



STIMA DELL'IMPATTO SU PAZIENTI PSICHIATRICI DELLO SWITCH VERSO UNA NUOVA TERAPIA: UN APPROCCIO MCMC (MARKOV CHAIN MONTE CARLO)

Estimating the impact of switching psychiatric patients to a new therapy: a MCMC (Markov Chain Monte Carlo) based approach

Rita Maria Puglisi, Marco Anelli

Keypharma Srl, Milano

Parole chiave

Schizophrenia
Treatment Outcomes
Switch
Antipsychotics
Monte Carlo
Markov Chains
Simulations

Abstract

Background: The low reimbursed price of some typical antipsychotics can lead pharmaceutical industries to withdraw these drugs from the market as a consequence of the difficulty in balancing their production costs with revenues.

The aim of this work was to evaluate the clinical implications in terms of efficacy and tolerability for the patients that, in such an occurrence, would have to be switched from first generation to second-generation antipsychotics.

Methods: A Markov model was developed to identify all the possible scenarios related to the transition process from chlorpromazine and haloperidol (as possible examples) to quetiapine. To replicate the "prognosis" of a large number of hypothetical individual patients, a Monte Carlo simulation was performed.

The outcomes of the switching and their impact were assessed using the mean frequency values of the "lost in follow-up", "died", "stable condition" states, plus the overall number of visits and of ADRs.

Results: The "work" simulations were performed with 500 cohorts of 2000 subjects because in the "test run" it was observed that the minimum cohort size to obtain significant outcomes (visit, ADRs, lost in follow-up- stable conditions) was 500 and that the simulations went to convergence at 26 cycles.

Inference analysis allowed us to assess that 91% of the patients in treatment with chlorpromazine and haloperidol were in stable conditions after one year from changing to quetiapine and that the incidence of ADRs" in were 24 for 100 patients. During one year of treatment with quetiapine each patient returned to the prescribing physician between 2-3 times before finding or not finding a benefit in the new treatment.

Conclusions: The present study confirms that for patients treated with chlorpromazine and haloperidol "staying" with their present therapy proves to be a better solution than changing to another one.

Introduzione

La schizofrenia è un disordine mentale caratterizzato da una progressiva disintegrazione della personalità dell'individuo e della sua capacità di relazionarsi con il mondo esterno. Questa malattia, altamente disabilitante, con un rischio di morbosità di circa l'1% e una prevalenza nelle società industrializzate di circa lo 0,7% [1], è annoverata tra le prime 20 cause di disabilità nel mondo ed ha mostrato fra il 1990 ed il 2010 un incremento dell'indice di *Global Years Lived With Disability* del 47,5% [2]. La gestione clinica dei pazienti affetti da schizofrenia, comunemente trattati con antipsicotici *tipici* (antipsicotici di prima generazione) ed *atipici* (antipsicotici di *seconda generazione*) [3], rappresenta senza dubbio una delle sfide più impegnative per il medico che deve cercare, per ottenere un aumento nel tempo dell'aderenza del paziente, di sviluppare una terapia efficace e ben tollerata. Dati di letteratura rivelano, infatti, che i soggetti affetti da schizofrenia o da disturbi schizoaffettivi, che di norma tendono ad assumere meno del 70% della dose prescritta, presentano una bassa aderenza ed un'alta frequenza di discontinuità durante il trattamento con antipsicotici.

Occorre inoltre sottolineare che dal momento che l'*effectiveness* di un trattamento è strettamente legata all'*efficacy* ed alla tollerabilità del medicamento, una discontinuità nella terapia determina una diminuzione dell'*effectiveness* stessa [4]. Per contro, la parziale o totale non aderenza al trattamento è causa di un incremento del rischio di riacutizzazione della malattia, ospedalizzazione, suicidio e ad un peggioramento dello stato clinico e funzionale [5].

Nella pratica clinica comune, i medici scelgono pertanto di cambiare farmaco esclusivamente quando il vecchio medicinale risulta essere poco efficace (43,8%) e/o poco tollerato (65,0%) [5] allo scopo di incrementare l'aderenza del paziente e di migliorare l'*effectiveness* del trattamento stesso. Bisogna infine focalizzare l'attenzione sull'incremento dei costi diretti ed indiretti associati allo *switch* di trattamento (un aumento delle risorse adoperate dal medico e dalla famiglia/*caregiver* durante l'*ongoing switch*). Il periodo di transizione costituisce, infatti, una fase molto delicata per il paziente che, a causa di possibili effetti collaterali e/o di crisi di astinenza può essere tentato di interrompere il nuovo trattamento [6].

Il quadro appena delineato pone l'accento sulla necessità di un cambiamento dell'approccio al *decision-making* che dovrebbe affiancare all'analisi dei rischi e dei benefici di uno *switch* di trattamento per il paziente, un'accurata personalizzazione della strategia di *switch* al fine di integrare la valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto con l'analisi dei fattori legati alle specificità del contesto socio-economico.

La maggior parte degli studi pubblicati valuta la variazione del quadro clinico di soggetti schizofrenici in seguito al cambiamento di farmaco per sopperire alla mancanza o diminuzione di efficacia e/o tollerabilità del vecchio medicinale [7-13]. Nel nostro studio, si è deciso invece di valutare i rischi e gli effetti sia in termini di efficacia che di tollerabilità che potrebbero verificarsi in pazienti in trattamento stabile con un antipsicotico di prima generazione se questi fossero costretti a passare a un antipsicotico atipico.

Lo "scenario" clinico, ipotetico ma non impossibile, su cui si basa il presente lavoro è stato delineato immaginando un possibile ritiro dal mercato di uno degli antipsicotici di prima generazione. Le industrie produttrici potrebbero, infatti, decidere di interrompere la distribuzione degli antipsicotici di prima generazione perché i ricavi derivanti dalla vendita di questi medicinali non sarebbero in grado di bilanciare le spese per la loro produzione e distribuzione a causa dei bassissimi prezzi di vendita al pubblico (**Tabella 1**).

Sebbene gli antipsicotici di seconda generazione per il loro ampio spettro di efficacia rappresentino al momento il trattamento di prima scelta per la cura della schizofrenia, i dati riportati dall'Istituto Misurazioni Statistiche (IMS) mostrano che l'aloperidolo e la clorpromazina occupano ancora il terzo e il quarto posto fra i farmaci più venduti in Italia nel 2012 (**Tabella 1**).

La possibilità di un'interruzione nella produzione o distribuzione di alcuni antipsicotici tipici ipotizzata nel nostro "scenario" potrebbe causare serie conseguenze per quei pazienti che si troverebbero obbligati a cambiare farmaco.

Al fine di descrivere e quantificare in termini stocastici l'occorrenza e l'efficacia/

Tabella 1 Dati dell'IMS stimati per il 2012 e dose giornaliera media per gli antipsicotici in Italia

Farmaco	Consumo annuo (mg)	mg/pacco	Confezioni/anno	Costo/confezione	Costo annuo
Quetiapina	109.500	1800	6,1	€ 60,00	€ 365,00
Olanzepina	3.650	140	26,1	€ 24,50	€ 638,75
Aloperidolo	10.950	150	73,0	€ 3,45	€ 251,85
Clorpromazina	18.250	400	45,6	€ 1,19	€ 54,29
Trifluoperazina	9.125	60	152,1	€ 2,17	€ 330,02
Clozapina	109.500	2800	39,1	€ 24,37	€ 953,04

Farmaco	Vendite (unità)	Vendite a valori 2012 (prezzo ex factory) (€)	Dosaggio medio giornaliero (mg)	Numero complessivo giorni di terapia	Market share a giorni di terapia
Quetiapina	2.061.523	97.598.140	300	25.396.091	35,78%
Olanzepina	1.271.422	90.020.309	10	24.303.181	34,24%
Aloperidolo	1.939.458	6.105.424	30	3.708.170	5,22%
Clorpromazina	720.453	837.811	50	13.004.268	18,32%
Trifluoperazina	110.892	118.801	25	171.730	0,24%
Clozapina	567.382	14.425.836	300	4.403.352	6,20%

tollerabilità degli eventi associati allo *switch* da un antipsicotico di prima generazione come l'aloiperidolo e la clorpromazina a uno di seconda generazione come la quetiapina, è stata applicata una simulazione Monte Carlo su un modello di Markov. L'analisi dei dati di vendita ha evidenziato che in Italia nel 2012 circa 26.000 pazienti erano in trattamento con l'aloiperidolo e 15.000 con la clorpromazina.

Metodi

Per modellizzare gli *outcome* che si possono verificare in seguito al cambiamento dell'antipsicotico, si è deciso, in un primo momento, di sviluppare un modello di Markov e successivamente di applicare ad esso una simulazione Monte Carlo che ha consentito di rappresentare "l'esperienza di n-ipotesi individuali che entrano nella catena". La scelta di utilizzare l'approccio Monte Carlo-Markov (MCMC) è stata dettata dal fatto che questa tipologia di analisi, già ampiamente utilizzata in farmacoeconomia per eseguire valutazioni di *cost-effectiveness* [14-16], si è rivelata estremamente funzionale in una grande varietà di aree terapeutiche. Studi dimostrano infatti che il MCMC può essere utilizzato in maniera efficace sia per stimare l'incidenza di patologie sia per pianificare il pattern di uno studio clinico attraverso la simulazione degli eventi che si possono verificare nel corso del trial, al fine di valutare gli eventuali rischi a cui possono essere esposti i soggetti in studio [17, 18].

Sviluppo del modello

L'uso della catena di Markov risulta essere particolarmente appropriato per descrivere *outcome* non statici e spesso ricorsivi come nel caso del cambiamento di una terapia farmacologica. Dal momento che nel trattamento della schizofrenia il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza varia nel corso del tempo, il modello ci ha consentito di definire il "progresso" della nuova terapia in termini di *clinical healthstate* ai quali è stato assegnato – come possibile outcome stocastico- sia un risultato positivo che un evento avverso.

Nel nostro modello, è stato deciso di valutare gli effetti che si potrebbero verificare nei pazienti in seguito al passaggio alla quetiapina da uno dei due antipsicotici "tipici" (clorpromazina, aloiperidolo) più venduti in Italia nel 2012 per il trattamento delle psicosi. La lunghezza del ciclo costituisce una componente importante del modello di Markov e il suo valore dipende sia dalla "storia naturale" della malattia sia dall'influenza del trattamento farmacologico. I pazienti, infatti, muovendosi tra gli *healthstate*, possono presentare sia un evento avverso sia ricavare un beneficio dalla terapia nel corso di un periodo di tempo stabilito. La lunghezza del ciclo scelta, dovrebbe perciò rappresentare un *time frame* della malattia durante il quale possono potenzialmente verificarsi dei cambiamenti nello stato clinico del paziente.

Nella modellizzazione degli *outcome* che possono verificarsi nel cambiamento del trattamento farmacologico di un paziente schizofrenico, si è deciso di considerare una

lunghezza del ciclo di 2 settimane perché tale è il tempo minimo necessario per ottenere un beneficio dal farmaco oscilla fra diversi giorni ad alcune settimane.

Nel nostro studio, sono stati ipotizzati per i pazienti, in *switch* alla quetiapina dalla clorpromazina o dall'aloiperidolo, 6 stati (**Figura 1**):

1. *Success* nel quale si è ipotizzato per il paziente il raggiungimento di un accettabile rapporto tollerabilità/efficacia.
2. *Inefficacy* nel quale il paziente continua a presentare un deficit cognitivo, i sintomi positivi e negativi della malattia o tende ad non essere aderente al medicamento.
3. *AdverseDrugReaction (ADR)* nel quale vengono incluse le ragioni avverse di gravità tale da indurre il soggetto a discontinuare il trattamento con il farmaco.
4. *Inefficacy e ADR*.
5. *Died* nel quale vengono incluse tutte le morti associate al trattamento, alla malattia ed il suicidio.
6. *Lost at follow-up* nel quale il paziente abbandona lo studio o il trattamento.

Questi sei stati, tra loro mutuamente esclusivi, sono stati scelti perché rappresentano degli eventi clinicamente importanti nel processo terapeutico del paziente schizofrenico e tre di questi (*died*, *lost at follow-up* e *success*) sono stati considerati stati "assorbenti" (cioè con probabilità di transizione a un altro stato pari a zero).

Dopo aver individuato gli *healthstate* in cui un paziente può trovarsi durante il passaggio alla quetiapina, sono state calcolate le probabilità di transizione che definiscono la probabilità con cui un soggetto può muoversi tra gli *healthstate* e sono dei parametri continui che possono assumere valori compresi tra 0 e 1. Per gli stati assorbenti, le probabilità di transizione per rimanere nello stato occupato sono state invece settate uguali ad 1 (e di conseguenza la probabilità di cambiare stato è stata fissata uguale ad 0) perché i pazienti non possono "muoversi" in un altro stato.

Al fine di definire le probabilità di transizione, è stata eseguita una ricerca sui *clinical trial* condotti sulla schizofrenia che ha utilizzato come database MEDLINE e come parole chiave "*clinical trial* randomizzato", "quetiapina", "suicidio" e "schizofrenia". Vista la mole di dati pubblicati, per raccogliere il maggior numero di dati pubblicati sull'efficacia, tollerabilità/sicurezza ed ottenere la più ampia panoramica possibile sul trattamento con l'antipsicotico atipico oggetto del nostro studio, è stato deciso di prendere in esame esclusivamente le *review* sui *clinical trial* della quetiapina. Bisogna inoltre sottolineare che per valutare il profilo reale, sia dell'efficacia sia del rapporto sicurezza/tollerabilità del trattamento, è stato deciso di utilizzare solamente dati ottenuti dagli studi randomizzati controllati verso placebo.

Dall'analisi dei dati sui *trial* pubblicati, è stato osservato che circa il 50% dei pazienti trattati con quetiapina con un dosaggio maggiore o uguale a 150 mg/giorno presentavano una risposta ottimale al farmaco con un incremento minimo del 30% dall'inizio del *trial* [19].

Figura 1
Health state nel modello
di Markov

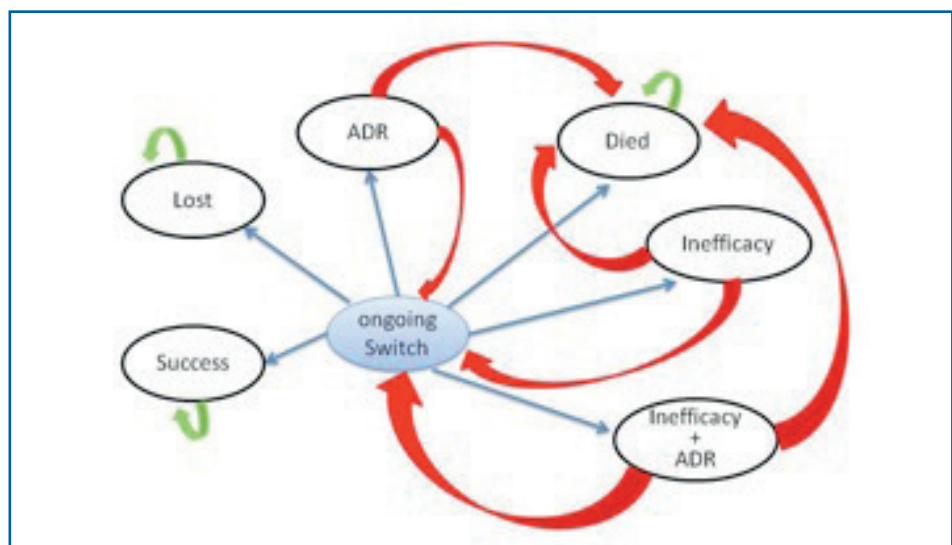


Tabella 2 Matrice di transizione per la simulazione Markov-Monte Carlo

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy+ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,344	0,06	0,54	0,032	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy+ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0,014
Died	0	0	0	0	0	0	1

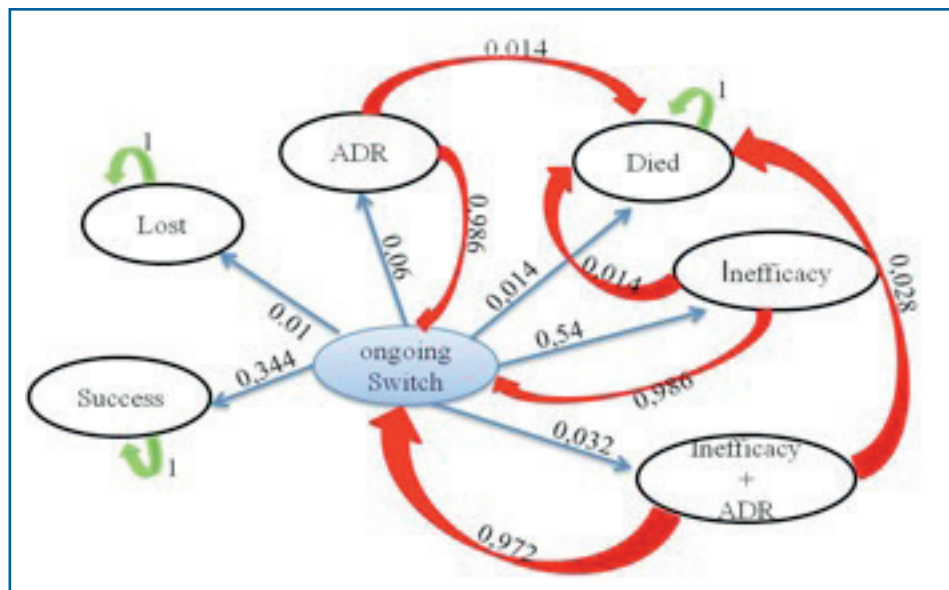
I dati riportati rilevavano, inoltre, un'incidenza per gli effetti collaterali lievi e moderati rispettivamente del 23,3-26,0% e del 2,3% per i pazienti in trattamento con l'antipsicotico di seconda generazione [19, 20]. Le reazioni avverse più frequentemente registrate per gli adulti nei *clinical trial* di fase II e III sulla quetiapina erano sonnolenza (21,0%), cefalea (13,4%), vertigini (9,9%), secchezza delle fauci (8,0%), costipazione (7,2%) e aumento di peso (23,0%). Le reazioni avverse meno frequenti riportate includevano, invece, dispepsia (4,2%), nausea (4,6%), vomito (4,3%), prolungamento dell'intervallo QT (0,5%) e aumento dei livelli di prolattina (0,1%). Nella fase iniziale della somministrazione del nuovo farmaco, sono stati inoltre osservati anche ipotensione ortostatica (7,0%) e aumento delle transaminasi (6,0%) [19-21].

Al fine di analizzare gli effetti dello *switch* in una "popolazione debole", è stato deciso di introdurre nel modello i dati riportati da Deve et al. [20] ed ottenuti dagli studi clinici di fase II e III condotti su pazienti di età superiore o uguale a 65 anni. In questi studi le percentuali di eventi avversi riportati erano del 31% per la sonnolenza, del 15% per l'ipotensione ortostatica, del 17% per le vertigini e del 6% per gli effetti extrapiramidali (EPS). Per calcolare la probabilità di transizione per lo stato *died*, sono state considerate da una parte sia le morti improvvise (1,0%) sia quelle non improvvise (0,4%) verificatesi in soggetti in trattamento con la quetiapina e dall'altra l'incidenza dei suicidi nei pazienti affetti da schizofrenia (4,9%) [20, 22]. Per stimare la frequenza dei suicidi nei soggetti schizofrenici per la lunghezza del ciclo fissata nel nostro modello, è stata considerata una vita media di 55 anni con una probabilità di incidenza dell'evento di 0,006.

Occorre, infine, aggiungere che dal momento che l'efficacia di un trattamento può anche dipendere dall'aderenza del soggetto alla terapia farmacologica e che i pazienti schizofrenici mostrano un'alta percentuale di discontinuità [19], è stata tenuta in considerazione una percentuale di discontinuità del 4% per calcolare le probabilità di transizione per gli stati di *inefficacy* e *inefficacy/ADR*.

Nel calcolo delle probabilità di transizione per valutare l'impatto che le ADR avrebbero

Figura 2
Modello di Markov con le
probabilità di transizione



potuto avere nella terapia sia a lungo che a breve termine, è stato preso in considerazione il valore medio di tutti gli eventi occorsi nei soggetti trattati con la quetiapina durante i *clinical trial*. Dal momento che la media dei valori così ricavati non mostrava differenze tra la frequenza degli eventi negli adulti (23%) e negli anziani (24%), si è scelto di calcolare una sola matrice di transizione che risultasse valida per entrambe le popolazioni (**Tabella 2, Figura 2**).

La percentuale del 26%, corrispondente alla frequenza con cui venivano riportati gli eventi avversi nel corso dei *clinical trial*, è stata considerata come sufficientemente rilevante da originare una transizione allo stato ADR. Per la probabilità di transizione allo stato di *lost at follow-up* è stata assunta, infine, una percentuale dell'1%.

Simulazione Monte Carlo

L'applicazione delle simulazioni di Monte Carlo al modello di Markov ci ha consentito di ricavare l'occorrenza delle ADR, dei successi terapeutici, delle morti, del numero delle visite e dei persi al follow-up che si potrebbero verificare in una ipotetica popolazione

Tabella 3 Matrici di transizione per l'analisi di sensibilità

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,493	0,03	0,44	0,013	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 44%; ADR 3%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,406	0,09	0,44	0,04	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 44%; ADR 9%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,287	0,03	0,64	0,019	0,01	0,014
success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 64%; ADR 3%

	Ongoing	Success	ADR	Inefficacy	Inefficacy + ADR	Lost	Died
Ongoing	0	0,188	0,09	0,64	0,058	0,01	0,014
Success	0	1	0	0	0	0	0
ADR	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy	0,986	0	0	0	0	0	0,014
Inefficacy + ADR	0,972	0	0	0	0	0	0,028
Lost	0	0	0	0	0	1	0
Died	0	0	0	0	0	0	1

Nota: Inefficacy 64%; ADR 3%

costretta a passare da un antipsicotico di prima generazione come l'aloiperidolo o la clorpromazina alla quetiapina.

Nella fase iniziale dello studio, per stabilire la dimensione campionaria migliore e le condizioni operative ottimali da adoperare nel corso della simulazione, sono state eseguite due simulazioni di 100 soggetti con numero di coorti 1000 e 5000. Sebbene entrambe le simulazioni siano state condotte con un numero di cicli pari a 13, 20 e 26 che riproducevano rispettivamente 6 mesi ed un anno di trattamento con la quetiapina, solo le simulazioni con un numero di cicli di 26 raggiungevano la convergenza, cioè il raggiungimento da parte di tutti i pazienti di uno stato assorbente.

Le analisi di prova (vedere Risultati) hanno permesso di individuare come condizioni operative migliori: 2000 coorti di 100 soggetti ed un numero di cicli di 26. Per cambiare il "punto di partenza delle simulazioni, sono state eseguite tre analisi con le stesse condizioni operative ma con *seed number* diverso (1805, 1702 e 2901).

Le simulazioni sono state eseguite adoperando uno script di R che è stato fatto girare su PC con sistema operativo Windows 7 o 8 con una durata per simulazione di circa 45 minuti per un computer di 4 Gigabyte di RAM.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità, eseguita per testare la robustezza dei risultati al basale rispetto alla variazione dei valori dei parametri chiave assunti nel modello, è stata condotta variando esclusivamente i valori delle probabilità di transizione per gli stati *ADR* ed *inefficacy* perché l'efficacia e la tollerabilità dei medicinali risultano essere fortemente associate a tali variabili.

I valori minimi e massimi di queste due variabili, ottenuti dalla variazione arbitraria delle percentuali medie dell' $ADR \pm 3\%$ e dell'inefficacia $\pm 10\%$ sono stati sostituiti nel modello decisionale.

In una prima fase, pertanto, per valutare le probabilità di transizione tra gli *healthstate*, sono state calcolate quattro matrici di transizione derivanti dalla combinazione dei valori limite del 3%-9% per l'*ADR* e del 44%-64% per l'inefficacia (**Tabella 3**). In un secondo momento, sono state eseguite quattro simulazioni Monte Carlo con (550 coorti di 2000 soggetti) per stimare le percentuali degli eventi a seguito dello *switch* nel trattamento.

Risultati

Simulazione Monte Carlo

La prognosi di una coorte ipotetica di pazienti che si muovono tra i sei *healthstate* (vedere Metodi) con una probabilità definita dalla matrice di transizione ha prodotto cinque indicatori di *outcome*: *ADR*, visite, numero di morti, pazienti in condizioni stabili e persi al follow-up.

Test Run

La scelta di condurre le analisi settando il numero di cicli a 26, (corrispondenti circa ad un anno di follow-up), è stata dettata dal fatto che tutte le simulazioni (1000 e 5000 coorti di 100 soggetti) con un numero di cicli di 13 non raggiungevano la convergenza. La percentuale dei soggetti che occupavano al termine di ogni ciclo uno stato assorbente era pertanto inferiore all'1% (dati disponibili se richiesti).

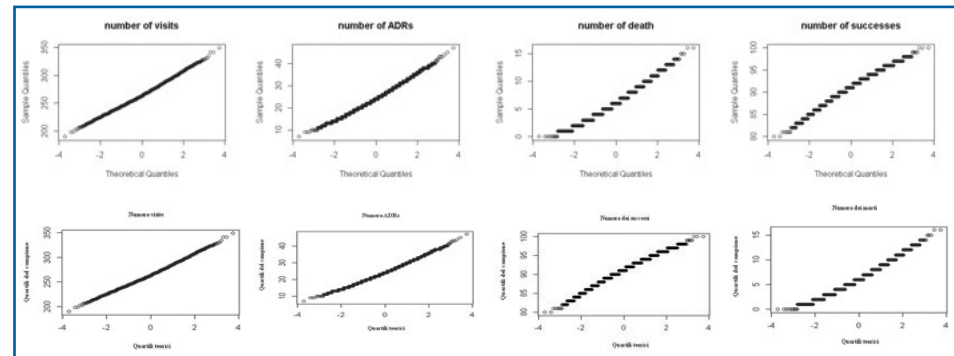
Alla fine di ogni simulazione, allo scopo di verificare la normalità delle distribuzioni delle frequenze delle variabili in studio sono inoltre stati calcolati i Q-Q plot.

Dai risultati di queste analisi pilota, si è osservato che i valori medi degli *outcome* ottenuti con le simulazioni di 1000 e 5000 coorti ognuna di 100 soggetti erano simili fra loro (**Tabella 4**). Nelle successive simulazioni, è stato pertanto, ridotto il numero di coorti e incrementato il numero di pazienti ipotetici, nei limiti delle capacità operative del software/hardware adoperato, al fine di studiare le "sorti" di una grandezza campionaria più ampia.

Bisogna infine notare che i dati ricavati da queste analisi risultavano essere sempre normalmente distribuiti e che "la normalità di distribuzione" è stata confermata dai valori della mediana e dei quartili (vedere allegato). Gli "step" osservati nei Q-Q plot associati agli eventi di bassa frequenza sembravano infatti essere legati al numero

Tabella 4 Outcome ottenuti per 1000 e 5000 coorti di 100 soggetti

Valori medi	Coorte (n. 1000)	IC 95%	Coorte (n. 5000)	IC 95%
Visite	264	259,96-268,04	264	259,96-268,04
ADR	24,4	23,14-25,26	24,2	23,30-25,50
Morti	6,31	5,68-6,64	6,16	5,86-6,76
Condizioni stabili	91	90,50-91,64	91,07	90,46-91,54
Persi al follow-up	2,55	2,32-2,96	2,64	2,24-2,86

**Figura 3** Q-Q plot ottenuti per le 5000 coorti di 100 soggetti ognuna

inferiore di soggetti occupanti gli *healthstate*. Questa ipotesi trovava le sue basi sulle osservazioni scaturite dall'analisi dei grafici (**Figura 3**) ottenuti per eventi che presentavano una frequenza maggiore come ad esempio per le visite (264, IC 95% 259-268).

Work Run

La similarità dei dati ottenuti dalle tre simulazioni con diverso *seed number*, 500 coorti ed una dimensione campionaria degli ipotetici soggetti in *switch* fissata a 2000 per coorte (**Tabella 5**), potrebbe infatti ad un primo esame indicare che i dati ottenuti possono essere considerati robusti, come successivamente confermato dall'analisi di sensibilità (vedere sotto).

La linearità dei Q-Q plot ricavati per le ADR, i persi al follow-up, i successi e le morti con un *sample size* di 2000 pazienti ha confermato la nostra ipotesi che associava la "non linearità" dei grafici ottenuti nelle *run* di prova al numero basso di soggetti presenti negli *healthstate* considerati.

Le incidenze assolute degli *outcome* presi in considerazione nel modello per i pazienti in trattamento per 1 anno con la quetiapina erano 5293 (visite), 487 (ADR), 122 (morti), 1822 (condizioni stabili) e 53 (persi al follow-up) (**Tabella 5**).

Tabella 5 Dati ottenuti con i diversi *seed number* dalle simulazioni "work" con 500 coorti di 2000 soggetti ognuna

Valore medio	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 1	IC 95%	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 2	IC 95%	Frequenza per paziente	Valore assoluto Run 3	IC 95%
Visite	2,64	5293	5288-5297	2,64	5291	5287-5295	2,64	5294	5289-5298
ADR	0,24	487	486-489	0,24	486	485-487	0,24	486	485-487
Morti	0,06	122	121-122	0,06	123	122-123	0,6	122	122-123
Condizioni Stabili	0,91	1822	1821-1822	0,91	1822	1821-1822	0,91	1821	1820-1821
Persi al follow-up	0,03	52,8	52-53	0,03	52	52-53	0,3	53	53-54

Nota: Run1 = *seed number* 1702; Run2 = *seed number* 1805; Run3 = *seed number* 2901

Analisi inferenziale

Al termine delle simulazioni *Work run* è stata eseguita un'analisi inferenziale per valutare l'incidenza degli eventi in esame nella popolazione reale in trattamento con l'aloiperidolo (26.000 pazienti nel 2012) e con la clorpromazina (15.000 pazienti nel 2012).

Tabella 6 Outcome stimati per ipazienti in trattamento con gli antipsicotici di prima generazione (inferenza sull'intera popolazione dei pazienti)

Valore medio	Aloperidolo	IC 95%	Clorpromazina	IC 95%
Visite	70.311	70.256-70.365	41.813	41.773-41.845
ADR	6469	6462-6491	3851	3843-3859
Morti	1620	1607-1620	966	955-963
Condizioni stabili	24.203	24.190-24.203	14.393	14.385-14.393
Persi al follow-up	690	690-704	417	410-418

Il numero medio delle visite stimato per i pazienti passati alla quetiapina dall'aloiperidolo e clorpromazina era rispettivamente 70.000 e 41.000.

Da questa elaborazione si ricavava, inoltre, che il numero medio delle ADR e dei soggetti in condizioni stabili con il nuovo trattamento era 3000 (clorpromazina) e 14.000 (aloiperidolo) e che i numeri stimati dei morti e dei pazienti in persi al follow-up era approssimativamente 966 e 417 per la clorpromazina e 1600 e 690 per l'aloiperidolo (**Tabella 6**).

Analisi di sensibilità

Se il sistema fosse risultato robusto la variazione delle percentuali di transizione stimate per gli stati di ADR ($\pm 3\%$) ed inefficacia ($\pm 10\%$) non avrebbe dovuto produrre alcuna variazione significativa rispetto ai risultati ottenuti dalle simulazioni di Monte Carlo (550 coorti di 2000 soggetti).

Nelle simulazioni eseguite con tutte le possibili combinazioni delle frequenze delle ADR (range 3%-9%) e dell'inefficacia (range 44%-64%), il trend degli outcome come mostrato in **Tabella 7** non veniva minimamente influenzato dal range delle frequenze delle ADR e dell'inefficacia usati e pertanto i dati ottenuti dal modello Markov-Monte Carlo ed inferiti alla popolazione in trattamento con gli antipsicotici di prima generazione continuavano a essere validi.

Tabella 7 Risultati dell'analisi di sensibilità

	Ineff. 44% ADR 3%	IC 95%	Ineff. 44% ADR 9%	IC 95%	Ineff. 64% ADR 3%	IC 95%	Ineff. 64% ADR 9%	IC 95%
Visite	3813	3810-3815	4559	4555-4562	6208	6202-6213	8674	8666-8681
ADR	163	162-163	594,2	593-595	303,9	303-304	1272	1270-1273
Morti	80	79-80	103,1	102-103	148,3	147-148	223	222-223
Condizioni stabili	1881	1880-1881	1850	1849-1850	1781	1780-1781	1632	1631-1632
Persi al follow-up	38	38-39	45,85	45-46	61,59	61-62	86,28	85-86

Discussione

La sfida più grande nel trattamento dei pazienti schizofrenici consiste nel trovare le condizioni terapeutiche migliori in grado di ridurre al minimo la sintomatologia sia positiva che negativa legata alla patologia. Sebbene il cambiamento del medicamento giochi spesso un ruolo importante nella vita dei soggetti affetti da questa malattia, la strategia più comune ed accettata nella pratica clinica quotidiana dagli psichiatri si fonda sul mantenimento di un medicamento sino a quando questo risulti essere efficace, sicuro e tollerato [5].

Bisogna inoltre tenere in considerazione, che l'eterogeneità dei recettori bloccati da questa classe di farmaci può generare nei pazienti eventi diversi ed inaspettati come l'occorrenza di effetti collaterali e sindromi di astinenza e di rimbalzo. Sebbene l'analisi condotta nello studio CATIE sottolinei l'assenza di differenze in termini di efficacia/tollerabilità tra gli "switcher" e gli "stayers" [23], la maggior parte dei lavori pubblicati pone l'accento sui rischi e i benefici che si possono verificare nel momento in cui si decide di cambiare trattamento a seguito di una mancanza di efficacia, bassa aderenza e tollerabilità della terapia in utilizzo.

L'analisi qui presentata considera gli outcome che si potrebbero verificare nei soggetti in trattamento stabile con l'aloiperidolo o la clorpromazina a seguito di un cambiamento obbligato alla quetiapina a causa del ritiro dal mercato dei due farmaci di prima generazione.

Nel nostro progetto di studio si è deciso inizialmente di costruire un modello di Markov per individuare tutti i possibili *outcome* clinicamente importanti associati al cambiamento di trattamento. In un secondo momento, si è scelto di integrare questa modellizzazione con una simulazione Monte Carlo per identificare l'occorrenza degli eventi. Nella nostra popolazione ipotetica di pazienti passati all'antipsicotico di seconda generazione è stato osservato che nelle 52 settimane investigate lo *switch* generava il 91% di successi terapeutici e circa il 6% di morti.

L'inefficacia del nuovo trattamento o le reazioni avverse poco tollerate dai pazienti spingevano, invece, il soggetto ad andare in visita dal medico circa 2-3 volte nel corso del primo anno di trattamento con la quetiapina.

Occorre mettere in evidenza che i valori relativi all'inefficacia e alle reazioni avverse adoperati per calcolare le probabilità di transizione sono stati ricavati da numerosi studi clinici sulla quetiapina (vedere Metodi). L'estrapolazione di valori rappresentativi della frequenza degli eventi registrati nei trial clinici, per ottenere delle informazioni complete sugli effetti del medicinale studiato, potrebbe, infatti, essere resa difficoltosa dall'eterogeneità degli *endpoint* celti, dalle diverse popolazioni in studio e dalla lunghezza del trial.

Per superare questa limitazione nel nostro studio, si è deciso di introdurre un'analisi di sensibilità che ha consentito di determinare l'impatto della variazione di variabili indipendenti (ADR, inefficacia) sulla frequenza degli *outcome* nella simulazione Monte Carlo.

L'insensibilità del modello alle variazioni delle due variabili indipendenti (vedere Risultati) ha consentito di predire con un'alta probabilità gli effetti del passaggio da un antipsicotico di prima generazione ad uno di seconda nella pratica clinica comune.

La robustezza dei dati ottenuti ci ha permesso, di conseguenza, di eseguire un' inferenza statistica degli *outcome* ricavati da un campione di 2000 soggetti ai 26000 e 15000 pazienti in trattamento con i due antipsicotici tipici.

L'analisi condotta in questo studio ha permesso di stimare da una parte che il 91% dei pazienti in trattamento con la clorpromazina e l'aloiperidolo erano, al termine dell'anno di passaggio alla quetiapina, in condizioni stabili e dall'altra che il valore della percentuale di ADR con il nuovo trattamento, 24 per 100 pazienti, risultava essere molto simile alla percentuale del 23-26% registrata nei *clinical trial* riportati da Dev et al. [20] e da Cheer et al. [19].

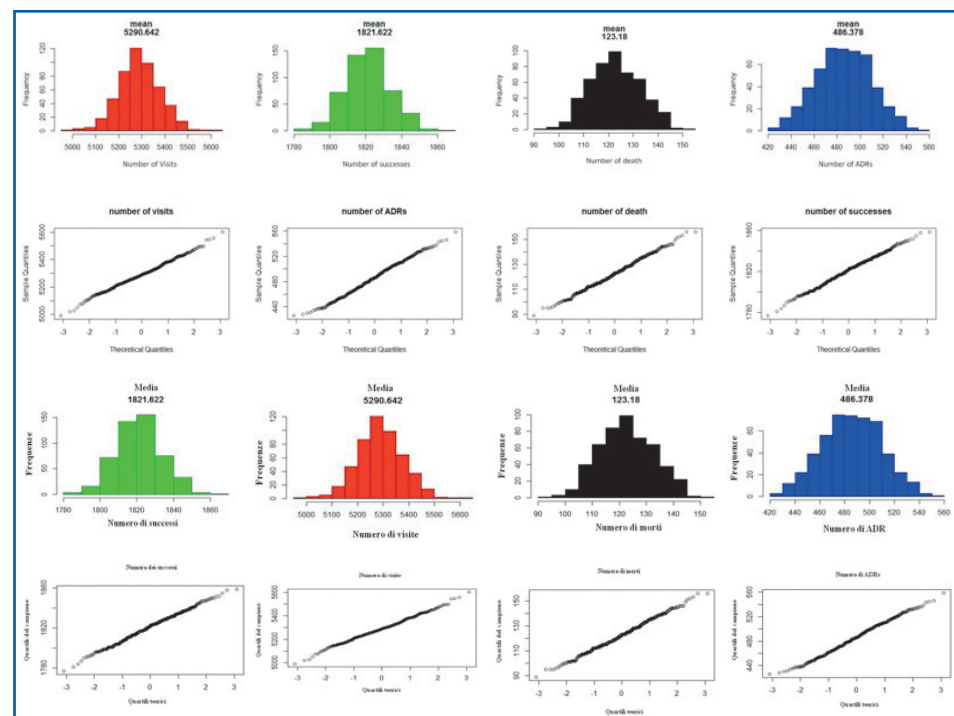


Figura 4 Output e Q-Q plot ottenuti per 500 coorti di 2000 soggetti

Bisogna aggiungere, infine, che l'inefficacia o la bassa tollerabilità del nuovo medicamento, che spingerebbero i pazienti passati dalla clorpromazina o dall'aloiperidolo alla quetiapina ad andare in visita dal medico (2-3 volte in un anno), potrebbero essere legate anche alla differente affinità recettoriale delle due classi di farmaci [6]. Cerovecki et al. sottolineano infatti che alcuni effetti collaterali come la discinesia, l'ipercinesia e l'aumento di peso potrebbero essere dovuti a una sindrome d'astinenza o a un effetto rimbalzo determinato dalla differente affinità di legame con i recettori dopaminergici. Il presente studio conferma l'opinione comune a molti psichiatri che per questa particolare classe di pazienti è preferibile mantenere il vecchio trattamento fino a quando questo conservi il rapporto efficacia/tollerabilità positivo. Al completamento dell'anno di trattamento con la quetiapina la frequenza delle visite indica che nonostante il 91% dei pazienti sia in condizioni stabili, il 6% dei pazienti muore a causa di un ADR o inefficacia e che il 3% è perso al follow-up.

Bisogna infine aggiungere che i risultati qui riportati forniscono spunti utili per possibili lavori futuri incentrati, sia sulla valutazione della stima dei costi aggiuntivi a carico del sistema sanitario (costo del nuovo farmaco, delle visite e della morte) che potrebbero derivare dal cambiamento di trattamento, sia sull'analisi dell'impatto dei singoli componenti degli *healthstate* sugli *outcome* della simulazione Monte Carlo. Le probabilità di transizione per alcuni stati di Markov (es. *ADR*, *died*) sono state ricavate, infatti, dai valori medi degli eventi estrapolati dall'analisi dei trial pubblicati (vedere Metodi) e sarebbe perciò interessante disegnare un modello ampliato in cui si considerano le singole frequenze degli eventi in studio al fine di valutare con Monte Carlo possibili differenze nella distribuzione dei soggetti tra gli *healthstate*.

Si potrebbe inoltre pensare, premesso che un soggetto in terapia cronica con un antipsicotico non presenta mai una condizione di stabilità assoluta, di considerare lo stato *success* come una condizione di stabilità momentanea e non come uno stato assorbente.

Si potrebbe dunque valutare l'ipotesi di condurre un'analisi di sensibilità in cui considerare diversi periodi di stabilità del trattamento farmacologico e così provare a ricreare uno scenario quanto più realistico possibile di una condizione patologica complessa sia nella gestione del paziente sia sul piano terapeutico.

Bibliografia

- [1] Kasper S, Müller-Spahn F. Review of quetiapine and its clinical applications in schizophrenia. *Expert OpinPharmacoth*. 2000; 1:783-801.
- [2] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2163-96.
- [3] Martindale Online www.medicinescomplete.com. Ultimo accesso in gennaio 2013.
- [4] Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. polypharmacy in schizophrenia: To switch or to combine? A nationwide study in Hungary. *Schizophr Res*. 2014; 152:246-254.
- [5] Roussidis A, Kalkavoura C, Dimelis D, et al. Reasons and clinical outcomes of antipsychotic treatment switch in outpatients with schizophrenia in real-life clinical settings: the ETOS observational study. *Ann Gen Psychiatry*. 2013; 12:42.
- [6] Cerovecki A, Musil R, Klimke A, et al. Withdrawal Symptoms and Rebound Syndromes Associated with Switching and Discontinuing Atypical Antipsychotics: Theoretical Background and Practical Recommendations. *CNS Drugs*. 2013; 27:545-572.
- [7] Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, et al Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:580-588.
- [8] Loebel A, Siu C, Romano S. Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprasidone treatment. *CNS Spectr*. 2004; 9:357-364.
- [9] Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:931-935.
- [10] Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, et al. Study 147 Investigators: Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 21-32.
- [11] De Nayer A, Windhager E, Irmansyah E, et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in patients with schizophrenia switched from other antipsychotics. *Int J Psychiatry ClinPract*. 2003; 7:59-66.
- [12] Weiden PJ. Switching antipsychotics: an updated review with a focus on Quetiapine. *J Psychopharmacol*. 2006; 20:104-118.
- [13] Weiden PJ. EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same. *J PsychiatrPract*. 2007; 13:13-24.
- [14] Yu J, Smith KJ, Brixner DI. Cost Effectiveness of Pharmacotherapy for the Prevention of Migraine. A Markov Model Application. *CNS Drugs*. 2010; 24:695-712.
- [15] Phanthunane P, Vos T, Whiteford H, et al. Cost-effectiveness of pharmacological and psychosocial interventions for schizophrenia. *Cost Eff Resour*. 2011; 9:6.
- [16] Mould-Quevedo J, Contreras-Hernández I, Verduzco W, et al. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social. Assessment of typical and atypical antipsychotics. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009; 2:108-118.
- [17] Wang Y, Day R. An R Package for Simulation Experiments Evaluating Clinical Trial Designs. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2010; 2010:61-65.
- [18] Nijhuis RL, Stijnen T, Peeters A, Witteman JC, et al. Apparent and Internal Validity of a Monte Carlo-Markov Model for Cardiovascular Disease

in a Cohort Follow-up Study. Med Decis Making. 2006; 26:134-44.

- [19] Cheer SM, Wagstaff AJ. Quetiapine. A review of its use in the management of schizophrenia. CNS Drugs. 2004; 18:173-9.
 [20] Dev V, Raniwalla J. Quetiapine: a review of its safety in the management of schizophrenia. Drug Saf. 2000; 23:295-307.
 [21] Garver DL. Review of quetiapine side effects. J Clin Psychiatry. 2000; 61:31-3.
 [22] Kahyee H, Taylor M. Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. J Psychopharmacol. 2010; 24: 81.
 [23] Rosenheck RA, Davis S, Covell N, et al. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE trial. Schizophr Res. 2009; 107:22-9.

Appendice 1

Distribuzione dei valori ottenuti dalla simulazione Monte Carlo

Distribuzione dei valori ottenuti per 1000 corti di 100 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	250	263	264	278
ADR	20	24	24,4	28
Morti	5	6	6,3	8
Condizioni stabili	89	91	91,0	93
Persi al follow-up	1	2	2,5	3

Distribuzione dei valori ottenuti per 5000 corti di 100 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	250	264	264,5	278
ADR	20	24	24,2	28
Morti	4	6	6,2	8
Condizioni stabili	89	91	91,1	93
Persi al follow-up	1	2	2,6	4

Distribuzione dei valori ottenuti per 500 corti di 2000 soggetti e 26 cicli

	1° Quartile	Mediana	Media	3° Quartile
Visite	5234	5290	5291,0	5345
ADR	469	486	486,4	505
Morti	116	123	123,2	131
Condizioni stabili	1813	1822	1822,0	1829
Persi al follow-up	48	52	52,5	57