacologico orale (26). In aggiunta, la necessità di una periodica iniezione per somministrare il farmaco prescritto porta come risultato addizionale un costante "contatto" tra paziente e medico. Tale contatto permette, allo stesso tempo, al paziente di mantenere buoni livelli di aderenza e al medico di controllarne e monitorarne lo stato clinico (27, 28).

Le formulazioni depot degli antipsicotici convenzionali sono ormai a disposizione dei clinici da molti anni e diversi

studi hanno evidenziato come, rispetto alle formulazioni orali, siano in grado di migliorare l'aderenza al trattamento dei pazienti, di ridurre i tassi di ricaduta e di diminuire le ri-ospedalizzazioni (29). Tuttavia va sottolineato che l'utilizzo di antipsicotici di prima generazione in formulazione *long acting* è correlato al rischio di insorgenza di effetti collaterali in misura talvolta maggiore rispetto alle formulazioni orali. In particolare, l'insorgenza di disturbi del movimento [sintomi extrapiramidali (EPS), distonie, discinesie tardive] può incidere negativamente sulla qualità di vita dei pazienti (30-32). Inoltre, per ciò che concerne l'efficacia clinica, gli FGA possono influire negativamente su alcune dimensioni psicopatologiche del disturbo schizofrenico (es. sintomi negativi) (33-35). Risperidone a rilascio prolungato (RRP) (20) e paliperidone palmitato (PP) (36) sono due antipsicotici di seconda generazione iniettabili che combinano l'efficacia e la tollerabilità di un SGA orale con i vantaggi farmacocinetici di una formulazione a rilascio prolungato. L'efficacia clinica di queste formulazioni nel trattamento della schizofrenia è stata dimostrata in diversi *clinical trials* e studi post-marketing; sono inoltre presenti in letteratura evidenze cliniche di come il passaggio (*switch*) da un antipsicotico orale (FGA o SGA) a uno di questi antipsicotici di seconda generazione a rilascio prolungato porti a buoni risultati clinici (37-49).

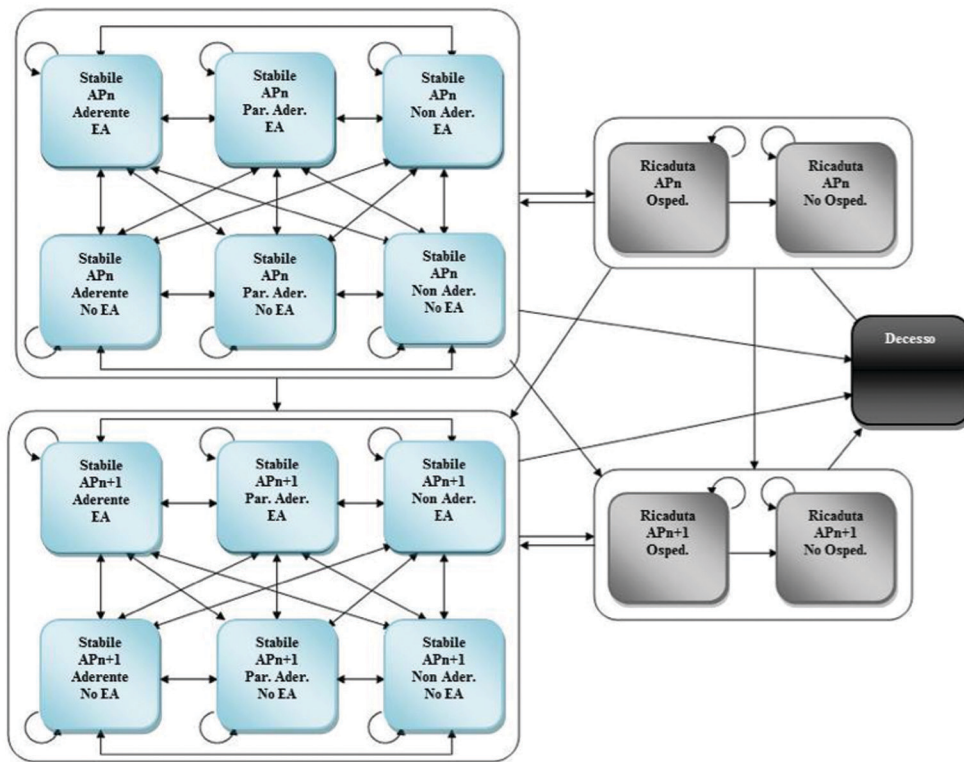
Alla luce della crescente necessità espressa sia dai clinici che dai *decision-makers* di stimare il valore delle nuove terapie, l'obiettivo di questo studio è determinare il rapporto di costo efficacia (incrementale) di paliperidone palmitato rispetto a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento della schizofrenia in pazienti che in passato hanno già avuto almeno due o più episodi di esacerbazione acuta dei sintomi.

## Metodi

### Premessa

Si è fatto ricorso a un modello markoviano per simulare la storia clinica di un paziente affetto da schizofrenia che in passato aveva già avuto almeno due o più episodi di esacerbazione acuta dei sintomi. Questo tipo di modello (Markov) viene utilizzato se, ai fini della simulazione economica, diventa necessario rappresentare una successione di eventi (stati di salute) e se un dato evento può manifestarsi nuovamente nel tempo, come appunto accade nel trattamento della schizofrenia (ricadute, eventi avversi, cambio di terapia) (50). Un modello markoviano è in grado inoltre di integrare informazioni provenienti da varie fonti (analisi epidemiologiche, studi osservazionali ecc.) con quelle dei *trials* di riferimento, così da potere estendere l'analisi oltre il breve periodo (solitamente) coperto da questi ultimi. Esso permette pertanto di simulare i diversi possibili percorsi, ciascuno con le proprie probabilità di accadimento, lungo differenti archi temporali (es. 1 anno, 5 anni o *lifetime*), frazionati in unità di tempo dette cicli (commisurati a un trimestre, a un semestre, oppure a 1 anno, secondo le esigenze dell'analisi). Con l'inizio di ogni ciclo può avvenire o meno una transizione, cioè il passaggio del paziente a un diverso stato di salute, oppure la sua permanenza nello stato di salute del ciclo precedentemente concluso.





**Fig. 1** - Diagramma delle transizioni di stato del modello di Markov. **APn** = antipsicotico d'elezione. **APn + 1** = *switch* dal trattamento antipsicotico d'elezione. **Ader.** = aderente. **Par. Ader.** = parzialmente aderente. **Non Ader.** = non aderente. **Osped.** = ospedalizzazione. **EA** = evento avverso.

Il modello qui impiegato (realizzato in Microsoft Excel®) ne riproduce uno precedentemente costruito e utilizzato per condurre una valutazione economica relativa al trattamento della schizofrenia con antipsicotici *long acting* iniettabili, rivolto al contesto sanitario svedese (51). Di questo modello originario è stata conservata la struttura epidemiologico-clinica e quasi tutti i valori dei relativi parametri (più avanti specificati). Con l'obiettivo di localizzare il modello e quindi i suoi risultati, agli originali dati di consumo di risorse sanitarie e di costo sono stati sostituiti i consumi sanitari e i rispettivi costi unitari riferiti al contesto italiano. L'analisi è stata riferita a due orizzonti temporali di breve periodo: uno a 12 mesi e l'altro a 24 mesi. Tale scelta è stata effettuata nell'ottica di riflettere il più possibile la reale pratica clinica, dove già nel breve periodo i pazienti schizofrenici interrompono il trattamento somministrato. Nell'analisi a 24 mesi agli *outcomes* e ai costi considerati è stato applicato un tasso di sconto del 3%.

**Struttura generale del modello**

La Figura 1 mostra la struttura del modello markoviano. Esso è caratterizzato da nove stati di salute per ogni linea di trattamento (prima linea o trattamento d'elezione, seconda linea e terza linea di trattamento): sei stati di salute "stabile" differenziati in base al livello di aderenza (aderente, parzialmente aderente e non aderente) e alla presenza/assenza di eventi avversi, due stati di salute "ricaduta", distinti in funzione della necessità (o meno) di ricovero ospedaliero (il ricovero avviene nel Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura, SPDC), e infine lo stato di salute terminale del modello rappresentato dal decesso del paziente. Ipotizzando un massimo di tre linee di trattamento (trattamento d'elezione,

seconda linea e terza linea di trattamento) la struttura del modello prevede quindi 25 stati di salute per ogni singolo *long-acting* iniettabile valutato. Le frecce indicano la direzione delle possibili transizioni da uno stato di salute all'altro e tra le linee di trattamento (per comodità espositiva la Figura riporta solo i passaggi per il trattamento d'elezione e per la seconda linea di trattamento). La durata di ogni ciclo del modello è stata posta pari a 1 mese, in linea con il tempo che dovrebbe intercorrere tra una somministrazione e la successiva di paliperidone palmitato.

Il paziente, che in passato aveva già avuto almeno due o più episodi acuti, entra nel modello nello stato di salute stabile, aderente, senza effetti collaterali e viene randomizzato a ricevere uno dei due antipsicotici iniettabili a rilascio prolungato: i) paliperidone palmitato in iniezione mensile [dose media mensile 75 mg – DDD (*Defined Daily Dose*) di 2,5 mg/die], o ii) risperidone a rilascio prolungato in iniezione bisettimanale (dose media 37,5 mg ogni 14 giorni – DDD di 2,7 mg/die). Durante i successivi cicli, il paziente può rimanere nello stato di salute iniziale o passare in uno degli altri stati previsti dal modello. Così facendo il paziente viene seguito per un totale di 12 o 24 cicli, a seconda dell'orizzonte temporale considerato (1 e 2 anni, rispettivamente), durante i quali, passando da uno stato di salute all'altro, determina i propri *outcomes* e costi di trattamento.

**Linee di trattamento**

Il modello prevede tre linee di trattamento consecutive. La prima linea di trattamento prevede la somministrazione di uno dei due trattamenti d'elezione (PP o RRP) (Fig. 2). La seconda linea, in caso di interruzione del trattamento d'elezione (*switch*),



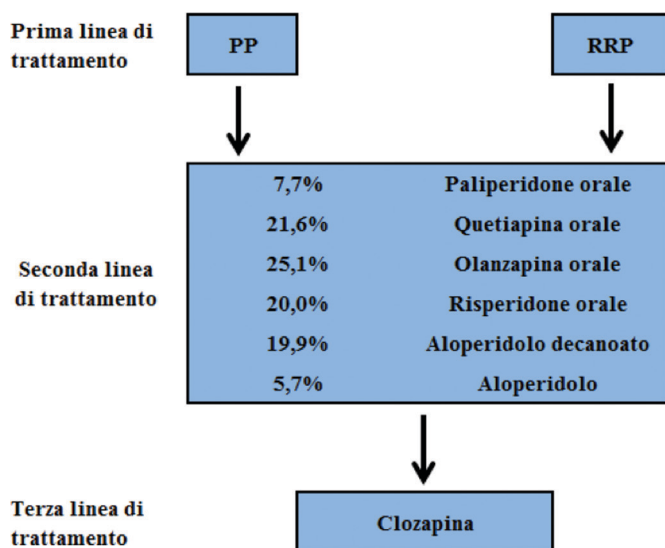


Fig. 2 - Linee di trattamento.

è costituita da un "mix" di antipsicotici (paliperidone orale, quetiapina orale, risperidone orale, olanzapina orale, aloperidolo decanoato iniettabile e aloperidolo orale), stimato facendo riferimento a quanto indicato dai dati IMS relativi al consumo medio dei farmaci per la schizofrenia (dato riferito all'anno 2010). In particolare, sulla base del numero delle confezioni vendute è stata prima calcolata per ognuno dei principi attivi di seconda linea la quantità di prodotto prescritto (espressa in mg). Poi, dividendo tale valore per la rispettiva DDD, è stato determinato il mercato in numero di DDD prescritte. Successivamente, sulla base delle DDD totali prescritte, sono stati calcolati i rispettivi pesi per ogni principio attivo (Fig. 2). Infine, in caso di fallimento della seconda linea (*switch*), è stato assunto che clozapina fosse l'unico principio attivo somministrabile come terza e ultima linea di trattamento (Fig. 2).

### Probabilità di transizione di stato

#### Premessa

Nel modello di simulazione è stato assunto che il trattamento antipsicotico iniettabile a rilascio prolungato somministrato potesse influenzare i seguenti parametri clinici: probabilità di ricaduta, livello di aderenza, effetti collaterali (EPS, discinesia tardiva, aumento di peso e diabete), interruzione del trattamento (*switch*).

#### Ricaduta

La probabilità di ricaduta per i farmaci antipsicotici considerati è stata calcolata come il prodotto tra la probabilità di ricaduta con placebo ( $p$ ), l'effetto del trattamento somministrato ( $\alpha T$ ) [*risk ratio della ricaduta per il trattamento considerato rispetto al placebo*] e l'effetto del livello di aderenza ( $\beta A$ ) [*risk ratio della ricaduta in funzione dei livelli di aderenza: i) aderente, ii) parzialmente aderente o iii) non aderente*]

$$P(\text{ricaduta}) = p * \alpha T * \beta A$$

Il valore di ( $p$ ), posto pari a 43,6%, è stato calcolato facendo riferimento a quanto indicato in un recente rapporto del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) che ha stimato il tasso di ricaduta a 52 settimane nei pazienti schizofrenici in trattamento con placebo (52).

Fatta eccezione per quetiapina, l'effetto del trattamento somministrato ( $\alpha T$ ) associato agli antipsicotici utilizzati in seconda e terza linea di trattamento è stato desunto dai valori (derivanti da metanalisi) indicati nel rapporto redatto dal NICE (Tab. I) (52). Poiché quetiapina non è stata inclusa nell'analisi condotta dal NICE, in conformità a quanto indicato da una metanalisi che ha dimostrato una sostanziale uguaglianza di efficacia (espressa in termini di recidive) tra quetiapina e aloperidolo (35), nel modello è stato ipotizzato che l'effetto di quetiapina ( $\alpha T$ ) fosse uguale a quello di aloperidolo (0,76). Non essendo disponibile in letteratura uno studio clinico di confronto diretto con placebo, l'effetto ( $\alpha T$ ) di risperidone RP è stato calcolato attraverso una serie di passaggi indiretti. In primo luogo è stato calcolato l'effetto di risperidone RP rispetto a quello di quetiapina (53); successivamente, per rendere tale valore omogeneo a quelli determinati dal rapporto del NICE (52) (visto che quetiapina non è stata inclusa nel rapporto del NICE), è stato moltiplicato per l'effetto ( $\alpha T$ ) di aloperidolo (Tab. I). In accordo con i risultati di un recente studio registrativo di non inferiorità (40), l'effetto di paliperidone palmitato ( $\alpha T$ ) è stato assunto uguale a quello di risperidone RP (Tab. I).

La stima dell'effetto del livello di aderenza sul rischio di ricaduta ( $\beta A$ ) si basa sui risultati prodotti da uno studio retrospettivo condotto su pazienti in trattamento con antipsicotici di prima o seconda generazione, che ha valutato la relazio-

TABELLA I - Input clinici ricaduta

Parametri	Valori	Fonte/Commento
<b>Rischio di ricaduta a 1 anno rispetto al placebo (<math>\alpha T</math>)</b>		
<i>Trattamento d'elezione</i>		
PP	0,33	(40)
RRP	0,33	(52, 53)
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>		
Olanzapina orale	0,46	(52)
Risperidone orale	0,63	(52)
Paliperidone orale	0,37	(52)
Quetiapina orale	0,76	(35)
Depot convenzionale	0,60	(52)
FGA orale	0,76	(52)
Clozapina	0,76	(35, 52)
Placebo	1,00	Termine di riferimento
<b>Risk ratio della ricaduta per livello di aderenza <math>\beta A</math></b>		
Aderenza	1,00	(54)
Aderenza parziale	1,81	(54)
Non aderenza	2,59	(54)

FGA = antipsicotico di prima generazione.



ne tra aderenza al trattamento e ospedalizzazione (54). Sulla base dei risultati di questo studio nel presente modello è stato considerato un *risk ratio* di 1,00 in caso di aderenza, di 1,81 in caso di aderenza parziale e di 2,59 in caso di non aderenza (Tab. I).

#### Livello di aderenza

Sempre grazie a quanto indicato nello studio di Gilmer e colleghi (54), è stato possibile categorizzare l'aderenza annua

al trattamento somministrato in tre classi, alle quali è stata associata una specifica probabilità di accadimento: aderenza (41%), aderenza parziale (35%), non aderenza (24%).

I differenziali (*risk ratio*) di aderenza o non aderenza associati agli antipsicotici di seconda o terza linea di trattamento riportati nella Tabella II sono stati calcolati in base a quanto indicato dallo studio di Gilmer e colleghi (54) e dallo studio di Haro e colleghi (23), rispettivamente.

In caso di aderenza o non aderenza, i differenziali di risperidone RP rispetto agli antipsicotici di seconda gene-

**TABELLA II** - Livelli di aderenza per trattamento somministrato

Parametri	% aderenza	Risk ratio	Fonte/Commento
<b>Aderenza (41% = 1,00)</b>			
<i>Trattamento d'elezione</i>			
PP	54,9%	1,34	Assunzione (+ 0,05 RRP) (55) (39)
RRP	52,9%	1,29	
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>			
Olanzapina orale	41,0%	1,00	(54)
Risperidone orale	41,0%	1,00	(54)
Paliperidone orale	41,0%	1,00	(54)
Quetiapina orale	41,0%	1,00	(54)
Depot convenzionale	48,0%	1,17	(54)
FGA orale	37,3%	0,91	(54)
Clozapina	60,7%	1,48	(54)
<b>Aderenza parziale (35% = 1,00)</b>			
<i>Trattamento d'elezione</i>			
PP	42,2%	1,21	
RRP	43,0%	1,23	
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>			
Olanzapina orale	35,0%	1,00	
Risperidone orale	27,6%	0,79	
Paliperidone orale	27,6%	0,79	
Quetiapina orale	9,1%	0,26	
Depot convenzionale	30,7%	0,88	
FGA orale	24,8%	0,71	
Clozapina	17,2%	0,49	
<b>Non aderenza (24% = 1,00)</b>			
<i>Trattamento d'elezione</i>			
PP	2,9%	0,12	Assunzione (- 0,05 RRP) (55) (39)
RRP	4,1%	0,17	
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>			
Olanzapina orale	24,0%	1,00	(23)
Risperidone orale	31,4%	1,31	(23)
Paliperidone orale	31,4%	1,31	(23)
Quetiapina orale	49,9%	2,08	(23)
Depot convenzionale	21,4%	0,89	(23)
FGA orale	37,9%	1,58	(23)
Clozapina	22,1%	0,92	(23)

FGA = antipsicotico di prima generazione; PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

razione sono stati calcolati utilizzando i dati prodotti dallo studio osservazionale prospettico e-STAR (*The electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry*) (39). I differenziali applicati a paliperidone palmitato sono stati invece determinati facendo riferimento a quanto indicato in un recente studio internazionale che ha valutato l'impatto potenziale sul tasso di interruzione del trattamento esercitato dalla somministrazione mensile rispetto a quella bisettimanale; la durata media di trattamento associata alla terapia somministrata mensilmente aumenta del 5,1-8,4% rispetto a quella somministrata bisettimanalmente (55). Coerentemente a questo risultato, il *risk ratio* di paliperidone palmitato è stato aumentato (aderenza) o diminuito (non aderenza), in via conservativa (estremo inferiore dell'intervallo sopra indicato), di 0,05 rispetto al *risk ratio* utilizzato per risperidone RP.

La probabilità di aderenza o non aderenza di uno specifico trattamento è stata quindi calcolata moltiplicando il rispettivo *risk ratio* per la probabilità di aderenza (41%) o non aderenza (24%). La probabilità di parziale aderenza è stata calcolata utilizzando invece la seguente formula:

$$\text{Probabilità parziale aderenza} = 1 - (\text{probabilità di aderenza} + \text{probabilità di non aderenza}).$$

La Tabella II riporta tutti questi valori distinguendo tra aderenza, aderenza parziale e non aderenza.

#### Ricovero

Nel modello di simulazione è stato ipotizzato che la ricaduta (episodio di esacerbazione acuta di schizofrenia) possa richiedere o meno il ricovero in SPDC. In assenza di un dato riferito al contesto nazionale, è stato adottato quanto riportato nello studio osservazionale condotto da Almond e colleghi (20). In tale studio la ricaduta è stata identificata come il peggioramento dei sintomi psicotici per almeno 7 giorni negli

ultimi 6 mesi. Di questi pazienti con ricaduta (53% del totale), il 63% ha richiesto un ricovero ospedaliero per la gestione dell'episodio acuto.

#### Eventi avversi

Il modello prevede quattro tipi di potenziali eventi avversi (EA) correlati al trattamento antipsicotico somministrato: sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, aumento ponderale e diabete. Questi eventi avversi generano un addizionale consumo di risorse sanitarie e un impatto (negativo) sulla qualità della vita dei pazienti stessi. Con la finalità di riflettere ciò che avviene nella pratica clinica, il modello è stato popolato principalmente con i dati di un ampio studio osservazionale della durata di 3 anni condotto in Europa che ha avuto tra gli obiettivi quello di stimare l'incidenza annua degli EA nei pazienti affetti da schizofrenia; quando necessario tali dati sono stati integrati con quelli di altri studi clinici (2, 56-60). La Tabella III riporta in dettaglio tutte le probabilità di accadimento degli EA distinguendo per trattamento somministrato. Nel modello è stato assunto che la durata dei sintomi extrapiramidali e della discinesia tardiva fosse pari a 2 anni, mentre il diabete e l'aumento di peso sono stati considerati permanenti.

#### Switch

Con la finalità di rappresentare al meglio ciò che avviene nella pratica clinica e quindi aumentare la coerenza interna del modello, i tassi di interruzione del trattamento somministrato sono stati ricavati dalle informazioni prodotte dallo studio condotto da Haro e colleghi (con la finalità di convertire le probabilità di interruzione calcolate su 3 anni in probabilità annue, nel modello di simulazione è stato assunto che tali probabilità di interruzione fossero costanti nel tempo) (23). Tale studio fornisce le probabilità di interruzione del trattamento, stratificandole in base alle seguenti moti-

**TABELLA III** - Probabilità annue di accadimento associate agli eventi avversi

Parametri	EPS		Discinesia tardiva		Aumento di peso (>7%)		Diabete	
	Valore	Fonte	Valore	Fonte	Valore	Fonte	Valore	Fonte
<i>Trattamento d'elezione</i>								
PP	9,3%	(23,56)	0,3%	(58)	8,5%	(23,55)	1,6%	(52)
RRP	12,6%	(23,57)	1,2%	(59)	9,1%	(23,57)	1,7%	(52)
<i>2ª-3ª linea di trattamento</i>								
Olanzapina orale	7,6%	(23)	3,0%	(23)	16,3%	(23)	4,2%	(52)
Risperidone orale	18,2%	(23)	4,1%	(23)	12,0%	(23)	2,1%	(52)
Paliperidone orale	11,4%	(23,52)	4,1%	(23)*	11,7%	(23,59)	2,1%	(52)
Quetiapina orale	9,1%	(23)	4,0%	(23)	7,9%	(23)	1,5%	(52)
Depot convenzionale	26,4%	(23)	7,3%	(23)	12,6%	(23)	2,0%	(52)
FGA orale	19,7%	(23)	5,2%	(23)	9,5%	(23)	2,0%	(52)
Clozapina	8,8%	(23)	3,1%	(23)	12,6%	(23)	2,4%	(52)

\*Assunto uguale a risperidone orale.

EPS = sintomi extrapiramidali; FGA = antipsicotico di prima generazione; PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.



vazioni: perdita di efficacia, intolleranza, mancanza di aderenza e richiesta del paziente (Tab. IV).

Per semplificare il più possibile il calcolo dei tassi di interruzione del trattamento in relazione ai vari stati di salute previsti dal modello sono state fatte le seguenti assunzioni:

- in qualsiasi stato di salute un paziente può interrompere il trattamento su “richiesta del paziente”,
- i pazienti aderenti o non aderenti possono interrompere il trattamento per “mancanza di aderenza”,
- i pazienti con EA possono interrompere il trattamento per “intolleranza”,
- i pazienti nello stato di ricaduta possono interrompere il trattamento per “perdita di efficacia”.

#### Tasso di mortalità

Il tasso di mortalità per la schizofrenia è stato ottenuto pesando il tasso di mortalità della popolazione generale per lo *Standardised Mortality Ratio* (SMR). (L'SMR è il numero dei decessi osservati diviso il numero dei decessi attesi). Gli SMR utilizzati nel presente modello, 2,8 per i maschi e 2,4 per le femmine, derivano da uno studio di mortalità condotto sulla popolazione schizofrenica svedese (61). L'SMR osservato negli individui con schizofrenia è stato quindi moltiplicato per i tassi di mortalità (stratificati per sesso ed età) della popolazione generale italiana per predire il numero medio di decessi nei pazienti schizofrenici.

#### Utilità

I valori di utilità associati ai vari stati di salute sono stati ottenuti facendo riferimento a un precedente studio pubblicato nel 2008 (62); tali valori sono stati calcolati applicando il metodo del *Time Trade-Off* a un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia nel Regno Unito (Tab. V). In letteratura non è stato possibile trovare alcun simile dato di utilità riferito alla popolazione italiana. La permanenza nei vari stati di salute

è stata successivamente ponderata per l'indice di utilità corrispondente e quindi cumulata per il periodo di osservazione (12 o 24 mesi) al fine di valutare gli anni di sopravvivenza corretti per la qualità della vita (*Quality-Adjusted Life-Year*, QALY).

#### Consumi di risorse e costi associati

##### Antipsicotici

La Tabella VI mostra i dosaggi e i costi medi giornalieri (settembre 2014) per ognuno dei farmaci antipsicotici considerati nel presente modello di simulazione (trattamento d'elezione, seconda e terza linea di trattamento). I costi medi giornalieri sono stati calcolati utilizzando il prezzo medio di cessione ospedaliera, che rappresenta il prezzo *ex-factory* al netto degli sconti obbligatori e di ulteriori sconti concessi dall'azienda titolare alle strutture pubbliche del SSN. I dosaggi di somministrazione riflettono quanto indicato dalle rispettive DDD (63).

Come riportato nella scheda tecnica di RRP, anche nel modello di simulazione, dopo la prima iniezione di risperidone RP è stata considerata, solo per le prime 3 settimane di trattamento, una copertura aggiuntiva effettuata con la somministrazione di 5 mg/die di risperidone orale (DDD).

Per i pazienti che iniziano il trattamento con paliperidone palmitato dopo avere interrotto una precedente terapia costituita da un antipsicotico orale, è stato considerato uno schema posologico iniziale (induzione) che prevede una prima somministrazione con una dose di 150 mg effettuata al giorno 1 e una successiva di 100 mg effettuata al giorno 8, per poi passare alla dose raccomandata mensile di 75 mg. Invece per i pazienti che effettuano il passaggio da un antipsicotico iniettabile a rilascio prolungato, lo schema posologico iniziale (iniezione di 150 mg al giorno 1 e 100 mg al giorno 8 – induzione) non è necessario. Non esistendo attualmente un dato pubblicato riferito al contesto nazionale, nel modello è stato ipotizzato, in via conservativa, che, sul totale dei pazienti trattati con paliperidone palmitato, il 70% provenga da un tratta-

**TABELLA IV** - Tasso medio annuo di interruzione del trattamento

	% di pazienti che interrompono il trattamento a causa di:				Fonte
	perdita di efficacia	intolleranza	mancanza di aderenza	richiesta del paziente	
<i>Trattamento d'elezione</i>					
PP	7,3%	1,4%	0,7%	3,3%	Assunzione* (23-39)
RRP	7,3%	2,0%	0,9%	3,3%	
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>					
Olanzapina orale	6,6%	2,2%	3,1%	4,0%	(23)
Risperidone orale	8,2%	3,5%	4,3%	4,3%	(23)
Paliperidone orale	8,2%	3,5%	4,3%	4,3%	(23)
Quetiapina orale	19,7%	5,0%	6,3%	6,2%	(23)
Depot convenzionale	11,8%	3,2%	3,4%	5,4%	(23)
FGA orale	12,8%	4,6%	4,5%	6,0%	(23)
Clozapina	6,3%	2,5%	3,1%	2,1%	(23)

\*Valori assunti uguali a RRP o corretti rispetto a RRP.

FGA = antipsicotico di prima generazione; PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

**TABELLA V** - Valori medi di utilità

Stati di salute	Utilità	Fonte
Stabile (no eventi avversi)	0,919	(62)
Ricaduta (senza ricovero)	0,762	Valore medio tra stabile e ricaduta con ricovero
Ricaduta (con ricovero)	0,604	(62)
Decesso	0,000	(62)
<b>Decrementi di utilità per evento avverso</b>		
EPS	0,197	(62)
Discinesia tardiva	0,197	Assunto = EPS
Aumento ponderale	0,094	(62)
Diabete	0,150	(62)

EPS = sintomi extrapiramidali.

**TABELLA VI** - *Defined Daily Dose* (DDD) e costi per giornata di trattamento degli antipsicotici

	DDD	Costo per mg	Costo per giornata	Fonte
<i>Trattamento d'elezione</i>				
PP	2,5 mg	€2,756	€6,890	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
RRP	2,7 mg	€2,984	€8,057	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
<i>2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> linea di trattamento</i>				
Olanzapina orale	10,0 mg	€0,088	€0,880	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
Risperidone orale	5,0 mg	€0,126	€0,630	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
Paliperidone orale	6,0 mg	€0,662	€3,972	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
Quetiapina	400,0 mg	€0,004	€1,680	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
Depot convenzionale*	3,3 mg	€0,037	€0,122	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
FGA orale**	8,0 mg	€0,040	€0,320	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]
Clozapina	300,0 mg	€0,005	€1,500	Prezzo Cessione SSN <sup>§</sup> [Set 2014]

§ Il prezzo di cessione tiene conto degli sconti obbligatori e di ulteriori sconti concessi dall'azienda titolare alle strutture pubbliche del SSN.

\*Aloperidolo decanoato.

\*\*Aloperidolo orale.

FGA = antipsicotico di prima generazione; PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

mento orale (e quindi necessità di induzione) e il restante 30% da un trattamento iniettabile a rilascio prolungato.

#### *Prestazioni ambulatoriali*

I consumi delle risorse sanitarie associate al paziente schizofrenico nel setting ambulatoriale sono stati calcolati facendo riferimento ai risultati di uno studio condotto in Italia (64). Lo studio, nato con la finalità di stimare il costo medio annuo della gestione di un paziente con diagnosi di schizofrenia, ha permesso di determinare i consumi medi annui che, una volta riportati su base mensile (nell'ipotesi di essere costanti nel tempo), sono stati utilizzati per popolare il presente modello di simulazione (Tab. VII).

La Tabella VIII invece, in accordo con quanto indicato dal rapporto del NICE (52) e da una stima effettuata da un gruppo di esperti (65), riporta i consumi (anch'essi calcolati su base mensile) delle risorse associate alla gestione degli EA

causati dal trattamento somministrato per la terapia della schizofrenia.

La valorizzazione delle risorse sanitarie riportate per tipologia nelle Tabelle VII e VIII è avvenuta considerando le tariffe nazionali (66). Per le prestazioni "intervento domiciliare", "somministrazione diretta farmaci" e "riunioni sul caso", in assenza di tariffe nazionali, sono state utilizzate come *proxy* le tariffe applicate in Regione Lombardia (64).

#### *Ricoveri*

La banca dati "ricoveri ospedalieri" (Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO) del Ministero della Salute include informazioni sulla durata media della degenza dei ricoveri per tutti i DRG (*Diagnosis Related Group*) (67). Per i pazienti con diagnosi di schizofrenia (DRG 430 – Psicosi) è stata calcolata una durata media di degenza pari a 13,5 giornate (dato riferito all'anno 2012 – la durata media della degenza è





**TABELLA VII** - Consumi medi mensili e costi unitari delle risorse sanitarie in setting ambulatoriale

Consumi di risorse ambulatoriali	Consumo medio mensile	Fonte	Costo unitario	Fonte
Colloquio psichiatrico	0,307	(64)	€19,37	(66)
Visita psichiatrica di controllo	0,223	(64)	€12,91	(66)
Intervento domiciliare	0,192	(64)	€56,76	(64)
Somministrazione diretta farmaci	0,531	(64)	€13,63	(64)
Psicoterapia familiare	0,089	(64)	€23,24	(66)
Psicoterapia di gruppo	0,075	(64)	€9,71	(66)
Psicoterapia individuale	0,098	(64)	€19,37	(66)
Riunioni sul caso	0,050	(64)	€140,61	(64)
<i>Day-hospital</i>	0,006	(64)	€158,79	(68)

**TABELLA VIII** - Consumi medi mensili e costi unitari delle risorse sanitarie per trattare gli eventi avversi (EA) associati alla terapia somministrata

Trattamento degli eventi avversi (EA)		Consumo mensile	Fonte	Costo unitario	Fonte
Tipo di EA	Tipologia prestazione erogata				
Tutti gli EA	Visita generale	0,500	(52, 65)	€20,66	(66)
Aumento di peso	Visita nutrizionista	0,100	(52, 65)	€20,66	(66)
Aumento di peso	Test di laboratorio (colesterolo)	0,083	(52, 65)	€1,43 <sup>a</sup>	(66)
Diabete	Test di laboratorio (glicemia)	0,083	(52, 65)	€7,41 <sup>b</sup>	(66)
Diabete (senza complicanze)	Trattamento farmacologico	1	(52, 65)	€3,81 <sup>c</sup>	

<sup>a</sup>(Colesterolo HDL -90.14.1), <sup>b</sup>(emoglobina glicata -90.28.1), <sup>c</sup>metformina generica 30 cpr 500 mg €1,27.

stata calcolata come il rapporto tra il numero delle giornate di degenza e il numero di ricoveri).

Una volta dimesso, il paziente schizofrenico può tornare a casa (80,6%), oppure afferire a strutture semiresidenziali (9,3%) [mediamente per 98,96 giornate all'anno] o a strutture residenziali (10,1%) [mediamente per 257,26 giornate all'anno] (64). In accordo con una stima effettuata da un gruppo di psichiatri italiani, la durata dell'episodio acuto trattato in regime ambulatoriale è stata posta pari a 30 giornate (65).

La degenza del ricovero in SPDC è stata valorizzata utilizzando un importo giornaliero pari a €192,44. Tale costo è stato calcolato dividendo il valore delle tariffe nazionali (€2.597,93) in vigore riconosciuta a rimborso del ricovero identificato dal DRG 430 – Psicosi – per il numero medio di giornate di degenza (13,5) (68). Anche i singoli accessi in *day-hospital* sono stati valorizzati facendo riferimento a quanto indicato dalla tariffa nazionale in vigore (DRG 430 - €158,79) (68).

In mancanza di un dato medio nazionale, le giornate trascorse in strutture semiresidenziali e residenziali sono state valorizzate usando come *proxy* le tariffe utilizzate

dalla Regione Lombardia di €126,00 e di €179,00, rispettivamente (64).

#### Analisi di sensibilità

Per valutare la solidità del modello in risposta a variazioni dei valori di base dei parametri utilizzati, sono state condotte un'analisi univariata a una via e un'analisi probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA*).

Nello specifico, per quanto riguarda l'analisi di sensibilità a una via, sono stati fatti variare in sequenza i seguenti parametri:

- ricaduta con ricovero ( $\pm 25\%$ ),
- frequenza della ricaduta ( $\pm 25\%$ ),
- aderenza (PP = RRP),
- eventi avversi (PP = RRP),
- tasso di *switch* (PP = RRP),
- percentuale dei pazienti con induzione al trattamento con paliperidone palmitato (0% o 100%),
- costo giornata ricovero ( $\pm 25\%$ ),

- costo intervento domiciliare ( $\pm 25\%$ ),
- costo somministrazione farmaci ( $\pm 25\%$ ),
- costo riunioni sul caso ( $\pm 25\%$ ),
- costo giornata in struttura semiresidenziale ( $\pm 25\%$ ),
- costo giornata in struttura residenziale ( $\pm 25\%$ ),
- tasso di sconto (0%; 5%)

L'impatto simultaneo derivante dall'incertezza dei parametri considerati nel modello è stato valutato utilizzando invece la PSA. La distribuzione Beta è stata utilizzata per stimare l'incertezza dei parametri caratterizzati da distribuzioni di probabilità che oscillano tra 0 e 1, la distribuzione di Dirichlet è stata utilizzata invece nel caso in cui la probabilità potesse avere tre esiti possibili (es. livello di aderenza = probabilità di essere aderente + probabilità di essere parzialmente aderente + probabilità di non essere aderente = 100%). Infine, la distribuzione Lognormale è stata utilizzata quando il parametro esaminato era rappresentato da un numero positivo (es. durata media degenza ricovero in SPDC). I *range* utilizzati nella PSA sono stati calcolati utilizzando la media e le rispettive deviazioni standard dei parametri considerati, quando indicati, oppure, in mancanza, è stata utilizzata (come *range*) la variazione del 25% rispetto al valore base. È stata così determinata la superficie di confidenza del rapporto di costo-efficacia incrementale (69-71), che ha consentito di apprezzare la distribuzione, all'interno dei quattro quadranti del *cost-effectiveness plane*, delle coppie dei valori di costo e di QALY incrementali. L'analisi di sensibilità è stata effettuata per tutti e due i periodi di osservazione: 12 e 24 mesi.

## Risultati

### Premessa

Sulla base della struttura del modello di simulazione e dei parametri utilizzati per popolarlo, i pazienti che hanno ricevuto paliperidone palmitato hanno evidenziato un minore costo medio di trattamento e migliori *outcomes* (maggiore numero di QALY e minor numero di ricadute) sia a 12 sia a 24 mesi di osservazione (Tab. IXa e Tab. IXb).

### Risultati a 12 mesi

In riferimento all'orizzonte temporale di 1 anno, paliperidone palmitato rappresenta l'alternativa terapeutica dominante, più efficace (+0,017 QALY) e meno costosa (-€74,87) rispetto a risperidone a rilascio prolungato. Con tali risultati non è stato quindi necessario determinare un rapporto di costo efficacia incrementale di paliperidone palmitato (Tab. IXa).

### Risultati a 24 mesi

In riferimento all'orizzonte temporale di 2 anni, paliperidone palmitato rappresenta ancora l'alternativa terapeutica dominante, in quanto più efficace (+0,035 QALY) e meno costosa (-€419,99) rispetto a risperidone a rilascio prolungato. Anche in questo secondo confronto non è stato necessario calcolare il rapporto di costo efficacia incrementale di paliperidone palmitato rispetto al comparatore (Tab. IXb).

Costo-efficacia di paliperidone palmitato per la schizofrenia in Italia

**TABELLA IXa** - Risultato dell'analisi di costo efficacia a 12 mesi

Costo medio per paziente	12 mesi	
	PP	RRP
Costi farmaci antipsicotici*	€2.665,08	€2.724,56
Costi associati al trattamento ambulatoriale della schizofrenia	€463,76	€463,59
Costi eventi avversi	€2,62	€3,56
Costi di ricovero	€680,54	€695,18
<b>Costo totale</b>	<b>€3.812,01</b>	<b>€3.886,88</b>
<b>QALY per paziente</b>	<b>0,8616</b>	<b>0,8442</b>
<b>ICER per QALY</b>		<b>Dominante</b>

\*Comprende induzione e supplementazione.

PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

**TABELLA IXb** - Risultato analisi di costo efficacia a 24 mesi

Costo medio per paziente	24 mesi	
	PP	RRP
Costi farmaci antipsicotici*	€4.756,19	€5.138,38
Costi associati al trattamento ambulatoriale della schizofrenia	€914,29	€913,78
Costi eventi avversi	€6,93	€8,90
Costi di ricovero	€1.873,12	€1.919,81
<b>COSTI TOTALI (non scontati)</b>	<b>€7.550,53</b>	<b>€7.980,87</b>
<b>COSTI TOTALI (scontati)</b>	<b>€7.441,63</b>	<b>€7.861,62</b>
<b>QALY, per paziente (non scontato)</b>	<b>1,6863</b>	<b>1,6509</b>
<b>QALY, per paziente (scontato)</b>	<b>1,6624</b>	<b>1,6275</b>
<b>ICER per QALY (scontato)</b>		<b>Dominante</b>

\*Comprende induzione e supplementazione.

PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

### Analisi di sensibilità

I risultati dell'analisi di sensibilità confermano la solidità del modello alle variazioni dei parametri immessi (ricaduta con ricovero, frequenza della ricaduta, aderenza, eventi avversi, tasso di *switch*, induzione al trattamento con paliperidone palmitato, costo giornata ricovero, costo intervento domiciliare, costo somministrazione farmaci, costo riunioni sul caso, costo giornata in struttura semiresidenziale, costo giornata in struttura residenziale e tasso di sconto).

L'analisi univariata convalida quanto trovato nel caso base, individuando in paliperidone palmitato l'alternativa terapeutica dominante (Tab. X). Nonostante i QALY siano



**TABELLA X** - Risultato dell'analisi di sensibilità a una via

Parametri	Range	12 mesi: ICER per QALY vs RRP	24 mesi: ICER per QALY vs RRP
Ricaduta con ricovero (%)	47,6 (-25%)	Dominante	Dominante
	79,3 (+25%)	Dominante	Dominante
Frequenza della ricaduta (%)	32,7 (-25%)	Dominante	Dominante
	54,5 (+25%)	Dominante	Dominante
Aderenza	PP = RRP	Dominante	Dominante
Eventi avversi*	PP = RRP	Dominante	Dominante
Tasso di <i>switch</i> **	PP = RRP	Dominante	Dominante
% paz. induzione al trattamento con PP	0%	Dominante	Dominante
% paz. induzione al trattamento con RP	100%	€4.024,05	Dominante
Costo giornata ricovero (€)	134,24 (-25%)	Dominante	Dominante
	223,73 (+25%)	Dominante	Dominante
Costo intervento domiciliare (€)	42,57 (-25%)	Dominante	Dominante
	70,95 (+25%)	Dominante	Dominante
Costo somministrazione farmaci (€)	10,22 (-25%)	Dominante	Dominante
	17,04 (+25%)	Dominante	Dominante
Costo riunioni sul caso (€)	105,46 (-25%)	Dominante	Dominante
	175,76 (+25%)	Dominante	Dominante
Costo giornata in struttura semiresidenziale (€)	94,50 (-25%)	Dominante	Dominante
	157,50 (+25%)	Dominante	Dominante
Costo giornata in struttura residenziale (€)	134,25 (-25%)	Dominante	Dominante
	223,75 (+25%)	Dominante	Dominante
Tasso di sconto	0%	n.v.	Dominante
	5%	n.v.	Dominante

\*Sintomi extrapiramidali, discinesia tardiva, aumento ponderale e diabete.

\*\*Perdita di efficacia, eventi avversi, mancanza di *compliance* e interruzione del paziente.

n.v. = non valutabile; PP = paliperidone palmitato; RRP = risperidone a rilascio prolungato.

sensibilmente influenzati dalla presenza degli eventi avversi, dai tassi aderenza e dallo *switch* al trattamento somministrato, paliperidone palmitato rimane dominante anche quando i rispettivi valori associati a questi parametri vengono posti uguali a quelli di risperidone RP. Anche a fronte di variazioni del tasso di sconto (0%; 5%) o di variazioni del  $\pm 25\%$  rispetto ai valori del caso base per la percentuale di ricadute con ricovero, per la frequenza delle ricadute e per le principali voci di costo (giornata di ricovero, intervento domiciliare, somministrazione farmaci, riunioni sul caso, giornata in struttura semiresidenziale e giornata in struttura residenziale), paliperidone palmitato rimane sempre l'alternativa terapeutica dominante. Solo nel caso in cui tutti i pazienti in trattamento con PP provenissero da una precedente terapia con antipsicotico orale (100% induzione), paliperidone palmitato non sarebbe più dominante a causa di maggiori costi dovuti all'induzione, ma comunque costo efficace rispetto a risperidone RP (ICER per QALY: €4.024,05).

Per quanto riguarda invece l'analisi probabilistica, le Figure 3 e 4 rappresentano la distribuzione, all'interno del

*cost-effectiveness plane*, delle coppie dei valori di costo e di QALY incrementali a 12 e a 24 mesi di paliperidone palmitato rispetto a risperidone RP. La probabilità che paliperidone palmitato sia dominante, quadrante III, rispetto a risperidone RP, è dell'89,1% a 12 mesi e dell'84,2% a 24 mesi.

## Discussione

Il modello di Markov qui utilizzato, attraverso una semplice e trasparente rappresentazione del percorso clinico di una complessa malattia cronica quale la schizofrenia, ha permesso di stimare gli *outcomes* e i costi associati ai due regimi LAI esaminati. Nonostante la sua elevata flessibilità e rappresentatività, il modello è caratterizzato da una serie di limitazioni. Non sono stati considerati tutti i parametri che potrebbero influenzare la pratica clinica, ad esempio la distanza o la facilità di accesso a strutture pubbliche per ricevere la somministrazione della terapia LAI, l'eventuale presenza di terapie concomitanti e i conseguenti eventi avversi dovuti all'interazione dei farmaci, la facilità di stoccaggio, la catena

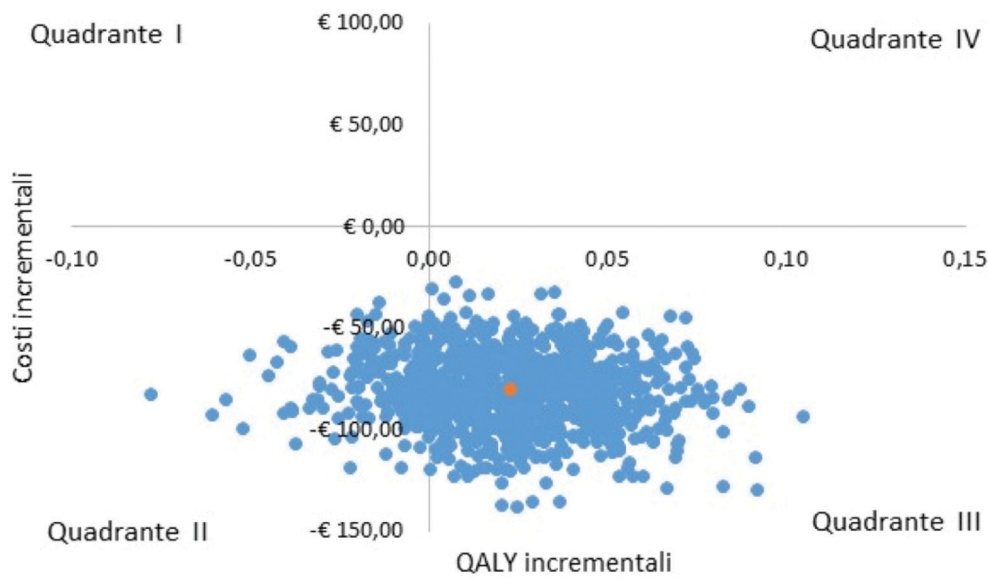


Fig. 3 - *Cost-effectiveness plane* a 12 mesi: paliperidone palmitato vs risperidone a rilascio prolungato.

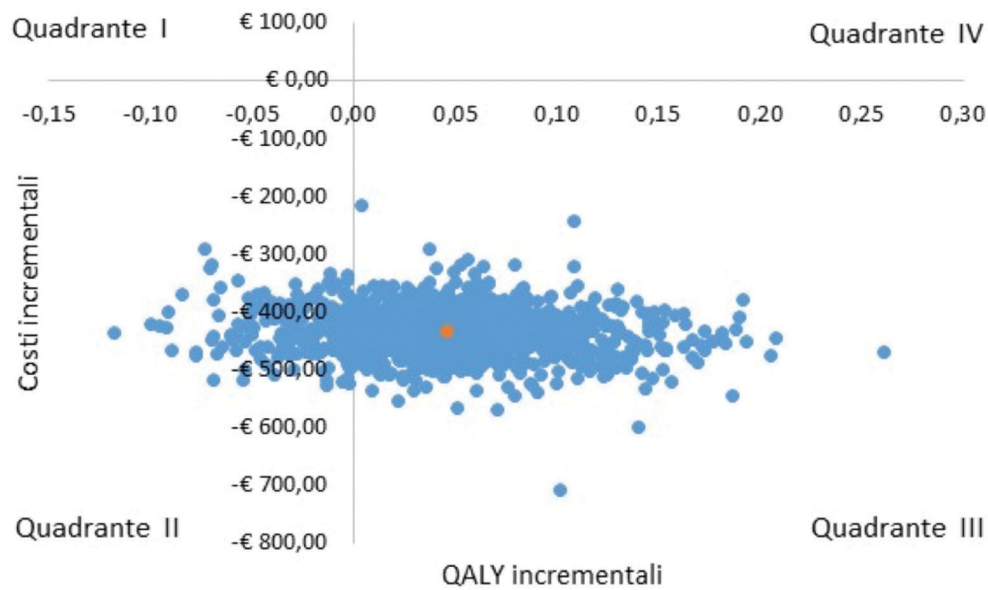


Fig. 4 - *Cost-effectiveness plane* a 24 mesi: paliperidone palmitato vs risperidone a rilascio prolungato.

del freddo, la necessità di ricostituzione del farmaco o fattori legati all'organizzazione dei servizi (disponibilità di personale, possibilità di effettuare interventi domiciliari, disponibilità di interventi psicoeducativi per migliorare l'aderenza ecc.). Si sottolinea però che, con l'obiettivo di rappresentare al meglio la reale pratica clinica e quindi di differenziarsi, per quanto possibile, dal setting caratterizzante il *trial* clinico, l'aderenza al trattamento somministrato è stata suddivisa in tre livelli (aderenza completa, aderenza parziale e assenza di aderenza), facendo in modo che ognuno di essi potesse influenzare in maniera differente l'eventuale presenza di sintomi negativi e la conseguente variazione dei costi di trattamento dovuta all'aumento dei ricoveri.

Un ulteriore limite è costituito dall'aver utilizzato un modello di simulazione per valutare nel loro insieme i dati di efficacia e di costo dei farmaci considerati; dati che non

derivano da un unico studio di confronto diretto, ma che fanno riferimento a diverse fonti bibliografiche. A giustificazione di ciò, va tuttavia evidenziato che tale metodologia ormai da anni rappresenta una prassi consolidata nelle valutazioni economiche, soprattutto quando il confronto tra differenti tecnologie sanitarie viene realizzato attraverso un modello di simulazione.

La localizzazione dell'analisi al contesto nazionale è stata fatta solo in modo parziale. Per essere completa, infatti, essa avrebbe dovuto riguardare non solo i dati di costo e di consumo delle risorse sanitarie, ma anche i parametri clinici, epidemiologici e di utilità utilizzati per popolare il modello di Markov. Essendo questi ultimi parametri cruciali nella conduzione di un'analisi di costo-efficacia, sarebbe auspicabile avere a disposizione in futuro anche dati italiani.

Nel caso base è stata considerata una coorte di pazienti con precedenti episodi schizofrenici (almeno due), in quanto paliperidone palmitato è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone. Va comunque ricordato che le evidenze cliniche suggeriscono come sia paliperidone palmitato sia risperidone RP siano ugualmente efficaci nel ritardare il tempo alla ricaduta nei pazienti con recente diagnosi di schizofrenia (2, 72). Poiché esiste un alto tasso di ricaduta nei primi 5 anni dal primo episodio di schizofrenia (73) e un considerevole maggior costo economico nell'anno successivo il primo episodio di esacerbazione dei sintomi rispetto ai pazienti cronici, le differenze dei risultati trovati nella presente valutazione probabilmente potrebbero essere maggiori se riferite ai pazienti con nuova diagnosi.

I consumi dei farmaci antipsicotici (sia LAI sia orali) sono stati valorizzati facendo riferimento alle rispettive DDD; anche in questo caso sarebbe auspicabile poter disporre dei dosaggi che vengono prescritti nella pratica clinica.

In mancanza di un dato medio nazionale, le giornate trascorse in strutture semiresidenziali e residenziali, gli interventi domiciliari, le somministrazioni di farmaci e le riunioni sui casi sono state valorizzate usando come *proxy* le rispettive tariffe utilizzate dalla Regione Lombardia. L'eventuale variabilità delle tariffe lombarde rispetto a quelle di altre regioni è stata valutata tramite l'analisi di sensibilità univariata, nella quale tutte queste voci di costo sono state fatte variare del  $\pm 25\%$  rispetto al loro valore base. In tutti i confronti sono stati confermati i risultati del caso base.

Nel modello, non esistendo un dato pubblicato a livello nazionale, è stato ipotizzato in via conservativa che il 70% dei pazienti in trattamento con paliperidone palmitato arrivi da un precedente trattamento orale e che quindi richieda uno specifico schema di induzione (iniezione di 150 mg al giorno 1 e 100 mg al giorno 8). Anche in questo caso, tramite l'analisi di sensibilità, è stata testata la variabilità del dato considerando due scenari differenti rispetto al caso base: i) nessun paziente in trattamento con paliperidone palmitato arriva da un precedente trattamento orale, oppure ii) il 100% dei pazienti in trattamento con paliperidone palmitato arriva da un precedente trattamento orale. Nel primo caso paliperidone palmitato ha confermato la dominanza, mentre nel secondo caso, a fronte di una maggiore efficacia e di maggiori costi, è stato necessario calcolare un rapporto di costo efficacia incrementale pari a €4.024,05 per QALY. Tale valore è risultato sensibilmente inferiore rispetto alla soglia di €40.000 considerata in ambito nazionale (71).

I risultati del presente studio hanno indicato in paliperidone palmitato l'opzione terapeutica dominante rispetto a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento della schizofrenia. L'incertezza dei parametri chiave che hanno determinato i risultati del caso base è stata esaminata secondo due differenti approcci: i) analisi di sensibilità a una via (l'incertezza è stata valutata singolarmente, parametro per parametro) e ii) analisi di sensibilità probabilistica (l'incertezza dei parametri è stata testata simultaneamente). La validità interna dei risultati del caso base è apparsa solida (quando testati dall'analisi di sensibilità a una via o da quella probabilistica). In tutti i singoli confronti condotti dall'analisi a una via paliperidone palmitato è sempre risultato l'alternativa terapeutica dominante; mentre, in

riferimento all'esito dell'analisi probabilistica, la probabilità che paliperidone palmitato sia dominante rispetto a risperidone RP è risultata superiore all'84%.

Come già riportato nella sezione Metodi, questa valutazione ha considerato i soli costi diretti sanitari. I costi indiretti, come la perdita di produttività associata ai pazienti e ai caregiver, non sono stati considerati. Quindi il modello di simulazione sottostima in realtà il vero impatto socio-economico determinato dalla schizofrenia.

Paliperidone palmitato è stato recentemente sottoposto alla valutazione di due organismi nazionali di *Health Technology Assessment* (HTA): lo *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (74) e l'agenzia svedese *Tandvårds-och Läkemedelsförmånsverket* (TLV) (75). Di seguito vengono brevemente esposti i principali punti emersi da ognuna di queste valutazioni.

Lo SMC, in relazione ai vantaggi pratici e al favorevole rapporto di costo efficacia, ha raccomandato l'utilizzo di paliperidone palmitato nel trattamento di mantenimento in pazienti con schizofrenia. Paliperidone palmitato ha dimostrato di essere non inferiore a risperidone RP nel ridurre la sintomatologia positiva e negativa (scala PANSS), come pure nel migliorare il funzionamento personale e sociale (scala PSP) e il quadro clinico complessivo (scala CGI-S). Ha dimostrato di ritardare significativamente, rispetto al placebo, il tempo alla prima ricaduta. È risultato avere percentuali di ricaduta significativamente più basse del placebo (10% vs 34%). Paliperidone palmitato ha mostrato un profilo complessivo di tollerabilità simile a risperidone RP, con percentuali di eventi avversi analoghe a quelle di risperidone RP. Paliperidone palmitato presenta, secondo clinici esperti consultati dall'SMC, numerosi vantaggi "reali", come essere somministrato una sola volta al mese nella terapia di mantenimento; non richiedere alcuna supplementazione orale iniziale; essere subito pronto all'uso poiché disponibile in siringhe preriempite che non necessitano ricostituzione; essere conservato a temperatura non superiore a 30 °C e quindi non richiedere refrigerazione. Presenta vantaggi farmacoeconomici: in un'analisi comparativa rispetto a risperidone RP inerente i costi associati ai farmaci (schema posologico iniziale e di mantenimento), alla somministrazione e alle ospedalizzazioni nel primo anno di trattamento, con paliperidone palmitato è stato registrato un risparmio per paziente/anno, sia quando la terapia viene somministrata nella struttura ospedaliera, sia quando è erogata a livello territoriale.

L'agenzia governativa svedese TLV ha anch'essa espresso un parere positivo sull'utilizzo di paliperidone palmitato nel trattamento dei pazienti con schizofrenia sulla base delle seguenti considerazioni: i) è un antipsicotico di seconda generazione iniettabile a rilascio prolungato prevalentemente utilizzato nel trattamento di mantenimento della schizofrenia, ii) il dosaggio di paliperidone palmitato è mensile, iii) negli studi clinici paliperidone palmitato ha evidenziato una maggiore efficacia rispetto al placebo nel ridurre i sintomi associati alla schizofrenia e nella prevenzione delle ricadute, iv) recenti studi clinici hanno individuato in paliperidone palmitato un'alternativa terapeutica con efficacia equivalente a risperidone a rilascio prolungato nel ridurre i sintomi della schizofrenia, vi) l'*European Medicines Agency* (EMA) ha ritenuto che gli studi clinici che hanno confrontato paliperidone palmitato rispetto a risperidone a rilascio prolungato abbiano

rilevanza clinica e che l'efficacia di questi farmaci sia equivalente nel trattamento della schizofrenia, vii) paliperidone palmitato determina minori costi a carico del Servizio Sanitario rispetto a risperidone a rilascio prolungato, in termini sia di minori visite necessarie per la somministrazione del trattamento (somministrazione mensile vs bisettimanale) sia di minori costi associati alla terapia farmacologica.

## Conclusione

Il risultato di questa valutazione economica, condotta tramite l'utilizzo di un modello di simulazione di tipo markoviano, ha dimostrato come paliperidone palmitato rappresenti l'opzione terapeutica dominante [inferiori costi di trattamento e maggiore efficacia (maggiore numero di QALY)] quando confrontata nella prospettiva del SSN rispetto a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento in pazienti schizofrenici con precedenti frequenti episodi di esacerbazione acuta dei sintomi (almeno due).

Essendo la schizofrenia una malattia cronica, la validità dei risultati trovati in questa sede dovrebbe essere confermata da ulteriori (e future) evidenze cliniche sugli effetti degli antipsicotici di seconda generazione iniettabili a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento della schizofrenia in diverse coorti di pazienti (es. soggetti al primo episodio di malattia, soggetti *drug naïve*).

## Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from MSD Italia srl.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest related to the article.

## Bibliografia

1. [www.who.int/mental\\_health/management/schizophrenia](http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia). World Health Organization. [ultimo accesso: ottobre 2014].
2. Olivares JM, Peuskens J, Pecenek J, et al. Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2197-206.
3. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21:2017-28.
4. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, et al. 1-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
5. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30:279-93.
6. Oliva-Moreno J, Lopez-Bastida J, Osuna-Guerrero R, et al. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7:179-84.
7. De Hert M, Thys E, Boydens J, et al. Health care expenditure on schizophrenia patients in Belgium. *Schizophr Bull*. 1998; 24:519-27.
8. Knapp M, King D, Pugner K, et al. Non-adherence to antipsychotic medication regimens: associations with resource use and costs. *Br J Psychiatry*. 2004;184:509-16.
9. Kelly GR, Scott JE, Mamon J. Medication compliance and health education among outpatients with chronic mental disorders. *Med Care*. 1990;28(12):1181-97.

10. Barnes TR. Depot antipsychotic drugs and prevention of psychotic relapse. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14 Suppl. 2:S1-6.
11. Duncan JC, Rogers R. Medication compliance in patients with chronic schizophrenia: implications for the community management of mentally disordered offenders. *J Forensic Sci*. 1998;46(3): 1133-7.
12. Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish First Episode Schizophrenia Study, II: treatment: pimozide versus flupenthixol. *Br J Psychiatry*. 1987;150:334-8.
13. Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. *Bull Am Acad Psychiatry Law*. 1986;14(2):105-22.
14. Buchanan A. A two-year prospective study of treatment compliance in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. 1992;22(3): 787-97.
15. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:1079-87.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
17. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS; EUFEST Steering Committee. The European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST): rationale and design of the trial. *Schizophr Res*. 2005;78(2-3): 147-56.
18. McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, et al. Efficacy and tolerability of olanzapine, quetiapine, and risperidone in the treatment of early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1050-60.
19. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21:419-29.
20. Almond S, Knapp M, Francois C, et al. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br J Psychiatry*. 2004;184:346-51.
21. Davis JM, Chen N. Choice of maintenance medication for schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 (Suppl 16):24-33.
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
23. Haro JM, Suarez D, Novick D, et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17:235-44.
24. Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of non adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 (Suppl 5):3-8.
25. Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115:260-7.
26. Leucht C, Heres S, Kane JM, et al. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia: a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research*. 2011;127(1-3):83-92.
27. Chue P. Long-acting risperidone injection: efficacy, safety, and cost effectiveness of the first long-acting atypical antipsychotic. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(1):13-39.
28. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1998;8:55-66.
29. Hong J, Novick D, Brugnoli R, et al. Changes in adherence and treatment costs following initiation of oral or depot typical antipsychotics among previously non-adherent patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(5): 438-46.



30. Csernansky JG, Schuchart EK. Relapse and re-hospitalization rates in patients with schizophrenia: effects of second generation antipsychotics. *CNS Drugs*. 2002;16(7):473-84.
31. Foster RH, Goa KL. Risperidone: a pharmaco-economic review of its use in schizophrenia. *Pharmacoeconomics* 1998;14:97-133. Cited in: Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals. Risperdal Consta for schizophrenia value dossier, version 5.0. April 2008. Raritan, NJ.
32. Bristow MF, Hirsch SR. Pitfalls and problems of the long term use of neuroleptic drugs in schizophrenia. *Drug Saf*. 1993;8:136-48. Cited in: Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals. Risperdal Consta for schizophrenia value dossier, version 5.0. April 2008. Raritan, NJ.
33. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, et al. Systematic meta-analysis of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001;179:290-9.
34. Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:87-92.
35. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-41.
36. Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):216-39.
37. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, et al. Long-acting injectable risperidone: Efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1125-32.
38. Fleischhacker WW, Eerdekens M, Karcher K, et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1250-7.
39. Olivares JM, Rodriguez-Morales A, Diels J, et al. Long-term outcomes in patients with schizophrenia treated with risperidone long-acting injection or oral antipsychotics in Spain: results from the electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry (e-STAR). *Eur Psychiatry*. 2009;24:287-96.
40. Pandina G, Lane R, Gopal S, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):218-26.
41. Owen RT. Paliperidone palmitate injection: Its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(7):463-71.
42. Hoy SM, Scott LJ, Keating GM. Intramuscular paliperidone palmitate. *CNS Drugs*. 2010;24(3):227-44.
43. Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2010;116(2-3):107-17.
44. Kramer M, Litman R, Hough D, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(5): 635-47.
45. Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, et al., on behalf of the e-STAR Study Group. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Applied Health Economics & Health Policy*. 2008;6(1):41-53.
46. Lambert T, Olivares JM, Peuskens J, et al. Effectiveness of injectable risperidone long-acting therapy for schizophrenia: data from the US, Spain, Australia, and Belgium. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:10.
47. Apiquian R, Córdoba R, Louzã M. Clinical outcomes of long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: six-month follow-up from the Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry in Latin America. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:19-26.
48. Kocerginski D, Arshoff L. Hospital resource use by patients with schizophrenia reduction after conversion from oral treatment to risperidone long-acting injection. *Healthc Q*. 2011;14(1):82-7.
49. Ravasio R, Sanfilippo L, De Paoli G, et al. Analisi di costo-efficacia dello switch da un antipsicotico orale a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2009; 2(1):1-8.
50. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13:322-38.
51. Mehnert A, Nicholl D, Pudas H, et al. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden. *J Med Econ*. 2012;15(5):844-61.
52. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). Available at <http://publications.nice.org.uk/schizophrenia-cg82>. [Ultimo accesso: ottobre 2014].
53. Gaebel W, Schreiner A, Bergmans P, et al. Relapse prevention in schizophrenia and schizoaffective disorder with risperidone long-acting injectable vs quetiapine: results of a long-term, open-label, randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(12):2367-77.
54. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:692-9.
55. Mehnert A, Diels J. Impact of administration interval on treatment retention with long acting antipsychotics in schizophrenia. POSTER for the 10th Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry: Mental Health Policy and Economics. Venice, Italy, March 25-27, 2011.
56. Study PSY-3002 clinical study report (CSR). Johnson & Johnson Pharmaceuticals. Data on file. September 6, 2007. Errata to CSR PSY-3002N, January 16, 2009
57. Keks NA, Ingham M, Khan A, et al. Long-acting injectable risperidone vs. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised, controlled, open-label study. *Br J Psychiatry*. 2007;191:131-9.
58. Study PSY-3001N clinical study report (CSR). Johnson & Johnson Pharmaceuticals. Data on file. January 15, 2009.
59. Gharabawi GM, Bossie CA, Zhu Y, et al. An assessment of emergent tardive dyskinesia and existing dyskinesia in patients receiving long-acting, injectable risperidone: Results from a long-term study. *Schizophrenia Res*. 2005;77:129-39.
60. Schreiner A, Tessier C, Hoeben D, et al. A prospective randomized controlled trial of paliperidone ER versus oral olanzapine in patients with schizophrenia. Presented at the XXVII CINP Biennial International World Congress 2010. Hong Kong, 6-10 June, 2010.
61. Osby U, Correia N, Brandt L, et al. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. *Schizophrenia Res*. 2000;45(1-2):21-8.
62. Briggs A, Wild D, Lees M, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:105.
63. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [Ultimo accesso: ottobre 2014].
64. Ravasio R, Sanfilippo L, De Paoli G, et al. I costi della schizofrenia. I risultati di un'analisi condotta nell'ASL della Provincia

- di Pavia. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment*. 2009; 2(1):19-28.
65. Data on file Janssen.
  66. Decreto 18 Ottobre 2012. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale", n. 23 del 28 gennaio 2013 - Serie generale.
  67. [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_3\\_1.jsp?lingua=italiano&id=16](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=16) [Ultimo accesso: settembre 2014]
  68. Tariffa Unica Convenzionale (TUC) versione anno 2011. Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria.
  69. Briggs A, Fenn P. Confidence intervals or surfaces? Uncertainty on the cost-effectiveness plane. *Health Econ*. 1998;7:723-40.
  70. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;2 (9):733-44.
  71. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles*. 2009;11(2):83-93.
  72. Alphas L, Bossie C, Kern Sliwa J, et al. Paliperidone palmitate: clinical response in subjects with schizophrenia with recent diagnosis vs. longer-time since diagnosis. APA, 16-21 May 2009; San Francisco, USA. Poster NR6-027.
  73. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56: 241-7.
  74. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone\\_Xeplion\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_October\\_2011\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone_Xeplion_RESUBMISSION_FINAL_October_2011_for_website.pdf) [Ultimo accesso: ottobre 2014].
  75. <http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/> [Ultimo accesso: ottobre 2014].

