

Costi del trattamento con olanzapina nelle fasi iniziali della schizofrenia



Domenico Berardi*, Maddalena Dell'Atti**, Francesca Russo§,
Virginia Vagnini#, Luca Guidi°, Eric T. Edgell°

ABSTRACT

Objective: In Italy, use of olanzapine in the public sector was limited by law to patients that had failed treatment with conventional antipsychotics, due to the higher purchase price of the drug. This restriction prevented first-episode patients and patients early in the course of their illness from being treated with olanzapine. The present study investigates economic consequences of this policy.

Design: The present study retrospectively outlines treatment costs of patients switched to olanzapine during the early stages of schizophrenia as compared to the costs of patients switched during a later stage of the illness.

Setting: The study was conducted within Italian Community Mental Health Services.

Patients: The cost of pharmacological and non-pharmacological treatment was retrospectively calculated in 25 out-patients with schizophrenia and related disorders over a one-year span. Thirteen patients were switched to olanzapine in the early stage of their illness, prior to drug approval under a compassionate use regimen. Twelve patients started olanzapine under the restriction in a later stage of illness following failed treatment with a conventional antipsychotic.

Results: While total treatment costs between the two groups was similar, cost distribution was different. Early Switch patients had higher drug costs and higher rehabilitation costs, while Late Switch patients had higher hospitalisation costs.

Conclusions: Small patient numbers and design limitations prevent conclusions being drawn regarding the ultimate impact on outcome and total treatment cost of restriction of olanzapine to second-line use. Despite this, our findings demonstrate that within the context of the Italian CMHS, patients treated with olanzapine while still in the early stages of schizophrenia do not necessarily cost more overall compared to patients who receive olanzapine after failing treatment with a conventional antipsychotic.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (2): 65-70

INTRODUZIONE

I nuovi antipsicotici hanno consentito un significativo progresso nel trattamento farmacologico della schizofrenia. In particolare, la olanzapina è più efficace dell'aloperidolo sia in termini di miglioramento clinico globale che nel trattamento dei sintomi negativi, depressivi e cognitivi (1, 2, 3). Inoltre, la olanzapina comporta un rischio significativamente ridotto di sintomi extrapiramidali e sintomi da iperprolattinemia (1, 2, 4, 5), ma causa altri effetti collaterali, tra cui aumento di peso (1, 2). I nuovi antipsicotici possono essere particolarmente vantaggiosi nelle fasi iniziali della schizofrenia. Sanger et al (6) hanno infatti mostrato che mentre tra i casi con schizofrenia cronica olanzapina è solo moderatamente più efficace

dell'aloperidolo sui sintomi positivi, la differenza di efficacia diviene invece più ampia e statisticamente significativa nei pazienti con schizofrenia in fase di esordio. Studi recenti, inoltre, hanno dimostrato che gli antipsicotici di nuova generazione possono migliorare sostanzialmente la prognosi se utilizzati precocemente (7, 8, 9, 10).

A fronte di tali vantaggi, i nuovi antipsicotici presentano un costo di acquisizione marcatamente più elevato dei neurolettici tradizionali, determinando un aumento della spesa farmaceutica. Numerosi studi di farmaco-economia hanno però concordemente mostrato che la maggiore efficacia dei nuovi antipsicotici, inclusa la olanzapina, comporta una riduzione dei ricoveri e di altre voci di spesa che bilancia e supera i più alti costi di

*Professore Ordinario di Psichiatria, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna.

** Specializzando in Psichiatria, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna.

§ Specializzando in Psichiatria, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna.

Specializzando in Psichiatria, Istituto di Psichiatria, Università di Bologna.

° Eli Lilly SpA, Italia
° PharmD, MS, Eli Lilly and Company, Windlesham, UK

acquisizione (11, 12, 13, 14, 15).

Ci si potrebbe attendere che la riduzione dei costi legati ai ricoveri ed alla disabilità sia particolarmente apprezzabile iniziando il trattamento con olanzapina fin dall'esordio della schizofrenia. Il presente studio vuole portare un contributo a questo importante quesito analizzando i costi del trattamento di pazienti trattati con olanzapina fin dalle prime fasi di malattia in confronto con pazienti posti in trattamento con olanzapina durante fasi più tardive. Le due modalità di impiego degli antipsicotici atipici, comparate sotto il profilo economico nel presente studio, non sono derivate da scelte di ordine clinico, ma da modificazioni delle normative sanitarie. La nota 71bis (GU 198, 1998) (16), in vigore in Italia dal Settembre 1998 al Febbraio 2001, limitava l'uso dell'olanzapina al trattamento di pazienti resistenti o intolleranti ai neurolettici tradizionali, impedendo, così, il suo impiego in pazienti all'esordio. In assenza della nota, invece, il trattamento con olanzapina può essere intrapreso fin dalle prime fasi della schizofrenia

MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato i costi del trattamento farmacologico e non farmacologico in un campione di pazienti del CSM Borgo-Reno di Bologna. venticinque pazienti schizofrenici erano seguiti da uno degli autori (MDA) e in trattamento con olanzapina nel dicembre 1999. I pazienti sono stati retrospettivamente suddivisi in due gruppi in base alla data di inizio del trattamento con olanzapina. Tredici pazienti avevano iniziato il trattamento nel 1998, prima dell'in-

troduzione dell'olanzapina sul mercato italiano, grazie ad un programma di uso compassionevole (gruppo a switch precoce) e hanno proseguito la terapia per tutto il 1999. I rimanenti 12 pazienti hanno iniziato il trattamento con olanzapina nel corso del 1999, periodo di applicazione della nota limitativa 71 bis (GU 198, 1998) (gruppo a switch tardivo). A causa della nota limitativa, i pazienti di quest'ultimo gruppo sono passati al trattamento con olanzapina in fasi più avanzate della schizofrenia, quando avevano palesato intolleranza o non risposta ai neurolettici tipici. Il primo gruppo di pazienti (switch precoce) ha invece iniziato la terapia con olanzapina nelle prime fasi della patologia, indipendentemente dal manifestarsi di fenomeni di intolleranza o resistenza ai neurolettici tradizionali.

I consumi di risorse sanitarie sono stati valutati retrospettivamente, in base ai dati estratti dalle cartelle cliniche, durante il periodo da Gennaio 1999 a Dicembre 1999. Il costo del trattamento farmacologico è stato calcolato in base ai prezzi indicati dall'Informatore Farmaceutico (OEMF, 2000) (17). I costi per gli interventi sanitari, ambulatoriali ed ospedalieri, sono stati derivati dai Nomenclatori Tariffari della regione Emilia Romagna (18, 19). Poiché i Nomenclatori non indicano i costi delle attività riabilitative, ne abbiamo valutata l'entità basandoci sulla durata delle attività e sul numero di operatori coinvolti in ogni singola sessione, raggiungendo una stima di circa 30.000 LIT per ogni contatto. Sebbene l'obiettivo principale di questa valutazione fosse di confrontare in maniera descrittiva il costo totale dei pazienti che avevano assunto olanzapina nelle fasi iniziali di terapia con quello dei pazienti che avevano ri-

	Switch precoce (N=13)	Switch tardivo (N=12)
Anni, media (ds)	35,6 (8,0)	51,2 (16,5)
Maschi, n.	8	6
Diagnosi		
Schizofrenia	11	5
Disturbo schizoaffettivo	0	7
Disturbi psicotici	2	0
Anni dal primo contatto (DS)	6,12 (6,04)	8,98 (8,93)
Ricoveri, anno precedente	0,38	1,41
Pazienti primo episodio *, n.	4	0

*Sono stati classificati come pazienti al primo episodio quei pazienti a meno di 5 anni dal primo episodio psicotico e con età di insorgenza della patologia inferiore ai 45 anni

Tabella 1
Caratteristiche
dei pazienti

cevuto il farmaco più tardivamente, per completezza sono state effettuate anche delle analisi statistiche univariate. Le variabili continue (costi farmacologici) sono state analizzate col T-test. Le variabili non continue (costi non farmacologici) sono state analizzate con Chi-square test, con il Wilcoxon 2 sample test e con il Kruskal-Wallis test. Sono stati ammessi solo i valori che concordavano per tutti i test.

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche e demografiche sono riportate in tabella 1. I pazienti del gruppo a switch precoce erano generalmente più giovani, con una storia di malattia più breve e con meno ricoveri nell'anno precedente rispetto ai pazienti del gruppo a switch tardivo.

I costi per paziente, riferiti ai due gruppi, sono riportati in tabella 2. Sebbene il costo medio dei farmaci associati (antidepressivi, benzodiazepine, anticolinergici e stabilizzatori dell'umore) fosse più elevato per i pazienti a switch tardivo, il costo totale della terapia farmacologica era maggiore per il gruppo a

switch precoce. Questo è dovuto al fatto che i pazienti del gruppo a switch precoce hanno assunto olanzapina, farmaco costoso, per tutto il periodo di osservazione mentre quelli del gruppo a switch tardivo hanno assunto olanzapina solo per una parte del periodo di osservazione. Nonostante il più elevato costo della terapia farmacologica nel gruppo a switch precoce, i costi totali non sono risultati significativamente diversi tra i due gruppi ($p=0,44$); si è anzi potuto evidenziare un trend verso un minor costo totale nel gruppo di pazienti a switch precoce (tabella 2). Per quanto riguarda gli interventi non farmacologici, i costi sostenuti per le attività di riabilitazione erano significativamente più importanti per il gruppo di pazienti a switch precoce, ($p=0,06$), mentre i costi per le ospedalizzazioni e per le visite specialistiche sono risultati significativamente inferiori rispetto a quelli dei pazienti a switch tardivo.

DISCUSSIONE

Il presente studio esamina i costi del trattamento di pazienti posti in trattamento con olanzapina fin dall'esordio della schizofrenia in

	Switch precoce		Switch tardivo		p-value Visite	p-value Costi
	Visite/Paziente (SD)	Costo/Paziente (LIT)	Visite/Paziente (SD)	Costo/Paziente (LIT)		
Farmaco Olanzapina	-	3.2 10.000	-	1.301.500	-	0,00
Farmaco Altri antipsicotici	-	10 3.297	-	63.990	-	0,00
Farmaci Altri agenti*	-	37 0.619	-	1.067.260	-	0,04
Ricoveri	0,14 (0,51)	66 1.207	0,77 (1,30)	3.581.538	0,06	0,06
Riabilitazione	68,90 (98,90)	2.0 66.272	3,8 (8,3)	15.384	0,01	0,01
Assistenza Sociale	0,78 (2,29)	54. 284	0,38 (1,07)	26.730	0,29	0,29
Terapia Familiare	3,50 (6,11)	11 1.337	6,54 (9,32)	209.230	0,11	0,10
Psicoterapia	1,07 (2,52)	35. 965	0,38 (0,73)	12.987	0,31	0,31
Interventi infermieristici	41,40 (20,87)	39 9.180	58,23 (61,14)	561.510	0,13	0,09
Visite specialistiche	37,63 (19,16)	2.379.668	47,15 (45,78)	2.981.694	0,17	0,11
Consulenze professionali	5,11 (7,07)	295.242	9,62 (14,51)	555.288	0,16	0,16
Costi totali		9.687.071		10.4 77.111		0,44

* Antidepressivi, benzodiazepine, anticolinergici e stabilizzatori dell'umore.

Tabella 2
Costi medi degli interventi farmacologici e non-farmacologici

comparazione con pazienti passati dai neurolettici tradizionali ad olanzapina in fasi più avanzate della malattia. Le restrizioni all'impiego dei neurolettici atipici per i soli pazienti intolleranti o che non rispondono ai neurolettici tradizionali erano stabilite dalla nota 71-bis, in vigore dal settembre 1998 al febbraio 2001. Per valutare se ed in quale misura tale modalità di impiego della olanzapina comportasse risparmi economici, abbiamo confrontato i costi di un gruppo di pazienti a switch tardivo, posti in terapia con olanzapina quando la nota 71-bis era in vigore, rispetto a pazienti a switch precoce, posti in trattamento con olanzapina prima della entrata in vigore della nota 71-bis.

I costi di intervento sono risultati simili nei due gruppi, ma la distribuzione delle voci di spesa è molto diversa tra essi. I pazienti del gruppo a switch precoce hanno richiesto maggiore investimento per la terapia farmacologica, mentre quelli del gruppo a switch tardivo hanno comportato costi più elevati per gli interventi non farmacologici, risultando, così, i costi globali comparabili tra i due gruppi.

I costi della terapia farmacologica erano più elevati nel gruppo di pazienti a switch precoce a causa del maggior costo di acquisizione dell'olanzapina. Questi pazienti avevano iniziato il trattamento con olanzapina prima del 1999 ed hanno assunto il farmaco per tutto il periodo di osservazione (gennaio – dicembre 1999); i pazienti del gruppo a switch tardivo sono stati invece posti in trattamento con olanzapina nel corso del 1999, ed hanno seguito la terapia con il nuovo antipsicotico per un periodo più breve. Sebbene il costo dei neurolettici tradizionali sia molto minore rispetto al costo della olanzapina, occorre notare che il trattamento con neurolettici tradizionali implicava associazioni con benzodiazepine, anticolinergici e stabilizzatori dell'umore, il cui uso si è drasticamente ridotto dopo il passaggio a olanzapina. Questi farmaci, che spesso sono associati ai neurolettici tradizionali per controllare gli effetti collaterali o per aumentarne la efficacia (20, 21, 22) hanno costi non trascurabili che, sommati al costo del neurolettico, compartano un aumento della spesa. Il costo farmacologico globale rimane sempre al di sotto del costo dei nuovi antipsicotici, ma riteniamo che sia opportuno non ignorare, nelle valutazioni farmacoeconomiche, questa fonte aggiuntiva di spesa.

Relativamente ai costi degli interventi non farmacologici, per i pazienti del gruppo a switch precoce si sono registrati costi maggiori per le attività riabilitative rispetto ai pazienti del gruppo a switch tardivo. Il maggiore impegno riabilitativo appare riconducibile al tempestivo controllo della sintomatologia psicotica, che ha dato spazio ad attività riabilitative tese alla

gestione della vulnerabilità psico-biologica (23). Essi hanno partecipato sia a sessioni di terapia di gruppo, per migliorare le loro abilità sociali e di relazione, sia a sessioni individuali in supporto alle loro attività sociali e lavorative. I pazienti del gruppo a switch tardivo hanno invece seguito meno sessioni di riabilitazione; la maggioranza di questi pazienti aveva limitazioni funzionali stabili e la loro partecipazione alle attività di riabilitazione era tesa prevalentemente alla prevenzione di un ulteriore decadimento.

Per converso, il costo dei ricoveri era inferiore nei pazienti del gruppo a switch precoce rispetto a quello dei pazienti del gruppo a switch tardivo. Questo dato è coerente i risultati di altri studi che hanno confrontato i costi della terapia con olanzapina e aloperidolo e che hanno dimostrato come i minori costi di ricovero dei pazienti in terapia con olanzapina ne possono compensare i maggiori costi di acquisizione (11, 12, 14). Questa marcata differenza nei costi dell'ospedalizzazione è responsabile dei minori costi del trattamento non farmacologico e di un trend verso costi totali di trattamento inferiori per i pazienti del gruppo a switch precoce rispetto a quelli del gruppo a switch tardivo.

I risultati del presente studio devono essere interpretati con prudenza a causa di limitazioni metodologiche. Il presente studio è infatti basato su una valutazione retrospettiva di due gruppi di pazienti che differivano non solo per il trattamento, ma anche per il loro profilo clinico. I pazienti del gruppo a switch precoce erano infatti più giovani, meno cronici, e probabilmente con malattia meno severa in confronto al gruppo a switch tardivo. Le differenze nella distribuzione dei costi tra i due gruppi potrebbero essere dunque dovute a differenze delle due popolazioni esaminate piuttosto che a differenze nel trattamento ricevuto. Inoltre il passaggio ad olanzapina del gruppo a switch precoce si era verificato prima dell'inizio del periodo di osservazione (nel 1988) mentre per i pazienti del gruppo a switch tardivo si era verificato durante il periodo di valutazione. I costi derivati dal fallimento del primo trattamento sono quindi inclusi nella valutazione per i pazienti del gruppo a switch tardivo, ma non per quelli del gruppo a switch precoce.

Le ridotte dimensioni del campione e le limitazioni metodologiche non consentono di trarre conclusioni definitive riguardo le conseguenze economiche dell'impiego precoce di olanzapina. I nostri risultati testimoniano tuttavia che, nel contesto dei CSM italiani, i pazienti trattati con olanzapina nella fase precoce della schizofrenia non comportano un costo globale superiore rispetto ai pazienti che ricevono olanzapina dopo il fallimento del trattamento con antipsicotici tradizionali. Inoltre, il maggio-

re impiego di interventi riabilitativi tra i pazienti a switch precoce è compatibile con l'ipotesi che un intervento precoce con olanzapina può condurre a un miglioramento dei livelli del funzionamento e ad un decorso più favorevole. Studi

futuri dovrebbero valutare prospetticamente il costo e i risultati associati, rispettivamente, all'uso dell'olanzapina o di antipsicotici tradizionali come farmaci di prima scelta.

BIBLIOGRAFIA

1. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, Street JS, Krueger JA Tamura RN et al. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: Results of an international collaborative trial*. Am J Psychiatry 1997;154:457-465.
2. 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;14:111-123.
3. Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, Addington D, David SR et al. *Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol*. Arch Gen Psychiatry 2000;57: 249-258.
4. Gomez JC, Sacristan JA, Hernandez J, Breier A, Ruiz Carrasco P, Anton Saiz C et al. *The safety of olanzapine compared with other antipsychotic drugs: Results of an observational prospective study in patients with schizophrenia (EFESO Study)*. J Clin Psychiatry 2000;61:335-343.
5. Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM. *Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia*. J Clin Psychiatry 1997;58:205-11.
6. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C, Tollefson GD. *Olanzapine vs haloperidol treatment in first-episode psychosis*. Am J Psychiatry 1999;156(1):79-87.
7. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. *Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia*. Am J Psychiatry 1992;149: 1183-1188.
8. Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. *Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia*. Am J Psychiatry 1996;153:519-525.
9. Haas GL, Garratt LS, Sweeney JA. *Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness*. J Psychiatr Res 1998;32:151-159.
10. Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. *Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia*. Br J Psychiatry 2000;177:511-515.
11. Almond S, O'Donnell O. *Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK, a comparison of olanzapine and haloperidol*. Pharmacoeconomics 1998;13(5Pt2):575-588.
12. Sacristan JA, Gomez JC, Martin J, Garcia-Bernardo E, Peralta V, Alvarez E et al. *Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study*. Clin Drug Invest 1998;15(1):29-35.
13. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM jr. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other related psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial*. Qual Life Res 1999;8:417-426.
14. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA and Tollefson G. *Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia: results from a randomized clinical trial*. Pharmacoeconomics 1999;15(5):469.

Costi del trattamento con oloprazina nelle fasi iniziali della schizofrenia

15. Edgell ET, Andersen SW, Johnstone BM, Dulisse B, Revicki D, Breier A. *Olanzapine versus risperidone: A prospective comparison of clinical and economic outcomes in schizophrenia*. *Pharmacoeconomics* 2000;18:567-579.
16. Ministero della Sanità, Decreto UAC/C/N:33-31/07/1998; Gazzetta Ufficiale n°198: 26/08/1998 (Suppl. Ord. N°144).
17. L'Informatore Farmaceutico, 60a Ed., OEMF 2000.
18. Aggiornamento del nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Bollettino Ufficiale della Regione Emilia Romagna, n. 37, anno 31.
19. Assistenza ospedaliera. Argomenti di particolare rilievo per la programmazione sanitaria regionale. Bollettino Ufficiale della Regione Emilia Romagna, n. 79, anno 31.
20. Berardi D and Ferrari G. *L'impiego degli psicofarmaci nei servizi psichiatrici di Bologna*. *Rivista Sperimentale di Freniatria* 1987;CXI:369-389.
21. Muscettola G., Casiello M., Bolline P., Sebastiani G., Pampallona S. and Tognoni G. *Pattern of therapeutic intervention and role of psychiatric settings: A survey in two regions of Italy*. *Acta Psychiatr Scand* 1987;75:55-61.
22. Nichol MB, Stimmel GL, Lange SC. *Factors Predicting the Use of Multiple Psychotropic Medications*. *J Clin Psychiatry* 1995;56:60-65.
23. Liberman RP, Spaulding WD, Corrigan PW. *Cognitive-behavioural therapies in psychiatric rehabilitation*. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford: Blackwell Science;1995. p. 605-625.