

Analisi di costo-utilità probabilistica di lurasidone rispetto allo standard di cura in pazienti con schizofrenia in Italia.

Probabilistic cost-utility analysis of lurasidone compared to the standard of care in patients with schizophrenia in Italy.

Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Daniele Rossi¹, Chiara Bini¹, Maria A Rotundo¹, Giancarlo Cerveri³, Diadema Elisa⁴, Andrea Marcellusi^{1,2}

Abstract

Background: Schizophrenia is a psychotic disorder, considered among the most serious and debilitating mental disorders. Lurasidone belongs to a group of medicines called antipsychotics and is indicated for the treatment of schizophrenia in adults from 18 years of age.

Objective: The aim of this study was to evaluate costs and outcomes generated using lurasidone compared to the second-generation antipsychotics currently used in Italy for the treatment of adult patients with schizophrenia.

Methods: A decision tree with a 1-year follow-up was developed from the National Service Perspective (NHS). Hospitalization risk for each treatment and the utility estimates associated with each health state have been obtained from the literature. Hospitalization costs were estimated through the national tariffs associated with DRGs, while the costs of drugs were obtained from regional bargaining tenders for the Standard of Care (SoC) and using the market price (net

of non-transparent discounts) for lurasidone. A deterministic and a probabilistic sensitivity analysis were conducted to evaluate parameter uncertainty.

Results: The model estimated a total annual cost of € 68,413.7 per 100 patients treated with lurasidone (approximately 70% related to the hospitalization cost) and a total annual cost of € 50,966.9 per 100 patients treated with SoC. The total QALYs obtained were lower for patients treated with SoC compared to lurasidone (74.5 vs 75.3 respectively). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated at € 22,552.7 per QALY. The Monte Carlo simulations showed that with a maximum threshold for the willingness to pay of € 40,000 per QALY, the probability of cost-effectiveness of lurasidone was approximately 71%.

Conclusions: The deterministic results showed that lurasidone could be a cost-effective treatment option compared to SoC considering a minimum threshold for the willingness to pay of € 25,000 per QALY gained. Taking into account the intrinsic variability of the parameters included in the model, the probability of cost-effectiveness of lurasidone was higher than 55% and 70% considering a threshold for the willingness to pay of € 25,000 and € 40,000 per QALY gained respectively.

Introduzione

La schizofrenia è un disturbo psicotico, considerato tra i disturbi mentali più gravi e debilitanti. L'attuale nosografia internazionale individua una serie di elementi caratteristici della malattia (deliri, allucinazioni, eloquio e/o comportamento disorganizzato, sintomi negativi), che determinano una gamma di disfunzioni cognitive, emotive e comportamentali e che si associano alla compromissione di diverse aree del funzionamento [1]. Nonostante la disponibilità di criteri che consentono un'identificazione diagnostica affidabile e di numerosi marcatori biologici putativi associati al

¹ Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome "Tor Vergata", Via Columbia 2, 00133, Rome, RM, Italy.

² Institute for Leadership and Management in Health, Kingston University London, Kingston Hill, Kingston upon Thames KT2 7LB, London, UK.

³ Mental Health Department, ASST Lodi, Lodi, Italy.

⁴ Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Psychiatry, University of Pisa, Italy.

Corresponding author:

Prof. Francesco Saverio Mennini

Institute: Economic Evaluation and HTA (EEHTA) - Faculty of Economics

University: University of Rome "Tor Vergata", Rome, Italy.

Address: Via Columbia 2

Postal code: 00133 Rome - Italy

E-mail: f.mennini@uniroma2.it

disturbo (fra cui, anomalie neurochimiche), la schizofrenia rimane essenzialmente un'eterogenea sindrome clinica dall'eziologia non definita, ma caratterizzata da coesione interna e caratteristica evoluzione nel tempo [2].

È probabile che allo sviluppo del disturbo concorrano sia una certa vulnerabilità genetica sia multipli fattori di rischio ambientali (quali ad esempio, complicazioni al momento del parto, grave malnutrizione materna, storia familiare, traumi infantili, infezioni virali, isolamento sociale, uso di cannabis), in una continua e reciproca interazione [3, 4].

La schizofrenia è dunque un disturbo complesso e, poiché compromette tutti gli aspetti della vita del soggetto determinando un disadattamento tale da rendere difficoltose le normali attività, risulta altamente invalidante, sia per i pazienti che per le famiglie [5].

Le manifestazioni cliniche compaiono tipicamente tra la tarda adolescenza e la metà della quarta decade di vita [1]; quando si presentano prima dei 18 anni, si parla più specificamente di schizofrenia ad esordio precoce (Early Onset Schizophrenia o EOS). Standard clinici suggeriscono che trattamenti farmacologici con antipsicotici, eventualmente associati ad interventi psicoeducazionali e psicoterapici, siano efficaci a tutte le età; nel contempo, alcuni studi hanno evidenziato come i giovani con esordio precoce della malattia risultino particolarmente vulnerabili agli effetti collaterali metabolici dei preparati farmacologici disponibili [6].

Studi epidemiologici riconosciuti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno mostrato un'incidenza sostanzialmente uniforme tra i vari Paesi [7]; dati recenti stimano un tasso di prevalenza della malattia in Europa dello 0,6%-0,8%, con una leggera predominanza nel sesso maschile [8]. Il tasso di mortalità dei soggetti affetti da un disturbo di tipo schizofrenico risulta essere circa il doppio di quello della popolazione generale, principalmente a causa dei suicidi e delle malattie cardiovascolari [8]. Inoltre, la schizofrenia impatta per una quota di circa l'1,1% sull'attesa di vita corretta per la disabilità (DALYs) [8] e, fra i vari disturbi mentali, risulta fra quelli a maggior costo totale [9], tenendo conto che oltre la metà dei pazienti presenta significative comorbidità, sia psichiatriche che fisiche. Va pertanto considerata una patologia ad elevato carico sia per il paziente sia per la salute pubblica ed una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo [2].

Poste tali considerazioni introduttive, lo sviluppo di trattamenti farmacologici più efficaci e più sicuri appare quanto mai necessario.

Lurasidone appartiene ad un gruppo di medicinali detti antipsicotici atipici, altrimenti definiti di seconda generazione, approvato per il trattamento della schizofrenia negli adulti a partire dai 18 anni di età [10]. Il meccanismo d'azione è legato all'affinità della molecola per diversi tipi di recettori cerebrali, coinvolti in più circuiti neurotrasmettitoriali. Lurasidone agisce principalmente bloccando i recettori per i neurotrasmettitori dopamina, 5-idrossitriptamina (detta anche serotonina) e noradrenalina. Poiché dopamina, 5-idrossitrip-

tamina e noradrenalina concorrono al manifestarsi della schizofrenia, inibendo questi recettori, lurasidone contribuisce alla normalizzazione dell'attività cerebrale e riduce i sintomi [10], mantenendo inoltre un buon profilo di tollerabilità, in virtù in particolare dei suoi limitati effetti collaterali su metabolismo e attività cardiaca.

Obiettivo di questo studio è stato valutare costi ed effetti generati dall'utilizzo di lurasidone rispetto ad altri antipsicotici di prima e seconda generazione attualmente utilizzati in Italia per il trattamento di pazienti adulti con schizofrenia.

Metodi

Al fine di confrontare i costi e gli outcome di salute associati alle alternative di trattamento considerate nell'analisi, è stato sviluppato un albero decisionale probabilistico in grado di simulare il percorso terapeutico di due coorti omogenee di 100 pazienti trattate con lurasidone o con gli antipsicotici di prima o seconda generazione già presenti sul mercato (Standard of Care – SoC). I trattamenti considerati come opzione terapeutica alternativa a lurasidone sono risultati i seguenti: Aripiprazolo, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidone, Aloperidolo, Paliperidone, Cariprazina, e infine l'opzione "Altri" composta da Clorpromazina, Amisulpride e Ziprasidone.

L'orizzonte temporale considerato per l'analisi è risultato pari ad un anno. L'albero decisionale è stato sviluppato considerando la probabilità per un paziente trattato con lurasidone o con la SoC di incorrere in una ospedalizzazione a causa della ricaduta (**Figura 1**).

Il modello di costo-efficacia è stato sviluppato considerando come misura di outcome gli anni di vita aggiustati per la qualità (Quality Adjusted Life Years - QALYs). La prospettiva utilizzata è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), pertanto sono stati considerati solamente i costi diretti sanitari.

Parametri di efficacia e utilità

L'efficacia dei trattamenti, considerata in termini di probabilità annuale di ospedalizzazione per ricaduta, è stata reperita in letteratura. In particolare, tali probabilità sono state ottenute dallo studio di O'Day et al. [11], il quale ha tentato di valutare la costo-efficacia a lungo termine di alcuni antipsicotici atipici in pazienti adulti con schizofrenia in USA. In tale studio, le probabilità di ospedalizzazione per ricaduta sono state ricavate da diversi studi clinici comparativi: per olanzapina, risperidone e quetiapina, è stato fatto riferimento al CATIE (Clinical Antipsychotic Trials for Intervent Effectiveness) [12], uno studio prospettico in doppio cieco condotto su 1.493 pazienti affetti da schizofrenia per la valutazione dell'efficacia di diversi farmaci antipsicotici. Per aripiprazolo e lurasidone tali probabilità sono state estrapolate dagli studi clinici di confronto diretto effettuati rispettivamente versus olanzapina [13] e versus quetiapina [14]. Infine, con riferimento alla clozapina, è stato considerato lo studio di McEvoy et al. [15], il quale ha confrontato il passaggio alla

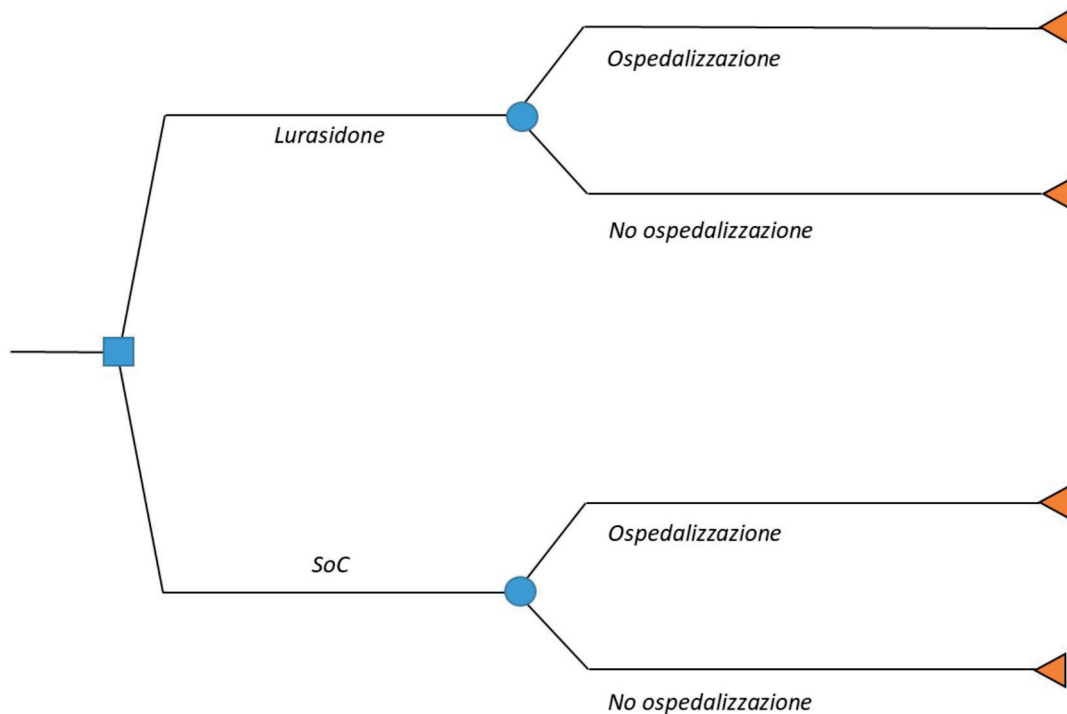


Figura 1 - Albero decisionale

clozapina, rispetto al passaggio a un altro antipsicotico atipico, in pazienti che avevano interrotto il trattamento con un antipsicotico atipico nel contesto dello studio CATIE.

La probabilità di ospedalizzazione per la SoC è stata ottenuta come media ponderata dei dati di efficacia di ciascun trattamento per le rispettive quote di mercato. In **tabella I** sono

riportate le probabilità di ospedalizzazione e le quote di mercato corrispondenti a ciascun trattamento.

Le utilità corrispondenti a ciascuno stato di salute sono state reperite dalla letteratura (**Tabella II**); in particolare, partendo dalle utilità stimate da Briggs et al. [16] e relative allo stato di schizofrenia stabile e alla ricaduta con conseguente

Tabella I. Probabilità di ospedalizzazione per ciascun trattamento considerato nell'analisi

Trattamento	Probabilità di ospedalizzazione annua	Errore standard	Fonte probabilità	Quote di mercato	Fonte quote di mercato
Lurasidone	5,7%	0,026	[12, 14]	-	Dati Iqvia 2018
Aripiprazolo	14,4%	0,012	[12, 13]	26,3%	
Clozapina	5,2%	0,010	[15]	13,9%	
Olanzapina	7,8%	0,012	[12]	13,8%	
Quetiapina	14,0%	0,016	[12]	11,7%	
Risperidone	10,5%	0,014	[12]	10,6%	
Aloperidolo	9,6%	-	Ipotesi (*)	7,9%	
Paliperidone	9,6%	-	Ipotesi (*)	7,4%	
Cariprazina	9,6%	-	Ipotesi (*)	2,6%	
Altri	9,6%	-	Ipotesi (*)	6,0%	
SoC	10,6%	-	Media ponderata		

(*) Per i trattamenti per cui non è stato possibile ottenere una stima della probabilità di ospedalizzazione dalla letteratura, la stessa è stata calcolata come valore medio delle probabilità di ospedalizzazione disponibili per gli altri trattamenti.

Tabella II. Utilità

Stato di salute	Utilità	Errore standard	Fonte
Schizofrenia stabile	0,919	0,023	[16]
Ricaduta (con ricovero)	0,604	0,042	[16]
Ricaduta (senza ricovero)	0,762	-	[16, 17]

Tabella III. Parametri di costo

Costo dei trattamenti	Dosaggio	Costo/anno (*)	Fonte costo
Lurasidone	1 cps/die (74 mg/die)	€ 573,4	[18]
Aripiprazolo	1 cps/die (15 mg/die)	€ 171,7	DPC regionale e bandi di gare regionali
Clozapina	6 cps/die (600 mg/die)	€ 1.056,3	
Olanzapina	1 cps/die (10 mg/die)	€ 15,3	
Quetiapina	1 cps/die (300 mg/die)	€ 60,6	
Risperidone	1 cps/die (4 mg/die)	€ 12,4	
Aloperidolo	1,5 cps/die (7,4mg/die)	€ 26,8	
Paliperidone	1 cps/die (6 mg/die)	€ 1.000,8	
Cariprazina	1 cps/die (3mg/die)	€ 248,7	
Altri trattamenti	Clopromazina: 500 mg/die (5cps da 100 mg/die); Amisulpride: 400 mg/die (1 cps da 400 mg); Ziprasidone: 80 mg/die (1 cps da 80 mg)	€ 318,1	
Standard of Care		€ 303,6	Media ponderata
Costo Ospedalizzazione			
Costo ospedalizzazione		€ 1.942,0	DRG 430 [19]

(*) Calcolato su prezzi di gara medi

ricovero, l'utilità associata alla ricaduta senza ricovero è stata stimata, come precedentemente effettuato nello studio di Ravasio et al. [17], come valore medio tra l'utilità relativa allo stato di schizofrenia stabile e l'utilità relativa alla ricaduta con ricovero.

Parametri di costo

Coerentemente con la prospettiva dell'analisi, sono stati considerati i costi dei farmaci e il costo delle ospedalizzazioni. Il costo annuo di ciascun trattamento è stato stimato a partire dal dosaggio indicato da scheda tecnica (**Tabella III**); i prezzi dei trattamenti appartenenti alla SoC sono stati ottenuti mediante la consultazione delle DPC e dei bandi di gara di diverse regioni, mentre per lurasidone è stato considerato il prezzo pubblicato in Gazzetta [18] (Tabella 3). Il costo del trattamento per la SoC è stato ottenuto come media ponderata dei costi annui relativi a ciascun trattamento per le rispettive quote di mercato presenti in **tabella I**.

Il costo di ospedalizzazione è stato stimato attraverso la tariffa nazionale associata al DRG 430 ("Psicosi") [19] (**Tabella IV**).

Analisi di sensibilità

Al fine di tener conto della variabilità intrinseca dei parametri considerati nel modello, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica ed un'analisi di sensibilità probabilistica. La prima analisi permette di valutare l'impatto di ciascun parametro sui risultati dell'analisi in quanto consiste nel far

variare un parametro alla volta secondo un valore minimo ed un valore massimo. In particolare, in questo studio sono state fatte variare le probabilità di ospedalizzazione e le utilità secondo i propri intervalli di confidenza ed i prezzi dei farmaci considerando i prezzi SSN (del generico nel caso in cui il brevetto fosse scaduto).

Mediante l'analisi di sensibilità probabilistica ciascun parametro è stato fatto variare secondo una determinata distribuzione di probabilità (Gamma per i parametri di costo, Beta per le probabilità di ospedalizzazione, le utilità e le quote di mercato) assumendo una variabilità del 10% laddove dalla letteratura non fosse presente una misura della variabilità. Sono state condotte 1.000 simulazioni Montecarlo al fine di generare la curva di accettabilità di costo-efficacia (Cost Effectiveness Acceptability Curve - CEAC). I valori soglia relativi alla disponibilità a pagare comunemente accettati in Italia variano da € 25.000 a € 40.000 per QALY guadagnato [20].

Risultati

Dall'analisi è emerso come al trattamento con lurasidone risultino associati sia un incremento dei costi, sia un incremento di efficacia rispetto alla SoC (**Tabella IV**); il trattamento con lurasidone è risultato caratterizzato da un incremento dei costi a carico del SSN pari a € 17.446,8 e da un incremento di efficacia pari a 0,77 QALYs ogni 100 pazienti trattati. Il valore dell'ICER è risultato pari a € 22.552,7 per QALY guadagnato (**Tabella IV**).

Tabella IV. Risultati di costo-efficacia per 100 pazienti trattati

	Costi totali	QALYs totali	Costo incrementale	QALYs incrementali	ICER x QALY
SoC	€ 50.966,9	74,5	-	-	-
Lurasidone	€ 68.413,7	75,3	€ 17.446,8	0,77	€ 22.552,7

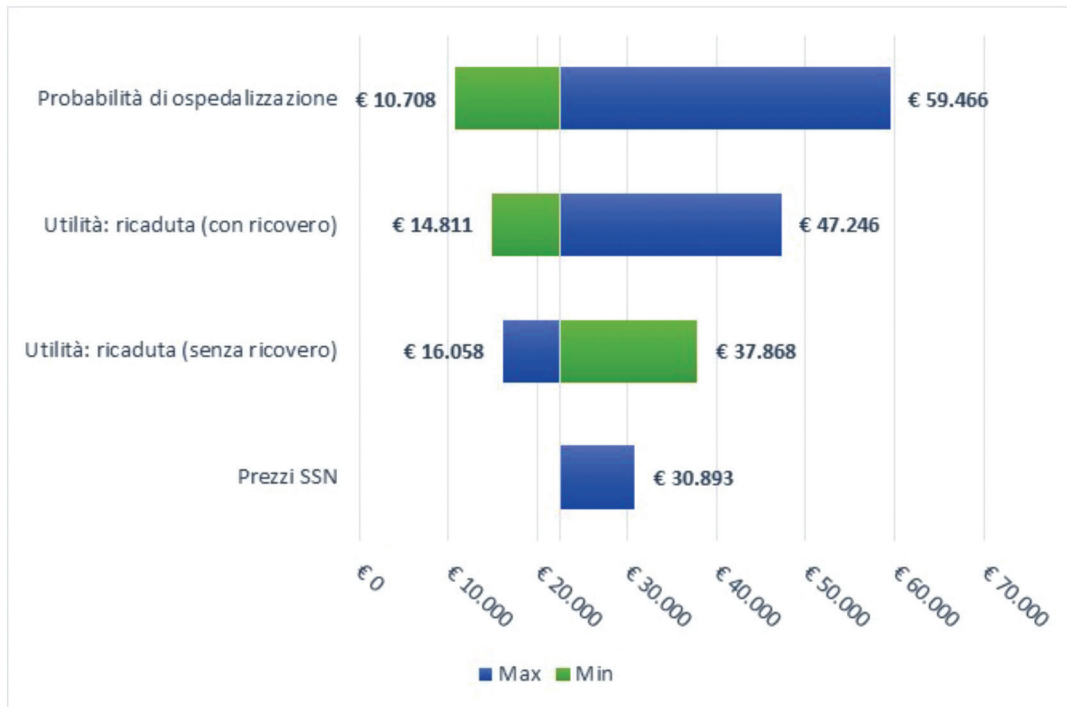


Figura 2 - Grafico tornado

La **figura 2** mostra i risultati dell'analisi di sensibilità deterministica. Il parametro che maggiormente è risultato impattare sui risultati è quello relativo alle probabilità di ospedalizzazione; assumendo per ciascuna probabilità di ospedalizzazione i valori di minimo e massimo degli IC al 95%, l'ICER per

QALY risulterebbe rispettivamente pari a € 10.708 e pari a € 59.466.

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono rappresentati mediante il piano di costo-efficacia (**Figura 3**) e mediante la curva di accettabilità di costo-efficacia (**Figura 4**).



Figura 3 - Piano di costo-efficacia

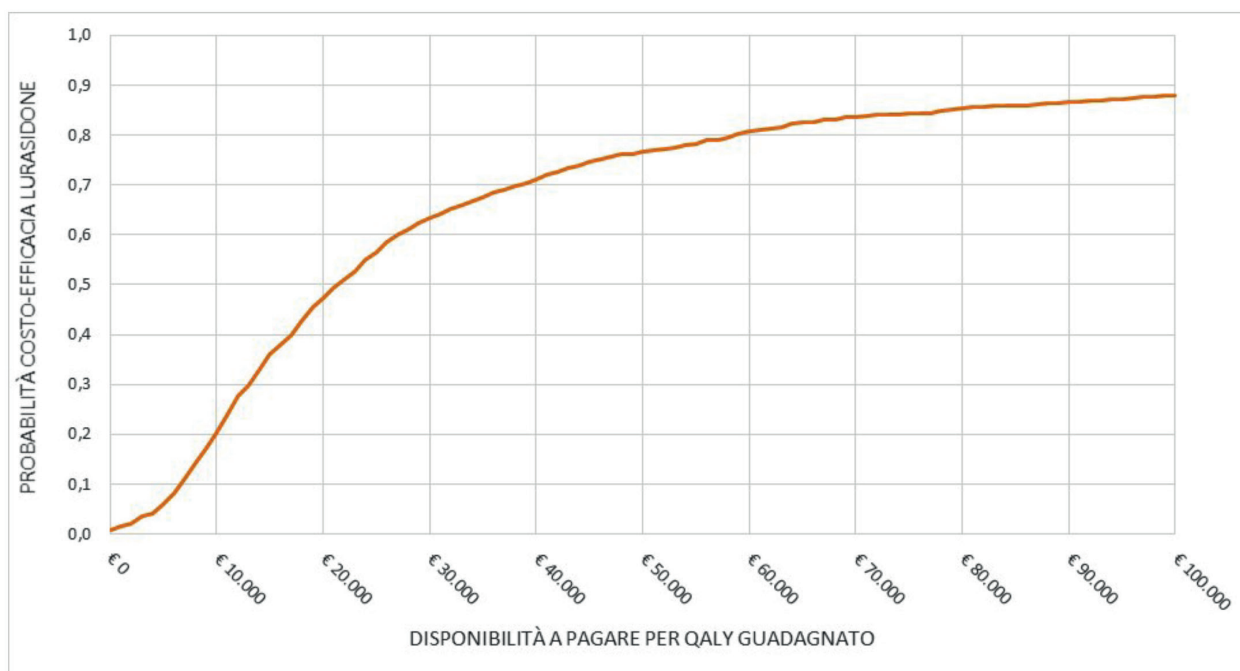


Figura 4 - Curva di accettabilità di costo efficacia

Il piano di costo-efficacia mostra tutte le simulazioni effettuate riportando in ascissa le differenze in termini di QALYs ed in ordinata le differenze in termini di costo del trattamento con lurasidone rispetto alla SoC. In questo caso le simulazioni risultano redistribuite lungo quasi tutto l'asse delle ascisse, ad indicare la presenza di una certa variabilità in relazione all'incremento dei QALYs, quindi dei parametri che ne definiscono la stima (probabilità di ospedalizzazione ed utilità). La CEAC mostra come con una disponibilità a pagare per QALY guadagnato minima pari a € 25.000, la probabilità di costo-efficacia di lurasidone sia pari a circa il 57%, mentre considerando una disponibilità a pagare massima pari a € 40.000, tale probabilità risulta pari a circa il 71%.

Discussione

Il presente studio ha tentato di valutare il lurasidone in termini di costi ed efficacia rispetto agli antipsicotici di prima e seconda generazione attualmente utilizzati in Italia per il trattamento di pazienti adulti con schizofrenia, secondo la prospettiva del SSN. L'analisi deterministica ha mostrato come il lurasidone possa rappresentare una strategia costo-efficace rispetto allo standard di cura per il trattamento di questa tipologia di pazienti. L'analisi di sensibilità probabilistica ha fatto emergere come, con una soglia di disponibilità a pagare minima pari a € 25.000, la probabilità di costo-efficacia di lurasidone rispetto allo standard di cura sia pari al 57%, mostrando dunque una certa variabilità dei risultati in termini di QALYs, quindi dei parametri impiegati per la loro stima (probabilità di ospedalizzazione ed utilità).

Dalla letteratura internazionale emergono altri studi che hanno tentato di valutare la costo-efficacia di lurasidone in

pazienti adulti con schizofrenia, i cui risultati sembrerebbero in linea con quelli ottenuti nella presente analisi; tale convergenza risulta principalmente influenzata dalla capacità di lurasidone di prevenire i ricoveri per ricaduta. Dallo studio di O'Day et al. [11], il quale ha stimato il rapporto costo-efficacia a lungo termine (orizzonte temporale di 5 anni) degli antipsicotici atipici tra gli adulti con schizofrenia negli Stati Uniti, il lurasidone è risultato dominante (meno costoso e più efficace) rispetto ad olanzapina, quetiapina e aripiprazolo in termini di ricoveri correlati alla ricaduta, mentre è risultato più costoso e più efficace rispetto a risperidone generico, con un ICER di \$ 25.884 per ricovero evitato. Il lurasidone è risultato dominante rispetto ad aripiprazolo nello studio di costo-utilità di Rajagopalan et al. [21] condotto per Scozia e Galles, considerando un orizzonte temporale pari a 10 anni. Un ulteriore studio di Rajagopalan et al. [22] condotto al fine di valutare l'impatto economico delle ricadute e delle ospedalizzazioni ad esse conseguenti tra gli adulti con schizofrenia trattati con lurasidone o con quetiapina ha stimato i costi dei ricoveri utilizzando i tassi di ricaduta ed ha riscontrato una probabilità del 99,7% di avere costi diretti (legati all'assistenza sanitaria mentale) inferiori con lurasidone rispetto a quetiapina, con un potenziale risparmio di \$ 2702 per paziente. Un recente studio retrospettivo, condotto in USA su dati real-world [23] al fine di confrontare i tassi di ricovero ospedaliero tra i pazienti adulti affetti da schizofrenia che avevano effettuato uno switch a lurasidone vs. quetiapina in monoterapia, ha evidenziato come i pazienti passati al trattamento con lurasidone risultavano caratterizzati da un numero significativamente inferiore sia di ricoveri per tutte le cause (odds ratio quetiapina vs lurasidone = 1,64, $p = 0,03$), sia di

ricoveri relativi alla salute mentale (odds ratio quetiapina vs lurasidone = 1,74, $p = 0,02$).

A nostra conoscenza, questo studio rappresenta il primo tentativo in Italia, di valutare la costo-efficacia di lurasidone rispetto ai trattamenti antipsicotici attualmente utilizzati per il trattamento di pazienti adulti con schizofrenia. Il modello risulta caratterizzato da una serie di limiti, principalmente legati alla struttura dell'albero decisionale che tenta di riprodurre il percorso terapeutico di un paziente adulto con schizofrenia trattato con un antipsicotico di seconda generazione in modo molto semplificato rispetto a quanto accade nella comune pratica clinica; di conseguenza, molti outcome di salute ed economici non sono stati considerati all'interno del modello economico. Inoltre, data la mancanza di dati in letteratura, sono state utilizzate delle proxy per poter stimare i parametri di efficacia di alcuni antipsicotici. Riteniamo comunque che tale studio possa rappresentare un buon punto di partenza per lo sviluppo di valutazioni economiche più ampie, tali da poter considerare la complessità legata al percorso terapeutico dei pazienti con schizofrenia trattati con antipsicotici di seconda generazione in Italia.

Conclusioni

Tenendo conto della variabilità intrinseca dei parametri inclusi nel modello e delle soglie di disponibilità a pagare considerate nello studio, lurasidone è risultato essere una strategia costo-efficace con una probabilità compresa tra il 57% ed il 71%, dimostrandosi dunque, anche alla luce della riduzione delle ospedalizzazioni ad essa associate, una valida alternativa rispetto agli antipsicotici di prima o seconda generazione attualmente impiegati per il trattamento dei pazienti adulti con schizofrenia in Italia.

Bibliografia

- American Psychiatric Association (APA), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. A.P.A. 5th ed. Arlington. 2000.
- Jablensky A, *The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects*. Dialogues Clin Neurosci., 2010. **12(3):271-87**.
- Messias EL et al., *Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths*. Psychiatr. Clin. North Am.. **2007 Sep;30(3):323-38**.
- Davis J et al., *A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis*. Neurosci Biobehav Rev., 2016 **Jun;65:185-94**.
- Lavretsky H., *History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder*. Mueser KT, Jeste DV, editors. Clinical Handbook of Schizophrenia. New York, New York: Guilford Press. **2008. pp. 3-12**.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia*. 2001. **40(7 Suppl):4S-23S**.
- Tansella, M. and G. De Girolamo, *La diffusione dei disturbi mentali nella comunità*. 2005, Progetto Nazionale Salute Mentale, Laboratorio di Epidemiologia, Istituto Superiore di Sanità: Roma: Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria, Università di Verona.
- C. Altamura, A.F., S. Galderisi, P. Rocca, A. Rossi, *Schizophrenia today: epidemiology, diagnosis, course and models of care*. Journal of Psychopathology, 2014.
- Gustavsson, A., et al., *Cost of disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. **21(10): p. 718-79**.
- European Medicines Agency (EMA). *Riassunto destinato al pubblico*. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/latuda-epar-summary-public_it.pdf.
- O'Day, K., et al., *Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US*. Clinicoecon Outcomes Res, 2013. **5: p. 459-70**.
- Lieberman, J.A., et al., *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. N Engl J Med, 2005. **353(12): p. 1209-23**.
- Wlodzimierz K. Chrzanowski et al., *Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine*. Psychopharmacology, 2006. **Volume 189, Issue 2, pp 259-266**.
- Loebel, A., et al., *Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study*. Schizophr Res, 2013. **147(1): p. 95-102**.
- J.P., M., et al., *Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment*. The American Journal of Psychiatry, 2006. **163(4):600-10**.
- Briggs, A., et al., *Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation*. Health Qual Life Outcomes, 2008. **6: p. 105**.
- Ravasio, R., G. Nicolò, and M. Vaggi, *Analisi di costo efficacia di paliperidone palmitato rispetto a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento di mantenimento dei pazienti affetti da schizofrenia in Italia* Global & Regional Health Technology Assessment, 2015. **2(1): p. 17-32**.
- AIFA. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, DETERMINA 3 febbraio 2017*. Available from: http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=TP-UWixBXpN-cg-T2ravbA_.ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-02-24&atto.codiceRedazione=17A01290&elenco30giorni=false.
- Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, *Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero*.
- Associazione Italiana Economia Sanitaria (AIES), *Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. Poilitiche Sanitarie, 2009. **10(2): p. 91-99**.
- Rajagopalan, K., et al., *Cost-Utility Analysis of Lurasidone Versus Aripiprazole in Adults with Schizophrenia*. Pharmacoeconomics, 2016. **34(7): p. 709-21**.
- Rajagopalan, K., et al., *Annual cost of relapses and relapse-related hospitalizations in adults with schizophrenia: results from a 12-month, double-blind, comparative study of lurasidone vs quetiapine extended-release*. J Med Econ, 2013. **16(8): p. 987-96**.
- Newcomer, J.W., et al., *Hospitalization outcomes in patients with schizophrenia after switching to lurasidone or quetiapine: a US claims database analysis*. BMC Health Serv Res, 2018. **18(1): p. 243**.