

# Le valutazioni economiche del trattamento farmacologico con antipsicotici nella schizofrenia: una rassegna degli studi italiani

## *Pharmacoeconomic evaluations on anti psychotics in schizophrenia: a review of the Italian studies*

### **Dear Editor:**

La schizofrenia è una grave patologia psichiatrica che produce effetti negativi non solo sulla salute, sul contesto professionale e sociale dei pazienti che ne sono affetti, ma anche sui *caregivers* che sono sottoposti a un elevato carico assistenziale (Magliano *et al.*, 2002). Per quanto riguarda specificamente i trattamenti farmacologici, nell'ultimo decennio sono stati introdotti nuovi farmaci, i cosiddetti AntiPsicotici atipici (APa) che, teoricamente, dovrebbero presentare dei vantaggi terapeutici rispetto ai vecchi farmaci, i cosiddetti AntiPsicotici tipici (APt). Le sperimentazioni cliniche e le metanalisi fin qui condotte non hanno in realtà completamente chiarito se gli APa presentino realmente un profilo di efficacia e tollerabilità superiore agli APt (Geddes *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2003; Leucht *et al.*, 2003). A fronte di questi dati clinici che inducono cautela, il trattamento con gli APa comporta dei costi decisamente più elevati (Percudani & Barbui, 2003); quest'ultima caratteristica ha favorito la produzione di numerosi studi di farmacoeconomia mirati a valutare il rapporto costo-efficacia di questi trattamenti nel contesto dell'assistenza psichiatrica.

L'obiettivo principale della presente revisione della letteratura è quello di valutare criticamente l'appropriatezza della metodologia e la validità delle fonti informative delle Valutazioni Economiche (VE) pubblicate in Italia.

### **MATERIALI E METODI**

Gli studi di farmacoeconomia inclusi in questa analisi sono stati individuati attraverso una ricerca effettuata nelle banche dati *Embase*, *Medline* e nel *database* interno del CE-

SAV; quest'ultimo costituisce il riferimento italiano per il progetto *EURONHEED* relativo al censimento di tutte le VE condotte in Europa (De Compadri *et al.*, 2004). Gli articoli, selezionati nel periodo 1994-2004, dovevano soddisfare i requisiti di essere delle valutazioni economiche del trattamento farmacologico della schizofrenia scritte da Autori italiani e pubblicate in lingua italiana. Le parole chiave utilizzate nella ricerca sono state: "Analisi Costo-Efficacia", "Analisi Costo-Utilità", "Analisi Costo-Beneficio", "Analisi Minimizzazione Costi", "Schizofrenia", "Antipsicotici tipici", "Antipsicotici atipici" e "Italia".

Sono stati selezionati cinque articoli (Rossi & Guidi, 2001; Tarricone, 2001; Ravasio *et al.*, 2003; Mapelli *et al.*, 2004; Mantovani *et al.*, 2004) che soddisfacevano pienamente i requisiti sopra indicati. Utilizzando come riferimento la metodologia impiegata in una precedente revisione (Garattini *et al.*, 2004), le variabili analizzate sono state suddivise in tre categorie: metodologia, costi e conseguenze terapeutiche. La figura 1 riassume sinotticamente lo schema metodologico utilizzato.

### **ANALISI**

#### **Aspetti generali**

I cinque articoli selezionati con i suddetti criteri sono risultati pari a sette VE, dal momento che in due studi (Ravasio *et al.*, 2003; Mapelli *et al.*, 2004) sono state condotte due analisi distinte. La tabella I descrive sinteticamente i risultati dell'analisi metodologica applicata ai sette studi sottoposti a revisione. Tutte e sette le VE hanno adottato il punto di vista del SSN, escludendo quindi i costi indiretti. Sei studi si sono riferiti a un orizzonte tempo-

DISEGNO DELLO STUDIO	
Alternative	Farmaci sottoposti a VE
Dosaggi	Dosaggi di riferimento dei farmaci
Setting	Contesto sanitario della VE
Criteri di inclusione e assegnazione ai sottogruppi	Descrizione dei criteri utilizzati
Numerosità e caratteristiche campione	Composizione del campione e sue caratteristiche principali
Durata media terapia farmacologica	Periodo effettivo di terapia
METODOLOGIA	
Tecnica VE	a) ACE b) ACU c) ACB d) ACM
Prospettiva	a) Società b) Servizio Sanitario Nazionale
Orizzonte Temporale	a) Breve (< 1 anno) b) Medio-lungo (> 1 anno)
Tasso di sconto	Effettiva applicazione (negli studi di medio-lungo periodo) e valore utilizzato
Modelling	Effettiva applicazione e tipo di modello utilizzato
Analisi di Sensibilità	Effettiva applicazione e tipo di analisi condotta
COSTI	
Tipo di Costo	a) Costi diretti: • assistenza farmaceutica • assistenza ambulatoriale • assistenza ospedaliera b) Costi indiretti
Fonte Risorse Consumate <sup>1</sup>	a) Studi sperimentali b) Registri sanitari c) Sperimentazioni cliniche controllate d) Panel di esperti e assunzioni
Fonte dei Costi Unitari <sup>1</sup>	a) Prezzi b) Assunzioni c) Tariffe d) Costi di struttura
CONSEGUENZE	
Misura Efficacia	a) Endpoints finali di salute b) Endpoints surrogati di salute c) Endpoints di qualità della vita
Fonte Efficacia	a) Sperimentazioni cliniche controllate b) Metanalisi c) Registri sanitari d) Panel di esperti e assunzioni

ACB = Analisi Costo beneficio; ACE = Analisi Costo Efficacia; ACU = Analisi Costo-Utilità; ACM = Analisi Minimizzazione Costi; VE = Valutazione Economica.

<sup>1</sup>Informazione riferita ai soli costi diretti.

Figura 1. – Schema metodologico utilizzato per la classificazione degli studi di farmacoeconomia.

rale breve, pari a un anno in quattro casi (Rossi & Guidi, 2001; Tarricone, 2001; Mapelli et al., 2004) e a un periodo massimo di quattro mesi nelle due restanti (Ravasio et al., 2003), mentre quella basata sul *modelling* (Mantovani

et al., 2004) ha utilizzato un orizzonte temporale di medio periodo (5 anni), applicando un tasso di sconto del 4%.

Due VE (Ravasio et al., 2003) hanno valutato unicamente i costi della terapia farmacologica, mentre le altre

Tabella Ia. — Caratteristiche generali degli studi.

AUTORI	ROSSI <i>et al</i>		TARRICONE		RAVASIO <i>et al</i>		MAPELLI <i>et al</i>		MANTOVANI <i>et al</i>
	a) Apt b) OLZ c) RISP	APt = n.d. OLZ = 13 RISP = 5	a) QUE b) RISP	QUE = 300 RISP = 6	VE 1	VE 2	VE 1	VE 2	
Alternative					a) OLZ b) RISP	a) OLZ b) RIPS	a) APt b) APa	a) ALO b) CLO c) OLZ d) RISP	a) RISP/a b) APa orali
Dosaggi (mg/die)					OLZ = 13,5 RISP = 4,2	OLZ = 13,5 RISP = 4,2	n.d.	ALO = 8' CLO = 300' OLZ = 10' RISP = 5'	RISP/a = 25 APa orali = n.d.
Durata media terapia farmacologica (giorni)	275		289 <sup>2</sup>		OLZ = 16,9 RISP = 12,9	OLZ = 16,9 RISP = 12,9	n.d.	ALO = 277 CLO = 315 OLZ = 367 RISP = 248	n.d.
Setting	Monocentrico		Virtuale		Multicentrico	Multicentrico	Multicentrico	Multicentrico	Virtuale
1) In cura da almeno 1 anno presso DSM di Ravenna			1) Et� 18-65 anni 2) Almeno 5 contatti con CSM in un anno		1) Et� < 65 anni 2) OLZ, RISP come trattamento prima scelta	1) Et� < 65 anni 2) OLZ, RISP come trattamento prima scelta	1) Punteggio HONOS disponibile a inizio e fine studio 2) a) Tratt. Farm. > 180gg b) Tratt. Farm. > ultimi 4 mesi anno di studio c) Tratt. Farm. + degenza in strutture > 180gg	1) Punteggio HONOS disponibile a inizio e fine studio 2) a) Tratt. Farm. > 180gg b) Tratt. Farm. > ultimi 4 mesi anno di studio c) Tratt. Farm. + degenza in strutture > 180gg	
2) APt, OLZ, RISP assunti a dosi piene per primi 7 mesi del periodo di osservazione									
3) Criteri inclusione e assegnazione sottogruppi									
4) Sottogruppi	APt = 17 OLZ = 26 RISP = 22		n.d.		OLZ = 106 RISP = 136	OLZ = 106 RISP = 136	APt = 117 APa = 248	ALO = 64 CLO = 114 OLZ = 59 RISP = 75	n.d.
5) Et� media (anni)	APt = 40,8 OLZ = 40,1 RISP = 41,9		n.d.		n.d.	n.d.	APt = 47,6 APa = 38,8	ALO = 47,6 CLO = 35,7 OLZ = 41,2 RISP = 41,5	n.d.
6) Severit� media patologia	n.d.		n.d.		OLZ = 4,8' RISP = 4,5'	OLZ = 4,8' RISP = 4,5'	APt = 10,01' APa = 11,51'	ALO = 10,30' CLO = 12,19' OLZ = 13,10' RISP = 9,21'	n.d.

VE = Valutazione Economica; APa = AntiPsicotici atipici; APt = AntiPsicotici tipici; ALO = alopirdolo; CLO = clozapina; OLZ = olanzapina; QUE = quetiapina; RISP = risperidone; RISP/a = risperidone long acting; DSM = Dipartimento di Salute Mentale; CSM = Centro di Salute Mentale; n.d. = non disponibile  
 1 DDD (Defined Daily Doses) assunte come dosaggi  
 2 Durata del trattamento riferita a una terapia base di alopirdolo  
 3 Punteggio di gravit  calcolato secondo la scala CGI (Clinical Global Impression)  
 4 Punteggio di gravit  calcolato secondo la scala HONOS (Health of the Nation Outcome Scale)

Tabella Ib. - Caratteristiche metodologiche principali delle VE.

	ROSSI et al		TARRICONE		RAVASIO et al		MAPELLI et al		MANTOVANI et al	
	AMC	SSN	AMC	SSN	VE 1	VE 2	VE 1	VE 2	ACE	SSN
<b>Tecnica VE</b>	AMC	SSN	AMC	SSN	AMC	SSN	AMC	SSN	ACE	SSN
<b>Prospettiva</b>										
<b>Orizzonte Temporale</b>	1 anno		1 anno		Periodo complessivo di ricovero (mediamente 18,4 gg per RISP e 22,7 gg per OLZ)	Periodo di ricovero limitatamente alla somministrazione dei trattamenti di prima scelta (mediamente 12,9 gg per RISP e 16,9 gg per OLZ)	1 anno	1 anno	1 anno	5 anni
<b>Tasso di Sconto</b>	Non necessario		Non necessario		Non necessario	Non necessario	Non necessario	Non necessario	Non necessario	4%
<b>Modelling</b>	Sperimentale		Simulazione		Sperimentale	Sperimentale	Sperimentale	Sperimentale	Sperimentale	Simulazione
<b>Analisi di Sensibilità</b>	No		Si (più vie)		Si (una via)	Si (una via)	No	Si (scenario estremo)	Si (più vie)	
<b>Farmac</b>	Si		Si		Si	Si	Si	Si	Si	
<b>Assistenza ospedaliera</b>	Si		Si		-	-	Si	Si	Si	
<b>Assistenza ambulatoriale</b>	Si		Si		-	-	Si	Si	Si	
<b>Fonte Risorse Consumate</b>	Registri sanitari		Stime		Registri sanitari	Registri sanitari	Registri sanitari (Lombardia Informatica)	Registri sanitari (Lombardia Informatica)	Registri sanitari (Lombardia Informatica)	Panel 5 esperti
	Registri sanitari		Stime		-	-	Registri sanitari (Psiche)	Registri sanitari (Psiche)	Registri sanitari (Psiche)	Panel 5 esperti
	Registri sanitari		Stime		-	-	Registri sanitari (Psiche)	Registri sanitari (Psiche)	Registri sanitari (Psiche)	Panel 5 esperti
<b>Fonte Costi Unitari</b>	Prezzi		Prezzi		Prezzi	Prezzi	Prezzi	Prezzi	Prezzi e stime	Costi di struttura tariffe
	Costi di struttura		Costi di struttura e tariffe		-	-	Costi di struttura	Costi di struttura	Costi di struttura	Costi di struttura tariffe
	Costi di struttura		Tariffe		-	-	Costi di struttura	Costi di struttura	Costi di struttura tariffe	Costi di struttura tariffe
<b>Misura Efficacia</b>	a) Durata della patologia b) Stime di esperti		Incidenza EPS		Strumento non validato di efficacia clinica	Strumento non validato di efficacia clinica	Strumento validato di efficacia clinica (HONOS)	Strumento validato di efficacia clinica (HONOS)	Strumento validato di efficacia clinica (PANSS)	Strumento validato di efficacia clinica (PANSS)
<b>Fonte Efficacia</b>	Casistica servizio psichiatrico		Studi in letteratura		Casistica servizio psichiatrico	Casistica servizio psichiatrico	Studio osservazionale pubblicato in letteratura	Studio osservazionale pubblicato in letteratura	Panel 5 esperti e studi clinici	Panel 5 esperti e studi clinici
<b>Conclusioni Autori</b>	OLZ e RISP equivalenti e non significativamente più costosi di APt		QUE meno costosa		RISP meno costo-	RISP meno costo-	APA classe con miglior rapporto costo/efficacia	APA scelta più conveniente nel confronto diretto ALO vs CLO, OLZ, RISP	RISP/la dominante rispetto APa	RISP/la dominante rispetto APa
<b>Sponsor</b>	Si		Si		Si	Si	Si	Si	Si	Si

ACE = Analisi Costo-Efficacia; AMC = Analisi di Minimizzazione dei Costi; VE = Valutazione Economica; SSN = Servizio Sanitario Nazionale; APt = AntiPsicotici atipici; ALO = alogaperidolo; OLZ = olanzapina; RISP = risperidone; CLO = clozapina; QUE = quetiapina; RISPlu = risperidone long acting; EPS = Extra-Pyramidal Symptom; HONOS = Health of the Nation Outcome Scales; PANSS = Positive And Negative Symptoms Scale

cinque (Rossi & Guidi, 2001; Tarricone, 2001; Mapelli *et al.*, 2004; Mantovani *et al.*, 2004) hanno incluso un insieme più ampio e completo di voci di costo (farmaci, assistenza ospedaliera e ambulatoriale). Per quanto concerne le fonti di risorse consumate, cinque VE (Rossi & Guidi, 2001; Ravasio *et al.*, 2003; Mapelli *et al.*, 2004) hanno utilizzato registri sanitari, una (Tarricone, 2001) è ricorsa prevalentemente a stime, la rimanente (Mantovani *et al.*, 2004) a un *expert panel* (5 psichiatri).

Anche per le fonti di efficacia la situazione è risultata molto eterogenea. Infatti, una VE (Tarricone, 2001) ha derivato l'efficacia dalla letteratura; tre VE (Rossi & Guidi, 2001; Ravasio *et al.*, 2003) hanno utilizzato la casistica di un servizio psichiatrico, altre due (Mapelli *et al.*, 2004) uno studio osservazionale e la rimanente (Mantovani *et al.*, 2004) è ricorsa prevalentemente a un *expert panel* di cinque psichiatri.

### Aspetti specifici

Al fine di valutare esaurientemente le singole VE in questione, sotto il profilo sia clinico che economico, risulta a questo punto imprescindibile un'analisi dettagliata a livello di singolo studio per coglierne appieno le specificità.

#### Studio 1

Nel primo studio (Rossi & Guidi, 2001) la scelta delle alternative farmacologiche analizzate sembra poco chiara, dal momento che OLZ e RISP sono state confrontate con l'intera classe degli APt, senza peraltro specificare la composizione in principi attivi di quest'ultimo sottogruppo (costituito fra l'altro da soli 17 pazienti). Inoltre, il disegno retrospettivo dello studio e il *setting* monocentrico rendono i risultati difficilmente generalizzabili; anche l'assenza di un'analisi di sensibilità non contribuisce a chiarire la solidità delle conclusioni. Ancora, il campione complessivamente selezionato è risultato molto limitato (65 pazienti), una numerosità insufficiente per testare la significatività delle differenze a livello di sottogruppi. Inoltre, sebbene per tali sottogruppi sia stata riportata un'età sufficientemente omogenea (circa 40 anni), non è stato indicato il livello di gravità, stimato sostanzialmente equivalente a posteriori assumendo come indici di severità criteri arbitrari, quali la durata della patologia e la conoscenza diretta dei singoli casi da parte dei medici del centro di riferimento.

In conclusione, nonostante sia doveroso sottolineare che gli Autori abbiano stimato in modo esauriente e sperimentale i costi diretti dei pazienti, i limiti generali precedentemente descritti sembrano rendere i risultati dello studio di interesse molto locale e non generalizzabili dal punto di vista del SSN.

#### Studio 2

Il secondo studio esaminato (Tarricone, 2001) è una simulazione effettuata combinando dati provenienti da varie fonti per condurre una AMC su QUE e RISP. In particolare, l'ipotesi clinica principale è stata quella che i due principi attivi fossero sostanzialmente equivalenti sotto il profilo terapeutico, ma differenti per incidenza di EPS. L'ipotesi dell'equivalenza terapeutica viene supportata da due pubblicazioni apparentemente deboli: una metanalisi, condotta da Autori thailandesi e pubblicata sulla rivista dell'associazione medica locale, la quale non include *trials* che confrontano direttamente QUE e RISP (Srisurapanont & Maneeton, 1999); uno studio clinico con confronto diretto tra i due farmaci, la cui referenza è rappresentata in bibliografia da un poster a un congresso medico (Mullen *et al.*, 1999). Inoltre, i dati sulla diversa incidenza di EPS sono stati estratti da altri due studi clinici, condotti distintamente su QUE e RISP *versus* ALO. Al di là del fatto che trattasi di un "confronto indiretto", quindi debole sotto il profilo metodologico, i dosaggi prescelti ai fini della VE, cioè la dose minima giornaliera per QUE e quella massima per RISP, sembrano andare a tutto vantaggio di QUE (cioè il prodotto sponsorizzato) nella stima dei risparmi indotti da una presunta minor incidenza di EPS. Altrettanto discutibilmente, la durata media del trattamento farmacologico utilizzata per la stima dei costi è stata assunta pari a quella media della terapia a base di ALO dedotta da uno studio retrospettivo condotto su un campione di 99 pazienti (Tarricone *et al.*, 2000); in tale studio, peraltro, va segnalato che viene citata solamente l'intera classe degli antipsicotici (senza nessun riferimento specifico a ALO). Dallo stesso studio sono stati estrapolati anche i dati relativi al maggior consumo di risorse sanitarie causato da EPS, senza tuttavia fornire indicazioni sulla percentuale dei pazienti che avrebbe manifestato tali effetti collaterali e sul loro effettivo consumo di risorse, ma limitandosi ad affermare la significatività di tale differenza rispetto ai casi in cui non si sono presentati EPS; peraltro, tale significatività risulta documentata nel lavoro di riferimento per una sola voce analizzata (quella delle prestazioni erogate dai centri di salute mentale).

Riassumendo, al di là della scarsa trasparenza dei metodi di calcolo, i limiti principali dello studio sembrano quelli di avere stimato in modo discutibile la diversa incidenza di EPS riferiti ai due atipici (utilizzando la dose massima per RISP e quella minima per QUE) e non presentare informazioni sui consumi reali di risorse indotti dall'utilizzo dei due farmaci in esame. Tali limiti pregiudicano fortemente l'attendibilità dei risultati dello studio ai fini di un loro possibile utilizzo a livello decisionale nell'ambito del SSN.

### Studio 3

Nel terzo articolo analizzato (Ravasio *et al.*, 2003) è stato condotto un confronto fra RISP e OLZ in due analisi distinte, in quanto riferite a orizzonti temporali lievemente diversi: la prima (periodo A) ha valutato i costi delle terapie farmacologiche somministrate (di prima scelta e concomitanti) durante il ricovero ospedaliero; la seconda (periodo B), sempre riferita agli stessi costi, si è estesa all'intervallo temporale compreso fra inizio terapia di prima scelta e interruzione e/o dimissione del paziente. In entrambi i casi il periodo effettivo di studio è risultato, comunque, molto breve: i pazienti sono stati mediamente seguiti per circa 20 giorni nel periodo A e per un mese nel periodo B. Inoltre, il disegno dello studio, retrospettivo e limitato alla sola area milanese, rende i risultati difficilmente estendibili ad altri *setting*, a prescindere dall'accettabile ampiezza del campione analizzato.

Il livello di gravità dei pazienti e l'efficacia del trattamento sono stati valutati applicando due strumenti distinti:

- la CGI (*Clinical Global Impression*), una scala di valutazione clinica validata che è stata utilizzata per definire la gravità iniziale dei pazienti;
- un questionario standardizzato, compilato dagli psichiatri per la stima dell'efficacia dei trattamenti nel periodo di studio, in base al quale una terapia è stata definita come "efficace" o "non efficace" in funzione di varie possibili combinazioni di stime soggettive degli effetti terapeutici e degli eventi avversi delle terapie.

L'applicazione di quest'ultimo strumento, basato su un giudizio clinico soggettivo, avrebbe portato a concludere per una sostanziale equivalenza terapeutica dei due farmaci, giustificando, secondo gli Autori, la scelta di condurre una AMC. I due gruppi selezionati per RISP e OLZ hanno comunque presentato differenze significative in termini di gravità clinica valutata con la CGI a inizio studio, indirettamente confermata nel prosieguo anche dalla diversa durata della degenza ospedaliera, significativamente superiore nei pazienti trattati con OLZ rispetto a quelli con RISP.

Sotto il profilo economico, il limite principale dello studio appare la scelta da parte degli Autori di escludere dall'analisi i costi ospedalieri e ambulatoriali, valutando solamente quelli farmacologici e, oltretutto, in maniera parziale. Infatti, sono stati inclusi i costi derivanti dalla terapia farmacologica principale (OLZ o RISP) e quelli dei farmaci concomitanti (ansiolitici e neurolettici associati), ma non quelli dei farmaci utilizzati per contrastare gli effetti collaterali a carico del sistema nervoso centrale. Tale esclusione sembrerebbe indotta dal breve periodo di os-

servazione (ulteriore limite implicito dello studio) che non avrebbe permesso di rilevare eventi avversi di gravità tale da richiedere il ricorso a trattamenti farmacologici specifici. Infine, va anche sottolineato come i costi medi delle terapie concomitanti (ansiolitici e altri neurolettici) siano risultati pressoché identici, sia fra i due periodi di osservazione (A e B) che fra i due gruppi di pazienti (RISP e OLZ), rendendo ininfluente la loro inclusione ai fini del calcolo dei risultati finali.

Riassumendo, i risultati dello studio in questione non sembrano fornire un reale valore aggiunto ai fini decisionali del SSN, essendo sostanzialmente correlati al diverso prezzo unitario dei due farmaci, decisamente inferiore in Italia per RISP rispetto a OLZ.

### Studio 4

Nel quarto studio analizzato (Mapelli *et al.*, 2004) sono state condotte due VE distinte: la prima fra le alternative farmacologiche costituite dai due gruppi terapeutici APt e APa, la seconda fra CLO, OLZ e RISP confrontati direttamente con ALO. Gli Autori si sono riferiti principalmente allo studio osservazionale *HONOS2* che aveva coinvolto 10 UOP (Unità Operative di Psichiatria) della regione Lombardia, peraltro circoscritte di fatto alla provincia milanese (sul cui territorio sono ubicate ben 8 UOP su 10) e quindi geograficamente poco rappresentative della realtà italiana. Da tale studio, disegnato per validare la versione italiana della scala clinica omonima, sono stati selezionati i pazienti per i quali era stata effettuata una valutazione di gravità a inizio e fine studio con la scala *HONOS* (*Health of the Nation Outcome Scale*).

Per quanto concerne la VE, poiché nell'ambito dello studio *HONOS2* non era prevista la raccolta dei dati di consumo delle risorse, è stato necessario ricorrere ad altre fonti per stimare i costi; in particolare, gli Autori hanno utilizzato la banca dati Lombardia Informatica per ricavare il consumo di farmaci, stimando poi la durata del trattamento per ciascun principio attivo attraverso il rapporto fra il numero di confezioni ritirate in farmacia durante l'anno di studio e le DDD (*Defined Daily Doses*). Tali stime sono strumentalmente servite a definire i tre criteri alternativi di inclusione dei pazienti utilizzati ai fini della VE; pur essendo piuttosto ambigua la descrizione di tali criteri nel testo, l'interpretazione più corretta sembrerebbe la seguente:

- la somministrazione dell'antipsicotico doveva durare almeno 180 giorni, obbligatoriamente inclusi gli ultimi due mesi dell'anno;
- la somministrazione dell'antipsicotico doveva coprire almeno gli ultimi quattro mesi dell'anno;

- le giornate di terapia con il farmaco, sommate a quelle di degenza (in ospedale, in strutture residenziali o semi-residenziali), dovevano essere almeno pari a 180 in un anno (sempre includendo gli ultimi due mesi dell'anno).

Tali criteri di inclusione, al di là di essere di per sé difficilmente giustificabili, appaiono comunque discutibili a causa dell'impiego per la loro definizione delle DDD, i cui valori teorici non rispecchiano necessariamente la pratica clinica corrente; in particolare per OLZ (il farmaco dello sponsor), la dose (10 mg/die) è risultata più bassa rispetto ai dosaggi riscontrati anche negli altri studi precedentemente analizzati (Rossi & Guidi, 2001; Ravasio *et al.*, 2003). Plausibilmente, qualora fosse stato possibile utilizzare le PDD (*Prescribed Daily Doses*) reali, alcuni pazienti non avrebbero soddisfatto i criteri richiesti per l'inclusione nello studio, con una probabile ulteriore riduzione della già limitata numerosità del sottogruppo OLZ (59 pazienti). I sottogruppi selezionati con i suddetti criteri sono comunque risultati molto eterogenei: il gruppo degli atipici ha evidenziato un'età media della popolazione sensibilmente inferiore e una severità della malattia superiore a inizio studio (particolarmente nei sottogruppi OLZ e RISP). Rimane, inoltre, poco chiaro il significato clinico da attribuire all'*endpoint* di efficacia utilizzato, cioè il "guadagno" di punti nella scala HONOS: come sottolineato dagli Autori stessi, gli studi finora condotti non hanno individuato un "valore soglia" in presenza del quale sia possibile giudicare come significativo un cambiamento della malattia; infine, i pazienti più giovani dovrebbero essere verosimilmente meno cronici e, quindi, più suscettibili di miglioramenti.

Un'ulteriore scelta di carattere metodologico che solleva dubbi è quella di aver confrontato nella seconda analisi, quella più specifica, i tre principi attivi atipici (CLO, OLZ, RISP) con aloperidolo (ALO) al fine di determinare il farmaco con il miglior rapporto costo-efficacia (individuato in OLZ nello studio). Ad esempio, da un confronto diretto da noi effettuato calcolando i rapporti incrementali fra i tre atipici in base ai dati dello studio (tabella II), OLZ risulterebbe dominante rispetto a CLO, ma non nei confronti di RISP (con un rapporto incrementale fra OLZ e RISP pari a € 2615,6 per punto sottratto di scala HONOS).

Tabella II. – Confronto diretto fra OLZ, RISP e CLO estrapolato dallo studio di Mapelli *et al.* (2004).

	Costo medio	Efficacia media	vs CLO	vs OLZ	vs RISP
CLO	€ 11782,2	-1,56	–	dominata	€ 5590,2
OLZ	€ 11191,4	-2,46	dominante	–	€ 2615,6
RISP	€ 6247,9	-0,57	€ 5590,2	€ 2615,6	–

CLO = clozapina; OLZ = olanzapina; RISP = risperidone

Riassumendo, anche i risultati di questo studio suscitano molte perplessità nella prospettiva di un loro utilizzo nell'ambito del SSN. Infatti, a prescindere dalla rilevanza dello studio osservazionale di riferimento, la definizione di criteri di inclusione *ad hoc* per la VE basati sulle DDD, l'eterogeneità clinica dei sottogruppi così individuati e l'assenza di informazioni sperimentali sul consumo di risorse relativamente al campione analizzato sembrano costituire dei limiti affatto irrilevanti.

#### Studio 5

La caratteristica principale del quinto e ultimo studio analizzato (Mantovani *et al.*, 2004), una ACE, è quella di ricorrere a molte stime e assunzioni per ottenere le informazioni necessarie ai fini di un esercizio di *modelling*. Infatti, si tratta di una simulazione effettuata in fase *pre-marketing* sulla formulazione iniettabile *long acting* di RISP (RISPla), con un prezzo quindi ipotetico di tale prodotto, in cui sono stati combinati alcuni dati clinici provenienti da studi pubblicati con numerose stime di cinque esperti relativamente all'efficacia delle terapie e al consumo di risorse.

Innanzitutto, le modalità di confronto fra gli atipici considerati risultano poco chiare. Gli Autori ipotizzano inizialmente due schemi di trattamento: scenario 1, con pazienti che avrebbero dovuto iniziare una terapia a base di RISPla, proseguire con OLZ e terminare con CLO; scenario 2, con pazienti che avrebbero dovuto iniziare un trattamento a base di OLZ, proseguire con RISP orale e terminare con CLO. A prescindere dal fatto che l'unica evidenza citata dagli Autori per supportare la scelta dei due scenari sarebbe un giudizio positivo espresso in merito da parte dell'*expert panel*, nel prosieguo della lettura si citano di fatto due diverse alternative, cioè RISPla e APa limitatamente alle formulazioni orali. Non vengono nemmeno riportati i valori stimati per variabili chiave ai fini della VE, quali l'incidenza degli effetti collaterali e il punteggio PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*). Infine, sembra discutibile dal punto di vista clinico la scelta di confrontare farmaci per via orale con un farmaco in formulazione *depot*, dal momento che sono oramai da anni in commercio in Italia altre preparazioni di neurolettici con le stesse caratteristiche di somministrazione (ad esempio, l'aloperidolo decanoato).

Riassumendo, i risultati dello studio, in assenza di informazioni di carattere sperimentale, dipendono pressoché esclusivamente dalle numerose stime e assunzioni effettuate dagli Autori, molte delle quali affatto chiare e esplicite, ragion per cui l'utilità ai fini di processi decisionali del SSN resta tutta da verificare.

## CONSIDERAZIONI FINALI

I risultati di questa revisione della letteratura italiana mirata sugli antipsicotici in schizofrenia, seppur condotta su un numero limitato di studi, sembrerebbero confermare la legittimità dei numerosi dubbi spesso sollevati da parte dei decisori pubblici in merito all'opportunità di utilizzare concretamente i risultati degli studi di farmacoeconomia, spesso influenzati da scelte metodologiche arbitrarie da parte dei ricercatori, alla base delle quali potrebbe giocare un ruolo importante, direttamente o indirettamente, la sponsorizzazione delle aziende farmaceutiche.

Gli unici rimedi, ancorché per definizione parziali e insufficienti, per accrescere l'attendibilità degli studi di farmacoeconomia e disincentivare la pubblicazione di analisi di qualità modesta e viziate all'origine, appaiono tuttora quelli citati ampiamente in letteratura, quali: l'emanazione di linee guida nazionali da parte delle autorità pubbliche, l'adozione di meccanismi sempre più rigorosi di *peer reviewing* da parte delle riviste scientifiche e la valutazione critica delle VE da parte di istituti indipendenti (Krimsky, 1999; Morgan *et al.*, 2000; Rennie & Luft 2000). Adattando tali suggerimenti al caso specifico del nostro Paese, sembra a nostro avviso oramai imprescindibile la necessità di predisporre delle linee guida ufficiali di farmacoeconomia da parte dell'AIFA, auspicando che tale scelta favorisca la diffusione di un approccio metodologico più rigoroso e omogeneo rispetto a quelli attualmente utilizzati. Solamente compiendo sforzi in questa direzione la richiesta da parte della comunità scientifica di ricorrere alle VE come supporto nei processi decisionali del SSN potrebbe essere sostenuta con cognizione di causa, e non apparire un richiamo velleitario agli occhi delle autorità pubbliche.

**Ringraziamenti.** Ferma restando la completa responsabilità degli autori per quanto scritto, si ringraziano sentitamente il Professor Michele Tansella, Mauro Percudani, Delia Bonzi, Daniela Roggeri e Dante Cornago per i preziosi commenti e suggerimenti ricevuti in fase di revisione finale dell'articolo. Un ringraziamento particolare anche a un revisore anonimo per aver contribuito a migliorare la chiarezza del testo finale con i suoi utili commenti.

**Michela Cerzani \***

**Corrado Barbui \*\***

**Livio Garattini \***

\* CESAV, Villa Camozzi, Via Camozzi 3,  
24020 Ranica, Bergamo (Italy)

Fax: +39-035-453.5372

E-mail: lgarattini@marionegri.it

\*\* Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica,  
Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica,

Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi,  
P.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona (Italy)

Fax: +39-045-585.871

E-mail: corrado.barbui@univr.it

## BIBLIOGRAFIA

- Davis J.M., Chen N. & Glick I.D. (2003). A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Archives of General Psychiatry* 60, 553-564.
- De Compadri P., Cornago D. & Gonzalez N. (2004). Il progetto europeo EURONHEED: un'ulteriore opportunità di sviluppo della farmacoeconomia? *Economia & Politica del Farmaco* 1(3), 30-33.
- Garattini L., Li Bassi L., Ghislandi S., Bon A. & De Compadri P. (2004). Gli studi di farmacoeconomia in Italia: una rassegna della letteratura esistente. *Economia & Politica del Farmaco* 1(1), 28-37.
- Geddes J., Freemantle N., Harrison P. & Bebbington P. (2000). Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *British Medical Journal* 321, 1371-1376.
- Krimsky S. (1999). Conflict of interest and cost-effectiveness analysis. *Journal of American Medical Association* 282(15), 1474-1475.
- Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J. & Kissling W. (2003). New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 361, 1581-1589.
- Magliano L., Marasco C., Fiorillo A., Malangone C., Guarneri M., Maj M. & Working Group of the Italian National Study on Families of Persons with Schizophrenia (2002). The impact of professional and social network support on the burden of families of patients with schizophrenia in Italy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 106 (4), 291-298.
- Mantovani L., Berto P., D'Ausilio A. & Heeg B. (2004). Costi ed effetti di Risperidone Long Acting (RLA) rispetto ad antipsicotici atipici nel trattamento dei soggetti schizofrenici in Italia. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 5(1), 5-11.
- Mapelli V., Bezzi R., Erlicher A., Lora A. & Miragoli P. (2004). Costi ed efficacia della cura della schizofrenia con antipsicotici tipici e atipici. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 5(2), 15-30.
- Morgan S., Barer M. & Evans R. (2000). Health economists meet the fourth tempter: drug dependency and scientific discourse. *Health Economics* 9, 659-667.
- Mullen J., Reinstein M., Bari M. & al. (1999). Quetiapine and risperidone in outpatients with psychotic disorders: results of the Quest trial. Poster presentato all'*International Congress on Schizophrenia Research Biennial Meeting*. Santa Fe, New Mexico, April 17-21.
- Percudani M. & Barbui C. (2003). Cost and outcomes implications of using typical and atypical antipsychotic in ordinary practice in Italy. *Journal Clinical Psychiatry* 64(11), 1293-1299.
- Ravasio R., Arrighi E., Bitetto A., Linciano D., Lora A., Sacchi M. & Voltini A. (2003). Risperidone vs olanzapina: un confronto di costo e di risultato nel trattamento ospedaliero della schizofrenia (Studio RODOS). *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 5(2), 81-94.
- Rennie D. & Luft H. (2000). Pharmacoeconomic analysis: making them transparent, making them credible. *Journal of American Medical Association* 283 (16), 2158-2160.
- Rossi I. & Guidi L. (2001). Valutazione dei costi di trattamento dei disturbi psicotici con olanzapina, risperidone e neurolettici tipici di un DMS italiano. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2(4), 217-222.
- Srisurapanont M. & Maneeton N. (1999). Comparison of the efficacy and acceptability of atypical antipsychotic drugs: a meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Journal Medical Association of Thailand* 82(4), 341-346.
- Tarricone R. (2001). Valutazione di convenienza economica comparata tra quetiapina e risperidone nel trattamento della schizofrenia. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 3(1), 27-36.
- Tarricone R., Gerzeli S., Montanelli R., Frattura L., Percudani M. & Racagni G. (2000). Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. *Health Policy* 51, 1-18.