

Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía

F. Medina-Redondo ^a, J. Herrera-Carranza ^c, C. Sanabria ^b, G. Navarro ^b,
J.M. García-Moreno ^b, M.A. Gamero-García ^b, M.D. Páramo ^b, J.L. Ruiz-Peña ^b, G. Izquierdo ^b

THE EFFICIENCY AND COST-UTILITY RATIO OF INTERFERON BETA IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN ANDALUSIA

Summary. Introducción. *The availability of the interferon beta in its three forms at the moment available in our country and of glatiramer acetate has marked a point of flexion in the natural history of multiple sclerosis (MS), but the high cost of these treatments cause that its use is questioned. In this work we have studied the effectiveness and efficiency of the processing with interferon beta, and the cost-utility of these treatments in MS in Spain has been also analyzed. Patients and methods. For this work we studied 102 patients affected of RR MS, treated with the three interferons beta which we have available in our country. We used as control 330 patients who had participated in the pivotal clinical interferon trials with both interferon beta 1a. In these patients in addition to effectiveness data, we have studied the disability measured as area below curve and the quality of life (AVACs). We also calculated the economical costs, considering the relation cost-utility in our country. Results. Besides to confirm the data of effectiveness of three interferons, in this study a saving of 23 days/year is demonstrated what corresponds to 0.063 AVACs. The additional cost of interferons is greater than the avoided cost until the fifth year of treatment in which the tendency is reversed in favor of the group of treated patients, if we assume that the same effectiveness that we found in the first years is maintained in the long term. Conclusions. The use of the treatment with interferon beta is justified by its effectiveness, efficacy and efficiency. The additional cost of the treatment will be compensated in the long term if the effectiveness of the interferon beta is maintained. [REV NEUROL 2004; 39: 1-6]*

Key words. Cost-utility. Effectiveness. Efficacy Efficiency. Interferon beta. Multiple sclerosis.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) que incide en adultos jóvenes. Afecta predominantemente a la sustancia blanca y produce, de forma variable y con cronología irregular, una degeneración axonal (DA). La EM muestra un predominio de mujeres sobre hombres de al menos 2 a 1; la prevalencia de la EM es de 45-60/100.000 en España [1], pero es muy variable; existen zonas en las que puede llegar a 200/100.000, mientras que, en otras áreas, la presencia de casos de EM es una rareza. En EE. UU existen entre 250.000 y 350.000 pacientes con EM [2] con diferencias geográficas muy variables, con prevalencias bajas, medias y altas [3] que todavía no se han determinado bien.

Al menos el 85% de los pacientes afectados de EM debutan con una forma evolutiva remitente recidivante (RR). Con el paso del tiempo, la recuperación de los brotes es menos completa y, por consiguiente, se acumula la discapacidad. Debido a que la enfermedad se inicia al principio de la edad adulta, produce un gran impacto en la vida profesional, familiar y social de las personas afectadas. Por tanto, la cuantificación de la discapacidad es de extrema importancia para evaluar la eficacia, la efectividad y la eficiencia de los nuevos tratamientos farmacológicos.

No cabe duda de que la disponibilidad del interferón (IFN) β en sus tres formas y, recientemente, del acetato de glatira-

mero ha marcado un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad, pero el elevado coste de estos medicamentos hace que desde muchas instancias se cuestione si su utilización está justificada.

Para responder a la pregunta planteada hemos de recurrir a los conocimientos que nos aporta la farmacoeconomía y tenemos que valorar no sólo la eficacia y la efectividad, sino también la eficiencia de estos medicamentos. En concreto, en este estudio nos hemos planteado la necesidad de evaluar el que actualmente se emplea desde hace varios años, que es el IFN- β . Para ello, nos apoyamos en tres conceptos fundamentales: eficacia, que se ha puesto de manifiesto en el marco de los ensayos clínicos fundamentales, la efectividad y la eficiencia, que se pone de manifiesto en el ámbito de la calidad de vida (CV), que se mide en unidades clínicas, como pueden ser los años de vida ajustados por calidad (AVAC), y que valora la mejoría de la CV.

El estudio de la eficiencia se completa con un estudio de coste-utilidad, que valora en unidades monetarias las unidades clínicas. Estos estudios, que evalúan los costes y valoran en unidades monetarias las unidades clínicas, permiten calcular los costes y, por tanto, la utilidad económica –para distinguirla de la utilidad, como complementaria de la discapacidad–.

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 [4], Bélgica [5], Canadá [6], EE. UU. [7,8], Francia [4], Italia [9], Reino Unido [10-13] y Suecia [14]. Aparte de una tesis doctoral, de Medina [15], en España se han encontrado otros dos estudios sobre el coste de la EMRR [16,17].

En este estudio, nos proponemos confirmar la efectividad del tratamiento con IFN- β , y cuantificar los AVAC ganados a la enfermedad, con el fin de evaluar su eficiencia en el tratamiento

Recibido: 06.02.04. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 06.05.04.

^a Servicio de Farmacia. ^b Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. ^c Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Correspondencia: Dr. Guillermo Izquierdo. Servicios de Neurología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Dr. Fedriani, 3. E-41009 Sevilla. Fax: +34 955 008 021. E-mail: gia@us.es

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

de la EMRR. Uno de los indicadores para medir los efectos de un tratamiento en el ámbito asistencial es el número de AVAC ganados a la enfermedad. El AVAC es una unidad que integra la cantidad y la CV relacionada con la enfermedad.

Por otra parte, una vez establecidos los AVAC ganados, cuantificamos la repercusión que este ahorro tiene en el gasto de la enfermedad y su relación con el coste de los IFN- β .

PACIENTES Y MÉTODOS

Para este trabajo hemos estudiado 102 pacientes afectados de EMRR, en ausencia de progresión entre brotes, en tratamiento con IFN- β (en adelante grupo de intervención o grupo I), y utilizamos como control 187 pacientes que habían participado en el ensayo clínico –PRISMS 1998 [18]–, que pertenecieron al grupo que había recibido placebo (en adelante grupo control A). Asimismo, se utilizó como segundo grupo control a 143 pacientes que habían pertenecido al grupo de placebo en un ensayo clínico fundamental de IFN- β la por vía intramuscular [19] (en adelante grupo control B), ya que razones prácticas y éticas evidentes nos impedían tener nuestro propio grupo control.

Los pacientes del grupo de intervención han permanecido en tratamiento una media de tres años, con un intervalo de 2-4 años.

Se utilizaron las siguientes variables: sexo, edad al comienzo del tratamiento, número de brotes acaecidos en los dos últimos años, EDSS basal y tiempo de evolución al inicio del tratamiento.

Los parámetros de efectividad que hemos considerado son: reducción del número y tasa de brotes moderados y graves y porcentaje de pacientes libres de brote –a los dos años, para poderlos comparar con los del grupo control, y también a los tres años y medio, para comprobar la efectividad en el tiempo– y tiempo hasta la aparición del siguiente brote. El retraso en la progresión de la enfermedad se calculó mediante los cambios mantenidos en la EDSS basal hasta el mes 24 –el cambio mantenido en la EDSS se calculó para asegurar que el empeoramiento se mantenía seis meses o más, un cambio mantenido a los dos años se definió como la diferencia entre la puntuación al ingreso en el estudio y la menor de las puntuaciones a los dos años o a los dos años y medio, para asegurar que cualquier empeoramiento se mantenía al menos seis meses– y la progresión mantenida –aumento de un punto en la EDSS desde la línea basal, que se mantuviera al menos seis meses; se llevó a cabo mediante la metodología de Kapplar-Meier, que nos muestra el porcentaje acumulativo de pacientes que progresaron según el tiempo transcurrido–.

Los pacientes se estratificaron según alcanzaran cotas concretas en la escala EDSS de la siguiente manera: nivel I: hasta 3,5; nivel II: 4-6; nivel III: más de 6.

El AVAC, que es el parámetro que utilizamos en este estudio, es una unidad que integra la cantidad y la CV relacionada con la enfermedad. Para cuantificar los AVAC ganados a la enfermedad por nuestros pacientes no podíamos recurrir a la comparación con pacientes que hubiesen pertenecido a los grupos placebo de los ensayos clínicos, ya que no se cuantificaron los AVAC en estos enfermos.

En este trabajo hemos estudiado, en el grupo de pacientes, las áreas de discapacidad global como complementaria de la CV y la utilidad de vida medida en la matriz de Rosser-Kind.

Para evaluar la discapacidad global, como complementaria de la CV, no es suficiente medir la discapacidad confirmada, definida como el aumento de un punto en un período de tiempo definido en seis meses, porque no nos aporta datos para que podamos apreciar hasta qué punto está afectada la CV de estos pacientes. Para superar este problema se ha propuesto el empleo de la media resumen de disfunción neurológica y de la experiencia de invalidez episódica y persistente de los pacientes. Se mide trazando las puntuaciones de la EDSS en función del tiempo y calculando el área del trapecio formado bajo la curva [20].

Medidas de la utilidad: matriz de Rosser-Kind y años de vida ajustados por calidad

La medida de la discapacidad, o bien de utilidad como medida complementaria de la discapacidad, generada por las distintas enfermedades o estados de salud, es uno de los elementos necesarios para calcular los AVAC. Se basa en las preferencias o utilidades que los pacientes asignan a diferentes estados de salud.

Tabla I. Matriz de Rosser-Kind: utilidad de vida.

Discapacidad	A	B	C	D
I	1,000	0,995	0,990	0,967
II	0,990	0,986	0,973	0,932
III	0,980	0,972	0,956	0,912
IV	0,964	0,956	0,942	0,870
V	0,946	0,935	0,900	0,700
VI	0,875	0,845	0,680	0,000
VII	0,677	0,564	0,000	-1,486
VIII	-1,028	-	-	-

Tabla II. Costes de un paciente con EM según el estadio clínico.

Costes en pesetas	EDSS hasta 3,5	EDSS 4-6	EDSS 6-9
Costes fijos	161.000-178.000	168.000-192.000	182.000-220.000
Costes variables	1.700.000	2.000.000	3.180.000
Costes indirectos	55.000	2.600.000	3.400.000
Costes intangibles	38.941	95.670	121.334
Total en pesetas	2.000.000	5.000.000	7.000.000

Tabla III. Características generales y parámetros básicos de los grupos.

	Grupo control A	Grupo control B	Grupo intervención
N.º de pacientes	187	143	102
Sexo masculino	46 (25%)	40 (28%)	34 (33%)
Sexo femenino	141 (75%)	103 (72%)	68 (67%)
Edad al comienzo del tratamiento	34,7 \pm 7,5	36,9 \pm 0,64	33,54 \pm 1,01
N.º de brotes en los 2 últimos años	3,0 \pm 1,3	1,2 \pm 0,05	2,52 \pm 0,09
EDSS basal	2,4 \pm 1,2	2,3 \pm 0,07	2,58 \pm 0,13
Tiempo de evolución hasta el inicio del tratamiento	6,1 \pm 4,8	6,4 \pm 0,49	6,75 \pm 0,74

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos controles y el grupo de intervención en ninguno de los parámetros estudiados.

Seguendo a Rosser y Kind [21] en York (Gran Bretaña), se puede obtener información sobre la valoración que los pacientes dan a su estado de salud, en un intervalo que variaba desde 0, equivalente a la muerte, hasta 1, equivalente a una salud excelente, otorgada por la población. La matriz de Rosser-Kind es uno de los instrumentos más utilizados. Se trata de una tabla de doble entrada formada por dos dimensiones (Tabla I): una dimensión objetiva constituida por ocho niveles que mide la discapacidad funcional, y otra dimensión subjetiva constituida por cuatro niveles que mide el dolor/sufrimientos de los pacientes. La matriz asigna a cada estado de salud un índice de utilidad de vida. El índice de utilidad de vida, multiplicado por el tiempo en que el paciente permanece en ese estado de salud, indica los AVAC.

La CV en nuestros pacientes se ha evaluado mediante un cuestionario de CV, que se ha pasado a todos los enfermos al final del tratamiento [22-24].

Tabla IV. Proporción de pacientes sin brotes.

	Sin brotes	Reducción
Grupo control a los 2 años	14,60%	
Grupo intervención a los 2 años	51,99%	37,39%
Grupo de intervención a los 3,5 años	43,13%	28,53%

La reducción de los brotes fue significativa ($p < 0,01$) a los dos años y lo siguió siendo ($p < 0,01$) a los 3,5 años.

Tabla V. Discapacidad bajo la curva (ABC) a lo largo de los años de seguimiento.

	Pacientes tratados	Pacientes no tratados
Año	Áreas bajo la curva	Áreas bajo la curva ^a
Basal	2,59	2,59
1	2,59	2,99-3,09
2	2,86	3,39-3,59
3	3,28	3,79-4,09
4	3,24	4,19-4,59
Aumento/año	0,16	0,4-0,5

^a Estimada en el intervalo probable.

Tabla VI. Porcentaje de pacientes según el nivel de incapacidad y el año de evolución.

	Basal	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4
Nivel 1	76,5%	72,5%	68,7%	65,7%	57,9%
Nivel 2	23,5%	21,6%	18,2%	14,9%	22,8%
Nivel 3	0	5,9%	13,1%	19,4%	19,3%

Respecto a la CV en los pacientes del grupo control, y debido a que en este caso no disponemos de datos de pacientes no tratados de los ensayos clínicos fundamentales, nos hemos visto obligados en nuestro trabajo a comparar los datos de los pacientes tratados con una estimación en nuestros mismos pacientes si hubiésemos optado por la opción de no tratar.

Los costes de la EMRR se estimaron durante el período de un año (1998), estratificados en tres niveles según la EDSS acumulada, en un seguimiento realizado en nuestro hospital [15]; se observó que los costes aumentan a medida que baja la productividad de los pacientes o aumenta la necesidad de cuidadores por parte de los enfermos. El resumen de los costes según el estado de discapacidad de los pacientes, que nos han servido para calcular los diferentes costes, se recoge en la tabla II.

RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes tratados (grupo I), con respecto a los grupos control (A y B) en ninguno de los parámetros definidos (Tabla III).

La proporción de pacientes sin brotes en el grupo I con respecto al grupo control se aprecia en la tabla IV. Mientras en el grupo control el número de pacientes sin brotes era sólo del 14,6%, en nuestro grupo de pacientes tratados con IFN- β se llegaba a un 52% a los 2 años (reducción del 37%), y se mantenía en el 43% –un 28% la reducción a los 3,5 años respecto al grupo control a los 2 años–.

En lo que respecta al tiempo transcurrido hasta el primer brote, el 85% de los pacientes presentó un segundo brote en los 2 años siguientes, mientras

que sólo un 48% mostró una recaída en los dos años de tratamiento. El tiempo medio de aparición de un segundo brote fue de 14,3 meses en el grupo tratado y sólo de 4,6 meses en el grupo control. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas.

En lo referente a la progresión de la discapacidad medida por la EDSS –aumento de un punto en la EDSS desde la línea basal, que se mantuviera al menos seis meses y de al menos un punto–, el grupo control había progresado a los 11,9 meses, el grupo de intervención a los 21 meses –el cambio mantenido hasta el mes 24 se calculó para asegurar que el empeoramiento se mantenía 6 meses o más–. En el grupo de intervención, a los 48 meses, el 58,1% de los pacientes no había progresado.

Las áreas bajo la curva en el seguimiento de nuestros pacientes se pueden observar en la tabla V, donde se muestra una estimación de los AVAC en nuestros mismos pacientes si hubiésemos optado por la opción de no tratar, como se aprecia también en la misma tabla. Con estos datos calculamos la CV ganada por nuestros pacientes durante el tratamiento.

En los pacientes con tratamiento, y asumiendo que el área total del trapecio es la unidad (CV excelente), el área de discapacidad bajo la curva basal, 0,259, y el área de discapacidad bajo la curva a los 3,5 años, 0,324, la diferencia sería de 0,065 (índice IDSS: 0,065) o, lo que es lo mismo, un área de CV (1-0,324) de 0,676.

Si los pacientes no se hubiesen tratado, el área de discapacidad bajo la curva basal sería la misma, 0,259, y el área bajo la curva al 4.º año, la media de 3,5 años: 0,399 en el mejor de los casos, con una diferencia de 0,140 (índice IDSS: 0,140) y un área de CV (1-0,399) de 0,601. La CV ganada sería de 0,075 (7,5%) en el período de tratamiento.

Se han evaluado los estados de salud según las preferencias asignadas por los pacientes y se ha hallado la utilidad de vida mediante la matriz de Rosser-Kind, para hallar los AVAC. El estadístico de la utilidad nos proporciona una utilidad de vida en el grupo de intervención de 0,931, lo que significa que han tenido una pérdida de vida de 25 días/año. Al correlacionar la utilidad de vida con las áreas bajo la curva, se ha encontrado un coeficiente de Pearson de $-0,713$ altamente significativo para $p < 0,01$ y que nos permite establecer correlaciones entre la discapacidad (A) y la CV (U). La recta de regresión que se obtiene es: $A = 15,18 XU - 12,81$, $U = (A + 12,81)/15,18$.

Si los pacientes no se hubiesen tratado, habría tenido un área bajo la curva de 3,99 y una utilidad de vida aplicada a nuestra recta de regresión de 0,869, lo que supondría una pérdida de 48 días/año, en lugar de los 25 que perdería el grupo tratado, con un ahorro de 23 días, lo que corresponde a 0,063 AVAC.

El cálculo de costes por paciente según estadio, y siguiendo los estimados en nuestra área hospitalaria, podemos trasladarlo a nuestro grupo de pacientes, donde, al coste general, habrá que añadir el del IFN utilizado; aunque la repercusión del gasto del IFN es del 40% en el inicio del tratamiento, esta repercusión desciende a medida que los pacientes están mayor tiempo en estadios más bajos y, por tanto, menos costosos.

Los costes diarios en los pacientes tratados (opción A) serían de 5.479 pts. en el nivel I, 13.698 en el nivel II y de 19.179 en el nivel III; *ratio* medio: 12.785, mientras que los costes para los tres niveles en pacientes no tratados serían, respectivamente, de 822, 9.041 y 14.520; *ratio* medio: 8.127 PTA. El *ratio* incremental: (*ratio* medio de la opción A menos el *ratio* medio de la opción B dividido entre los días ganados, sería de $(12.785 - 8.127)/23 = 202,52$ PTA/día (1,21 EUR/día).

Como los precios tomados son de 1998, que siguen en vigor, no hace falta aplicar la tasa de descuento y no necesitamos realizar un ajuste temporal ni por incertidumbre.

A medida que la EDSS aumenta, los costes sociales aumentan en mayor cuantía, y teniendo en cuenta que nuestros pacientes evolucionaron a lo largo de los tres años y medio, según se muestra en la tabla VI.

Realizando los cálculos correspondientes, obtenemos, para los distintos tiempos, en relación con el tratamiento para la opción A, de pacientes tratados con IFN- β , básicamente: $76,5 \times 2 + 23,5 \times 5 + 0 \times 7 = 270,5$ millones de pesetas; año 1: $72,5 \times 2 + 21,6 \times 5 + 5,9 \times 7 = 294,3$ millones de pesetas, año 2: $68,7 \times 2 + 18,2 \times 5 + 13,1 \times 7 = 320,1$ millones de pesetas, año 3: $65,7 \times 2 + 14,9 \times 5 + 19,4 \times 7 = 341,7$ millones de pesetas, y en el año 4: $57,9 \times 2 + 22,8 \times 5 + 19,3 \times 7 = 364,9$ millones de pesetas, lo que supone un aumento de 23,6 millones de pesetas al año.

Respecto a los pacientes no tratados, la opción B, básicamente, será de: $76,5 \times 0,3 + 23,5 \times 3,3 + 0 \times 5,3 = 100,5$ millones de pesetas y, teniendo en cuenta la evolución de la discapacidad, de 2,59 básicamente a 4,16, podemos

considerar que, globalmente, los pacientes están en el nivel II, lo que supone que en el año 4 estimamos un gasto de: $100 \times 3,3 = 330$ millones de pesetas, con un aumento en cuatro años de $330 - 100,5 = 229,5$ millones de pesetas, y $229,5/4 = 57,37$ millones de pesetas/año.

El tiempo necesario para que se igualen los costes en los dos grupos lo calculamos teniendo en cuenta la diferencia de incremento anual de los costes ($270,5 + 23,6; X = 100,5 + 57,35 X$). En el tiempo $X = 170/33,75 = 5,03$ (cinco años, aproximadamente) se igualan los gastos en los dos grupos. Podemos decir que a los cinco años los costes se igualan y, a partir de aquí, se compensaría el gasto de administrar IFN- β con el ahorro que produciría el menor coste del resto de los gastos de los pacientes.

DISCUSIÓN

La atención integral de los pacientes con EM conlleva el uso de recursos propios de la enfermedad: diagnósticos, análisis clínicos, radiológicos, terapéuticos y asistenciales, y recursos derivados del propio paciente como individuo social, que pueden estar sujetos a numerosos factores personales, como edad, sexo, años de evolución o percepción de su enfermedad. Ambos aspectos pueden interrelacionarse y nos dan una información completa del paciente en su doble dimensión objetiva y subjetiva.

Las características generales y los parámetros básicos y clínicos de los grupos controles y de intervención (sexo, edad, años de evolución, puntuación media en la EDSS basal y número de brotes en los dos últimos años) son similares, sin diferencias significativas entre los grupos, por lo que la comparación entre ellos es válida. Destacamos la homogeneidad de los grupos controles y de intervención.

Los valores de la normalidad en las tasas de los brotes se sitúan entorno al 0,98 en la fase RR. La proporción de pacientes del grupo de intervención que han permanecido sin brotes durante dos años fue de 52,0%, frente a los del grupo control (14,6%). La reducción aproximada fue de 36,1%. Estos valores indican que los tratamientos con IFN- β influyen de manera decisiva en la reducción del número de brotes. Se han correlacionado los brotes acaecidos durante este período con la EDSS y no hemos encontrado correlación, lo que no resulta sorprendente, ya que los estudios recientes sobre la evolución de la enfermedad muestran una correlación débil o inexistente entre los brotes y la discapacidad irreversible [25,26].

La similitud y consistencia de estos datos pueden contrastarse con los resultados de los estudios fundamentales, tanto en el caso del IFN- β 1a intramuscular (reducción del número de brotes: 32%, porcentaje de pacientes libres de brotes: 38%) como en el del subcutáneo (reducción del número de brotes: 33%, porcentaje de pacientes libres de brotes: 37%).

Los resultados de nuestro estudio, en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta la aparición de un brote durante el tratamiento, también reproducen los de otros estudios en fase III: a los dos años en el grupo control, el 14,6% de los pacientes no recurrió, y la media del tiempo transcurrido hasta el primer brote fue de 4,6 meses, mientras que en el grupo de intervención no recurrió el 51,9% de los pacientes, mientras que la media del tiempo transcurrido hasta el primer brote fue de 14,13 meses; es decir, los pacientes del grupo control, además de recurrir en un porcentaje mayor que los pacientes del grupo de intervención, tardaron menos tiempo hasta sufrir el primer brote que los del grupo de intervención. Todos estos datos demuestran la consistencia de los resultados y su aplicabilidad al objetivo fundamental del estudio.

Por otra parte, los estudios realizados con anterioridad ponen de manifiesto que la progresión de la enfermedad, medida en la

escala EDSS, se sitúa en un 0,4-0,5 anual. Este aumento de progresión se confirma en los pacientes del grupo control que tenían una puntuación en la EDSS basal de 2,30 y alcanzan una puntuación de 3,10 a los dos años. Sin embargo, los pacientes del grupo de intervención, que partían de una puntuación media en la EDSS basal de 2,59 –superior a la del grupo control–, a los dos años alcanzan una puntuación de 2,95.

La progresión de los pacientes del grupo control fue, por tanto, de 0,80 puntos en la EDSS en los dos años, o, lo que es lo mismo, 0,4 puntos/año, mientras que en el grupo de intervención, la progresión fue menor, de 0,36 puntos, es decir, fue de 0,180 puntos/año.

Comparando los cambios en la progresión mantenida de la EDSS en el grupo control, un 50% había progresado a los dos años, un 25% había mejorado y un 25% se había mantenido estacionario. En el grupo de intervención, un 41,9% progresó, un 27,9% mejoró y un 26,7% se mantuvo estabilizado. Asimismo, se resalta que el porcentaje de pacientes que mejoró en el grupo de intervención hasta menos un punto en la EDSS fue muy superior al que mejoró menos un punto en la EDSS en el grupo control, y los pacientes que empeoraron dos puntos o más en el grupo intervención fueron muchos menos que los que empeoraron dos puntos o más en el grupo control. Estos resultados nos indican que los pacientes del grupo de intervención mostraron una mejoría superior y un empeoramiento inferior al del grupo control, y el porcentaje que se mantuvo estacionario fue superior al del grupo control, lo que concuerda también con otros estudios de la literatura.

En la actualidad, se considera que el efecto más importante del IFN- β , en lo que respecta a la EM, es la disminución en la progresión de la enfermedad. Una manera de valorar el efecto de los tratamientos sobre la enfermedad es observar si los pacientes tratados progresan en menor proporción que los no tratados. En este estudio se confirman también los resultados de los estudios fundamentales de los IFN- β . En los diagramas de Kaplan-Meier se observa que no se alcanzó la mediana (progresión confirmada en el 50% de los pacientes) en ninguno de los grupos, por lo que el tiempo hasta la progresión confirmada se calculó sobre la base del primer cuartil –probabilidad 0,75 de no tener una progresión confirmada, es decir, que el 75% de los pacientes no han progresado–.

Los resultados muestran que en el grupo de control el 25% de los pacientes había progresado a los 11,9 meses, mientras que en el grupo de intervención el 25% de los pacientes que progresaron se alcanzó a los 15 meses; dichos resultados también son compatibles con los obtenidos en el ensayo PRISMS. Asimismo, a los dos años el 50% de los pacientes del grupo de control había progresado, mientras que en el grupo de intervención el 50% de los pacientes había progresado a los 37 meses.

Ya hemos expuesto que sería interesante correlacionar la EDSS, aun siendo una escala de valoración objetiva, que destaca la importancia de la función física, así como la función psíquica y social, con la valoración subjetiva y la percepción que tienen los pacientes sobre su enfermedad.

Para valorar si la eficacia y la efectividad del tratamiento con IFN β se traduce en eficiencia, hemos tenido que utilizar una metodología basada en el área bajo la curva, que representa de forma más fidedigna la incapacidad acumulada a lo largo del tiempo que repercute sobre la CV

Se ha correlacionado el área bajo la curva con la ‘utilidad de vida’ hallada mediante la matriz de Roser-Kind para calcular los

AVAC, ya que la EDSS no mide la invalidez episódica que tanto afecta a la CV. Al correlacionar el área bajo la curva con la utilidad de vida hemos encontrado un índice de Pearson de $-0,713$, altamente significativo para un intervalo de confianza del 99%, que nos ha permitido establecer la recta de regresión. A través de la recta de regresión hallada, hemos calculado la utilidad de vida que nuestros pacientes tendrían si no se hubiesen tratado con IFN- β . Los resultados indican que se gana al menos un año de vida ajustado por calidad a la enfermedad a lo largo de los 15 primeros años de tratamiento de cada paciente, lo que ya justificaría por sí solo el tratamiento con IFN- β . Si el gasto económico que esta mejoría en la CV supone para los enfermos es asumible o no para cada sistema sanitario que se hace cargo del tratamiento de los pacientes, es una pregunta adicional que es necesario valorar en cada caso particular.

En los trabajos de Parkin et al [10], los costes de la EM se estimaron durante un período de seis meses en pacientes que habían recurrido y pacientes que no habían recurrido, y se llegó a la conclusión de que los costes aumentaban a medida que la EDSS acumulada era mayor. En dicho estudio sólo se incluyeron los costes directos, pero no los indirectos (sociales), ni los intangibles. En un estudio posterior del mismo autor [27], se llega a la conclusión de que el indudable impacto sobre la mejoría en la CV del IFN- β debería estudiarse prospectivamente en ensayos clínicos con objetivos centrados en escalas apropiadas para este propósito.

Los costes del tratamiento de la EM se incluyeron en otros estudios realizados en Gran Bretaña, Francia, y Alemania [5], que demostraron que incluir todos los costes de los cuidadores es de capital importancia. En este estudio se pudo observar que los costes sociales son siete veces superiores a los costes sanitarios, debido principalmente a las bajas de productividad de los enfermos.

Otros estudios realizados en Canadá [6] incluyen el coste de la CV por pacientes y la situación laboral para diferentes niveles de gravedad de la enfermedad. Se puede observar que los costes aumentan a medida que la actividad en el empleo decrece.

En nuestro trabajo, los costes de la EMRR se estimaron durante un año estratificados en tres niveles según la EDSS acumulada, y se observó que los costes aumentan a medida que baja la productividad de los pacientes o aumenta la necesidad de cuidadores para los pacientes.

En este estudio se puede apreciar que, si bien los costes del tratamiento, en términos estrictamente económicos, son superiores a los beneficios obtenidos durante los primeros años de tratamiento, esta diferencia se acorta a medida que pasa el tiempo; si asumimos que el efecto de los tratamientos se mantiene a lo largo de los años, los costes se igualarían a partir del quinto año, lo que hace pensar que, teniendo en cuenta la vida media de los enfermos y el hecho de que el tratamiento es más eficaz en las primeras fases de la enfermedad, este balance positivo sea todavía más evidente y más temprano, a medida que se trate antes a los pacientes, según postulan ya los ensayos clínicos realizados en síndromes neurológicos aislados con riesgo importante de la enfermedad [28,29].

En resumen, en este trabajo se muestra que el IFN- β no sólo es eficaz y efectivo en el tratamiento de la EMRR, sino que también es eficiente, si se mantienen los parámetros evolutivos y de eficacia que observamos en los primeros años; su alto coste parece compensarse a medio plazo, a partir de los cinco años, aunque probablemente este tiempo se pueda reducir a medida que se comiencen a emplear antes los tratamientos y se incluyan, además, en los gastos que hemos señalado en este trabajo, costes indirectos que no se han podido utilizar en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández O, Luque G, San Román C, Bravo M, Dean G. The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Vélez-Málaga, southern Spain. *Neurology* 1994; 44: 425-9.
- Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM, Reingold SC, Rodríguez M, Silberberg DH. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31: 333-6.
- Kurtzke JF. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 1-8.
- 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.
- Carton H, Loos R, Pacolet 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.
- Battaglia MA, Zagami P, Messner M. A cost evaluation of multiple sclerosis. *J Neurovirol* 2000; 6 (Suppl 2): S191-3.
- Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 1998; 2: III-54.
- 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. *ib* 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 Health* 2002; 5: 44-54.
- Jönsson B, Henriksson F. Economic burden of multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998; 5 (Suppl 2): S35-7.
- Medina F. Impacto del interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple en su forma remitente recidivante y su correlación con la evolución de la enfermedad [tesis doctoral]. Universidad de Sevilla. Sevilla: TESEO; 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, 2002.
- Rubio-Terres C, Aristegui-Ruiz I, Medina-Redondo F, Izquierdo-Ayuso G. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *An Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27: 159-65.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon b-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504. (Erratum, *Lancet* 1999; 353: 678).
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94.
- Liu C, Li Wan Po A, Blumhardt LD. Summary measure statistic for assessing outcome of treatment trials in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 726-32.
- Rosser R, Kind P. A scale of valuations of states of illness: is there a social consensus? *Int J Epidemiol* 1978; 7: 347-58.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.

23. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health survey (SF-36) II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31: 247-63.
24. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36) III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patients groups. *Med Care* 1994; 32: 40-66.
25. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430-8.
26. McDonald WI. Relapse, remission, and progression in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1486-7.
27. Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 144-9.
28. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:898-904.
29. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-82.

EFICIENCIA Y RELACIÓN COSTE-UTILIDAD DEL INTERFERÓN BETA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN ANDALUCÍA

Resumen. Introducción. La disponibilidad del interferón β (IFN- β) en sus tres formas actualmente disponibles en nuestro país, y del acetato de glatirameró han marcado un punto de inflexión en la historia natural de la esclerosis múltiple (EM); pero, el elevado coste de estos medicamentos hace que se cuestione si su utilización está justificada. En este trabajo hemos estudiado la efectividad y eficiencia del tratamiento con IFN- β , y hemos analizado la relación coste-utilidad de este tratamiento en la EM en España. Pacientes y métodos. Para este trabajo hemos estudiado conjuntamente 102 pacientes afectados de EMRR, tratados con los tres IFN- β de que disponemos en nuestro país, y utilizamos como control a 330 pacientes que habían participado en los ensayos clínicos fundamentales de los dos IFN- β 1a. En estos pacientes, además de datos de eficacia, hemos estudiado la discapacidad, medida como el área bajo la curva, y la calidad de vida (AVAC). Hemos calculado los costes, estimando la relación coste-utilidad en nuestro medio. Resultados. Además de confirmar los datos de eficacia de los tres IFN, en este estudio se demuestra un ahorro de 23 días/año, lo que corresponde a 0,063 AVAC. El coste añadido de los IFN supone un gasto mayor que el coste económico que se evita hasta el quinto año de tratamiento, en el que se invierte la tendencia en favor del grupo de pacientes tratados, si se asume que se mantendrá la misma eficacia que se aprecia en los primeros años a largo plazo. Conclusiones. La utilización del tratamiento con IFN- β se justifica por su eficacia, efectividad y eficiencia. El coste añadido del tratamiento se compensará a largo plazo si se mantiene la eficacia del tratamiento. [REV NEUROL 2004; 39: 1-6]

Palabras clave. Coste-utilidad. Efectividad. Eficacia. Eficiencia. Esclerosis múltiple. Interferón beta.

EFICIÊNCIA E RELAÇÃO CUSTO/UTILIDADE DO INTERFERÃO BETA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM ANDALUZIA

Resumo. Introdução. A disponibilidade do interferão β (IFN- β) nas suas três formas actualmente disponíveis no nosso país e do acetato de glatirameró, marcou um ponto de inflexão na história natural da esclerose múltipla (EM), no entanto, o elevado custo destes medicamentos faz com que se questione se a sua utilização é justificada. Neste trabalho estudámos a efectividade e eficiência do tratamento com IFN- β , e analisou-se a relação custo/utilidade destes tratamentos na EM em Espanha. Doentes e métodos. Para este trabalho estudámos conjuntamente 102 doentes com EMRR, tratados com os três IFN- β de que dispomos no nosso país, e utilizámos como controlo 330 doentes que tinham participação nos ensaios clínicos pivot dos dois IFN- β 1a. Nestes doentes, para além de dados de eficácia, estudámos a incapacidade medida como área sob a curva e qualidade de vida (AVAC). Calculámos os custos, estimando a relação custo/utilidade no nosso meio. Resultados. Além de confirmar os dados de eficácia dos três IFN, neste estudo demonstra-se uma poupança de 23 dias/ano, o que corresponde a 0,063 AVAC. O custo acrescentado dos IFN supõe um gasto maior que o custo económico que se evita até ao quinto ano de tratamento, em que se inverte a tendência a favor do grupo de doentes tratados, se se assume que a longo prazo se manterá a mesma eficácia que se aprecia nos primeiros anos. Conclusões. A utilização do tratamento com IFN- β justifica-se pela sua eficácia, efectividade e eficiência. O custo acrescentado do tratamento é compensado a longo prazo se se mantiver a eficácia do medicamento. [REV NEUROL 2004; 39: 1-6]

Palavras chave. Custo/utilidade. Efectividade. Eficácia. Eficiência. Esclerose múltipla. Interferão beta.