

Analisi costo-efficacia di paliperidone ER nel trattamento delle ricadute della schizofrenia, nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale italiano



Patrizia Berto ^(1,2), Cristina Negrini ⁽³⁾, Luigi Ferrannini ⁽⁴⁾

ABSTRACT

Schizophrenia, with its typical chronic and relapsing course, is very burdensome, both clinically and economically. Its pharmacological management relies on two main drug classes: the older, or typical, antipsychotics, which are quite effective on positive symptoms, but limited by low tolerability and poor efficacy on negative symptoms, and atypical antipsychotics, which are better tolerated and effective on a wider range of psychotic symptoms. In this article, the authors briefly discuss current management options for patients with schizophrenia and highlight some unmet clinical needs in the field. After outlining the main clinical features shown by paliperidone ER, a novel antipsychotic, in its clinical development program, a decision analytic economic appraisal of its use in relapsing schizophrenic patients in Italy, as compared to the other available atypical antipsychotics, is presented. Under base-case assumption and after applying national costs and tariffs, the model predicts paliperidone ER to be associated with better clinical outcomes, expressed in terms of stable days, and lower costs; this means that paliperidone is *dominant* over the alternatives, according to the principles of economic evaluation of healthcare technologies. One-way sensitivity analyses conducted on structural and cost parameters indicated robustness of base-case estimates, which remain to be confirmed by “real world” national data.

Keywords: schizophrenia, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, paliperidone ER, cost-effectiveness analysis

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(2): 95-108

INTRODUZIONE

La schizofrenia rappresenta un disturbo psichiatrico severo e invalidante. È una patologia con tendenza alla cronicizzazione, che insorge prevalentemente in età giovanile e che si ritiene causata da più fattori concomitanti (genetici, ambientali biologici, psicosociali).

Le manifestazioni cliniche più frequenti sono sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, pensiero e/o comportamento disorganizzato), apatia, isolamento sociale e disturbi cognitivi.

La schizofrenia colpisce circa l'1% della popolazione (prevalenza *lifetime*) e mostra un'incidenza annuale di 0,2-0,4/1.000. È una patologia estremamente gravosa sia per il paziente che per i suoi familiari: comporta conseguenze di disabilità a lungo termine assai rilevanti, il cui peso si riflette in termini di comorbilità mediche e psichiatriche, ridotta funzionalità sociale, educativa e occupazionale e, più in generale, peggiore qualità di vita [1].

Attualmente il trattamento farmacologico della schizofrenia si basa su due principali classi di farmaci:

- antipsicotici di 1^a generazione (detti anche antipsicotici “tipici o convenzionali”), molto efficaci sui sintomi positivi (deliri, allucinazioni, pensiero disorganizzato, comportamento disorganizzato), ma inefficaci su altre dimensioni della schizofrenia e caratterizzati da una scarsa tollerabilità (es. elevata incidenza di effetti extrapiramidali) [2, 3];
- antipsicotici di 2^a generazione (detti “atipici”), con efficacia paragonabile ai precedenti sui sintomi positivi, ma caratterizzati da un'efficacia su un più ampio spettro di sintomi quali quelli negativi (ridotta emotività, appiattimento affettivo, apatia, anedonia, alogia), quelli affettivi e cognitivi e da un migliore profilo di tollerabilità neurologica rispetto ai tradizionali (minore propensione ad indurre effetti extrapiramidali) [2, 3].

⁽¹⁾Professore a Contratto, Facoltà di Farmacia, Università di Padova

⁽²⁾PBE Consulting, Verona

⁽³⁾PBE Consulting, Milano

⁽⁴⁾Direttore Dipartimento Salute Mentale, ASL Genova

Corresponding author

Patrizia Berto
patrizia.berto@pbe.it

Gli antipsicotici atipici vengono indicati dalla letteratura internazionale come la prima linea di trattamento per la maggior parte dei pazienti [4], anche se la letteratura stessa suggerisce una decisione terapeutica basata su una valutazione accurata del farmaco che presenti il miglior profilo rischio-beneficio a livello del singolo paziente [5-7].

Lo sviluppo degli antipsicotici di seconda generazione in effetti ha risolto solo parzialmente le problematiche di efficacia e di tollerabilità della terapia antipsicotica. I singoli antipsicotici, infatti, anche all'interno della classe degli atipici, tendono a differenziarsi tra di loro sulla base del quadro degli eventi avversi: tra gli effetti collaterali più rilevanti degli antipsicotici in generale, vi sono i sintomi extrapiramidali - i cosiddetti EPS (*Extrapyramidal Symptoms*) - che possono essere ad insorgenza acuta (quali acatisia, distonia, parkinsonismo) o ad insorgenza tardiva (come ad esempio discinesia tardiva), la sonnolenza e i disturbi del sonno, eventi avversi di tipo cardiovascolare, di tipo endocrinologico e dismetabolico [3].

L'aumento ponderale è un effetto indesiderato frequente con i farmaci antipsicotici, sia di prima generazione sia soprattutto alcuni di seconda generazione (come ad es. clozapina e olanzapina) [8]. Gli effetti collaterali metabolici in pazienti trattati con antipsicotici atipici stanno ricevendo sempre più attenzione negli ultimi tempi [9], in considerazione anche della particolare vulnerabilità da questo punto di vista dei soggetti affetti da schizofrenia.

Studi clinici ed epidemiologici indicano che i soggetti affetti da schizofrenia mostrano percentuali più elevate di aumento ponderale, obesità e diabete mellito rispetto a popolazioni di controllo, non escludendo che la sola presenza di un disturbo mentale grave, come la schizofrenia, possa di per sé indurre alterazioni del metabolismo molto probabilmente legate anche ad associazioni di tipo genetico [8].

La persona affetta da un disturbo schizofrenico, inoltre, presenta una maggiore prevalenza di fattori di rischio di tipo cardiovascolare collegati allo stile di vita (fumo, sovrappeso, mancanza di esercizio, abuso di alcool, dieta poco equilibrata) ed è pertanto importante valutare l'azione della terapia antipsicotica sui parametri metabolici [8]. La prevalenza della sindrome metabolica nei soggetti affetti da schizofrenia è pari al 42,6% nei maschi e al 48,5% nelle donne [10-12]. In Italia, i costi relativi alla sindrome metabolica sono stati quantificati in € 670 milioni/anno [13]. L'aumento del peso corporeo e le alterazioni metaboliche indotte da alcuni antipsicotici possono portare ad un aumento del rischio di diabete di tipo II e di patologie cardiovascolari con un notevole impatto sulla salute generale del paziente, sulla morbilità e mortalità e di conseguenza sulla spesa sanitaria.

Recenti studi clinici e metanalisi hanno evidenziato come, nonostante la disponibilità di numerose molecole, permangono a tutt'oggi numerosi problemi irrisolti nella gestione farmacologica della malattia, prevalentemente legati a tollerabilità, efficacia e aderenza alla terapia, variabili tra loro strettamente correlate. Uno degli esempi più citati in tal senso deriva dallo studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), che ha arruolato quasi 1.500 pazienti affetti da schizofrenia [14]. Tale studio ha confrontato un antipsicotico di prima generazione, perfenazina, con gli atipici olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone. Un'elevata percentuale di soggetti, in media il 74%, ha abbandonato la terapia prima dei 18 mesi per inefficacia, effetti indesiderati o altro, con una percentuale elevata in tutti i gruppi (olanzapina 64%, perfenazina 75%, quetiapina 82%, risperidone 74%, ziprasidone 79%)

È noto come la non adesione ai trattamenti aumenti il rischio di riacutizzazioni della sintomatologia psicotica con necessità di riospedalizzazione e incremento dei costi sanitari. Il tutto è di ostacolo per le pratiche di riabilitazione e porta, inevitabilmente, a isolamento sociale, riduzione delle prospettive di reinserimento sociale e lavorativo e in definitiva a un peggioramento della qualità di vita [15].

Questi risultati clinici, insieme all'importanza di una terapia individualizzata, consentono di affermare che gli attuali strumenti terapeutici non sono sufficienti a garantire il trattamento adeguato di ciascun paziente schizofrenico evidenziando come sia auspicabile che lo psichiatra abbia a disposizione il maggior numero di farmaci potenzialmente efficaci tra cui scegliere quello dal miglior profilo rischio-beneficio per il proprio paziente [14, 16]. Ecco perché sia pazienti che clinici sono alla continua ricerca di farmaci efficaci almeno quanto i precedenti ma con un quadro di tollerabilità migliore e una formulazione che possa migliorare la *compliance* del paziente [17].

Paliperidone ER

Paliperidone è un nuovo antipsicotico atipico, sviluppato dalla Janssen Pharmaceutica: approvato da FDA (dicembre 2006) e dall'EMA (giugno 2007), ha ottenuto l'AIC dalle Autorità Regolatorie Italiane (AIFA) nella formulazione orale a rilascio prolungato (ER: *Extended Release*) [18]. Paliperidone compresse a rilascio prolungato (nome commerciale Invega®) è stato specificamente progettato al fine di coniugare i benefici della molecola paliperidone (sviluppata a partire da risperidone per mantenerne la comprovata efficacia ma con un minimo metabolismo epatico) con i vantaggi di un innovativo sistema di rilascio osmoticamente controllato chiamato OROS (*Osmotic-controlled Release Oral-delivery System*) [17]. La molecola palipe-

ridone è prevalentemente escreta a livello renale e, a differenza di altri antipsicotici, viene solo minimamente metabolizzata a livello epatico dagli isoenzimi del citocromo P450, presentando pertanto scarse probabilità d'interazioni farmacologiche. Tale caratteristica è particolarmente importante in quanto ne favorisce la maneggevolezza nel paziente schizofrenico che frequentemente necessita di politerapia e spesso abusa di sostanze [19]. Grazie al minimo metabolismo epatico, inoltre, c'è una ridotta variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche legata al metabolismo del CYP2D6 (metabolizzatori estensivi e scarsi) e non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata [19].

Il sistema OROS (Figura 1) ha l'aspetto di una compressa di forma cilindrica: il nucleo interno, circondato da un rivestimento e da una membrana semi-permeabile, è composto da tre comparti di cui due contengono il farmaco e un terzo "di spinta" contenente componenti osmoticamente attivi; sulla parte convessa della compressa sono presenti due fori praticati con laser di precisione [17, 20].

In un ambiente acquoso, come quello del tratto gastrointestinale, il rivestimento si dissolve, l'acqua permea all'interno della compressa attraverso la membrana semipermeabile che regola la velocità di penetrazione dell'acqua e di conseguenza la velocità di emissione del principio attivo. I polimeri idrofilici del nucleo assorbendo l'acqua si rigonfiano e formano un gel contenente paliperidone che viene rilasciato attraverso i 2 fori praticati nella sommità della compressa [17].

La formulazione OROS® di Invega® è stata studiata per garantire un rilascio costante del principio attivo nell'arco di 24 ore, in maniera da:

- minimizzare le fluttuazioni della concentrazione plasmatica del principio attivo riducendo l'ampiezza del rapporto valle-picco, tipica delle formulazioni orali a rilascio immediato, mantenendola nel range terapeutico e minimizzando quindi potenzialmente il rischio di effetti collaterali [19];
- consentire la monosomministrazione giornaliera [19];
- evitare la titolazione e quindi poter iniziare il trattamento a dosaggi terapeuticamente efficaci, favorendo la velocità di comparsa dell'effetto antipsicotico [19].

Il meccanismo per cui un farmaco antipsicotico con profilo farmacocinetico costante è in grado di massimizzare il rapporto tra efficacia e tollerabilità è legato all'occupazione dei recettori D2: è risultato che il livello ottimale di occupazione di tali recettori è tra il 65% e l'80% [21]; più stabili sono le concentrazioni plasmatiche, minore è la probabilità che venga

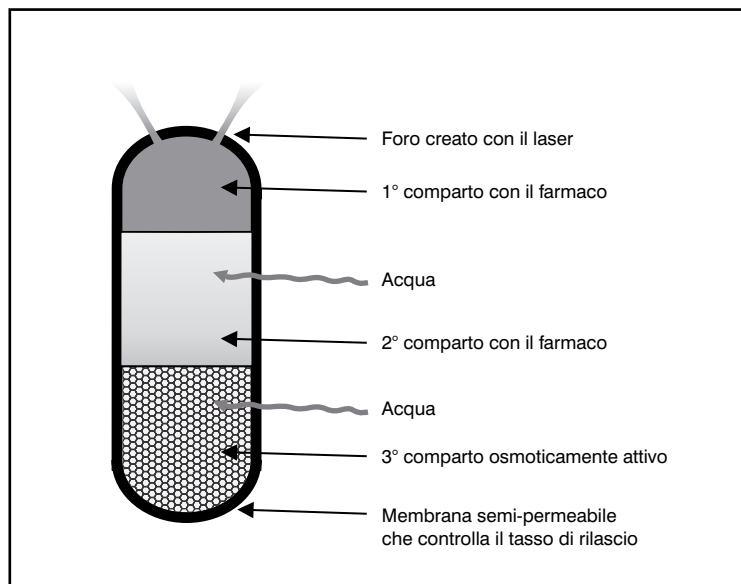


Figura 1
Struttura del sistema OROS® Push-Pull™

superata la soglia di occupazione recettoriale dell'80% e quindi minore è la probabilità di effetti collaterali [9].

L'efficacia e la tollerabilità di paliperidone ER, nel trattamento della schizofrenia, sono state valutate in 5 studi clinici controllati, che hanno riguardato oltre 2.300 pazienti di 23 Paesi (SCH-301-302-303-304-305) (Tabella I).

Gli studi pivotal (SCH-303, 304 e 305) [9, 22-23] erano studi di 6 settimane, in doppio cieco, placebo controllati, randomizzati, a dose fissa e comprendevano anche un braccio di trattamento con olanzapina 10 mg/die (pari alla DDD), come braccio per valutare la sensibilità. I risultati delle fasi di estensione in aperto a 52 settimane di questi tre studi [24] confermano le evidenze di efficacia e tollerabilità già rilevate a 6 settimane. Gli altri due studi della fase registrativa sono stati condotti l'uno nella popolazione anziana (con un disegno simile agli studi pivotal con l'eccezione della flessibilità del dosaggio, di un endpoint primario di sicurezza e tollerabilità, anziché di efficacia e della durata della fase di estensione pari a 24 settimane) [25], l'altro nella popolazione adulta schizofrenica per studiare l'effetto di paliperidone ER sulla prevenzione delle ricadute [26]. Di questo studio è stata recentemente presentata la fase di estensione [27].

In aggiunta agli studi sopra riassunti sono stati recentemente presentati al 20th Annual US Psychiatric Mental Health Congress i risultati preliminari di uno studio di confronto prospettico, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 6 settimane, tra paliperidone ER e quetiapina in pazienti acuti gravi che necessitano di ospedalizzazione [28].

Sulla base degli studi sopra descritti i principali vantaggi clinici osservati con l'utilizzo di

Studio	Descrizione	Dosi di Invega® nella fase in doppio cieco	Riferimento bibliografico	Estensione in aperto	Riferimento bibliografico
SCH-301	Prevenzione delle ricadute in pazienti schizofrenici	3-15 mg/die dosi flessibili	[26]	52 settimane	[27]
SCH-302	Tollerabilità ed efficacia in pazienti schizofrenici anziani	3-12 mg/die dosi flessibili	[25]	24 settimane	[25]
SCH-303	Studio pivotal in pazienti schizofrenici in fase acuta	6-9-12 mg/die dosi fisse	[22]	52 settimane	[24] (dati aggregati)
SCH-304	Studio pivotal in pazienti schizofrenici in fase acuta	6-12 mg/die dosi fisse	[9]	52 settimane	[24] (dati aggregati)
SCH-305	Studio pivotal in pazienti schizofrenici in fase acuta	3-9-15 mg/die dosi fisse	[23]	52 settimane	[24] (dati aggregati)

Tabella I

Riassunto degli studi di fase 3 e delle fasi di estensione del programma di sviluppo clinico di paliperidone

paliperidone ER nei pazienti schizofrenici comprendono, da un punto di vista dell'efficacia:

- efficacia nel trattamento dei sintomi acuti della schizofrenia [29] con una rapida comparsa dell'effetto terapeutico (miglioramento della sintomatologia evidente già al 4° giorno di terapia) [30];
- efficacia nel mantenere il controllo sintomatologico con un trattamento continuativo come evidenziato dalle fasi di estensione [24, 27];
- efficacia nel ritardare la comparsa di ricadute dopo un periodo di stabilizzazione [26];
- miglioramento del funzionamento sociale e personale dei pazienti, misurato mediante la scala specifica e validata PSP (*Personal and Social Performance scale*) [29, 31];
- positivo effetto sulla qualità del sonno, senza manifestazioni di sonnolenza diurna [32];
- superiore efficacia a breve termine rispetto a quetiapina nel trattamento di una riascerbazione acuta di schizofrenia [28].

Dal punto di vista della tollerabilità, alle dosi indagate negli studi clinici comprese tra 3 e 15 mg/die, paliperidone ER è risultato ben tollerato in soggetti adulti affetti da schizofrenia. In base ai dati attualmente disponibili, considerando il beneficio incrementale prodotto dalla dose di 15 mg in termini di efficacia, nonché l'aumento degli effetti collaterali, il range di dosaggio 3-12 mg si è rivelato quello che fornisce il profilo beneficio/rischio ottimale per la maggior parte dei pazienti, pertanto la dose di 15 mg non è stata registrata.

In sintesi i risultati degli studi clinici hanno evidenziato le seguenti caratteristiche in termini di tollerabilità:

- in un'analisi di dati aggregati dei tre studi pivotal di 6 settimane la percentuale di eventi avversi è risultata paragonabile a placebo alla dose raccomandata di 6 mg/die, compresi EPS e aumento ponderale [29, 33];
- cambiamenti nei livelli di lipidi, inclusi colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi erano bassi e paragonabili a placebo sia

negli studi pivotal [29], che nelle fasi di estensione a lungo termine [24];

- paliperidone ER si è dimostrato sicuro e ben tollerato anche in pazienti anziani affetti da schizofrenia [25];
- bassa incidenza di eventi avversi correlati alla prolattina (1-2% sia nel gruppo placebo che nei gruppi trattati con paliperidone ER 3-6-9-12 mg/die nei tre studi pivotal) [29], confermata anche nel lungo termine (1%) con l'eccezione dell'amenorrea (4%) nei soggetti che avevano ricevuto paliperidone ER in entrambe le fasi dello studio [19, 24];
- come molti altri antipsicotici paliperidone ER può causare un incremento modesto dell'intervallo QT corretto (QTc); negli studi registrativi sono stati osservati aumenti della frequenza cardiaca, ma l'incidenza di parametri ECG al di fuori dei limiti clinicamente importanti è risultata simile ai soggetti del gruppo con placebo (nessun soggetto trattato con paliperidone ER negli studi pivotal ha mostrato un intervallo QTcLD > 500 msec) [33]; in più di 1.500 pazienti trattati a lungo termine con paliperidone ER non sono stati osservati episodi di torsione di punta né altri eventi avversi seri pro aritmici

Paliperidone ER (Invega®) si configura pertanto come un nuovo antipsicotico atipico orale che coniuga i vantaggi derivati dalla molecola stessa (ridotto metabolismo epatico e quindi scarso rischio di *drug-drug interaction*) a caratteristiche proprie dell'innovativo sistema di rilascio (tecnologia OROS®) che, garantendo un rilascio controllato nelle 24 ore consente la monosomministrazione giornaliera, l'inizio del trattamento alla dose efficace, una riduzione delle concentrazioni picco-valle con i conseguenti vantaggi in termini di tollerabilità e di *compliance* al trattamento [17].

Dal momento che il prodotto è stato introdotto sul mercato [18] nel nostro Paese, presentiamo un'analisi farmacoeconomica per la valutazione dell'impatto della nuova molecola sul sistema di trattamento e gestione della schizofrenia nell'ambito del SSN Italiano.

METODI

È stata condotta un'analisi di costo-efficacia nella prospettiva del SSN italiano mediante l'adattamento di un modello originariamente sviluppato negli Stati Uniti per la stima del costo medio per giorno stabile (*stable days*, intesi come periodo della malattia senza ricadute), valutando 5 antipsicotici atipici: paliperidone ER, risperidone, olanzapina, quetiapina e aripiprazolo [34]. L'adattamento si è riferito sostanzialmente all'applicazione dei consumi e dei costi relativi al Sistema Sanitario Nazionale italiano. L'analisi include i costi sanitari diretti sostenuti per la gestione dei pazienti affetti da schizofrenia che hanno manifestato una ricaduta acuta. L'orizzonte temporale si estende per un anno dal momento di uno *switch* significativo nella terapia antipsicotica del paziente con schizofrenia.

Per favorire una maggiore comprensione, abbiamo riportato in Figura 2 uno schema del percorso terapeutico che inizia con la prescrizione di uno degli antipsicotici atipici, in seguito a *switch* di un paziente schizofrenico, precedentemente trattato. I "bracci" del percorso (Figura 2), identici per struttura per ogni farmaco valutato, differiscono per le probabilità associate a ognuno degli eventi clinici rappresentati. Il paziente assegnato a uno degli atipici ha una certa probabilità di interrompere il trattamento nelle prime sei settimane e di passare quindi al trattamento con un farmaco alternativo. Tra i pazienti che assumono il trattamento inizialmente assegnato per le prime sei settimane, una

quota non mostrerà una risposta clinica soddisfacente e passerà ad altro farmaco, mentre la parte rimanente potrà o meno continuare il trattamento con l'atipico per l'intero anno preso in considerazione. Gli esiti clinici previsti sono la stabilizzazione dei pazienti (solo per coloro che non interrompono completamente la terapia farmacologica) oppure le ricadute, che possono comportare, o meno, l'ospedalizzazione.

In funzione del farmaco scelto, la coorte di pazienti simulati ha dunque differenti possibilità di completare le prime 6 settimane di trattamento, di avere effetti positivi a 6 settimane, di continuare fino a 52 settimane, di *passare* ad altro atipico, di avere ricadute e di richiedere l'ospedalizzazione.

Il modello non computa l'impiego di clozapina come *switch* dopo il trattamento con atipici (la clozapina è prevista in terza linea di trattamento, secondo la nota AIFA) in quanto in termini economici rappresenta una costante che andrebbe a sommarsi a ciascuno dei bracci, senza influenzare le *performance* relative degli atipici e quindi la loro comparazione.

Input clinici

I dati clinici di input si basano su un confronto indiretto tra i 5 farmaci antipsicotici atipici orali considerati.

Efficacia

I dati di efficacia a 6 settimane, per ciascuno dei farmaci studiati e le relative fonti bibliografiche sono riportati in Tabella II.

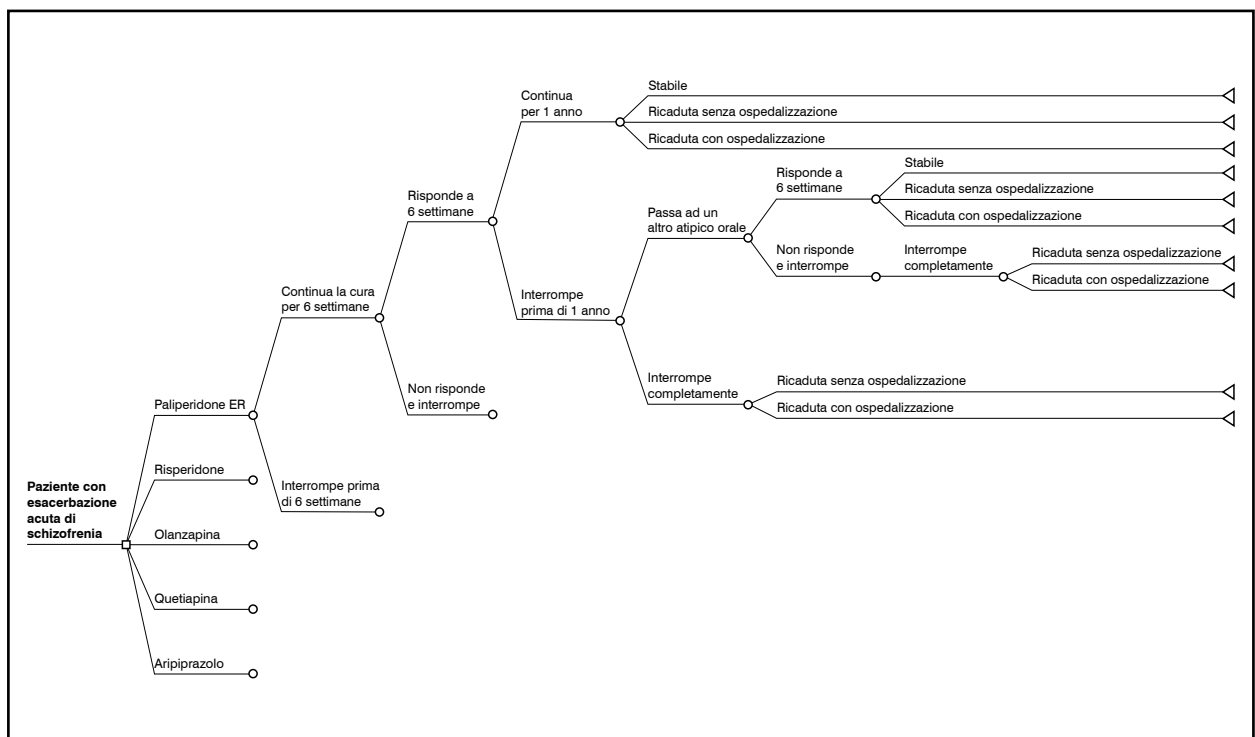


Figura 2
Riproduzione grafica del modello

Farmaci a confronto	Study Design	Dosaggi	Risultati ottenuti	Risposta % al placebo	Risposta % al farmaco	Rif. bibliogr.	Pazienti assegnati al farmaco attivo e al placebo
Risperidone	4 settimane, pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo ed esacerbazione acuta, vs. aripiprazolo	6 mg/die	Diminuzione $\geq 30\%$ dei PANSS da baseline a endpoint oppure CGI-I ≤ 2	23,0%	40,0%	[35]	N RIS = 99 N PLC = 103
Olanzapina	6 settimane, pazienti con schizofrenia ed esacerbazione acuta	15 \pm 2,5 mg/die	Diminuzione media tra il 20 e il 40% nella BPRS da baseline a endpoint	37,1%	57,0%	[36]	N OLZ = 65 N PLC = 62
Quetiapina	6 settimane, pazienti ospedalizzati con schizofrenia cronica o sub-cronica ed esacerbazione acuta	750 mg/die	Diminuzione $\geq 30\%$ nella BPRS in qualsiasi momento durante il trattamento	35,0%	49,0%	[37]	N QTP = 53 N PLC = 51
Aripiprazolo	4 settimane, pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo ed esacerbazione acuta, confronto con risperidone	20 e 30 mg/die	Diminuzione $\geq 30\%$ dei PANSS da baseline a endpoint oppure CGI-I ≤ 2	23,0%	38,0%	[35]	N ARI = 202 N PLC = 103
Paliperidone ER	6 settimane, pazienti con schizofrenia ed esacerbazione acuta	3-6-9-12 mg/die	Diminuzione $\geq 30\%$ dei PANSS da baseline a endpoint	27,4%	50,8%	Dati aggregati studi pivotal	N PAL = 842 N PLC = 351

Tabella II
Tassi di risposta del placebo e degli atipici nei trial selezionati

NB: non vi sono studi clinici pubblicati che abbiano confrontato direttamente le varie opzioni di trattamento

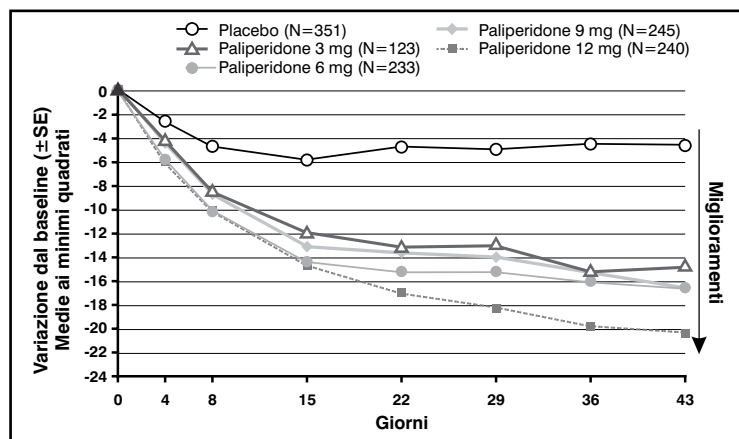


Figura 3
Variazioni del punteggio totale della PANSS ai diversi tempi di rilevazione [30]

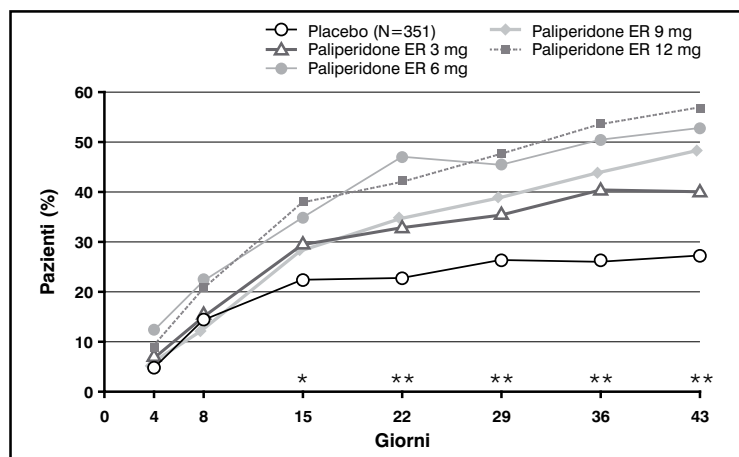


Figura 4
Percentuale di pazienti che raggiungono la risposta clinica (miglioramento $\geq 30\%$ del punteggio totale PANSS dal baseline) [30]

* $p < 0,05$ tutte le dosi tranne 6 mg; ** $p < 0,05$ tutte le dosi

I dati di efficacia di paliperidone ER derivano dall'analisi aggregata dei dati ottenuti attraverso tre studi pivotal, condotti in doppio cieco con criteri di inclusione ed endpoint clinici omogenei. L'analisi degli studi pivotal in doppio cieco evidenzia nel caso di paliperidone ER un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo, evidente già dalla 4ª giornata di trattamento ($p < 0,05$) e che tende ad incrementare fino alla fine delle 6 settimane previste nello studio ($p < 0,05$) (Figura 3) [30].

La risposta clinica, definita come una diminuzione di almeno il 30% del punteggio totale della PANSS, viene raggiunta nella 2ª settimana, con successivo ulteriore miglioramento (Figura 4) [30].

Interruzioni del trattamento ed eventi avversi

Le percentuali d'interruzione, imputate nel modello ad olanzapina, risperidone e quetiapina, derivano dallo studio CATIE [14], mentre per aripiprazolo (non incluso nello studio CATIE e nel Dossenbach [38]) e per paliperidone ER, per cui al momento dell'elaborazione del modello non erano disponibili pubblicazioni di confronto diretto con altri antipsicotici atipici orali, sono stati cautelativamente impiegati i dati di quetiapina (Tabella III).

Gli altri dati clinici imputati nel modello, ovvero gli eventi avversi extrapiramidali (EPS) trattati e le percentuali di incremento ponderale, a 52 settimane, come da Tabella IV, derivano ancora dallo studio CATIE [14] per olanzapina, risperidone e quetiapina; per aripiprazolo sono stati impiegati i dati di quetiapina.

Per paliperidone ER, in relazione all'incremento ponderale, il dato utilizzato è relativo alle fasi di estensione in aperto, a 52 settimane degli studi pivotal [24], e per gli EPS trattati, il dato è relativo al braccio 6 mg [39].

Anche i dati relativi alla durata media della permanenza in trattamento con il primo e con il secondo atipico, dopo eventuale *switch* (per inefficacia o scarsa tollerabilità) (Tabella V) derivano dallo studio CATIE [14] e sono omogeneamente applicati a tutti i farmaci presenti nello studio, tuttavia differiscono per le percentuali di persistenza in terapia a 6 settimane, come già evidenziato in precedenza.

Il modello prevede che la scelta del nuovo farmaco che assumerà il paziente sulla base dello *switch* sia stata determinata sulla base delle quote di mercato a quantità degli antipsicotici atipici attualmente commercializzati in Italia.

Tali quote sono state calcolate sulla base delle dosi giornaliere prescritte (PDD – *Prescribed Daily Doses*), nella sola diagnosi di schizofrenia, secondo quanto riportato da IMS-Italia per dicembre 2007) (Tabella VI) [40].

Input economici

Sulla base della letteratura pubblicata e della pratica clinica italiana, ad ognuna delle condizioni cliniche previste dal modello (paziente stabile; ricaduta con ricovero; ricaduta senza ricovero; aumento ponderale; EPS, ovvero sintomi extrapiramidali, trattati) è stato associato un consumo di risorse del SSN (Tabella VII). Tali consumi sono stati poi valorizzati sulla base di tariffe o costi unitari riportati in letteratura.

Nello scenario di base, il costo dei farmaci (Tabella VIII) è stato calcolato, valorizzando la DDD (*Defined Daily Dose*) in base ai prezzi in vigore al 1° marzo 2008, data di pubblicazione del Nuovo Prontuario Terapeutico Nazionale, per le molecole già in commercio, e al prezzo negoziato al netto degli sconti dovuti alle determinazioni AIFA 2006 per paliperidone ER.

Sono state successivamente realizzate alcune analisi di sensibilità, con l'obiettivo di verificare l'influenza di alcuni importanti parametri sul risultato finale di costo-efficacia, simultaneamente per tutte le alternative studiate, in particolare:

- l'effetto del dosaggio è stato testato applicando le medie modali dei dosaggi riportati rispettivamente dallo studio CATIE [14] per olanzapina, risperidone e quetiapina e dalle fasi di estensione in aperto, a 52 settimane, degli studi pivotal per paliperidone ER [24] e da uno studio in aperto di 52 settimane per aripiprazolo [7];
- l'effetto interruzione del trattamento è stato valutato applicando una variazione del +/- 30% alle quote di interruzione della terapia a 12 mesi (Tabella III), per tutti i farmaci studiati;

Molecola	Tassi di interruzione del trattamento a 6 settimane		Tassi di interruzione del trattamento a 12 mesi	
	Valore (%)	Rif. bibliogr.	Valore (%)	Rif. bibliogr.
Risperidone	15,0	[14]	30,5	[38]
Olanzapina	15,0	[14]	17,8	[38]
Quetiapina	18,0	[14]	42,1	[38]
Aripiprazolo	18,0	Come quetiapina	42,1	Come quetiapina
Paliperidone ER	18,0	Come quetiapina	42,1	Come quetiapina

Tabella III

Tassi di interruzione del trattamento con atipici a 6 settimane e 12 mesi

Molecola	Pazienti con EPS* (%)	Pazienti con aumento di peso (%)	Riferimento bibliografico
Risperidone	9,0	14,0	CATIE, 2005 [14]
Olanzapina	7,0	30,0	CATIE, 2005 [14]
Quetiapina	3,0	16,0	CATIE, 2005 [14]
Aripiprazolo	3,0	16,0	Come quetiapina
Paliperidone ER	9,0**	15,0***	[39]**

Tabella IV

Tassi di sintomi extrapiramidali trattati (EPS) e aumento di peso a 52 settimane

* EPS: Treated Treatment Emergent EPS cioè EPS (sia nel braccio paliperidone ER che per gli altri farmaci) comparsi a seguito di terapia farmacologica e trattati con farmaci anticolinergici

** Si tratta del dato relativo a "treatment emergent EPS" nel braccio paliperidone ER 6 mg tratto dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto, Invega® - USA

*** Tratto da fase di estensione a 52 settimane degli studi pivotal [24]

Condizioni cliniche previste nel modello	Primo atipico (mesi)	Secondo atipico dopo switch (mesi)
Pazienti che rispondono e continuano per 1 anno	12,0	0,0
Pazienti che rispondono e successivamente passano ad altro farmaco	9,0	3,0
Pazienti che rispondono e successivamente interrompono completamente	9,0	0,0
Pazienti che non rispondono e passano ad altro farmaco	2,0	10,0
Pazienti che non rispondono e interrompono completamente	2,0	0,0
Pazienti che interrompono a 6 settimane e passano ad altro farmaco	1,0	6,0
Pazienti che interrompono completamente a 6 settimane	1,0	0,0

Tabella V

Tempo all'interruzione del trattamento con la terapia iniziale e con il farmaco sostitutivo in un anno [14]

- l'effetto prezzi è stato valutato considerando, per tutti i farmaci, i prezzi in vigore a gennaio 2006 (senza tener conto degli sconti temporanei applicati a seguito delle successive determinazioni AIFA).

Molecola	Quota di mercato (%)	Riferimento bibliografico
Risperidone	31,0	[40]
Olanzapina	39,0	[40]
Quetiapina	23,0	[40]
Aripiprazolo	7,0	[40]
Paliperidone ER	0,0	Non ancora in commercio a dicembre 2007

Tabella VI
Quote di mercato dei farmaci a confronto sulla base delle PDD (dicembre 2007)

RISULTATI

Scenario di base

Le Tabelle IX e X riportano i principali risultati clinici stimati dal modello alimentato con i dati relativi allo scenario di base.

Per quanto riguarda l'endpoint primario della simulazione, ovvero il numero medio di giornate senza ricadute (*stable days*) per paziente, il modello stima che paliperidone ER è associato al risultato migliore, benché le differenze tra gruppi siano esigue, inferiori ai due giorni sulle 52 settimane.

La Tabella XI riporta il costo medio per paziente per braccio, distinto e dettagliato in costi di trattamento (che comprendono il trattamento

con il primo atipico e il trattamento dopo *switch*, nonché il costo dei farmaci utilizzati per curare gli eventi avversi extrapiramidali), costi dovuti alle ricadute (distinti in ricadute con e senza ricovero), costi dovuti ai periodi in cui il paziente è stabilizzato (inteso come assenza di ricadute) e infine i costi delle reazioni avverse (EPS e aumento ponderale, considerando le visite e gli accessi in ospedale).

Dal punto di vista economico, il modello prevede che paliperidone ER sia associato ai minori costi medi per paziente.

In altri termini, nello scenario di base, il modello stima che paliperidone ER risulti dominante dal punto di vista farmaco-economico, ossia associato a migliori esiti clinici e contemporaneamente a costi minori rispetto alle alternative confrontate. Conseguentemente, paliperidone ER è caratterizzato anche dal miglior rapporto di costo-efficacia, ovvero al minor costo medio per giornata stabile, come riportato in Tabella XII, che indica i risultati previsti su una coorte di 100 pazienti.

Analisi di sensibilità

La prima analisi di sensibilità è stata condotta considerando per paliperidone ER la dose media modale delle fasi di estensione in aperto a 52 settimane di 10,1 mg/die e per gli altri farmaci i dati degli studi pubblicati. Nonostante

Tipologia di risorse	In pazienti stabili (per mese)	In pazienti con ricaduta con ricovero	In pazienti con ricaduta no ricovero	In pazienti con aumento ponderale	In pazienti con EPS	Costo unitario (€)	Riferimento bibliografico
Intra-ospedaliero							
Giornate di ricovero	-	10,10	-	-	-	317,80	[41]
Accessi Day hospital	-	1,25	2,50	-	-	317,80	[41]
Visite Pronto Soccorso	-	1,00	1,00	-	-	20,66	[42]
Extra-ospedaliero							
Medico di base	1,0	1,00	2,00	2,00	1,00	16,10	[43]
Visite psichiatriche	1,5	2,00	4,00	2,50	1,00	64,52	[41]
Assistenza domiciliare	-	2,75	5,50	-	-	11,41	[41]
Terapia di gruppo	0,5	1,50	3,00	5,00	-	133,79	[41]
Nutrizionista	-	-	-	2,50	-	20,66	[42]

Tabella VII
Utilizzo di risorse e costi unitari

Tabella VIII
Dose degli atipici e prezzo SSN per DDD (scenario base) in vigore dal 5 aprile 2008 per paliperidone ER e dal 1° marzo 2008 per gli altri farmaci

Molecola	€/mg	DDD (mg)	€/DDD
Risperidone	0,26	5	1,32
Olanzapina	0,30	10	3,04
Quetiapina	0,01	400	2,41
Aripiprazolo	0,20	15	3,04
Paliperidone ER	0,53	6	2,89

	Paliperidone ER	Risperidone	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazolo
% pazienti che non interrompono la terapia iniziale	22,6%	24,4%	30,8%	18,2%	18,6%
% pazienti che interrompono la terapia iniziale	77,4%	75,6%	69,2%	81,8%	81,4%
N° giorni senza terapia/paz/gruppo	112,3	115,4	107,5	122,0	121,0
N° giorni di terapia/paz/gruppo	252,7	249,6	257,5	243,0	244,0
<i>Primo atipico</i>	159,2	153,1	164,3	138,7	140,9
<i>Secondo atipico dopo switch</i>	93,5	96,5	93,2	104,3	103,1

Tabella IX

Esiti clinici a 52 settimane: interruzioni di terapia (scenario base)

	Paliperidone ER	Risperidone	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazolo
% pazienti con ricadute con ricovero	32,9%	35,4%	33,7%	36,0%	35,7%
% pazienti con ricadute senza ricovero	38,2%	40,3%	39,1%	40,5%	40,3%
N° medio di ricadute/paz/gruppo	2,1	2,1	2,0	2,2	2,2
<i>Ricadute con ricovero</i>	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
<i>Ricadute senza ricovero</i>	1,4	1,4	1,3	1,4	1,4
N° medio di giorni di ricaduta/paz/gruppo	16,6	18,0	16,9	18,5	18,3
<i>Ricadute con ricovero</i>	8,4	9,2	8,7	9,5	9,4
<i>Ricadute senza ricovero</i>	8,2	8,7	8,2	9,0	8,9
N° giorni stabili/paz/gruppo	348,4	347,0	348,1	346,5	346,7

Tabella X

Esiti clinici a 52 settimane: ricadute (scenario base)

	Paliperidone ER	Risperidone	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazolo
Costi totali/paz/gruppo	8.928	9.206	9.170	9.515	9.529
Costi del trattamento	684	477	681	580	668
<i>Primo atipico</i>	460	201	500	335	428
<i>Secondo atipico dopo switch</i>	221	273	180	245	238
<i>Trattamento EPS</i>	3	3	2	1	1
Costo delle ricadute	5.943	6.436	6.051	6.628	6.556
<i>Con ricovero</i>	3.348	3.663	3.436	3.757	3.713
<i>Senza ricovero</i>	2.595	2.773	2.616	2.872	2.843
Costo dei giorni stabilizzati	2.157	2.157	2.157	2.157	2.157
Costo delle reazioni avverse	147	138	282	150	150
<i>Costo di EPS</i>	10	10	8	3	3
<i>Costo dell'aumento ponderale</i>	137	128	274	146	146

Tabella XI

Esiti economici a 52 settimane: costi per tipologia (scenario base – valori in Euro)

tale dosaggio sia di gran lunga superiore alla dose raccomandata dal Riassunto Caratteristiche di Prodotto (6 mg/die) paliperidone ER si conferma più costo-efficace rispetto a tutti gli altri atipici, come illustrato in Tabella XIII.

Una seconda analisi di sensibilità è stata effettuata facendo variare la percentuale di interruzione delle terapie del +/- 30% per valutarne

gli effetti sui relativi valori di costo-efficacia. Come illustrato alla Tabella XIV, i valori di costo per giornata stabile variano solo marginalmente, per tutti i prodotti analizzati e paliperidone ER si riconferma come terapia con il migliore rapporto costo-efficacia.

Infine, una ulteriore analisi di sensibilità ha valutato l'effetto dei prezzi: per tutti i farmaci

Molecola	Costo per 100 pazienti (€)	Esito clinico per 100 pazienti (giorni stabili)	Rapporto C/E (€/giorni stabili)
Risperidone	920.582	34.704	26,53
Olanzapina	916.980	34.811	26,34
Quetiapina	951.461	34.650	27,46
Aripiprazolo	952.922	34.670	27,49
Paliperidone ER	892.824	34.840	25,63

Tabella XII

Rapporto costo-efficacia (scenario base)

Molecola	Dose (mg)	€/dose	Rapporto C/E (€/giorni stabili)
Risperidone	3,9	2,50	27,00
Olanzapina	20,1	6,43	27,88
Quetiapina	543,4	4,35	28,28
Aripiprazolo	22	4,69	28,48
Paliperidone ER	10,1	5,39	26,91

Tabella XIII

Rapporto costo-efficacia (analisi di sensibilità sui dosaggi)

analizzati si è considerato il prezzo al lordo degli sconti SSN contrattati tra l'AIFA e i produttori. I risultati sono presentati nella Tabella XV. Per risperidone, il prezzo considerato è relativo a prima dell'ingresso del generico.

Anche in quest'ultimo caso, paliperidone ER emerge come più costo-efficace rispetto alle alternative. La sintesi dei valori di costo-efficacia relativi allo scenario base e alle analisi di sensibilità è riportata nella Figura 5.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La schizofrenia è una patologia mentale dal decorso tendenzialmente cronico e caratterizzato da frequenti ricadute, trattate in Italia con ricoveri in reparti ospedalieri (Servizio Psichia-

trico di Diagnosi e Cura, SPDC) o in centri residenziali di varia intensità assistenziale (Centro Residenziale di Terapie Psichiatriche, CRT; Comunità Protetta, CP; Centro Diurno, CD).

La schizofrenia comporta un onere clinico, sociale ed economico elevato sul paziente, la sua famiglia e la società in generale.

L'elevato costo è riconducibile a una serie di fattori, tra i quali la prevalenza relativamente elevata, l'insorgenza in età giovanile, la persistenza della sintomatologia, talvolta anche a fronte di un trattamento ottimale, i frequenti rifiuti della terapia, la disabilità funzionale prolungata e gli scarsi livelli occupazionali [44]. A ciò si aggiunge l'effetto sui costi generato dalla scarsa efficacia delle terapie [45], dagli eventi avversi [46] e dalla parziale o mancata *compliance* [47-49]. Elevati tassi di *compliance* parziale sono infatti associati a maggiori ospedalizzazioni e maggiori probabilità di cambiamento o aumento della prescrizione, generando un 54,5% in più di costi di gestione [50]. Gli utilizzatori irregolari di terapie antipsicotiche hanno tassi più elevati di ospedalizzazione (42% vs. 20%), durata maggiore del ricovero (16 vs. 4 giorni) e costi più elevati di ricovero (3.992 USD vs. 1.048 USD) rispetto agli utilizzatori regolari [51]. Più in generale, il ricorso alle ospedalizzazioni appare essere uno dei principali vettori di costo di questa malattia [51-52]. Dati nord-americani non recenti indicano un costo sociale dovuto alle ricadute dei sintomi psicotici nell'ordine di almeno 2,3 mld USD [53]. Uno studio Medicaid su 4.325 pazienti ambulatoriali ha mostrato che una interruzione del trattamento tra 11 e 30 giorni è associata ad un aumento del rischio di ricovero con OR=2,81 e una interruzione superiore a 30 giorni con un OR=3,96 [45].

Una review su 12 articoli che hanno analizzato il costo della non-*compliance* nella schizofrenia conclude che "esiste una relazione certa tra *compliance* e costo economico della schizofrenia; minori percentuali di *compliance* conducono a più elevati costi di trattamento" [54]. Meriterebbero inoltre un approfondimento i costi indiretti generati dalla scarsa funzionalità sociale dei soggetti, dalla necessità di supporto

Molecole	Interruzione trattamento a 52 sett. (%)	C/E con interruzione (€/giorni stabili)	Interruzione trattamento a 52 sett. (%)	C/E con interruzione (€/giorni stabili)	Interruzione trattamento a 52 sett. (%)	C/E con interruzione (€/giorni stabili)
	-30%	-30%	Scenario base	Scenario base	+30%	+30%
Risperidone	21,35	26,54	30,50	26,53	39,65	26,52
Olanzapina	12,46	26,36	17,80	26,34	23,14	26,32
Quetiapina	29,47	27,49	42,10	27,46	54,73	27,43
Aripiprazolo	29,47	27,52	42,10	27,49	54,73	27,45
Paliperidone ER	29,47	25,67	42,10	25,63	54,73	25,59

Tabella XIV

Rapporto costo-efficacia (analisi di sensibilità sul tasso di interruzione del trattamento)

alle famiglie, dalle stesse perdite di produttività da parte dei familiari, oltre ai costi indotti per la comunità a livello del sistema giudiziario e di assistenza sociale [44, 55].

Dai dati emersi, paliperidone ER si qualifica come una valida alternativa agli altri atipici poiché mostra un profilo di efficacia e tollerabilità migliore (che nello studio si quantifica in un numero maggiore di giorni stabili) e un livello di costi inferiore per paziente, calcolato come effetto economico ad 1 anno. Il migliore rapporto di costo-efficacia per paliperidone ER, calcolato sulla base dell'ipotesi di impiego degli atipici a dosaggi giornalieri pari alla DDD, è stato peraltro confermato dalle analisi di sensibilità, sia considerando l'impiego dei farmaci alle dosi medie/modali riportate dai lavori scientifici a 52 settimane, sia nella ipotesi conservativa di un peggioramento dei tassi di interruzione della terapia, sia infine utilizzando i prezzi in vigore al lordo degli sconti SSN.

I risultati, in sostanza, indicano che i vantaggi clinici dimostrati nei trial possono essere ottenuti senza incremento di costi da parte del SSN, se non con un risparmio netto di risorse. Trattandosi di dati clinici registrati in condizioni sperimentali e di risultati economici basati su un modello sviluppato per l'ambito di cura nord-americano, adattato poi alla realtà italiana con l'applicazione dei consumi e dei costi SSN alle ipotesi introdotte dagli autori del modello originale - che presenta pertanto aspetti metodologici particolari, non esenti da *bias* - le presenti conclusioni circa il ruolo di paliperidone ER nella terapia dei pazienti italiani con schizofrenia dovranno essere confermate da dati osservazionali ottenuti dalla pratica clinica quotidiana.

DISCLAIMER

Il presente studio è stato supportato da Janssen-Cilag Spa.

Molecole	DDD	€/DDD	Rapporto C/E (€/giorni stabili)
Risperidone	5 mg	2,63	27,17
Olanzapina	10 mg	3,20	26,64
Quetiapina	400 mg	2,79	27,80
Aripiprazolo	15 mg	3,20	27,73
Paliperidone ER	6 mg	3,20	25,92

Tabella XV

Rapporto costo-efficacia (analisi di sensibilità sull'effetto prezzi)

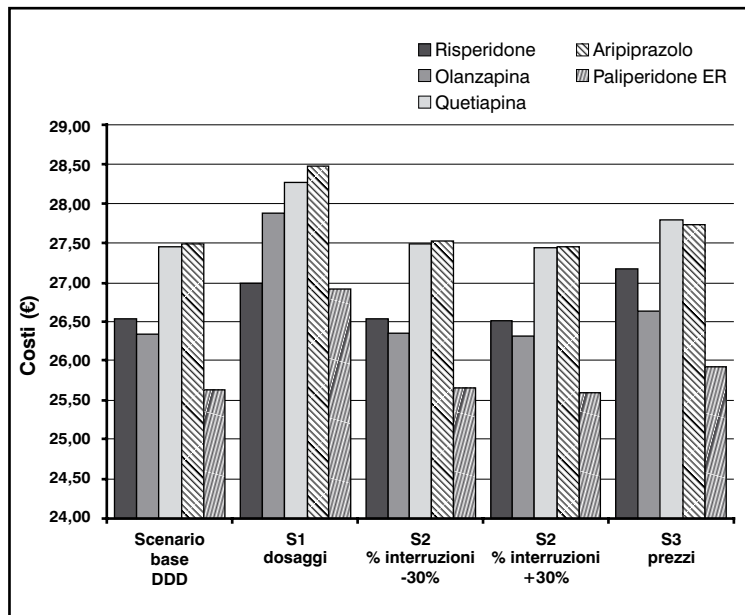


Figura 5

Sintesi dei risultati di costo-efficacia (scenario base e analisi di sensibilità - S1, S2, S3 -)

Scenario base = prezzi attuali del SSN e dose die come DDD

S1 = prezzi attuali del SSN e dose die da studi clinici (cfr. testo per i dettagli)

S2 = prezzi attuali del SSN, dose die come DDD e variazione +/-30% nelle percentuali di interruzione di terapia

S3 = dose die come DDD e prezzi al lordo degli sconti SSN

BIBLIOGRAFIA

1. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363: 2063-72
2. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrin* 2003; 28 (suppl 1): 83-96
3. Lambert TJ, Castle DJ. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. *Med J Aust* 2003; 178 (suppl): S57-61
4. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP; Expert consensus panel for optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. The expert consensus guideline series: optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 12): 5-19
5. Gerlach J. Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14: 47-57
6. Casey DE. Implications of the CATIE trial on treatment: extrapyramidal symptoms. *CNS Spectr* 2006; 11 (suppl 7): 25-31
7. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nyilas M, McQuade RD. Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 189: 259-266
8. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (suppl 1): 20-7
9. Marder SR, Kramer M, Ford L, Eerdeken E, Lim P, Eerdeken M, Lowy A. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1363-70
10. Cohn T, Prud'homme D, Streiner D, Kameh H, Remington G. Characterizing coronary heart disease risk in chronic schizophrenia: high prevalence of the metabolic syndrome. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 753-60
11. Thakore JH. Metabolic syndrome and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 455-6
12. Usher K, Foster K, Park T. The metabolic syndrome and schizophrenia: the latest evidence and nursing guidelines for management. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006; 13: 730-4
13. Lucioni C, Mazzi S, Cerra C, Lottaroli S. I costi della sindrome metabolica. *Pharmacoeconomics IRA* 2005, 7: 1-11
14. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23
15. Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 16): 3-9
16. Meltzer HI, Bobo WV; Interpreting the Efficacy Findings in the CATIE Study: what clinicians should know. *CNS Spectr* 2006; 11(suppl 7):14-24
17. Dlugosz H, Nasrallah HA. Paliperidone: a new extended-release oral atypical antipsychotic. *Expert Opinion Pharmacother* 2007; 8: 2307-13
18. Gazzetta Ufficiale del 5 aprile 2008; Supplemento Ordinario n. 81: 25-35
19. Spina E, Cavallaro R. The pharmacology and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 651-62
20. Conley R, Gupta SK, Sathyan G. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1879-92
21. Pani L, Pira L, Marchese G. Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D2-receptor occupancy. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 267-75
22. Kane J, Canas F, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended release tablets: a 6-week placebo controlled trial. *Schizophrenia Res* 2007; 90: 147-161
23. Davidson M, Emsley R, Kramer M, Ford L, Pan G, Lim P, Eerdeken M. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophrenia Res* 2007; 93: 117-130

24. Eerdeken M, Kramer M, Lane R, et al. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: Pooled data from three 52-week, open-label extension studies poster n 290 presented at the International Congress on Schizophrenia Research; Colorado Springs, Colorado; March 28-April 1, 2007 abstract published on *Schizophr Bull* 2007; 33: 429
25. Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, Ford L, Gassmann-Mayer C, Lim P, Eerdeken M. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double blind, placebo-controlled study with six month open label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 31-43
26. Kramer M, Simpson G, Maciulis V, Kushner S, Vijapurkar U, Lim P, Eerdeken M. Paliperidone extended release tablet for prevention of symptoms recurrence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 6-14
27. Kramer M et al. Long-term safety/tolerability of paliperidone extended release tablets: 52-week, open-label, extension phase of a schizophrenia symptom recurrence prevention study. Poster presented at ACNP 2007; Boca Raton, Florida, december 9-13 2007b; abstract n. 334 published on *Schiz Res* 2008;98:3-19
28. Canuso C, Dirks B, Carothers J. et al. A double blind, placebo controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. Poster presented at the 20th annual US Psychiatric & Mental health congress, October 11-14, 2007 Orlando Florida; abstract published on *Schizophrenia Res* 2008; 3-199, pag. 158
29. Meltzer HY, Bobo WV, Nuamah IF, Lane R, Hough D, Kramer M, Eerdeken M. Efficacy and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in the treatment of acute schizophrenia: pooled data from three 6-week placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 817-829
30. Kramer M, Nuamah I, Lim P. Onset of action of oral paliperidone extended release tablets in patient with acute schizophrenia: pooled results from three 6-weeks controlled study. Poster no P01.201 presented at CINP 2006; Chicago IL, USA, 9-13 July 2006, abstract published on *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9 (suppl 1): S155
31. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 323-9
32. Luthringer R, Staner L, Noel N, Muzet M, Gassmann-Mayer C, Talluri K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 299-308
33. Owen RT. Extended release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today* 2007; 43: 249-58
34. Edwards NC et al. 1-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Poster presented at 20th Annual US Psychiatric and Mental Health Congress, 2007
35. 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
36. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S. Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 111-23
37. Arvanitis LA, Miller BG. Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233-46
38. Dossenbach M, Arango-Dávila C, Silva Ibarra H, Landa E, Aguilar J, Caro O, et al. Response and relapse rate in patients with schizophrenia treated with olanzapine, risperidone, quetiapine or haloperidol: 12-month follow up of the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1021-30
39. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021999lbl.pdf>
40. IMS Health dati dicembre 2007
41. Arrighi E, Baj G, Cavazza M, et al. Pattern di trattamento e costi nei dipartimenti di salute mentale della Regione Lombardia. Il progetto di ricerca HoNOS2. *Epidemiologia e psichiatria sociale* 2002; 2002; 11(4)
42. Magi A (SIMS, SUMAI, SIFoP). Tempi medi di attività, modalità di esecuzione, nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali territoriali. Prima edizione: 2006. Pubblicazioni SUMAI (www.sumaiweb.it/fullfile_593.pdf)

43. Lucioni C, Mazzi S, Neeser K. Analisi di costo-efficacia della terapia combinata con pioglitazone nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in Italia. *Pharmacoeconomics IRA* 2004; 6: 81-93
44. Terkelsen KG, Menikoff A. Measuring the costs of schizophrenia: implications for the post-institutional era in the US. *Pharmacoeconomics* 1995, 8: 199-222
45. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886-91
46. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost. *J Int Med Res* 2003; 31: 188-196
47. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 21): 25-30
48. Al-Zakwani IS, Barron JJ, Bullano MF, Arcona S, Drury CJ, Cockerham TR. Analysis of healthcare utilization patterns and adherence in patients receiving typical and atypical antipsychotic medications. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 619-26
49. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 692-9
50. Eaddy M, Grogg A, Locklear J. Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a Medicaid population. *Clin Ther* 2005; 27: 263-72
51. Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 805-11
52. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002; 40: 630-9
53. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 419-29
54. Thieda P, Beard S, Richter A, Kane J. An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psych Serv* 2003; 54: 508-16
55. Rice DP, Miller LS. The economic burden of schizophrenia: conceptual and methodological issues, and cost estimates. In: Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N (eds). *Handbook of mental health economics and health policy*, volume 1, schizophrenia. West Sussex: John Wiley & Sons, 1996: 321-34