

Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con azatioprina o interferón beta en España

C. Rubio-Terrés^a, A. Domínguez-Gil Hurlé^b

COST-UTILITY ANALYSIS OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT WITH AZATHIOPRINE OR INTERFERON BETA IN SPAIN

Summary. Aim. To carry out a cost-utility analysis of the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with azathioprine (Imurel) or beta interferon (all, Avonex, Rebif and Betaferon). Material and methods. Pharmacoeconomic Markov model comparing treatment options by simulating the life of a hypothetical cohort of women aged 30, from the societal perspective. The transition probabilities, utilities, resource utilisation and costs (direct and indirect) were obtained from Spanish sources and from bibliography. Univariate sensitivity analyses of the base case were performed. Results. In the base case analysis, the average cost per patient (euros in 2003) of a life treatment, considering a life expectancy of 53 years, would be 620,205, 1,047,836, 1,006,014, 1,161,638 and 968,157 euros with Imurel, all interferons, Avonex, Rebif and Betaferon, respectively. Therefore, the saving with Imurel would range between 327,000 and 520,000 euros approximately. The quality-adjusted life years (QALY) obtained with Imurel or interferons would be 10.08 and 9.30, respectively, with an average gain of 0.78 QALY per patient treated with Imurel. The sensitivity analyses confirmed the robustness of the base case. The cost of one additional QALY with interferons would range between 413,000 and 1,308,000 euros approximately in the hypothetical worst scenario for Imurel. Conclusions. For a typical patient with RRMS, treatment with Imurel would be more efficient than interferons and would dominate (would be more efficacious with lower costs) beta interferon. [REV NEUROL 2005; 40: 705-10]

Key words. Azathioprine. Beta interferon. Costs. Multiple sclerosis.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que suele cursar con recidivas (brotes) y remisiones sucesivas, que llevan eventualmente a la incapacidad crónica. Las lesiones desmielinizantes características (placas) suelen aparecer en el cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal [1]. Los síntomas dependen de las áreas del SNC lesionadas, con importantes variaciones inter e intraindividuales. Los más frecuentes son: debilidad, hormigueo, fallos de coordinación, fatiga, problemas de equilibrio, alteraciones visuales, temblor, espasticidad muscular, trastornos del habla, problemas intestinales o urinarios, problemas en la función sexual, trastornos de la memoria y cognitivos, entre otros [2].

Existen varias formas de evolución de la EM. La EM remitente-recidivante (EMRR) cursa con síntomas que aparecen en brotes, con una frecuencia variable (como media 1-2 al año). El 65-80% de los pacientes tienen inicialmente EMRR. La EM puede ser también primaria progresiva –progresiva desde su inicio– o secundaria progresiva, hasta la que evolucionan numerosos pacientes que inicialmente tienen EMRR. En esta última se producen menos brotes, pero los pacientes progresan en ausencia de brotes o entre brotes, con grados progresivos de discapacidad [2,3].

La edad media del comienzo de la EM está entre los 20 y los 30 años, y es más frecuente en las mujeres (2:1) [4]. Existen diferencias geográficas en la prevalencia de la EM. En España

se han descrito tasas de prevalencia que oscilan entre 42 y 60 casos por 100.000 habitantes y tasas de incidencia de 0,6-5,2 casos por 100.000 habitantes y año [5-7].

La neurorrehabilitación (fisioterapia, psicoterapia, terapia ocupacional) debe considerarse como una forma de tratamiento integral de la enfermedad, y puede conseguir una mejoría funcional y psíquica de los pacientes [8]. Los síntomas pueden tratarse con fármacos –la espasticidad con baclofén, la fatiga con amantadina, el dolor con antiinflamatorios y analgésicos, etc.– [9]. Actualmente se dispone en España de varios tratamientos que modifican favorablemente la evolución de la enfermedad –es decir, que reducen la frecuencia de recaídas en la EMRR–: los interferones β -1a (Avonex[®] y Rebif[®]) y β -1b (Betaferon[®]), acetato de glatiramer (Copaxone[®]) y azatioprina (Imurel[®]) [10].

La EM puede afectar dramáticamente la calidad de vida relacionada con la salud, debido a los distintos grados de discapacidad física y psíquica que produce [11]. Afecta principalmente a jóvenes y adultos en edad productiva; por ello, no solamente genera costes directos (sanitarios o no), sino que también da lugar a la disminución o interrupción temporal o permanente de las actividades profesionales, y produce importantes costes indirectos [12]. Por estos motivos, así como por el alto coste de adquisición de los tratamientos modificadores de la EM, desde 1995 se han publicado numerosos estudios que evalúan tanto el coste de la EM como el coste-efectividad de los tratamientos en países como Alemania [13,14], Bélgica [15], Canadá [16,17], Estados Unidos [18,19], Francia [13], Italia [20], Reino Unido [10,14,21-25] y Suecia [26]. Se han identificado tres estudios del coste de la EMRR en España [27-29].

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue hacer un análisis coste-utilidad del tratamiento de la EMRR en España con azatioprina (Imurel) o los interferones β (todos en conjunto, Avonex, Rebif y Betaferon).

Aceptado: 02.03.05.

^aHERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. Madrid.

^bHospital Clínico Universitario de Salamanca. Salamanca, España.

Correspondencia: Dr. Carlos Rubio Terrés. HERO Consulting. Virgen de Aránzazu, 21. E-28034 Madrid. E-mail: carlosrubio1@wanadoo.es

Estudio realizado con una ayuda a la investigación, sin restricciones, de Celltech Pharma, SA.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que se construye según un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas. Para ello, se utilizó un proceso de Markov [30] (Fig. 1).

La EMRR se modelizó mediante una cohorte hipotética de mujeres con 30 años de edad al inicio de la simulación [4,29]. Se consideraron tres estados de salud: remisión, brote agudo y muerte. Todas las pacientes estarían inicialmente en remisión y, con el paso del tiempo, transitarían al estado de brote –debido a la progresión de la enfermedad– o a muerte. Las transiciones entre estados se harían en unos períodos discretos de tiempo denominados ‘ciclos’, que en nuestro estudio tendrían una duración de 3 años [25,29]. Las transiciones permitidas –que se producirían cada ciclo de 3 años– serían las siguientes: el paciente en remisión sigue en remisión o transita a brote agudo o a muerte; el paciente en brote agudo transita a remisión o a muerte (Fig. 1). Cada estado de salud tiene asociadas unas probabilidades de transición, unas utilidades y unos costes. Las utilidades se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC), siendo un AVAC un año de vida multiplicado por un factor de ponderación que indica la calidad de vida de la persona durante ese año. El ‘peso’ o factor de ponderación de la calidad de un año de vida, puede ir desde el valor 0 (la muerte o un estado equivalente) hasta el valor 1 (que indica la salud perfecta). La utilidad del estado de remisión (0,83 AVAC) se obtuvo a partir de varios estudios previos sobre EM [22,23,25,29]. Por otra parte, al igual que en un estudio del National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, del Reino Unido [22], se consideró que la pérdida de utilidades que se produciría con cada brote agudo sería de -0,50 (oscilando entre un valor mínimo de -0,25 y un máximo de -0,75), por lo que las utilidades estimadas del brote agudo fueron de 0,33 AVAC (entre 0,08 y 0,58) (Tabla I). En el modelo se estimó que, después de cada brote, el paciente regresaría al estado de remisión, de nuevo con una utilidad de 0,83.

Respecto al horizonte temporal del estudio, se simuló el período de vida de las pacientes con EMRR –la esperanza de vida de una mujer de 30 años en España es de 53 años– [31], asumiendo que la EM no modifica la esperanza de vida, ya que, de acuerdo con la literatura, no hay una evidencia clara de que la EM aumente el riesgo de mortalidad [25]. En consecuencia, se hizo la simulación de una cohorte durante 18 ciclos de 3 años. Los costes y las utilidades se contabilizaron en la mitad de cada ciclo.

Probabilidades de transición

Las probabilidades de transición entre los estados de salud se estimaron mediante la revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados con azatioprina [10,32-40] o con los interferones β [10,41-43]. Las probabilidades de transición (valores medio, mínimo y máximo) entre estados, durante un ciclo de tres años, se obtuvieron para azatioprina a partir del metaanálisis de Yudkin et al [32] y del ensayo clínico de Milanese et al [36], que incluyeron el porcentaje de pacientes sin brote agudo en períodos prolongados. Las probabilidades correspondientes a los interferones β, para un ciclo de igual duración, se dedujeron a partir de una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados con los interferones β-1a y β-1b [44] (Tabla II). La probabilidad de muerte se estimó para los distintos estados conforme a un estudio previo sobre la historia natural de la EM [45] y a las tasas de mortalidad del Centro Nacional de Epidemiología [46]. Las probabilidades de transición (Pt) se calcularon mediante la fórmula siguiente: $Pt = 1 - e^{-rt}$, siendo r la tasa estimada para un período t [47].

Tipo de análisis, directrices seguidas y perspectiva del estudio

Se hizo un análisis de coste-utilidad, comparando azatioprina (Imurel) con los valores medios de todos los interferones β, con cada uno de los dos interferones β-1a (Avonex y Rebif) y con un interferón β-1b (Betaferon). Para cada comparación se calculó la diferencia de costes, la diferencia de utilidades (AVAC) y el coste-utilidad incremental –coste por cada AVAC adicional del tratamiento que proporciona más utilidades–.

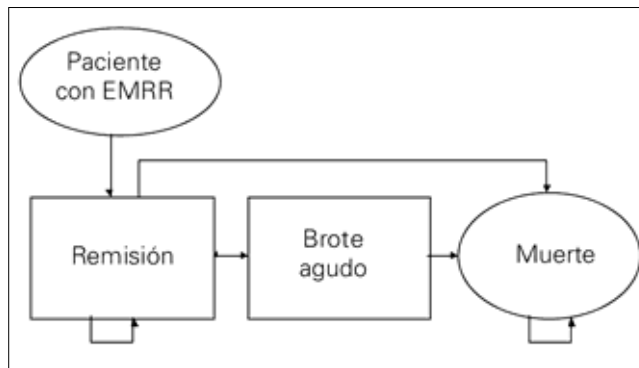


Figura 1. Modelo farmacoeconómico de Markov de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR).

Tabla I. Utilidades de un paciente con esclerosis múltiple remitente-recidivante, en los estados de salud considerados en el modelo [22,23, 25,29].

	Caso básico	Valores mínimos	Valores máximos
Remisión	0,83	0,83	0,83
Brote agudo	0,33	0,08	0,58
Muerte	0	0	0

Tabla II. Probabilidades de transición entre los estados de salud, durante un ciclo de 3 años, consideradas en el modelo [32,36,44-46].

Desde	Hasta	Azatioprina			Interferón β		
		CB	Min.	Máx.	CB	Min.	Máx.
Remisión	Remisión	0,536	0,237	0,870	0,274	0,165	0,289
Brote agudo	Remisión	1	1	1	1	1	1
Brote o remisión	Muerte	0,00043	0,00043	0,00043	0,00043	0,00043	0,00043

CB: caso básico

Se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España [48], así como las directrices publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias [49].

Teniendo en cuenta los importantes costes laborales de la EM [12], el presente estudio se hizo desde la perspectiva de la sociedad; por tanto, considerando tanto los costes directos como los indirectos (laborales).

Estimación de los costes

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con EMRR que recibiera un tratamiento con Imurel o los interferones β. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros del año 2003. Los descuentos aplicados a los costes fueron del 6% anual y del 1,5% anual a las utilidades, según la recomendación del National Institute for Clinical Excellence, del Reino Unido.

Recursos sanitarios

El coste de los tratamientos con fármacos modificadores de la EM durante 1 año se estimó a partir de los precios de adquisición y de los esquemas posológicos recomendados en las fichas técnicas de las diferentes especialidades [50] (Tabla III). Se asumió que no se producen costes añadidos por material fungible porque las especialidades con interferón β llevan incorporado el diluyente o bien son jeringas precargadas. No se consideraron los gastos por conservación (refrigeración) de éstas, por ser despreciables [51].

Tabla III. Costes anuales de los tratamientos de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con fármacos modificadores de la enfermedad [50].

	Dosis	Coste (€ 2003)
Imurel (azatioprina)	2,5 mg/kg/día, vía oral	269-313 ^a
Medio de los interferones β	–	13.610
Avonex (interferón β -1a)	30 μ g/semana, vía intramuscular	12.396
Rebif (interferón β -1a)	132 μ g/semana, vía subcutánea ^b	17.212
Betaferon (interferón β -1b)	0,25 mg/48 h, vía subcutánea	11.224

^a Para un peso corporal de 60 y 70 kg, respectivamente; ^b Dosis de mantenimiento de Rebif, después de un tratamiento inicial con 8,8 μ g/semana las dos primeras semanas y 22 μ g/semana las semanas 3 y 4.

Tabla V. Resultados del análisis coste-utilidad (en € de 2003) de un tratamiento completo (de por vida, iniciado en mujeres de 30 años de edad) de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con fármacos modificadores de la enfermedad.

Tratamiento	Caso básico	Valores mínimos ^a	Valores máximos ^a	Peor escenario para Imurel ^b
Imurel frente a todos los IFN β (1a y 1b)				
Imurel	620.205	492.664	762.731	763.746
Todos los IFN	1.047.836	923.655	1.166.849	923.650
Diferencia ^c	-427.631	-430.991	-404.118	-159.904
Coste-utilidad incremental ^d	Domina Imurel	Domina Imurel	Domina Imurel	IFN: 799.520 € por AVAC
Imurel frente a Avonex (IFN β -1a)				
Imurel	620.205	492.664	762.731	763.746
Avonex	1.006.014	884.399	1.127.593	884.394
Diferencia ^c	-385.809	-391.735	-364.862	-120.648
Coste-utilidad incremental ^d	Domina Imurel	Domina Imurel	Domina Imurel	Avonex: 603.240 € por AVAC
Imurel frente a Rebif (IFN β -1a)				
Imurel	620.205	492.664	762.731	763.746
Rebif	1.161.638	1.040.023	1.283.217	1.040.018
Diferencia ^c	-541.433	-547.359	-520.486	-276.272
Coste-utilidad incremental ^d	Domina Imurel	Domina Imurel	Domina Imurel	Rebif: 1.381.360 € por AVAC
Imurel frente a Betaferon (IFN β -1b)				
Imurel	620.205	492.664	762.731	763.746
Betaferon	968.157	846.542	1.089.736	846.537
Diferencia ^c	-347.952	-353.878	-327.005	-82.791
Coste-utilidad incremental ^d	Domina Imurel	Domina Imurel	Domina Imurel	Betaferon: 413.955 € por AVAC

AVAC: años de vida ajustados por calidad. ^a Valores mínimos o máximos de los costes, las utilidades y las probabilidades de transición entre los estados; ^b Costes máximos y mínima probabilidad de continuar en remisión con azatioprina (Imurel), así como costes mínimos y máxima probabilidad de seguir en remisión con los interferones; ^c Resultados negativos: menor coste con Imurel; resultados positivos: menor coste con IFN β . ^d El tratamiento que 'domina' es el que origina menos costes y más AVAC que el de comparación.

Tabla IV. Costes anuales (en € de 2003) de los diferentes estados de salud de la esclerosis múltiple remitente-recidivante, con excepción del coste por fármacos modificadores de la enfermedad [27].

	Coste medio	Coste mínimo ^a	Coste máximo ^a
Remisión	18.722	14.977	22.466
Brote agudo	18.774	14.981	22.564
Muerte	0	0	0

^a \pm el 20% del valor medio (análisis de sensibilidad).

Sí se contabilizaron los costes debidos a los acontecimientos adversos, cuya frecuencia se valoró mediante la revisión sistemática de la bibliografía. Para azatioprina se estimó que, en un período de 3 años, la probabilidad de aparición de vómitos sería del 13% (10-16%) [35], que el desarrollo de leucemia-linfoma oscilaría, según los estudios, entre el 0 y el 25% (con un valor promedio del 10% utilizado en el caso básico) [52-54], y que la probabilidad de desarrollar una pancreatitis podría oscilar entre el 0,4 y el 2,8% (con un valor promedio del 1,6%) [55,56]. Se estimó que la leucopenia observada con azatioprina (11-22%) [35,55] y con los interferones (5-31%) [57,58] sería generalmente leve, por lo que se resolvería con la interrupción del tratamiento, sin costes adicionales [59], aunque la determinación previa de la actividad de tiopurina metil transferasa (TPMT) es actualmente una prueba de rutina, por lo que se reduce significativamente la probabilidad de mielotoxicidad aguda [60]. Del mismo modo, se estimó que el síndrome pseudogripal y las reacciones en el lugar de la inyección, que se han descrito en el 50-90 y en el 40-80%, respectivamente, de los pacientes tratados con los interferones [57,58], no conllevarían costes relevantes.

Los demás recursos, según el estado de salud, se estimaron a partir de un estudio llevado a cabo en 102 pacientes españoles [27]. Se recogieron los siguientes costes directos médicos: hospitalización, hospital de día, consultas médicas de especialistas, pruebas de laboratorio, resonancia magnética (RM), potenciales evocados, tratamientos de rehabilitación y terapia ocupacional. Asimismo, se recogieron los costes indirectos siguientes: incapacidad laboral, bajo rendimiento laboral, transporte, modificaciones en el domicilio, asistencia en la comunidad y cuidados domiciliarios.

Análisis de sensibilidad

Todas las estimaciones consideradas en los epígrafes anteriores constituyeron el caso básico del estudio. Para comprobar la estabilidad de sus resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se hizo un análisis de sensibilidad simple univariante en el que se consideraron los siguientes escenarios hipotéticos:

- Valores mínimos o máximos de los costes, las utilidades y las probabilidades de transición entre los estados.
- Considerando el peor escenario posible para azatioprina: costes máximos y mínima probabilidad de seguir en remisión después de un ciclo con azatioprina, así como costes mínimos y máxima probabilidad de permanecer en remisión con los interferones.

RESULTADOS

Costes de los estados de salud

Los costes estimados de cada estado de salud se indican en la tabla IV.

Diferencia de costes**Caso básico**

El coste medio por paciente (euros de 2003) de un tratamiento completo –de por vida, considerando una esperanza de vida de 53 años, o hasta la suspensión del mismo– sería de 620.205, 1.047.836, 1.006.014, 1.161.638 y 968.157 euros con Imurel, todos los interferones, Avonex, Rebif y Betaferon, respectivamente. Por tanto, el ahorro con Imurel oscilaría entre 327.000 y 520.000 euros, aproximadamente (Tabla V).

Análisis de sensibilidad

Los resultados confirmaron la estabilidad del caso básico (un menor coste con Imurel) en todos los casos (Tabla V).

Diferencia de utilidades

Los AVAC que se obtendrían con Imurel o los interferones serían 9,62 y 8,67, respectivamente, con una ganancia media de 0,95 AVAC por cada paciente tratado con Imurel (Tabla VI).

Coste-utilidad incremental

El tratamiento con Imurel dominaría –sería más eficaz con costes inferiores– a los interferones β en la mayoría de los escenarios. El coste de obtener un AVAC adicional con los interferones oscilaría entre 413.000 y 1.308.000 euros aproximadamente, en el caso hipotético de que se produjera el peor escenario posible para Imurel (Tabla V).

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la azatioprina (Imurel) dominaría –sería más eficaz con costes inferiores– a los interferones β -1a (Avonex, Rebif) y β -1b (Betaferon) en todos los escenarios considerados en la EMRR, excepto en el hipotético peor escenario para Imurel, en el cual el coste de obtener un AVAC adicional con los interferones oscilaría entre 413.000 y 1.308.000 euros, aproximadamente, muy por encima de los 30.000 euros que se consideraron asumibles en una publicación española de 2002 [61]. Estos resultados se determinaron por dos factores fundamentales:

- El coste de adquisición de azatioprina es muy inferior al de los interferones.
- Las tasas de recaída observadas con azatioprina son, asimismo, menores, lo que redundaría teóricamente en una mejor calidad de vida de los pacientes.

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y fortalezas del estudio:

- Se trata de un modelo teórico –que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad– basado en los resultados de ensayos clínicos no pragmáticos que no compararon directamente los tratamientos, por lo que sus resultados deben considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas [29].
- Debe tenerse en cuenta que la relativamente corta duración (3 años) de los ensayos clínicos con los datos precisos para el modelo, hizo necesaria una simulación de los resultados a largo plazo. Sin embargo, gracias al proceso de Markov fue

Tabla VI. Años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con el tratamiento completo de un paciente con esclerosis múltiple remitente-recidivante con los fármacos modificadores de la enfermedad.

	Caso básico	Valores mínimos	Valores máximos	Peor escenario para Imurel ^a
Imurel	10,08	7,59	12,01	7,59
Todos los IFN ^b	9,30	7,32	10,88	7,79
Diferencias ^b	0,78	0,27	1,13	–0,20

^a Costes máximos y mínima probabilidad de continuar en remisión con azatioprina (Imurel), así como costes mínimos y máxima probabilidad de seguir en remisión con los interferones; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante; Resultados positivos: más AVAC con Imurel, resultados negativos: más AVAC con los IFN β .

posible estimar de una manera más ‘realista’ que con un modelo determinista la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida de un paciente con EMRR, al igual que en otros estudios previamente publicados [25,29].

- En el modelo se consideraron los costes de la mayor toxicidad de azatioprina, pero no se estimó su efecto sobre las utilidades. No obstante, incluso en el peor escenario considerado para azatioprina –con una diferencia de 0,20 AVAC a favor de los interferones–, la gran diferencia de los costes de adquisición dio lugar a un coste por AVAC probablemente inasumible [61].

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, se tomaron supuestos conservadores y se hizo un análisis de sensibilidad considerando varios escenarios extremos, que confirmó los resultados del caso básico.

Como fortaleza del modelo debe remarcarse que la estimación de la utilización de recursos no se hizo solamente a partir de estimaciones basadas en la revisión sistemática de la literatura o en la opinión de expertos españoles, sino principalmente mediante un estudio en 102 pacientes españoles con EMRR [27]. Los datos de estos pacientes, asimismo, se revisaron en un reciente estudio de Medina-Redondo et al [62], para evaluar la eficiencia y el coste-utilidad de los interferones β en la EM en Andalucía; se concluyó que el tratamiento generaría una ganancia anual de 0,063 AVAC, con costes adicionales hasta el quinto año de tratamiento, a partir del cual el coste de los interferones se compensaría por los ahorros que producirían como consecuencia de sus efectos terapéuticos. Los resultados del presente estudio no son comparables con los de Medina-Redondo et al [62], debido a las diferencias de sus diseños (modelo de Markov y estudio retrospectivo, respectivamente) y de los tratamientos de comparación (tratamiento activo y no tratamiento, respectivamente).

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se comparasen la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios a largo plazo con las alternativas terapéuticas comparadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan M. Update on multiple sclerosis treatment. J Am Pharm Assoc 1996; 36: 419-20.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 938-52.
3. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. Neurol Clin 1995; 13: 119-46.
4. Reumont MJ, Deluca SA. Neuroimaging evaluation in multiple sclerosis. Am Fam Physician 1993; 48: 273-6.

5. Mallada J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol* 1999; 29: 864-7.
6. Izquierdo G, Navarro G, García-Moreno J, Durán E, Gamero M, Ruiz-Peña J, et al. Incidence of multiple sclerosis in a nine-year period in the province of Seville (South-west Spain). *Actrims/Ectrims 2002 meeting*. Baltimore, 18-21 de Septiembre de 2002. Resumen P56. URL: <http://www.actrimssectrims2002.nmss.org/images/meetingAbstract.pdf>. Fecha última consulta: 30.04.2004.
7. Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Velez-Málaga, Southern Spain. *Neurology* 1994; 44: 425-9.
8. Fernández O, Fernández VE. Esclerosis múltiple. URL: <http://www.fedem.org/libro.html>. Fecha última consulta: 30.04.2004.
9. Thompson AJ. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (Suppl. 2): S22-7.
10. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-103.
11. De Andrés C, Guillén A. Una aproximación sobre la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1229-34.
12. Martínez S, Martínez A, Hernández JJ. Impacto sociolaboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14: 107-10.
13. Kobelt G, Lindgren P, Smala A, Bitsch A, Haupts M, Kölmel HW, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis. An observational study in Germany. *HEPAC* 2001; 2: 60-8.
14. Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Sailer M, et al. Economic evaluation of multiple sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 607-22.
15. Carton H, Loos R, Paolet J, Versieck K, Vlietinck R. Utilisation and cost of professional care and assistance according to disability of patients with multiple sclerosis in Flanders (Belgium). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 444-50.
16. Otten N. Comparison of drug treatment for multiple sclerosis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1998.
17. Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 91-8.
18. Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER, Bootman JL. The economics of multiple sclerosis. Distribution of costs and relations to disease severity. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 229-40.
19. Prosser LA, Kuntz KM, Ber-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1A, interferon beta-1B, and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Med Decis Making* 2000; 20: 429.
20. Battaglia MA, Zagami P, Messner M. A cost evaluation of multiple sclerosis. *J NeuroViro* 2000; 6 (Suppl 2): S191-3.
21. Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. *Br J Med Econ* 1995; 8: 181-93.
22. Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technol Assessment* 1998; 2: 1-67.
23. Bose U, Laddani D, Burrell A, Sharief M. Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2001; 4: 207-19.
24. Phillips CJ, Gilmour L, Gale R, Palmer M. A cost utility model of interferon beta.1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2001; 4: 35-50.
25. Nuijten MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health* 2002; 5: 44-54.
26. Jöhnsson B, Henriksson F. Economic burden of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl 2): S35-7.
27. Medina F. Impacto de interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple en su forma remitente-recidivante y su correlación con la evolución de la enfermedad. Bases de datos de tesis doctorales (TESEO). URL: <http://www.mcu.es/cgi-in/teseo/brscgi?cmd=verdoc&base=tseo&docn=000083022>. Fecha última consulta: 30.04.2004.
28. Casado V, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Carmona O, Hernández JJ, Arbizu T. A relapse of multiple sclerosis: how much does it cost in Catalonia? *Actrims/Ectrims 2002 meeting*. Baltimore, 18-21 de septiembre de 2002. Resumen P301. URL: <http://www.actrimssectrims2002.nmss.org/images/meetingAbstract.pdf>. Fecha última consulta: 31.10.2002.
29. Rubio-Terrés C, Aristegui I, Medina F, Izquierdo G. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramero o interferón beta en España. *Farm Hosp* 2003; 27: 159-65.
30. Rubio-Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-7.
31. Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2000. Madrid: INE; 2001.
32. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RAC, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 1051-5.
33. Swinburn WR, Liversedge LA. Long-term treatment of multiple sclerosis with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36: 124-6.
34. Mertin J, Rudge P, Kremer M, Healey MJ, Knight SC, Compston A, et al. Double-blind controlled trial of immunosuppression in the treatment of multiple sclerosis: final report. *Lancet* 1982; 2: 351-4.
35. British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group. Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 1988; 2: 179-83.
36. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Bortolami C, Tajoli L, et al. Double blind, controlled, randomised study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: preliminary results. *Ital J Neurol Sci* 1988; 9: 53-7.
37. Gonsette RE, Delmotte P, eds. Recent advances in multiple sclerosis therapy. Amsterdam: Elsevier; 1989.
38. Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, Graves MC, Tourtellotte WW, Syndulko K, et al. A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 1018-26.
39. Steck AJ, Regli F, Oschner F, Gauthier G. Cyclosporine versus azathioprine in the treatment of multiple sclerosis: 12-month clinical and immunological evaluation. *Eur Neurol* 1990; 30: 224-8.
40. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 20-5.
41. PRIMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
42. The IFNB, Multiple Sclerosis Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
43. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
44. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-78.
45. Weinschenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Bakerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
46. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por causa, sexo y grupo de edad (CIE6). España, 1998. URL: <http://193.146.50.130>. Fecha última consulta: 30.04.2004.
47. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. Methods for quantitative synthesis in medicine. New York: Oxford University Press; 1994.
48. Rovira J, Antónanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 245-52.
49. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guideline for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1997.
50. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com>. Fecha última consulta: 30.04.2004.
51. Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1997; 3: 35-49.
52. Lhermitte F, Marteau R, Roullet E, de Saxe H, Loridan M. Prolonged treatment of multiple sclerosis with average doses of azathioprine. An evaluation of 15 years' experience. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140: 553-8.
53. Amato MP, Pracucci G, Ponziani G, Siracusa G, Fratiglioni L, Amaducci L. Long-term safety of azathioprine therapy in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 831-3.
54. Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996; 46: 1607-12.
55. Martínez F, Nos P, Pastor M, Garrigues V, Ponce J. Adverse effects of

- azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 769-78.
56. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1305-8.
57. Prieto JM, Lema M. Interferón β en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2003; 36: 980-90.
58. Río J, Marzo ME, Tintoré M, Borrás C, Montalbán X. Profile of efficacy and safety in the treatment of remittent-recurrent multiple sclerosis with interferon beta-1b. *Neurología* 1998; 13: 422-6.
59. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple

sclerosis. *Technology Appraisal Guidance n.º 32*. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.

60. Thomas FJ, Hughes TA, Anstey A. Azathioprine treatment in multiple sclerosis; pretreatment assessment of metaboliser status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 815.
61. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria* 2002; 16: 334-43.
62. Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JM, RES HASTA 6, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39: 1-6.

ANÁLISIS COSTE-UTILIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE REMITENTE-RECIDIVANTE CON AZATIOPRINA O INTERFERÓN BETA EN ESPAÑA

Resumen. *Objetivo.* Realizar un análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) con azatioprina (Imurel) o los interferones beta (todos en conjunto, Avonex, Rebif y Betaferon). *Material y métodos.* Modelo farmacoeconómico de Markov que comparó los tratamientos mediante la simulación de la vida de una cohorte hipotética de mujeres de 30 años de edad, desde la perspectiva de la sociedad. Las probabilidades de transición, las utilidades, la utilización de recursos y los costes (directos e indirectos) se estimaron a partir de fuentes españolas y de la bibliografía. Se hicieron análisis de sensibilidad simples univariantes del caso básico. *Resultados.* En el caso básico del análisis, el coste medio por paciente (euros de 2003) de un tratamiento de por vida, considerando una esperanza de vida de 53 años, sería de 620.205, 1.047.836, 1.006.014, 1.161.638 y 968.157 euros con Imurel, todos los interferones, Avonex, Rebif y Betaferon, respectivamente. Por tanto, el ahorro con Imurel oscilaría entre 327.000 y 520.000 euros, aproximadamente. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con Imurel o los interferones serían 10,08 y 9,30, respectivamente, con una ganancia media de 0,78 AVAC por paciente tratado con Imurel. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico. El coste de obtener un AVAC adicional con los interferones oscilaría entre 413.000 y 1.308.000 euros, aproximadamente, en el caso hipotético de que se produjera el peor escenario posible para Imurel. *Conclusiones.* Para un paciente tipo con EMRR, el tratamiento con Imurel sería más eficiente que los interferones, a los que dominaría –Imurel sería más eficaz con costes inferiores a los de éstos–. [REV NEUROL 2005; 40: 705-10]

Palabras clave. Azatioprina. Costes. Esclerosis múltiple. Interferón beta.

ANÁLISE CUSTO-BENEFÍCIO DO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA REMITENTE-RECESSIVA COM AZATIOPRINA OU INTERFERÃO BETA EM ESPANHA

Resumo. *Objetivo.* Realizar uma análise custo-benefício do tratamento da esclerose múltipla remitente-recessiva (EMRR) com azatioprina (Imurel) ou com os interferões beta (todos em conjunto, Avonex, Rebif e Betaferon). *Material e métodos.* Modelo farmacoeconómico de Markov que comparou os tratamentos mediante a simulação da vida de uma série hipotética de mulheres de 30 anos de idade, sob a perspectiva da sociedade. As probabilidades de transição, as utilidades, a utilização de recursos e os custos (directos e indirectos) estimaram-se a partir de fontes espanholas e da bibliografia. Foram feitas análises de sensibilidade simples univariantes do caso básico. *Resultados.* No caso básico da análise, o custo médio por doente (euros de 2003) de um tratamento para toda a vida, considerando uma esperança de vida de 53 anos, seria de 620.205, 1.047.836, 1.006.014, 1.161.638 e 968.157 euros com Imurel e todos os interferões, Avonex, Rebif e Betaferon, respectivamente. Portanto, o gasto com Imurel oscilaria entre 327.000 e 520.000 euros, aproximadamente. Os anos de vida ajustados por qualidade (AVAC) que se obteriam com Imurel ou os interferões seriam 10,08 e 9,30, respectivamente, com um lucro médio de 0,78 AVAC por doente tratado com Imurel. As análises de sensibilidade confirmaram a estabilidade do caso básico. O custo de obter um AVAC adicional com os interferões oscilaria entre 413.000 e 1.308.000 euros, aproximadamente, no caso hipotético de se verificar o pior cenário possível para o Imurel. *Conclusões.* Para um doente tipo com EMRR, o tratamento com Imurel seria mais eficaz que o com interferões, o qual dominaria –Imurel, seria mais eficaz com custos inferiores aos destes–. [REV NEUROL 2005; 40: 705-10]

Palavras chave. Azatioprina. Custos. Esclerose múltipla. Interferão beta.