

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

C. RUBIO-TERRÉS, I. ARÍSTEGUI RUIZ¹, F. MEDINA REDONDO², G. IZQUIERDO AYUSO³

HERO Consulting. Madrid. ¹Departamento Científico. Aventis Pharma, S.A. Madrid. ²Servicio de Farmacia. ³Unidad de Esclerosis Múltiple. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR) con acetato de glatiramero (copaxone) o los interferones beta (todos en conjunto, avonex, rebif y betaferón).

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 (€ de 2001) de un tratamiento de por vida, considerando una esperanza vida de 53 años, sería de 1.243.906 euros (€), 1.818.149 €, 1.763.263 €, 1.987.153 € y 1.704.031 € con copaxone, todos los interferones, avonex, rebif y betaferón, respectivamente. Por tanto, el ahorro con copaxone oscilaría entre 460.000 y 737.000 € aproximadamente. Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con copaxone o los interferones serían 10,977 y 6,917, respectivamente, con una ganancia media de 4,060 AVAC/paciente con copaxone. Los análisis de sensibilidad confirmaron la robustez del caso básico. Los interferones serían superiores a copaxone únicamente en el caso hipotético e improbable de que éstos produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los realmente observados en los ensayos clínicos.

Conclusiones: Para un paciente tipo con EMRR, el tratamiento con copaxone sería más eficiente que los interferones, a los que dominaría (copaxone sería más eficaz con costes inferiores a los de éstos).

Palabras clave: Esclerosis múltiple. Acetato de glatiramero. Interferón beta. Costes.

Recibido: 20-11-2002

Aceptado: 20-01-2003

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. C/ Virgen de Aránzazu, 21, 5º B. 28034 Madrid. e-mail: carlosrubio@wanadoo.es

Estudio realizado con una ayuda a la investigación de Aventis Pharma, S.A.

Summary

Objective: To carry out a cost-utility analysis of the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with glatiramer acetate (copaxone) or interferon beta (all, avonex, rebif and betaferon).

Methods: A pharmacoeconomic Markov model was used to compare 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 (€ in 2001) for a lifetime treatment, considering a life expectancy of 53 years, would be 1,243,906 euros (€), 1,818,149 €, 1,763,263 €, 1,987,153 € and 1,704,031 € with copaxone, all interferons, avonex, rebif and betaferon, respectively. Therefore, the saving with copaxone would range between 460,000 and 737,000 € approximately. The quality-adjusted life years (QALY) obtained with copaxone or interferons would be 10.977 and 6.917, respectively, with an average gain of 4.060 QALY/patient with copaxone. The sensitivity analyses confirmed the robustness of the base case. The interferons would only be superior to copaxone in the unlikely hypothetical case that they delay the progression of the illness by 20% more than that actually observed in clinical trials.

Conclusions: For a typical patient with RRMS, treatment with copaxone would be more efficient than interferons and would dominate (would be more efficacious with lower costs) interferon beta.

Key words: Multiple sclerosis. Glatiramer acetate. Interferon beta. Costs.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que suele cursar con recaídas (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, siendo 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 a 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, pudiendo 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 fundamentalmente de dos tipos de tratamientos que modifican favorablemente la evolución de la enfermedad (es decir, que reducen la frecuencia de recaídas en la EMRR): los interferones beta 1a (avonex y rebif) y beta 1b (betaferón) y acetato de glatiramer (copaxone) (10).

La EM puede afectar dramáticamente a 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 lo que 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, por lo que 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), EE.UU. (18,19), Francia (13), Italia (20), Reino Unido (10,14,21-25) y Suecia (26). Se han identificado solamente dos estudios del coste de la EMRR en España (27,28).

El objetivo del presente trabajo fue hacer un análisis coste-utilidad del tratamiento de la EMRR en España con acetato de glatiramer (copaxone) o los interferones beta (todos en conjunto, avonex, rebif y betaferón).

MÉTODO

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido éste como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos y que es construido, siguiendo 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 (29), basado en un estudio previamente publicado (25) (Fig. 1).

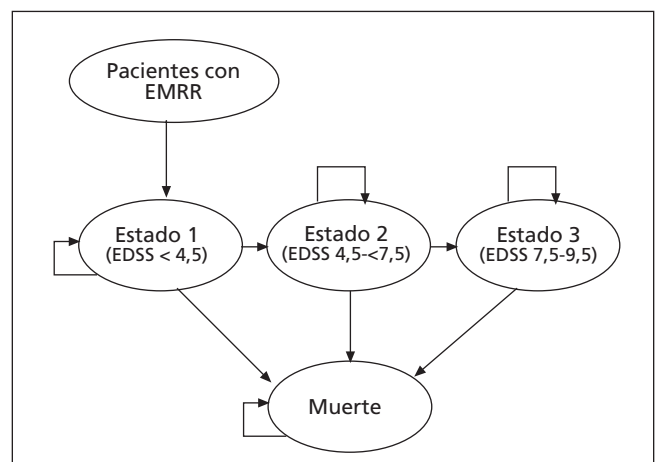


Fig. 1.- Modelo farmacoeconómico de Markov de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR). EDSS: Kurtz Expanded Disability Status Scale.

La EMRR se modelizó mediante una cohorte hipotética de mujeres con 30 años de edad al inicio de la simulación (4). Se consideraron cuatro estados de salud (E1; E2; E3; muerte), con sus respectivos niveles de gravedad, según la escala EDSS (*Kurtz Expanded Disability Status Scale*) (< 4,5; 4,5- < 7,5; 7,5-9,5; 10). Todas las pacientes estarían inicialmente en E1 y, con el paso del tiempo, irían transitando (debido a la progresión de la enfermedad) a los estados de más gravedad (E2, E3, muerte). Las transiciones entre estados se harían en unos periodos discretos de tiempo denominados “ciclos”, que en nuestro estudio tendrían una duración de 3 años. Las transiciones permitidas (que se producirían cada ciclo de 3 años), serían las siguientes: E1 sigue en E1 o transita a E2 o muerte;

E2 sigue en E2 o transita a E3 o muerte; E3 sigue en E3 o transita a muerte. 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). Las utilidades consideradas en el modelo se obtuvieron a partir de varios estudios previos sobre EM (22,23,25) (Tabla I).

Tabla I. Utilidades de un paciente con EMRR, en los estados de salud considerados en el modelo (22,23,25)

Estado de salud	EDSS	Utilidad
E1	< 4,5	0,83
E2	4,5-< 7,5	0,55
E3	7,5-9,5	0,20
Muerte	10	0,00

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante; EDSS: Kurtz Expanded Disability Status Scale.

Respecto al horizonte temporal del estudio, se simuló el periodo de vida de las pacientes con EMRR (la esperanza de vida de una mujer de 30 años en España es de 53 años) (30), 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 a partir de los ensayos clínicos realizados con copaxone (31) o los interferones beta (32-34). Las probabilidades de transición entre estados durante un ciclo de tres años se obtuvieron para copaxone del ensayo clínico aleatorizado de Johnson y cols. (31), que incluyó 125 pacientes tratados con copaxone y 126 que recibieron placebo, con un seguimiento de 35 meses. Las probabilidades correspondientes a los interferones beta, para un ciclo de igual duración, se dedujeron a partir del estudio PRIMS (32), en el caso del interferón beta-1a, y de otros dos ensayos clínicos controlados realizados con interferón beta-1b (33,34). Estas probabilidades han sido utilizadas previamente en estudios de farmacoeconomía de la EMRR (21,23) (Tabla II). La probabilidad de muerte se estimó para los distintos estados conforme a un estudio previo sobre la historia natural de la EM (35) y a las tasas de mortalidad del Centro Nacional de Epidemiología (36).

Tabla II. Probabilidades de transición entre los estados de salud, durante un ciclo de 3 años, consideradas en el modelo (23,25,31-36)

Desde	Hasta	Copaxone	Interferón beta
1	1	0,872	0,794
1	2	0,128	0,206
1	Muerte	0,00043	0,00043
2	2	0,992	0,610
2	3	0,008	0,390
2	Muerte	0,00087	0,00087
3	3	0,99812	0,99812
3	Muerte	0,00188	0,00188
Muerte	Muerte	1	1

Tipo de análisis, directrices seguidas y perspectiva del estudio

Se hizo un análisis de coste-utilidad comparando copaxone con los valores medios de todos los interferones beta, con cada uno de los dos interferones beta-1a (Avonex y Rebif) y con un interferón beta-1b (betaferón). 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).

Se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España (37), así como las directrices publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (38).

Teniendo en cuenta los importantes costes laborales de la EM (12) y siguiendo las recomendaciones españolas para la realización de análisis farmacoeconómicos, el presente estudio se hizo desde la perspectiva de la sociedad (37), 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 copaxone o los interferones beta. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) del año 2001.

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 reco-

mendados en las fichas técnicas de las diferentes especialidades (39) (Tabla III). Se asumió que no se producen costes añadidos por material fungible porque las especialidades llevan incorporado el diluyente o bien son jeringas precargadas. No se consideraron los gastos por conservación (refrigeración), por ser despreciables (40). Por el mismo motivo, tampoco se contabilizaron los costes debidos a los acontecimientos adversos (unos 100 euros anuales) a pesar de que el perfil de toxicidad de copaxone parece ser mejor que el de los interferones beta (10).

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

Tabla III. Costes anuales de los tratamientos de la EMRR con fármacos modificadores de la enfermedad (39)

Fármaco	Coste (euros 2001)
Copaxone (acetato de glatiramero)	11.375
Medio de los interferones beta	13.482
Avonex (interferón beta-1a)	12.396
Rebif (interferón beta-1a)	16.826
Betaferon (interferón beta-1b)	11.224

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante

Análisis de sensibilidad

Todas las estimaciones consideradas en los epígrafes anteriores constituyeron el caso básico del estudio. Para comprobar la robustez 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: a) aumentando un 20% las probabilidades de permanecer en E1 y E2 (por ciclo) en el grupo de los interferones beta, con respecto a las observadas en los ensayos clínicos; b) considerando valores mínimos y máximos (\pm 20%) del coste anual de los estados E1, E2 y E3.

RESULTADOS

Costes de los estados de salud

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

Tabla IV. Costes anuales de los diferentes estados de salud de la EMRR, exceptuando el coste por fármacos modificadores de la enfermedad (27)

Estado	EDSS	Coste medio (euros 2001)	Coste máximo (euros 2001)*	Coste mínimo (euros 2001)*
E1	$\leq 4,5$	1.803	2.164	1.442
E2	4,5-< 7,5	19.833	23.800	15.867
E3	7,5-9,5	31.854	38.224	25.483
Muerte	10	0	0	0

* \pm el 20% el valor medio (análisis de sensibilidad).

Diferencia de costes

Caso básico

El coste medio por paciente (€ de 2001) de un tratamiento completo (de por vida o hasta la suspensión del mismo) sería de 1.243.906 €, 1.818.149 €, 1.763.263 €, 1.987.153 € y 1.704.031 € con copaxone, todos los interferones, avonex, rebif y betaferón, respectivamente. Por tanto, el ahorro con copaxone oscilaría entre 460.000 y 737.000 € aproximadamente (Tabla V).

Análisis de sensibilidad

Los resultados confirmaron la robustez del caso básico (un menor coste con copaxone) en todos los casos, con una excepción: los interferones serían superiores a copaxone únicamente en el caso hipotético e improbable de que éstos produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los observados en los ensayos clínicos (Tabla V).

Diferencia de utilidades

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con copaxone o los interferones serían 10,977 y 6,917, respectivamente, con una ganancia media de 4,060 AVAC por cada paciente tratado con copaxone (Tabla VI).

Coste-utilidad incremental

El tratamiento con copaxone dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a los interferones beta en todos los escenarios, excepto en el caso hipotético e improbable de que los interferones beta produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los observados en los ensayos clínicos. En el caso concreto de Rebif, ni siquiera en esa situación extrema sería coste-útil en comparación con copaxone, con un coste de 545.722 € por cada AVAC adicional (Tabla V).

Tabla V. Resultados del análisis coste-utilidad (euros 2001) de un tratamiento completo de la EMRR con fármacos modificadores de la enfermedad

Tratamiento	Caso básico	+20% de permanencia en E1 y E2 con IFNB	Coste máximos de E1, E2 y E3	Coste mínimos de E1, E2 y E3
<i>Copaxone frente a todos los IFNB (1a y 1b)</i>				
Copaxone	1.243.906	1.243.906	1.377.303	1.110.537
Todos los IFNB	1.818.149	1.198.157	2.045.488	1.590.788
Diferencia*	- 574.243	45.749	- 668.185	- 480.251
Coste-utilidad incremental**	Domina copaxone	Domina IFNB	Domina copaxone	Domina copaxone
<i>Copaxone frente a avonex (IFNB-1a)</i>				
Copaxone	1.243.906	1.243.906	1.377.303	1.110.537
Avonex	1.763.263	1.143.069	1.990.602	1.535.902
Diferencia*	- 519.357	100.837	- 613.299	- 425.365
Coste-utilidad incremental**	Domina copaxone	Domina Avonex	Domina copaxone	Domina copaxone
<i>Copaxone frente a rebif (IFNB-1a)</i>				
Copaxone	1.243.906	1.243.906	1.377.303	1.110.537
Rebif	1.987.153	1.367.785	2.214.493	1.759.792
Diferencia*	- 743.247	- 123.879	- 837.190	- 649.255
Coste-utilidad incremental**	Domina copaxone	Rebif: 545.722 € por AVAC	Dominacopaxone	Domina copaxone
<i>Copaxone frente a betaferón (IFNB-1b)</i>				
Copaxone	1.243.906	1.243.906	1.377.303	1.110.537
Betaferón	1.704.031	1.083.618	1.931.370	1.476.669
Diferencia*	- 460.125	160.288	- 554.067	- 366.132
Coste-utilidad incremental**	Domina copaxone	Domina betaferón	Domina copaxone	Domina copaxone

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante; IFNB: interferón beta; AVAC: años de vida ajustados por calidad. *Resultados negativos: menor coste con copaxone; resultados positivos: menor coste con IFNB. **El tratamiento que "domina" es el que origina menos costes y más AVAC que el de comparación.

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

Tratamiento	Caso básico	+20% de permanencia E1 y E2 con IFNB
Copaxone	10,977	11,029
Todos los IFNB	6,917	11,256
Diferencias*	4,060	-0,227

IFNB: interferón beta ; * Resultados positivos: más AVAC con copaxone; resultados negativos: más AVAC con los IFNB.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados del presente estudio, acetato de glatiramero (copaxone) dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a los interferones beta-1a (avonex, rebif) y beta-1b (betaferón) en todos los escenarios considerados, excepto en el caso hipotético e improbable de que los interferones beta produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los realmente observados en los ensayos clínicos.

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y fortalezas del estudio. En primer lugar, 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 trata-

mientos, 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 (10). Debe considerarse que recientemente se han publicado los resultados de un estudio que comparó el tratamiento de pacientes con EM con copaxone o betaferón (interferón beta-1b), con un seguimiento de 24 meses (41). Sin embargo, no se trata de un ensayo clínico aleatorizado sino que los pacientes fueron tratados de manera consecutiva, sin aleatorizar ni enmascarar la asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento. Por este motivo, es cuestionable la fiabilidad de los resultados obtenidos (no se observaron diferencias de eficacia entre los tratamientos) ya que no se controló adecuadamente el riesgo de sesgos. En consecuencia, se prefirió hacer la estimación de las probabilidades de transición entre los estados de salud a partir de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo. En segundo lugar, debe tenerse en cuenta que la 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 posible estimar de una manera más "realista" que con un modelo determinístico, la evolución de la enfermedad a lo largo de la vida de un paciente con EMRR, al igual que en el estudio de Nuijten y cols. (25).

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

Como fortaleza del modelo debe remarcar que la estimación de la utilización de recursos no se hizo solamente a partir de estimaciones basadas en la revisión sis-

temática de la literatura o en la opinión de expertos españoles, sino principalmente mediante un estudio en 102 pacientes españoles con EMRR (27).

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 con las alternativas terapéuticas comparadas.

Bibliografía

- Ryan M. Update on multiple sclerosis treatment. *J Am Pharm Assoc* 1996; 36: 419-20.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-52.
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-46.
- Reumont MJ, Deluca SA. Neuroimaging evaluation in multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 1993; 48: 273-6.
- Mallada J. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. Datos de prevalencia e incidencia. *Rev Neurol* 1999; 29: 864-7.
- Izquierdo G, Navarro G, García Moreno 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. Disponible en URL: <http://www.actrimsectrims2002.nmss.org/images/meetingAbstract.pdf> (consulta: Octubre, 2002).
- 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.
- Fernández O, Fernández VE. Esclerosis múltiple. Disponible en URL: <http://www.fedem.org/libro.html> (consulta: Julio de 2002).
- Thompson AJ. Symptomatic management and rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (Supl. II): ii22-7.
- Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4 (9).
- de Andrés C, Guillén A. Una aproximación sobre la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1229-34.
- Martínez S, Martínez A, Hernández JJ, et al. Impacto sociolaboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14: 107-10.
- 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.
- 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.
- 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.
- Otten N. Comparison of drug treatment for multiple sclerosis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1998.
- 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.
- 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.
- 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.
- Battaglia MA, Zagami P, Messner M. A cost evaluation of multiple sclerosis. *J NeuroVirol* 2000; 6 (Supl. 2): S191-3.
- Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. *Br J Med Econ* 1995; 8: 181-93.
- 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 (4).
- Bose U, Ladkani 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.
- 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.
- Nuijten MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health* 2002; 5: 44-54.
- Jöhnsson B, Henriksson F. Economic burden of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5 (Supl. 2): S35-7.
- 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). Dirección URL: <http://www.mcu.es/cgi-in/TESEO/BRSC-GI?CMD=VERDOC&BASE=TSEO&DOCN=000083022>. (consulta: Mayo de 2002).
- 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. Disponible en URL: <http://www.actrimsectrims2002.nmss.org/images/meetingAbstract.pdf> (consulta: Octubre, 2002).
- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-7.
- Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2000. Madrid: INE, 2001.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
- PRIMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.
- 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.
- 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: 1491-17.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.

36. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por causa, sexo y grupo de edad (CIE6). España, 1998. Disponible en URL: <http://193.146.50.130>. (consulta: Mayo de 2002).
37. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 245-52.
38. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Guideline for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1997.
39. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
40. Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escribá 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: 35-49.
41. Flechter S, Vardi J, Pollak L, Rabey JM. Comparison of glatiramer acetate (Copaxone) and interferon b-1b (Betaferon) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up. *J Neurol Sci* 2002; 197: 51-5.