
ANÁLISIS COSTO-BENEFICIO DE CUATRO MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA EN COLOMBIA

Académico Dr. Diego Rosselli M.D., Ed.M., M.Sc.¹
Rodrigo De Antonio M.D.²
Rodrigo Córdoba M.D.³

RESUMEN

Por la menor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y por una mayor adherencia de los pacientes al tratamiento, los antipsicóticos atípicos de liberación prolongada constituyen una alternativa para el tratamiento de la esquizofrenia. En este análisis de costo-beneficio se compara un antipsicótico atípico de liberación prolongada (risperidona) con dos medicamentos orales de nueva generación (olanzapina y clozapina) y uno típico de depósito (pipotiazina).

Se empleó un modelo de árbol de decisión que incorporó exclusivamente costos directos, desde la perspectiva de una EPS ("tercero pagador") y empleando las variables adherencia, recaídas con y sin hospitalización, y efectos adversos. Según el modelo, el empleo de risperidona inyectable de liberación prolongada durante un año de tratamiento, y de manera similar a la clozapina, ahorraría un millón de pesos al sistema al compararse con la olanzapina, y dos millones al compararse con la pipotiazina.

A esta ganancia en dinero con la risperidona inyectable se agregaría el beneficio directo e indirecto para el paciente y su comunidad al reducir las recaídas.

Palabras clave: risperidona, depósito, antipsicóticos,

esquizofrenia, costo-beneficio.

Summary

Due to the lower incidence of extrapyramidal side effects and greater adherence of patients to treatment, long-action atypical antipsychotics are an alternative for the treatment of schizophrenia. In this cost-benefit analysis we compare a long-action atypical antipsychotic (risperidone) with two second-generation oral antipsychotics (olanzapine and clozapine) and a "typical" prolonged action drug (pipotiazine).

We designed a decision tree that included only direct costs, from the third party payer perspective, using as main variables adherence, relapses with and without hospitalization, and side effects. According to the model, the use of long acting risperidone injection or clozapine over a one-year period, save around \$1 million pesos (US\$500) to the system when compared with olanzapine, and two million (US\$1000) when compared with pipotiazine.

This economic benefit with risperidone injection would be added to the direct and indirect benefits to the patient and his community due to relapse reduction.

Keywords: risperidone, depot, antipsychotics, schizophrenia, cost-benefit

Introducción

La esquizofrenia es responsable de una carga onerosa para la sociedad. Los elevados costos intangibles que resultan del trastorno del pensamiento, y que afectan al paciente y a su entorno, ocupan el primer lugar en la lista de costos. La enfermedad, además, se inicia en personas jóvenes y se asocia con deterioro crónico, por lo que compromete no sólo la vida emocional y productiva de los pacientes, sino de sus familias. Los costos indirectos que estas circunstancias generan, medidos principalmente en productividad perdida, son también de una magnitud enorme, difícil de calcular. (1) Este análisis se concentra en el tercer tipo de costos de la esquizofrenia, que son también los más fáciles de cuantificar: los costos directos al sistema de salud.

En la esquizofrenia, el tratamiento farmacológico tiene muchas características propias. Una de ellas, común a toda enfermedad crónica, es la falta de adherencia al tratamiento. Como factores que reducen esa adherencia se han señalado no sólo la falta de introspección que caracteriza al pensamiento psicótico (2;3), sino los efectos adversos de los medicamentos (4), tan comunes en los antipsicóticos de primera línea.

La falta de adherencia, nuevamente desde una perspectiva económica, tiene un elevado impacto. No sólo favorece el deterioro y los problemas de ajuste social (5) (que caen por fuera de la perspectiva de este trabajo) sino que aumenta el riesgo de recaídas y la necesidad de hospitalización (6), cada cual con su propio impacto financiero sobre el sistema.

Los nuevos antipsicóticos, conocidos como “atípicos”, reducen de manera significativa los efectos adversos de tipo extrapiramidal. Uno de ellos, la risperidona inyectable de liberación

prolongada (Risperdal Consta®), tiene la ventaja adicional de su efecto prolongado, al requerir una aplicación intramuscular quincenal (7;8). Este estudio, que extrapola los resultados de investigaciones internacionales a la realidad colombiana, al tiempo que introduce los costos de nuestro sistema de salud, tiene como objetivo analizar las consecuencias económicas del empleo de la risperidona inyectable de liberación prolongada en comparación con otros tres antipsicóticos para las entidades promotoras de salud (EPS) de Colombia.

Materiales y Métodos

Características del modelo

Se diseñó un modelo de análisis de decisión para comparar cuatro tratamientos hipotéticos para un paciente con diagnóstico nuevo o antiguo de esquizofrenia. La risperidona inyectable de liberación prolongada fue comparada con dos antipsicóticos atípicos de administración oral, (la olanzapina y la clozapina) y con un antipsicótico típico de depósito, la pipotiazina (9). La clozapina y la pipotiazina son las terapias actualmente incluidas en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

El horizonte temporal para el análisis fue de un año, y la perspectiva adoptada para conducir el análisis fue la del “tercero pagador”, que en el caso colombiano son las EPS.¹

¹ Medicina en la Universidad del Rosario y se hizo neurólogo del Hospital Militar.

² Epidemiólogo - Health Economics - Farmacovigilancia – Investigación Clínica.

³ MD, Psiquiatría. Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Para construir el modelo se utilizó el software TreeAge Pro Healthcare versión 2008 (10). La estructura del modelo se basó en la publicada por Glazer et al. para pacientes ambulatorios con diagnóstico de esquizofrenia (11) y se encuentra ilustrado en la Figura 1. El árbol incorpora tres aspectos clínicos fundamentales: la adherencia al tratamiento, la frecuencia de recaídas (unas con y otras sin necesidad de hospitalización), y la frecuencia de eventos adversos para cada uno de los tratamientos.

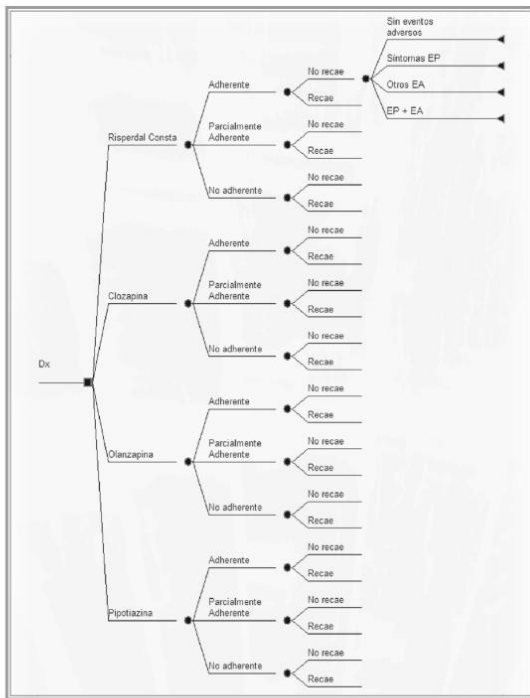


Figura 1. Árbol de decisión para la evaluación económica de risperidona inyectable de liberación prolongada en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.

Variables clínicas

Los valores de las variables se obtuvieron de la literatura internacional (ver Recuadro), que luego se discutieron con expertos locales, para su adaptación al entorno local. Las reuniones de discusión con una muestra por conveniencia de médicos psiquiatras se realizaron en Bogotá, Medellín, Cali, Barranquilla y Bucaramanga.

Las variables que se enfatizaron tanto en la búsqueda como en las discusiones de expertos

fueron las tasas de adherencia a cada tratamiento, la frecuencia y duración de las recaídas, la frecuencia y duración de eventos adversos tanto extra piramidales como no extra piramidales. El punto de partida para el modelo fue definido como la relación entre los niveles de adherencia y la posibilidad de recaer,(12) un tema que se ha discutido ampliamente en la literatura. Se incluyeron los datos de las publicaciones que mencionaron tasas de recaída, según el nivel de cumplimiento de los tratamientos. Los datos utilizados para la construcción del modelo se resumen en la Tabla 1.

Los medicamentos del modelo fueron seleccionados teniendo en cuenta que la clozapina y la pipotiazina de depósito son las terapias ofrecidas por el régimen de salud que ampara a la gran mayoría de sujetos con esquizofrenia. De igual forma, la olanzapina es un antipsicótico atípico que es una alternativa para el tratamiento debido a que genera menos efectos secundarios, principalmente extrapiramidales (13). Por último, la risperidona inyectable de liberación prolongada produce menos efectos adversos y tiene la posibilidad de ofrecer mayor adherencia por su aplicación intramuscular quincenal (14).

Los efectos adversos extrapiramidales asociados con estos medicamentos incluyen acatisia, discinesias, distonía, hipercinesias e hipertensión (4). Por otra parte, los antipsicóticos de nueva generación se asocian primordialmente con aumento de peso (13;15;16).

Utilización de recursos y parámetros económicos

La estimación de recursos utilizados por la enfermedad fue derivada de la revisión de la literatura (5;17-19) y de los expertos clínicos (Tabla 1).

Los costos incluidos en el modelo fueron obtenidos consultando a las principales instituciones de salud mental de la ciudad de Bogotá, a las cuales tienen acceso los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y que prestan servicios de

hospitalización, hospital-día, consulta de urgencias y especializada, terapias de grupo y trabajo social.

Se obtuvieron las tarifas vigentes para el año 2007 de cada institución y se tomó un valor medio, aceptado por el equipo de expertos consultados, y se definió el rango para los valores de cada servicio incluido. Como regla general, y para darle amplitud al análisis de sensibilidad, como límites bajo y alto se tomó la mitad y el doble, respectivamente, de ese costo medio (Tabla 1).

Los precios de los medicamentos se obtuvieron en las principales farmacias de la ciudad, que tienen convenios con las EPS, así como en los laboratorios que distribuyen estos medicamentos. El costo por día fue calculado de acuerdo con las guías de manejo establecidas (16;20-22) y según el concepto de los asesores de este análisis. Para la risperidona inyectable de liberación prolongada se definió la aplicación de una ampolla cada quince días con una dosis de carga de clozapina oral por 21 días. Para la olanzapina se definió la dosis de 10 mg/día, para la clozapina una dosis de mantenimiento de 300 mg día (23;24) y para la pipotiazina la aplicación mensual de una ampolla de 50 mg. Se calcularon los costos por día de cada una de estas medicaciones y se incluyó el costo por la aplicación de los fármacos inyectables, cuando fue del caso.

De igual forma se obtuvieron los costos para la atención y manejo de efectos secundarios relacionados con los respectivos medicamentos, incluyendo atención por nutricionista, consultas especializadas, costo de laboratorios para evaluación del perfil lipídico y costo por día del tratamiento con biperideno, este último utilizado para controlar los síntomas extrapiramidales. Para la clozapina se incluyó el control periódico con cuadros hemáticos, según las respectivas guías de manejo (25;26).

Los costos no incluyeron tasa de descuento teniendo en cuenta que el horizonte temporal elegido fue de un año.

Análisis de sensibilidad

Una vez revisado del modelo con los valores “medios”, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía para cada una de las 56 variables incorporadas en el modelo. De esta forma se pudo determinar cuáles de las variables son críticas, es decir cuáles tienen un rango de valores que, al modificar la variable, afectan los resultados globales del modelo. Este análisis se realizó tanto para los costos como para cada una de las variables clínicas, como son las tasas de adherencia al tratamiento, y de recaída por la enfermedad.

Resultados

El modelo de árbol de decisiones, que se inicia con la decisión de uno de los cuatro medicamentos del estudio, termina mostrando 96 nodos terminales, dependientes de si el paciente es adherente, parcialmente adherente o no adherente al tratamiento; de si el paciente recae o no; y de si presenta o no eventos adversos (extrapiramidales, no extrapiramidales o una combinación de ambos).

La decisión que sale más favorecida en este análisis (es decir, la que se asocia con los costos más bajos) es la de la risperidona inyectable de liberación prolongada, que corresponde con un costo anual ponderado de Col \$11,480,000, muy similar a los costos de la clozapina (\$11,596,000). En comparación, el costo anual del tratamiento con olanzapina es de dos millones de pesos más (\$13,520,000) y el del tratamiento con pipotiazina es tres millones de pesos más (\$14,535,000).

De las tres variables clínicas principales (adherencia, recaídas y presencia de eventos adversos), una tiene relativamente poco impacto sobre los costos totales; se trata de la presencia de eventos adversos, ya sean éstos extrapiramidales o no extrapiramidales.

El desarrollo de eventos adversos implica, en costos directos para el sistema, una diferencia aproximada de \$400,000 año.

La adherencia al tratamiento, en cambio, tiene una influencia más importante sobre los resultados (Tabla 2). Para cualquiera de los cuatro

medicamentos, la mayor adherencia se asocia con una reducción de costos, en una suma que varía entre unos tres y unos cinco millones de pesos por paciente.

Tabla 2. Costos ponderados del tratamiento anual según la adherencia del paciente (costos en miles de pesos)

	Adherente	Parcialmente adherente	No adherente
risperidona inyectable de liberación prolongada	\$9 945	\$13 587	\$14 656
Clozapina	\$6 988	\$11 985	\$13 895
Olanzapina	\$11 078	\$14 062	\$14 422
Pipotiazina	\$10 023	\$15 285	\$14 777

La recaída de la enfermedad, obviamente, se asocia también con un incremento de los costos. La diferencia representa alrededor de unos catorce millones de pesos/año, independientemente del medicamento que el paciente reciba.

Análisis de sensibilidad

Al realizar el análisis de sensibilidad de una sola vía, dentro de los rangos especificados en la Tabla 1, se observa que de las 56 variables del modelo, sólo quince son críticas. Dicho de otra manera, los resultados siguen favoreciendo a la risperidona inyectable de liberación prolongada al modificar los valores de 41 de las variables, tanto de costos, como de valores numéricos o de probabilidades.

Dada la proximidad de los valores estimados para la risperidona y la clozapina, once variables, al ser modificadas inclinan el análisis hacia esa molécula, casi siempre en sumas de poca consideración.

Las variables críticas más importantes son los costos tanto de la olanzapina como de la clozapina y de la risperidona inyectable de liberación prolongada. El resultado final de costo-beneficio favorece a la olanzapina si el precio de ésta, que fijamos en \$24.000/día, se redujera por debajo de \$13.800.

Del mismo modo, favorece a la clozapina si el precio de la risperidona (fijado en \$20.000/día) se elevara

por encima de \$20.400, o si el precio de la clozapina (fijado en \$11.300) estuviera por debajo de \$10.680.

Tabla 1. Variables del modelo: Valores base y rangos utilizados en el análisis de sensibilidad Valor.

	Variable	Bajo	Medio	Alto	Fuente
1	Costo día olanzapina	\$12,000	\$24,000	\$48,000	*
2	Costo día pipotiazina	\$700	\$1,400	\$2,800	*
3	Costo día clozapina	\$6755	\$11300	\$22000	*
4	Costo día risperidona inyectable	\$10,000	\$20,000	\$40,000	*
5	Costo del biperideno	\$500	\$1,000	\$2,000	*
6	Costo de 21 días clozapina	\$118,300	\$237,300	\$474,000	*
7	Costo consulta de urgencias	\$38,000	\$76,000	\$125,000	*
8	Costo de cuidado en el hogar	\$28,000	\$52,000	\$104,000	*
9	Costo consulta especialista	\$ 0,000	\$18,000	\$36,000	*
10	Costo día hospitalización	\$ 100,000	\$200,000	\$ 500,000	*
11	Costo hospital-día	\$35,000	\$70,000	\$ 140,000	*
12	Costo consulta nutrición	\$12,500	\$25,000	\$ 50,000	*
13	Costo terapias/trabajo social	\$25,000	\$ 50,000	\$100,000	*
14	Costo laboratorios lípidos	\$25,000	\$50,000	\$100,000	*
15	Costo cuadro hemático	\$8,000	\$12,500	\$25,000	*
16	Costo aplicación inyección	\$750	\$1,500	\$3,000	*
17	Adherencia clozapina	0.11	0.2	0.5	(35;36)
18	Adherencia olanzapina	0.11	0.2	0.5	(37)
19	Adherencia pipotiazina	0.05	0.13	0.2	(38)
20	Adherencia a risperidona inyectable	0.42	0.592	0.74	(14)
21	No adherencia a clozapina	0.045	0.091	0.18	(36;40)
22	No adherencia olanzapina	0.045	0.091	0.18	(41)
23	No adherencia pipotiazina	0.05	0.13	0.3	(42)
24	No adherencia a la risperidona inyectable	0.023	0.046	0.092	(14)
25	Toma de medicamento paciente adherente	0.8	0.92	1	(5)
26	Toma de medicamento parcialmente adherentes	0.25	0.5	0.8	(5)
27	Toma de medicamento no adherentes	0.05	0.1	0.25	(5)
28	Probabilidad de recaída adherentes clozapina	0.05	0.19	0.3	(4;43)
29	Probabilidad de recaída parc. adh. clozapina	0.5	0.67	0.9	(4;44)
30	Probabilidad de recaída no adherentes clozapina	0.8	0.92	0.99	(4;45)
31	Probabilidad de recaída adherentes olanzapina	0.1	0.2	0.4	(4;46)
32	Probabilidad de recaída parc. adh. olanzapina	0.5	0.67	0.9	(4;47)
33	Probabilidad de recaída no adherentes olanzapina	0.8	0.94	0.99	(4;48)
34	Probabilidad de recaída adherentes pipotiazina	0.2	0.38	0.7	(16;49)
35	Probabilidad de recaída parc. adh. pipotiazina	0.5	0.88	0.95	(16;50)
36	Probabilidad de recaída no adherentes pipotiazina	0.9	0.99	1	(16;51)
37	Probabilidad de recaída adherentes risperidona	0.1	0.2	0.4	(14)
38	Probabilidad de recaída parc. adh. risperidona	0.3	0.67	0.9	(14)
39	Probabilidad de recaída no adherentes risperidona	0.8	0.95	0.9	(14)
40	Probabilidad efectos adversos no EP clozapina	0.08	0.128	0.25	(52;54)
41	Probabilidad efectos adversos no EP olanzapina	0.2	0.4	0.5	(13;55)
42	Probabilidad efectos adversos no EP pipotiazina	0.05	0.14	0.3	(16;56)
43	Probabilidad efectos adversos no EP risperidona	0.1	0.228	0.5	(14)
44	Probabilidad de efectos adversos EP Clozapina	0.085	0.132	0.28	(57-59)
45	Probabilidad de efectos adversos EP olanzapina	0.015	0.035	0.07	(55)
46	Probabilidad de efectos adversos EP pipotiazina	0.1	0.3	0.5	(16;60)
47	Probabilidad de efectos adversos EP risperidona	0.025	0.05	0.1	(14)
48	Número de consultas año	2	4	12	*
49	Número de consultas por EEP	1	2	8	*
50	Número de consultas por eventos adversos	1	2	6	*
51	Número cuadro hemático por clozapina	12	18	36	(61;62)
52	Número de días con biperideno	30	182	365	*
53	Duración de hospitalización	8	23	90	*
54	Duración recaída sin hospitalización	2	5	10	*
55	Número anual de recaídas con hospitalización	1	1.86	4	*
56	Número anual de recaídas sin hospitalización	1	2.05	5	*

* Tarifas 2007 farmacias e instituciones vinculadas con EPS y consultadas con expertos.

Otra variable crítica fue el número de días de hospitalización que, en promedio, requiere un paciente con esquizofrenia que recae y necesita hospitalización, a lo largo de un año. El número que fijamos fue de 23 días, pero el modelo favorece a la

pipotiazina si este valor es inferior a 8,4 días. Vale decir que, a juicio de los expertos, una estancia promedio de 8 días para las recaídas de esquizofrenia no sería inusual en este país.

Una última variable crítica se relaciona con la tasa de recaídas en el paciente parcialmente adherente a la pipotiazina, que fijamos en 88% de probabilidad. Si la probabilidad de recaer en este grupo de pacientes es inferior a 59%, saldría favorecida la pipotiazina. Un programa de incremento de la adherencia en estos pacientes podría variar nuestros resultados.

En conclusión, el análisis de sensibilidad muestra que el diseño es “robusto”, es decir, que los resultados de unos costos similares para la clozapina y la risperidona se sostienen incluso al modificar una a una la mayoría de las variables.

Discusión.

El empleo de un árbol de decisiones tiene importantes limitaciones que impiden, por ejemplo, simular los cambios de medicación que muchos de estos pacientes tendrían a lo largo de un año, así como las variaciones en adherencia y en presencia de eventos adversos, que no se comportan, en la vida real, como unas constantes. Sin embargo, si las premisas de este análisis son válidas, el diagnóstico de esquizofrenia significa un costo directo promedio aproximado anual de unos doce millones de pesos colombianos.

El costo se eleva sustancialmente en aquellos pacientes que presentan recaídas de su enfermedad (17;17;27-29), una variable que se relaciona directamente con la adherencia al tratamiento antipsicótico (30;31). Nuestros resultados muestran que, independientemente del medicamento seleccionado, la mayor adherencia representa un ahorro importante de recursos para el sistema de salud.

Son muchas las variables que determinan la adherencia al tratamiento en los pacientes con esquizofrenia (5;29;30;32), y es dado suponer que a medida que el riesgo individual de una baja adherencia aumenta, se incrementa el beneficio que se obtiene de un medicamento que, como la risperidona inyectable de liberación prolongada, se asocia con un mayor cumplimiento del esquema terapéutico.

Los estudios de costo-beneficio han sido criticados dado que sólo incluyen costos directos, y evitan, particularmente, los intangibles, relacionados con la calidad de vida y el impacto social de la enfermedad. (33;34) Los análisis de costo-beneficio, sin embargo, son particularmente útiles cuando, como en este caso, al ahorro en dinero se suma una utilidad social.

Si asumimos que la reducción en hospitalizaciones y recaídas lleva, además del ahorro financiero, a un menor deterioro cognoscitivo del paciente, el beneficio que representa la risperidona inyectable de liberación prolongada o la clozapina oral en los pacientes con esquizofrenia se hace más significativo.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por Janssen-Cilag, el laboratorio que produce y comercializa en Colombia la risperidona inyectable de liberación prolongada. Los autores, y los expertos consultados, sin embargo, estuvieron en libertad de expresar sus opiniones. El patrocinador no tuvo injerencia adicional en la redacción o revisión del manuscrito.

Referencias Bibliográficas

1. Miller LS KS. *Estimates of the loss of individual productivity from alcohol and drug abuse and from mental illness. Economics and Mental Health.* Baltimore: Md: Johns Hopkins University Press;

1992. 91-129.
2. Lele MV, Joglekar AS. Poor insight in schizophrenia: neurocognitive basis. *J Postgrad Med* 1998; 44(2):50-55.
 3. Andreasen NC. Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346(8973):477- 481.
 4. Leucht S P-WGADK. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35:51-68.
 5. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 382:16-24.
 6. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7):1209-1222.
 7. Jansen Pharmaceutica Products L.P., inventors. Risperdal consta[®] (Risperdal) Long-Acting Injection Package Insert. 2005.
 8. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290-299.
 9. Rhône-Poulenc Rorer, inventors. Piportil L4[®] Pipotiazine Palmitate Antipsychotic. 2003 2003. 10. Tree Age Pro Software 2007. Tree Age Software Inc.
 11. Glazer WM EL. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in "revolving door" schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* ; 1996; 57(8):337-345.
 12. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7):1209-1222.
 13. Beasley CM. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry Monograph* 1997; 15(2):16-21.
 14. Fleishhacker WW EMKK. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable Risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10):1250-1257.
 15. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290-299.
 16. David AS, Adams C. Depot antipsychotic medication in the treatment of patients with schizophrenia: (1) meta-review; (2) patient and nurse attitudes. *Health Technol Assess* 2001; 5(34):1-61.
 17. Svarstad BL STSJK. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalisation and costs. *Psychiatr Serv* 2001; 52(6):805-811.
 18. May PR, Tuma AH, Dixon WJ, Yale C, Thiele DA, Kraude WH. Schizophrenia. A follow-up study of the results of five forms of treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(7):776-784.
 19. Heeg B, Buskens E, Knapp M, van AG, Dries PJ, de HL et al. Modelling the treated course of schizophrenia: development of a discrete event simulation model. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 Suppl 1:17-33.
 20. Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, yuso Gutierrez JL, Brunello N, Fleischhacker WW et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8(1):55-66.
 21. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290-299.
 22. Tunis SL, Farles D, Allen N, Klnon B. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment

- for schizophrenia: results from a randomized, openlabel, 1-year trial. *Val Health* 2006; 9(2):77-89.
23. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1):130-136.
24. Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB et al. Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *The Risperidone Study Group. Am J Psychiatry* 1998; 155(4):499-504.
25. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP et al. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2):255-262.
26. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(1):130-136.
27. Shaw JW. Economic evaluations of olanzapine and risperidone. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(14):1366-1375.
28. Tunis SL. *The impact of schizophrenic patient functionality on service utilization and cost. Based on a presentation by Sandra L. Tunis, PhD. Am J Manag Care* 1999; 5(10 Suppl):S583-S590.
29. Diaz E LHSM. Use of the medication event monitoring system to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(4):325-329.
30. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(12):1185-1197.
31. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000; 51(2):216-222.
32. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000; 51(2):216-222.
33. Zarnke KB, Levine MA, O'Brien BJ. Cost-benefit analyses in the health-care literature: don't judge a study by its label. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(7):813-822.
34. McIntosh E, Donaldson C, Ryan M. Recent advances in the methods of cost-benefit analysis in healthcare. *Matching the art to the science. Pharmacoeconomics* 1999; 15(4):357-367.