

Costo ed efficacia del trattamento della schizofrenia con olanzapina e risperidone: evidenze per il SSN

Vittorio Mapelli ⁽¹⁾



ABSTRACT

Introduction: schizophrenia is a serious and long lasting psychiatric disease. The new “atypical” antipsychotic drugs, introduced in the 90s, have substantially improved the effectiveness of medical treatments, compared to previous neuroleptic drugs. Nowadays they tend to be used as first choice drugs. The ddd cost of atypicals may differ by 20% and health authorities may have an incentive to deliver the less costly drug, especially if they are generic. However the various drugs show differential effectiveness rates and a rational choice should consider both cost and effectiveness.

Objective: the purpose of this analysis is to review the existing evidence on cost-effectiveness studies of olanzapine and risperidone, the two most prescribed drugs in Italy. Six published studies were identified, but attention was focused on two articles that reported consistent and methodologically sound results.

Results: most reviewed studies are cost-minimization analyses, since effectiveness indicators show no significant statistical difference between the two drugs, and are inconclusive since the results depend on the evaluation setting. However one observational retrospective study showed a significant severity reduction over 12 months for patients treated with olanzapine (-2.46 on HoNOS scale; $p < 0.05$), compared to a smaller non significant reduction of the risperidone group (-0.57). Despite the higher drug cost, the average total cost per reduced severity score was lower for olanzapine than for risperidone patients (€ 4,554 vs. € 10,897). The only medical and related health care costs for risperidone patients were higher than total costs for olanzapine patients. Another study comparing cohorts of patients with similar starting severity showed a significant severity reduction and global functioning increase over 12 months for olanzapine but no significant increase for risperidone patients (-0.35, $p < 0.01$ on CGI scale; +3.66, $p < 0.05$ on GAF scale, compared respectively to -0.27, $p < 0.05$ and +2.00 n.s.). Again average cost per reduced severity/increased functioning score was higher for risperidone than olanzapine patients (€ 4,568 vs. € 4,170 for CGI and € 2,284 vs. € 1,139 for GAF scales respectively).

Conclusion: the use of olanzapine in the treatment of schizophrenia is the most cost-effective alternative for the SSN (Italian National health service), as it minimizes the cost per score of severity reduction or functioning increase. Even if the price of risperidone were to be reduced by 50% (becoming a generic), total 12 months treatment costs would exceed those of olanzapine in its highest ddd (30 mg).

Keywords: olanzapine, risperidone, cost-effectiveness, HoNOS, GAF, CGI

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2007; 8(2): 53-60

INTRODUZIONE

La schizofrenia è una patologia psichiatrica caratterizzata dalla presenza di sintomi psicotici, comportamento catatonico, riduzione dei contatti sociali e appiattimento affettivo. I pazienti schizofrenici presentano severi problemi di disabilità, che provocano gravi ripercussioni nella sfera sociale, professionale e familiare [1].

Evidenziano frequentemente episodi psicotici caratterizzati da deliri e allucinazioni, che spesso richiedono periodi di ricovero in ospedale o in strutture riabilitative di media e lungodegenza. È quindi un disturbo psichiatrico difficile da curare e molto costoso, sia per

la terapia farmacologica che per i trattamenti medici e di risocializzazione.

A partire dai primi anni '90 sono stati introdotti sul mercato nuovi farmaci antipsicotici, primo tra i quali clozapina (1989), seguita da risperidone (1993), olanzapina (1996) e quetiapina (1998), indicati con il termine di “atipici”, rispetto ai neurolettici tradizionali, per la loro capacità di ridurre il numero di sintomi extrapiramidali [2]. Gli atipici hanno inoltre evidenziato maggiori vantaggi nel trattare la sintomatologia positiva, negativa, cognitiva e affettiva, in particolare in quei pazienti per cui si è registrato il fallimento dei tipici. Queste caratteristiche hanno permesso di aumentare l'aderenza

⁽¹⁾Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Sanità Pubblica - Microbiologia - Virologia, Università degli Studi di Milano

Corresponding author

Vittorio Mapelli
vittorio.mapelli@unimi.it



Principio attivo	Dosaggio giornaliero (ddd)	Costo/ddd per SSN (euro)
Aripiprazolo	15 mg	4,96
Clozapina	300 mg	2,63
Olanzapina	10 mg	4,96
Quetiapina	400 mg	3,93
Risperidone	5 mg	4,17

Tabella I

Costo di trattamento basato sulla ddd dei più diffusi antipsicotici

Fonte: AIFA, prezzi al pubblico (giugno 2007)

alle prescrizioni (*compliance*) e di diminuire il numero di ricadute e di successive ospedalizzazioni. Oggi gli antipsicotici atipici tendono ad essere impiegati in psichiatria come farmaci di prima scelta (eccetto clozapina) [3].

L'acquisita consapevolezza di una maggiore efficacia degli antipsicotici atipici, rispetto ai neurolettici tradizionali, può indurre la convinzione che, dovendosi prescrivere per periodi prolungati, la loro scelta si possa basare sul minore costo della ddd (dose definita die). In Tabella I si riportano i costi di trattamento dei più diffusi antipsicotici (in prezzi a carico del SSN).

Come si può osservare, il costo per ddd risulta più basso per quetiapina (€ 3,93/ddd), rispetto ad aripiprazolo e olanzapina (€ 4,96), una differenza del 20% circa. L'erronea convinzione in merito alla convenienza del trattamento meno costoso può essere rafforzata dalla pratica, diffusa in quasi tutte le Aziende sanitarie e ospedaliere, della distribuzione diretta dei farmaci, dove l'elemento decisivo sembra essere il risparmio di spesa. In realtà, per una corretta scelta terapeutica è necessario guardare al rapporto costo/efficacia, poiché i vari principi attivi offrono risultati molto diversi sotto il profilo clinico e della qualità di vita dei pazienti schizofrenici.

In Italia vi sono al momento pochi studi che confrontano i diversi principi attivi sotto il profilo dell'efficacia e dei costi. Un primo studio sul confronto tra i costi (*cost analysis*) di risperidone e quetiapina nel trattamento della schizofrenia [4], sviluppato attraverso la tecnica dell'albero decisionale e popolato con dati clinici di diversi trial, basa il confronto sull'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS), che è funzione diretta del dosaggio per risperidone (dal 7,9% con 2 mg/die al 25% con 16 mg/die) e non lineare per quetiapina, compresa comunque tra il 4% con un dosaggio di 300 mg/die e l'8% con 600 mg/die¹. In media i pazienti con EPS presentano un costo aggiuntivo di € 3.194 all'anno, rispetto a quelli senza sintomi EP,

poiché utilizzano maggiormente le prestazioni del Centro di Salute Mentale e i ricoveri ospedalieri. Dal modello utilizzato emerge che, data la maggiore l'incidenza degli EPS nei pazienti trattati con risperidone (4,0% vs. 10,9%), i costi evitati con quetiapina sono pari a € 732 all'anno per paziente. L'analisi di sensibilità a due vie (diversa incidenza degli EPS e dei costi giornalieri dei farmaci) conclude che il vantaggio per quetiapina permane se l'incidenza degli EPS per quetiapina non supera il 5,2% e per risperidone non scende sotto il 9,7%.

Lo studio RODOS² [5], uno studio multicentrico che nel 2000 in Italia ha arruolato e valutato retrospettivamente 242 pazienti dimessi da 4 ospedali per acuti (Spdc) lombardi, riporta una maggiore gravità iniziale sulla scala CGI (*Clinical Global Impression*) dei pazienti trattati con olanzapina, rispetto a risperidone (4,8 vs. 4,5 punti CGI; p=0,02), una maggiore durata di degenza (22,7 vs. 18,4 giorni; p=0,004) e un'efficacia simile tra i due gruppi (92% olanzapina e 86% risperidone; p=0,20). L'efficacia è stata valutata dagli psichiatri sulla base di una griglia che considera congiuntamente l'effetto terapeutico e l'intensità degli eventi avversi³. La durata di trattamento è risultata minore per risperidone che per olanzapina (12,9 vs. 16,9 giorni; p=0,002) e il costo per giornata di trattamento dei due farmaci inferiore per risperidone (€ 1,24 vs. € 3,67 in prezzi per l'ospedale; p=0,0001). La maggiore percentuale di pazienti che hanno cambiato farmaco di scelta nel gruppo risperidone rispetto ad olanzapina (14 vs. 8%) non è risultata significativa.

In uno studio multicentrico osservazionale [6] condotto tra il 2003-04 in Puglia su 131 pazienti psicotici cronici (schizofrenici e bipolari), comparabili per età e gravità⁴, sono stati messi a confronto i trattamenti con gli antipsicotici a maggiore diffusione (neurolettici tipici, clozapina, risperidone, olanzapina e quetiapina) per valutare la capacità di reinserimento dei pazienti nell'attività lavorativa. Il numero medio di giornate di lavoro per paziente, tuttavia, non è risultato significativamente diverso tra i gruppi. I costi di trattamento su 12 mesi, ottenuti valorizzando i farmaci e i costi delle prestazioni psichiatriche (con costi medi presenti

² *Risperidone Olanzapine Drug Outcome Studies in Schizophrenia*, studio multicentrico che ha arruolato 2.386 pazienti in 14 paesi

³ La griglia di valutazione considera l'intersezione dei giudizi sull'effetto terapeutico (notevole, moderato, lieve, immutato o peggiorato) e l'entità degli eventi avversi (nessuno, non interferiscono, interferiscono, prevalgono). Ad esempio, un intervento è considerato efficace se il trattamento è notevolmente efficace, nonostante gli eventi avversi interferiscano, oppure inefficace se l'effetto terapeutico è immutato, nonostante l'assenza di eventi avversi

⁴ I pazienti trattati con clozapina, tuttavia, hanno mostrato una gravità al reclutamento, misurata sulla scala CGI superiore a quella degli altri pazienti. Inoltre non tutti i gruppi presentavano la stessa numerosità di pazienti

¹ Lo studio utilizza un dosaggio di 6 mg/die per risperidone e di 300 mg/die per quetiapina

Principi attivi	N. pazienti	Scala HoNOS (punti)			Costi medi per paziente	Costo per punto di gravità ridotto	Costo increm. per punto increm. gravità ridotto vs aloperidolo
		1a rilevaz.	3a rilevaz.	differenza			
Aloperidolo	64	10,30	10,14	-0,16	3.499	22.394	comparatore
Clozapina	114	12,19	10,63	-1,56*	11.782	7.546	5.895
Olanzapina	59	13,10	10,64	-2,46*	11.191	4.554	3.343
Risperidone	75	9,21	8,64	-0,57	6.248	10.897	6.591

Tabella II

Studio HoNOS 2: costi ed efficacia dei quattro antipsicotici (dati relativi all'anno 2000; costi in euro)

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

in letteratura), hanno evidenziato un maggiore costo di acquisizione degli antipsicotici atipici, rispetto ai neurolettici tradizionali, ma un'incidenza dell'80% degli altri costi sanitari diretti. Olanzapina ha evidenziato i minori costi totali di trattamento (€ 8.843) rispetto agli altri atipici – come clozapina (€ 14.441)⁵, quetiapina (€ 12.344) e risperidone (€ 8.904) – e di poco superiori ai neurolettici tipici (€ 8.038). Le differenze di costo tra i gruppi non sono risultate statisticamente significative, se non nel confronto tra olanzapina verso clozapina e quetiapina e tra i neurolettici tradizionali verso quetiapina. Olanzapina si è rivelata, inoltre, come il trattamento che riduce significativamente il numero di tutti i tipi di prestazioni sanitarie tra il 1° e il 2° semestre e il numero di giornate di assistenza prestate dal *caregiver* familiare.

Un più recente studio comparativo [7], basato su un preesistente modello popolato di dati clinici statunitensi [8] e valorizzato con costi italiani, confronta quattro ipotetiche coorti di pazienti schizofrenici trattati con risperidone a rilascio prolungato (rp), risperidone per os, olanzapina e aloperidolo decanoato, considerando come indice di efficacia la percentuale di pazienti con ricadute, il numero medio di episodi e i giorni di durata. La percentuale di ricadute risulta identica tra risperidone os e olanzapina (41,2%), ma inferiore per risperidone rp (26%). Il costo medio annuale atteso per paziente con ricaduta e ricovero ospedaliero è maggiore per olanzapina rispetto a risperidone os (€ 9.875 vs. € 10.820) nonostante la stessa efficacia, ma inferiore in assoluto per risperidone rp (€ 9.366)⁶. Il vantaggio economico di risperidone rp è dato dai minori costi di ospedalizzazione, nei confronti sia di risperidone os che di olanzapina (€ 3.900 del primo vs. € 6.184 degli altri due), mentre tra risperidone os e olanzapina è dato dai minori costi del farmaco (€ 628 vs.

€ 1.497). Rispetto all'altro indicatore di efficacia, il modello non mostra una superiorità di risperidone rp, perché il costo annuale per giornata stabile (senza acuzie) è leggermente superiore a quello di olanzapina e risperidone os (€ 2.154 del primo contro € 2.103 degli altri due).

Questi studi presentano, tuttavia, alcuni limiti che sono rappresentati da: (a) l'uso di modelli e di dati clinici riferiti ad altri sistemi sanitari; (b) l'osservazione, a volte, solo per un periodo limitato (ad es. ricovero ospedaliero); (c) l'impiego di indicatori di efficacia intermedia (ad es. tasso di ricaduta), non finale, come potrebbero essere delle scale di *outcome* clinici. Questi limiti sono superati, invece, in altri due studi condotti in Italia, che hanno impiegato scale di valutazione degli esiti presenti in letteratura e osservato i pazienti per 12 mesi, calcolando i costi totali di trattamento [9,10]. La loro analisi e le ulteriori considerazioni desumibili dai dati in essi contenuti sono l'oggetto di questo articolo, che si propone di pervenire a conclusioni solide circa l'opportunità, sul piano terapeutico ed economico, dell'impiego dei due principi attivi a più larga diffusione – olanzapina e risperidone – nel trattamento della schizofrenia. Nel 2006, secondo *IMS Health Data*, la quota di mercato dei neurolettici (N5A), sia tramite farmacia che a distribuzione ospedaliera, era del 36% circa per olanzapina e del 17% per risperidone.

LO STUDIO HONOS 2 SU COSTI ED EFFICACIA DI ALCUNI ANTIPSICOTICI ATIPICI

Lo studio HoNOS 2, come è sinteticamente denominato [9], è stato condotto nell'ambito dei finanziamenti ministeriali ex art. 12 DLgs. 502/92 assegnati alla Regione Lombardia, con lo scopo di valutare l'eventuale associazione tra la gravità delle condizioni cliniche dei pazienti psichiatrici e l'assorbimento di risorse assistenziali. Nella ricerca sono state coinvolte 10 unità operative di psichiatria, che in tre successivi periodi di osservazione (gennaio-giugno-dicembre 2000), hanno valutato tramite la scala

⁵ Il farmaco, tuttavia, era stato impiegato come seconda scelta

⁶ Le dosi giornaliere considerate sono 3,8 mg per risperidone os; 15,1 mg per olanzapina e 31,9 mg per risperidone rp mentre i rispettivi costi annuali, tenuto conto della diversa compliance, sono rispettivamente di € 628, € 1.497 e € 2.674

Tipo di prestazioni	Clozapina (n = 114)	Olanzapina (n = 59)	Risperidone (n = 75)
Farmaci antipsicotici	1.019	851	1.939
Farmaci sistema nervoso	16	17	52
Interventi terapeutici	2.914	1.792	5.623
Ricoveri ospedalieri	1.664	832	151
Day-hospital	140	63	0
Ricoveri in residenze	1.191	718	1.956
Presenze semiresidenziali	607	277	1.240
Totale altri interventi	6.533	3.699	9.022
Totale generale	7.553	4.549	10.961

Tabella III

Studio HoNOS 2: costo per punto ridotto di gravità per tipo di prestazione (dati relativi all'anno 2000; costi in euro)

HoNOS [11,12]⁷ tutti i pazienti che nel mese di riferimento accedevano ai servizi psichiatrici (16.738 schede di valutazione relative a 9.817 pazienti). Le prestazioni psichiatriche, rilevate tramite il sistema informativo Psiche della Regione Lombardia, sono state valorizzate in base ai costi medi⁸ ricavati dalle 10 u.o. partecipanti. La ricerca, pur non confermando l'ipotesi di associazione tra gravità dei disturbi psichiatrici e costi di trattamento ($R^2=0,09$), ha evidenziato però come i costi dipendano in larga misura dalla scelta del percorso assistenziale ($R^2=0,46$)⁹.

Dai dati dell'indagine è stato estratto un sottocampione di 312 pazienti¹⁰ con diagnosi di schizofrenia che avevano ricevuto una valutazione HoNOS a gennaio e dicembre, erano stati trattati per almeno 180 giorni con uno solo dei quattro antipsicotici indicati¹¹ e risultavano

utilizzarlo negli ultimi 2 mesi dell'anno. Attraverso un'analisi costi-efficacia, condotta nella prospettiva del SSN, sono stati calcolati i costi medi di trattamento a 12 mesi per punto ridotto di gravità HoNOS e il costo incrementale per punto ridotto rispetto all'antipsicotico tipico (aloperidolo), che costituiva allora la scelta terapeutica di elezione.

I risultati principali dello studio HoNOS 2 sono riassunti nella Tabella II.

Trattandosi di uno studio osservazionale, i dati riflettono i comportamenti effettivi tenuti dai clinici in diversi contesti reali. Il risultato che emerge è la diversa efficacia dei quattro farmaci utilizzati. La maggiore riduzione di gravità si registra con olanzapina (-2,46 punti, con $p<0,05$) e clozapina (-1,56), mentre risperidone (-0,57) e aloperidolo (-0,16) presentano valori bassi e statisticamente non significativi. Di conseguenza, il costo per punto ridotto di gravità (indicatore di costo-efficacia) risulta minimo per olanzapina (€ 4.554), nonostante il costo per paziente sia tra i più elevati (€ 11.191), rispetto a clozapina (€ 7.546) e risperidone (€ 10.897). Il costo per punto ridotto di olanzapina è inferiore del 40% rispetto a clozapina e del 58% a risperidone. Lo studio evidenzia inoltre come olanzapina sia l'antipsicotico più conveniente nell'ipotesi di passare dai neurolettici tradizionali (di cui aloperidolo è il più diffuso) agli atipici, poiché il costo incrementale per punto incrementale di riduzione di gravità è mediamente più basso (€ 3.343) sia verso clozapina (€ 5.895) che verso risperidone (€ 6.591).

Scomponendo il costo totale annuo di trattamento nelle sue voci principali si può raggiungere una seconda conclusione rilevante: i costi per punto di gravità ridotta dei soli interventi medici di clozapina (€ 6.533) e di risperidone (€ 9.022) sorpassano i costi *totali* di olanzapina (€ 4.549) (Tabella III). In altri termini, data la minore efficacia dei due antipsicotici, sono necessari costi maggiori degli interventi medici

⁷ La scala HoNOS è composta da 12 item che coprono 4 ambiti (ciascuno siglabile con un punteggio da 0 a 4, in ordine crescente di gravità): problemi comportamentali (item 1-3), deficit o disabilità (item 4-5), sintomi (item 6-8) e problemi relazionali/ambientali (item 9-12). I dodici punteggi si possono sommare per ottenere un punteggio totale di gravità, il cui valore massimo è di 48 punti. Lo strumento, dopo adeguata ma breve formazione, richiede circa 5-10 minuti per la compilazione ed è utilizzabile da operatori anche non medici

⁸ Il valore dei costi medi per prestazione delle 10 u.o. è risultato piuttosto differente dalle tariffe praticate dalla Regione Lombardia

⁹ I risultati completi dello studio sono stati pubblicati su "Epidemiologia e Psichiatria Sociale" (supplemento al n. 4, 2002)

¹⁰ I pazienti con diagnosi di schizofrenia eleggibili per lo studio erano 1.537; di essi, 938 sono risultati non avere consumato antipsicotici a carico del SSN, o avere utilizzato più principi attivi nei 12 mesi. Dei 619 pazienti in monoterapia, solo 312 (365 considerando anche 53 pazienti con consumi di altri tipici) rispettavano i criteri indicati (v. oltre) per potere stabilire un nesso causale tra principio attivo ed esito clinico

¹¹ Il confronto è centrato, in via primaria, sugli antipsicotici atipici più diffusi (con esclusione di quetiapina, per lo scarso numero di pazienti utilizzatori nel 2000) e, in via secondaria, con i neurolettici tipici, considerati nel loro insieme, o con riferimento ad aloperidolo, il più utilizzato tra i tipici

Principi attivi	Costi anno 2000	Costi anno 2007	Costi anno 2007 con riduzione del prezzo di risperidone pari a	
			-20%	-50%
Olanzapina 30 mg (max)	6.250	7.449	7.449	7.449
Risperidone 4 mg (min)	10.572	14.193	13.921	13.154

Tabella IV

Studio HoNOS 2: simulazione dei costi per punto di gravità ridotto con diverse dosi giornaliere (costi in euro)

per ridurre di 1 punto la gravità sulla scala HoNOS. Ad esempio, il costo degli interventi ambulatoriali (CPS-Centro psico-sociale) richiesti dai pazienti trattati con olanzapina è di € 1.792 per punto ridotto, contro € 5.623 di risperidone e € 2.914 di clozapina¹². Analogamente è per i ricoveri in strutture residenziali (Tabella III).

Le conclusioni dello studio vanno discusse sotto due aspetti, come indicato nell'articolo originale [9]. Il primo riguarda il significato della riduzione di un punto di gravità sulla scala HoNOS. A differenza di altre scale psichiatriche più collaudate, la scala HoNOS non presenta un valore soglia (*cut-off*) rivelatore di un significativo miglioramento nella gravità dei pazienti, anche se agli psichiatri la variazione di 1 punto risulta ben chiara¹³. Rimane quindi da interpretare il significato del costo per punto di gravità ridotto.

Il secondo aspetto si riferisce all'assunzione – peraltro comune a molti studi osservazionali – che le differenze riscontrate negli esiti e nel mix di prestazioni consumate siano attribuibili al tipo di farmaco utilizzato e non anche, ad esempio, all'approccio clinico degli operatori o alla diversa disponibilità di servizi sul territorio.

I dati presenti nello studio HoNOS 2 (numero di prescrizioni acquistate nell'anno) non consentivano di rilevare i dosaggi effettivi dei farmaci, per cui si sono impiegate le ddd presenti in letteratura¹⁴. Tuttavia è stata sviluppata un'analisi di sensibilità per valutare se con diversi dosaggi i risultati raggiunti a favore di olanzapina rimanessero solidi [13]. Le ddd conside-

rate nello studio erano di 10 mg per olanzapina, 300 mg per clozapina e 5 mg per risperidone. Rispetto a queste indicazioni si sono ipotizzate le situazioni più sfavorevoli per olanzapina (30 mg) e più favorevoli per clozapina (100 mg) e risperidone (4 mg). I risultati non si sono modificati e hanno confermato la convenienza di olanzapina, il cui costo è sempre inferiore a quello di risperidone (+ € 4.322) e di clozapina (+ € 623), anche nelle ipotesi più sfavorevoli (Tabella IV - seconda colonna).

Aggiornando i prezzi dei farmaci e i costi delle prestazioni psichiatriche al 2007¹⁵, si riscontra un costo medio per paziente di € 14.742 per olanzapina e di € 8.283 per risperidone. Il divario tra il costo per punto ridotto tra olanzapina (€ 5.993) e risperidone (€ 14.532) rimane ancora molto consistente. Anche se si ipotizza un dosaggio massimo di 30 mg per olanzapina e uno minimo di 4 mg per risperidone, il costo per punto ridotto di olanzapina rimane comunque inferiore a quello di risperidone di € 6.744 (rispettivamente € 7.449 e € 14.193; Tabella IV). Nell'ipotesi ulteriore che il prezzo di risperidone si riduca del 20% o anche del 50%, divenendo un farmaco generico (equivalente), il costo per punto ridotto di risperidone sarebbe rispettivamente di € 13.921 o di € 13.154 contro € 7.449 di olanzapina. Il mercato divario tra i costi per punto di gravità ridotto è infatti dovuto alle altre prestazioni sanitarie, che nel caso di risperidone incidono per oltre il 90% dei costi annui di trattamento.

UN CONFRONTO TRA ANTIPICOTICI A PARITÀ DI GRAVITÀ

Non essendo un trial clinico, né essendo stato disegnato per un confronto costo-efficacia, i pazienti nei quattro sottogruppi dello studio HoNOS 2 presentavano, di fatto, una gravità iniziale diversa, con valori inferiori per i gruppi trattati con risperidone (9,21 punti HoNOS) e aloperidolo (10,3), rispetto a quelli di olanzapina (13,1) e clozapina (12,19) (Tabella II).

¹² Si fa rilevare che si tratta di costi per punto di gravità ridotto, perché il costo medio (assoluto) per paziente dei ricoveri e delle prestazioni ambulatoriali è sempre maggiore per olanzapina e clozapina rispetto a risperidone

¹³ Peraltro, in base alla classificazione dei pazienti psichiatrici in "gravi" e "lievi" a seconda che presentassero almeno un item 3 (gravi) o tutti gli item fossero uguali o inferiori a 2 (lievi), si è rilevato che il numero dei pazienti gravi è diminuito di 18 unità (-24,3%) nel gruppo clozapina, di 12 unità nel gruppo olanzapina (-30,0%), di 4 nel gruppo aloperidolo (-12,1%), mentre è aumentato di 1 unità nel gruppo risperidone (+3,8%)

¹⁴ Per una migliore comprensione della metodologia si precisa che le ddd sono state utilizzate per calcolare le giornate teoriche di consumo, al fine dell'inclusione dei pazienti nello studio, ma la spesa per gli antipsicotici considerata è quella effettiva dei 12 mesi. L'analisi di sensibilità è stata condotta rapportando i consumi (costi) effettivi alle ddd e simulando quindi le diverse ipotesi di dosaggio

¹⁵ Il prezzo di olanzapina 10 mg è passato da € 5,68 nel 2000 a € 4,96 nel 2007 (giugno), mentre quello risperidone 5 mg da € 4,70 a € 4,17. I costi delle prestazioni psichiatriche sono stati incrementati del 42,6%, che riflette l'aumento dei costi del personale e dell'acquisto di beni e servizi nel SSN tra il 2000 e il 2006

Principi attivi	N. pazienti	CGI (punti)			GAF (punti)			Costi medi per paziente	Costo per punto GAF di gravità ridotto
		1 ^a rilevaz.	3 ^a rilevaz.	differenza	1 ^a rilevaz.	3 ^a rilevaz.	differenza		
Olanzapina	29	3,83	3,48	-0,35**	62,24	65,90	3,66*	4.170	1.139
Risperidone	30	4,00	3,73	-0,27*	59,57	61,57	2,00	4.568	2.284
Neurolettici tipici	30	4,00	3,93	-0,07	62,40	64,80	2,40*	5.551	2.313

Tabella V

Studio ASL Benevento 1: confronto tra i tre antipsicotici (dati relativi all'anno 2004; costi in euro)

* p < 0,05 ; ** p < 0,01

Tipo di prestazioni	Olanzapina (n = 29)	Risperidone (n = 30)	Neurolettici tipici (n = 30)	Olanzapina (n = 29)	Risperidone (n = 30)	Neurolettici tipici (n = 30)
	Punti CGI ridotti			Pazienti con gravità ridotta CGI		
	3,66*	2,00	2,40*	10	3	1
Farmaci antipsicotici	642	694	94	6.809	13.880	6.780
Altri farmaci	33	19	19	345	380	1.380
Ricoveri ospedalieri	0	1.219	1.691	0	24.370	121.770
Altri interventi sanitari	465	353	508	4.939	7.050	36.600
Totale altri interventi	498	1.590	2.219	5.284	31.800	159.750
Totale generale	1.139	2.284	2.313	12.093	45.680	166.530

Tabella VI

Studio ASL Benevento 1: costo medio per punto ridotto CGI, per paziente con gravità ridotta CGI e per tipo di prestazione (dati relativi all'anno 2004; costi in euro)

Un successivo studio osservazionale ha cercato di ovviare a questo problema reclutando 81 pazienti con psicosi schizofreniche in alcuni centri psichiatrici di un'ASL della Campania (Benevento 1), selezionati in base al trattamento farmacologico principale (con olanzapina, risperidone e neurolettici tipici) e alla possibilità di confronto relativamente all'età e alla gravità della patologia [10]. I pazienti sono stati selezionati sulla base dei farmaci e delle prestazioni consumate nell'anno precedente (2003), in particolare con riferimento al numero di episodi di ricovero. L'osservazione si è svolta prospetticamente nel 2004, attraverso la somministrazione a tre intervalli programmati (maggio, settembre, dicembre) di due scale psichiatriche (CGI - *Clinical Global Impression* e GAF - *Global Assessment of Functioning*) e la rilevazione delle prestazioni psichiatriche, oltre che dei farmaci. Le prestazioni (rilevate retrospettivamente anche per il 2003) sono state monetizzate attraverso i costi medi presenti in letteratura.

Dallo studio emerge che l'efficacia dei trattamenti è stata statisticamente significativa con entrambe le scale solo per olanzapina, mentre per risperidone è stata significativa solo per la scala CGI e per i neurolettici tipici solo per la scala GAF (Tabella V).

Un secondo indicatore di efficacia è il passaggio di pazienti da una classe di gravità medio-alta della scala CGI (corrispondente alle

valutazioni "grave", "marcata", "moderata") ad una classe di gravità medio-bassa ("lieve", "molto lieve"). Al tempo t_3 i pazienti migliorati trattati con olanzapina sono stati 10, pari al 34% del gruppo, mentre quelli con risperidone sono stati 3 (10%) e con i neurolettici tipici solo 1 (3%) (Tabella VI).

I costi medi di trattamento per paziente nel 2004 risultano più bassi per il gruppo olanzapina (€ 4.170), mentre sono superiori del 9% in quello di risperidone e del 33% in quello dei neurolettici tipici (Tabella V). La differenza è imputabile al minore costo per i ricoveri ospedalieri nel gruppo olanzapina (0 ricoveri), rispetto al gruppo risperidone (8,5 giorni per paziente) e neurolettici tipici (21,7 giorni).

Anche in questo caso l'analisi costo-efficacia evidenzia un vantaggio per i pazienti trattati con olanzapina rispetto agli altri due gruppi. Infatti il costo per punto di gravità ridotto sulla scala GAF è di € 1.139 per il gruppo olanzapina, contro € 2.284 per quello di risperidone (+101%) e € 2.313 per quello dei neurolettici tradizionali (+103%). Lo stesso vantaggio risulta per i pazienti che sono passati da una gravità medio-alta a medio-bassa, il cui costo medio è di € 12.093 per il gruppo olanzapina, di € 45.680 per il gruppo risperidone e € 166.530 per quello dei neurolettici tipici (Tabella VI). In quest'ultimo gruppo, essendo l'efficacia del farmaco molto bassa (1 solo paziente) è come

se tutte le risorse del gruppo fossero state riversate sull'unico paziente che ha ridotto la propria gravità.

L'analisi dei costi rivela come nel gruppo olanzapina il costo dell'antipsicotico rappresenti oltre la metà del totale (€ 2.348 su € 4.170), a differenza del gruppo dei neurolettici tipici in cui è solo del 4%¹⁶. È noto infatti come gli atipici presentino un prezzo molto elevato rispetto ai neurolettici tradizionali. Tuttavia il loro impiego consente un risparmio sui ricoveri ospedalieri, che sono pari a zero nel gruppo olanzapina, contro un'incidenza del 53% nel gruppo risperidone e del 73% in quello dei tipici.

Dato il favorevole rapporto costo-efficacia del gruppo olanzapina si perviene di nuovo alla conclusione che, se anche il costo di risperidone e dei neurolettici fosse zero, i soli costi medici dei due gruppi sarebbero comunque superiori al costo totale di olanzapina e dei trattamenti medici associati. Infatti il costo per punto ridotto sulla scala GAF per il gruppo olanzapina (€ 1.139) è inferiore ai soli costi medici sia del gruppo risperidone (€ 1.590) che del gruppo dei tipici (€ 2.219) (Tabella VI). Analogamente, il costo medio per la riduzione di gravità (da medio-alta a medio-bassa) di un paziente del gruppo olanzapina (€ 12.093) è inferiore ai soli costi medici sia del gruppo risperidone (€ 31.800) che dei neurolettici tipici (€ 159.750).

CONCLUSIONI

La schizofrenia è un disturbo psichiatrico che richiede trattamenti prolungati e molto costosi (da 4.000 a 12.000 euro all'anno secondo i dati degli studi presentati). L'incidenza del costo degli antipsicotici atipici può rappresentare fino al 20% dei costi totali di un anno, con variazioni significative tra i principi attivi di più largo utilizzo. Tuttavia, per quanto la loro efficacia clinica sia superiore a quella dei neurolettici tipici, gli esiti differiscono sostanzialmente tra i diversi principi attivi. La scelta dell'antipsicotico deve quindi basarsi sulla qualità dei risultati, sia sul piano dell'efficacia clinica che dei costi.

In Italia esistono pochi studi comparativi sull'efficacia e i costi degli antipsicotici atipici, e non tutti sono basati sull'osservazione dei comportamenti reali dei medici e dei pazienti nel contesto dei servizi psichiatrici italiani. Alcuni infatti sono basati su dati clinici, di efficacia e di consumo di altri paesi, a cui sono applicati i costi italiani. Rispetto ai *trial* clinici gli studi osservazionali, tuttavia, presentano lo svantaggio di non potere in qualche caso randomizzare i pazienti ai diversi bracci del confronto, soprattutto se sono studi retrospettivi. Questo può comportare che i pazienti delle di-

verse coorti non siano perfettamente confrontabili alla *baseline* e che, quindi, la riduzione di gravità assuma una diversa valenza. In questo articolo si sono esaminati a fondo e rielaborati i dati contenuti in due studi di confronto, che sembrano i più solidi sul piano metodologico, per approdare ad alcune conclusioni di rilevanza pratica.

Se si considerano gli esiti finali del trattamento (e non quelli intermedi, come i tassi di ricaduta o di ricovero ospedaliero), peraltro importanti ma non risolutivi rispetto alle condizioni cliniche o generali dei pazienti psichiatrici¹⁷, olanzapina presenta un'efficacia superiore a risperidone. Nello studio HoNOS 2 la riduzione di gravità a 12 mesi dei pazienti trattati con olanzapina è stata di 2,46 punti, rispetto a soli 0,57 punti di risperidone, con una significatività statistica per la prima e non per il secondo. Nello studio della ASL di Benevento la riduzione a 12 mesi è stata di 0,35 punti per olanzapina e di 0,27 punti per risperidone sulla scala CGI (variazioni entrambe significative), mentre l'aumento è stato rispettivamente di 3,66 punti per la prima ($p < 0,05$) e di 2,00 per il secondo (n.s.) sulla scala GAF. Inoltre nell'arco di 12 mesi il 33% dei pazienti di olanzapina è passato da una gravità medio-alta ad una medio-bassa, contro solo il 10% di risperidone.

Il costo medio annuale dei pazienti trattati con olanzapina risulta a volte superiore a quello di risperidone, a causa del maggiore costo del farmaco (studio HoNOS 2); a volte è inferiore perché evita i costi di ricovero ospedaliero (studio ASL Benevento 1). Tuttavia il rapporto costo-efficacia, misurato rispetto alla riduzione di gravità clinica, risulta sempre favorevole ad olanzapina. Nello studio HoNOS 2 è infatti di € 4.554 vs. € 10.897 del gruppo risperidone, mentre è di € 4.170 vs. € 4.568 per punto CGI o di € 12.093 vs. € 45.680 per paziente con passaggio di classe di gravità nello studio della ASL di Benevento 1.

Il netto vantaggio del rapporto costo-efficacia di olanzapina permette di concludere che, in entrambi gli studi esaminati, i soli costi medici (esclusi quelli degli antipsicotici) dei pazienti trattati con risperidone superano considerevolmente i costi *totali* dei pazienti trattati con olanzapina (ad es. € 9.022 per punto ridotto nel gruppo risperidone contro un costo totale di € 4.594 nel gruppo olanzapina). In altri termini, il costo del farmaco antipsicotico sembra ininfluenza quando si considerino i costi globali di trattamento in relazione al risultato clinico. Come già osservato, non essendovi per la scala HoNOS un valore soglia rappresentativo di un "netto" miglioramento, rimane da valutare

¹⁶ Dati presenti nello studio originale, ma ricavabili anche dalla Tabella VI

¹⁷ Ad esempio, nello studio RODOS [5] (Ravasio et al. 2003 e nota 3), la griglia di valutazione non considera efficace un intervento che, pur in assenza di eventi avversi, non comporti una modificazione a livello dell'effetto terapeutico

quanto il SSN sia disposto a spendere per cambiare la qualità di vita dei pazienti psichiatrici – domanda che si pone anche per gli altri antipsicotici risultati meno efficaci.

Le simulazioni condotte sui prezzi 2007 dello studio HoNOS 2 e nella duplice ipotesi di riduzione del 20% o del 50% del prezzo di risperidone (passaggio a farmaco generico) e di dosi elevate per olanzapina (30 mg) confermano le precedenti conclusioni.

Anche in questo caso il costo totale per punto di gravità ridotta di olanzapina (€ 7.449) risulterebbe sensibilmente inferiore a quello di risperidone (€ 13.921 con riduzione del 20%

nel prezzo attuale e € 13.154 con riduzione del 50% del prezzo).

Allo stato attuale delle conoscenze e sulla base delle scarse, seppure chiare, evidenze empiriche disponibili in Italia sembra di poter concludere che olanzapina presenta una maggiore efficacia di risperidone e che il rapporto costo-efficacia del trattamento a 12 mesi dei pazienti schizofrenici è più conveniente per il SSN rispetto ad altri farmaci antipsicotici atipici, anche generici.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato supportato da Lilly Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 238-55
2. Taylor D, Aitchison KJ. The pharmacoeconomics of atypical antipsychotics. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1999; 3: 237-48
3. Micali N. Tipici o atipici? Problema risolto? The Italian Online Psychiatric Magazine. www.pol-it.org (ultima consultazione luglio 2007)
4. Tarricone R. Valutazione di convenienza economica comparata tra quetiapina e risperidone nel trattamento della schizofrenia. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2001; 3: 27-36
5. Ravasio R, Arrighi E, Bitetto A, Linciano D, Lora A, Sacchi M, Voltolini A. Risperidone vs olanzapina: un confronto di costo e di risultato nel trattamento ospedaliero della schizofrenia (Studio RODOS). *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2003; 5: 81-94
6. Vadruccio F, Biricolti G, Mendolicchio L. Analisi farmacoeconomica del trattamento di pazienti psicotici cronici con olanzapina, antipsicotici atipici e neurolettici tipici: uno studio regionale. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6: 97-104
7. Ravasio R, Ferrannini L. Costo-efficacia di risperidone iniettabile a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia in Italia. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2006; 8: 19-31
8. Edwards NC, Rupnow MF, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 299-314
9. Mapelli V, Bezzi R, Erlicher A, Lora A, Miragoli P. Costi ed efficacia della cura della schizofrenia con antipsicotici tipici e atipici. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2004; 6: 15-30
10. Filippelli E, Biricolti G, Scarano C, Russo F, Luciano L. Il trattamento dei disturbi psicotici con olanzapina, risperidone e neurolettici tipici: una valutazione comparativa di costo/efficacia in una realtà psichiatrica locale. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6: 161-168
11. Wing JK, Beevor AS, Curtis RH, Park SB, Hadden S, Burns A. Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS). Research and development. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 11-8.
12. Lora A, Bai G, Bianchi S, Bolongaro G, Civenti G, Erlicher A, et al. La versione italiana della HoNOS (Health of the Nation Outcome Scales), una scala per la valutazione della gravità e dell'esito nei servizi di salute mentale. *Epidemiol Psichiatr Soc* 2001; 10: 198-212
13. Mapelli V, Ravasio R, Guidi L. Costi ed efficacia del trattamento della schizofrenia con aloperidolo, clozapina, olanzapina e risperidone. *Pharmacoeconomic Issues in Psychiatry* 2004; 1-10