

La farmacoeconomía y la esclerosis múltiple: situación en España

V. CASADO*, T. ARBIZU**

*Unidad de Esclerosis Múltiple, **Jefe de la Unidad de Esclerosis Múltiple.

Hospital Universitario de Bellvitge.

Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

RESUMEN. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad discapacitante, prevalente y costosa en nuestro medio. En este artículo revisamos estudios sobre el coste de la EM y la eficiencia de los diferentes tratamientos inmunomoduladores empleados en dicha enfermedad, centrándonos en los realizados en nuestro país. Se hace hincapié en la relevancia de conocer estos aspectos económicos de la EM a la hora de manejar la enfermedad, tanto para el clínico en su práctica diaria como para las autoridades sanitarias, a fin de optimizar los recursos disponibles en la sociedad.

Palabras clave: esclerosis múltiple, coste, eficiencia, tratamiento inmunomodulador.

SUMMARY. Multiple sclerosis is a prevalent disease which causes disability and high costs in our society. In this article studies about the cost of MS and about the efficiency of immunomodulatory treatments employed for the disease are revised, mainly the ones that have been published in Spain. Economic aspects of MS are relevant to manage the disease, for physicians in their clinical daily practice and also for sanitary authorities in order to optimize available resources.

Key words: multiple sclerosis, cost, efficiency, immunomodulatory treatment.

La esclerosis múltiple es una enfermedad prevalente en nuestro medio. Afecta a un millón de personas en el mundo (Dean y cols. 1994), y en nuestro país se ha estimado una prevalencia entre 50-79 casos por 100.000 habitantes (Arbizu 1993, Fernández y cols. 1994, Ares y cols. 2007). Es una enfermedad crónica del sistema nervioso central para la que no existe un tratamiento curativo en la actualidad. Constituye la primera causa de discapacidad no traumática en adultos jóvenes (Holmes y cols. 1995, Noseworthy y cols. 2000), que es el principal grupo de edad afecto por esta enfermedad. Con sintomatología y evolución variables, el pronóstico en cada caso es incierto, pero discapacitante a medio-largo plazo según los estudios de historia natural (Weinshenker y cols. 1991). En consecuencia, la EM genera un coste importante que recae fundamentalmente sobre el propio paciente, pero también sobre su entorno cercano y sobre toda la sociedad en la que vive.

La fármaco-economía trata de la descripción y análisis de los costes del tratamiento con fármacos para los sistemas de salud y para la sociedad (Townsend, 1987). La evaluación económica de medicamentos y técnicas sanitarias tratan de comparar la eficiencia de diferentes alternativas existentes (Prieto y cols. 2004). Estos conceptos se engloban dentro de una disciplina más amplia que es la Economía de la Salud, una rama de la economía (ciencia social que estudia cómo emplear mejor los recursos que son escasos) dedicada a estudiar la producción y distribución de salud y el consumo de bienes y servicios

en la Atención Sanitaria. Hay que tener en cuenta algunas particularidades de esta disciplina, como por ejemplo que muchas reglas sencillas del funcionamiento del mercado no son aplicables en el caso de los servicios de salud, y la importancia de consideraciones éticas, de efectividad y de eficiencia en las decisiones diagnósticas y terapéuticas (Ortún-Rubio y cols. 2001).

La economía ha llegado con considerable retraso al ámbito de la sanidad, con respecto a otras áreas de actuación que requieren de una inversión pública, como infraestructuras de transportes, defensa, asignación de recursos a proyectos medioambientales, etc. con las que rivaliza el gasto sanitario. Las técnicas de evaluación económica, y entre ellas las del estudio de costes de la enfermedad, no se introdujeron en el campo de la política sanitaria hasta los años setenta. La progresiva limitación de los recursos, la aparición de nuevos tratamientos cada vez más caros y la necesidad de establecer prioridades en el gasto sanitario convierte a la Economía de la Salud en una herramienta necesaria para conciliar lo ilimitado de la demanda sanitaria con lo limitado de los recursos disponibles, en un apoyo esencial en la toma de decisiones.

En los últimos años, el coste de las enfermedades neurológicas despierta un interés creciente, sobre todo en el caso de patologías crónicas, causantes de morbilidad y discapacidad más que de mortalidad en las sociedades desarrolladas. Este hecho se refleja en el informe anual de la Organización Mundial de

la Salud del año 2007 *Las enfermedades neurológicas, un desafío para la Salud Pública* (Public Health Challenges, WHO report 2007) y editoriales de revistas como Lancet (Anonimous, ed. 2007), que además recuerdan lo relativamente poco que se ha invertido en estas patologías teniendo en cuenta los costes que generan. En nuestro país, el informe anual de la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas -FEEN- también hace hincapié en el importante impacto socio-sanitario derivado de las enfermedades neurológicas (FEEN informe anual 2006).

Así pues, se hace necesario el conocimiento del coste de la enfermedad -la EM en nuestro caso- desde una perspectiva global, socio-económica, a fin de lograr la optimización de los recursos disponibles en la sociedad actual.

El objetivo de este trabajo es analizar la EM desde una perspectiva fármaco-económica amplia, en el ámbito de nuestro país. Para ello comentamos los trabajos sobre el tema realizados en España, haciendo hincapié en los cuidados informales, especialmente relevantes en nuestro medio, y comentamos también algunos trabajos interesantes de coste de enfermedad, realizados en otros países y/o en otras patologías, que

nos permiten contextualizar los resultados obtenidos sobre los costes de la EM en nuestro país.

□ Coste de la EM en España

El primero de los trabajos que analiza aspectos sociales y laborales de pacientes afectos de EM en nuestro país es el de de Martínez-Yélamos y cols. (Martínez Yélamos y cols. 1999). Encuentran que más de la mitad de los pacientes analizados, con una duración media de enfermedad de 10,05 +/- 8,4 años, estaban sin empleo debido a la enfermedad, y que únicamente el grado de discapacidad y el nivel educacional se relacionaban de forma independiente con la situación laboral. Además, hasta el 46% de los pacientes con discapacidad severa tenían barreras arquitectónicas en su domicilio, lo que contribuía posiblemente a aumentar su minusvalía e incidía negativamente sobre su calidad de vida.

En los últimos 5 años ya se han publicado algunos estudios específicos del coste de la EM. Encontramos, dentro del análisis coste-utilidad del tratamiento inmunomodulador (IM) en la EM recidivante-remitente (Rubio Terres y cols. 2005, Medina

Tabla I	Costes directos de la EM*					
	0	1-3	3,5-5,5	6-7	>7,5	
EDSS	0	1-3	3,5-5,5	6-7	>7,5	
Visitas médicas hospitalarias	124	198	262,9	238,7	157,6	204,4
Visitas médicas hospitalarias, por otras enfermedades	19,4	33,7	61,1	78	63	43
Pruebas complementarias hospitalarias	10,3	160,6	29,1	436,4	8,5	130,8
Pruebas complementarias hospitalarias, por otras enfermedades	14,5	16,6	19	95,2	33,6	24,5
Visitas a médico de familia	0	93,5	173,2	26,7	206,7	100,1
Hospitalización	0	29,4	42	123	135,8	42,6
Desplazamientos en ambulancia	0	21,9	0	330,5	170,3	49,2
Desplazamientos en taxi	0	52,5	196,8	27,5	70,9	75,7
Adaptaciones en el hogar	0	237,4	838,3	2071,3	7188	874,3
Adaptaciones en el coche	0	56	285,7	705,9	1272,3	220
Adaptaciones en lugar de trabajo	0	50,2	35,2	240,6	269,1	69,5
Rehabilitación	0	368,2	1077,2	1201,8	796	569,2
Tratamiento farmacológico	20,6	39,8	81	44,6	66,2	48,1
Tratamiento farmacológico, por otras enfermedades	32,8	197,3	244,7	277,5	309,4	201,3
Cuidados informales	1.069	1.856	5.456	11.555	22.164	4.831
Tratamiento IM	6.785	8.815	9.921	6.584	4.150	8.377
Total costes directos	8.009	11.979	18.399	23.587	36.656	15.591
Total costes directos, por otras enfermedades	67	242	325	451	406	269
COSTES DIRECTOS (TOTAL)	8.706	12.221	18.724	24.037	37.062	15.860

*Expresados en euros por paciente y año, calculado en cada estadio de discapacidad (EDSS) y en el global de la muestra -columna de la derecha- (Casado y cols. 2006).

Tabla II		Costes indirectos debidos a la EM*				
EDSS	0	1,5-3	3,5-5,5	6,0-7,0	>7,5	
1) Coste derivado de ausencias laborales cortas -bajas- debidas a la EM/otras enfermedades	902/0	1.415/1.155	1.683/358	2.113/0	0/0	1.394/693
Bajas (n° días/año)	6,04	13,48	16,3	21,47	0	13,15
Bajas (n° días/año) por otras enfermedades	0,48	12,9	4,33	0	0	7,9
Ausencias laborales (n° horas/año)	35,04	14,65	30,2	0	0	18,2
2) Coste derivado de ausencias laborales largas, a consecuencia del cambio en la situación laboral	4.719	4.046	7.555	15.048	15.779	6.326
% p. con invalidez prematura	0	15	38	70	82	26,5
% p. con jubilación prematura	0	0,9	0	0	9	1
% p. con reducción jornada laboral	4	1,8	2,4	0	0	2
% p. con cambio de su puesto de trabajo	13	4,7	4,7	0	0	5
% p. que mantienen trabajo sin cambios a pesar de su EM	4	9	4,7	6	0	7
Total costes indirectos estrictamente debidos a su EM	5.621	5.461	9.238	17.161	15.779	7.719
Total de costes indirectos (por EM y otros motivos)	5.621	6.616	9.596	17.161	15.779	8.412

*Expresados en euros por paciente y año, en los diferentes estadios de discapacidad (EDSS) y, en la columna de la derecha, en el global de la muestra. En el apartado de ausencias cortas (días de baja laboral) se describen también los costes indirectos derivados de otras enfermedades diferentes de la EM (Casado y cols. 2006).

Redondo y cols. 2004), que comentaremos más adelante, una estimación del coste de la EM en 102 pacientes, en 3 estadios de discapacidad que resulta de 1.803, 19.833, y 38.244 euros anuales por paciente, respectivamente. En este trabajo no se consideraron costes intangibles, de tratamiento IM ni de cuidados informales; proporciona datos de costes agregados, totales, con una metodología algo imprecisa.

En 2 trabajos posteriores (Casado y cols. 2006, 2007) se analizan exhaustivamente el coste de la EM, a partir de datos de 211 pacientes controlados en la Unidad de EM del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Los pacientes se estratifican en 5 estadios de discapacidad en función de su EDSS, estableciéndose 5 intervalos de EDSS clínicamente relevantes (EDSS 0, 1-3, 3,5-5,5, 6-7, $\geq 7,5$). Se describen todos los ítems que intervienen en dicho coste y su evolución a la vez que progresa la discapacidad de la EM. Los costes directos e indirectos resultan por paciente de 14.327, 18.837, 27.869, 41.198 y 52.841 euros anuales, en los 5 estadios de discapacidad, respectivamente (Tablas I y II); en fases iniciales de la EM el tratamiento IM es el factor que más contribuye al coste, mientras que en fases avanzadas (cuando se alcanza el EDSS >6) son los costes derivados de los cuidados informales los que más contribuyen al total. Los costes directos, que engloban los derivados del uso de recursos para la detección, tratamiento, investigación y seguimiento de la enfermedad, incluyendo asistencia sanitaria y no sanitaria, resultan ser mayores que los indirectos (34,6% del coste global), deri-

vados de la pérdida de productividad laboral que causa la EM. Los costes aumentan globalmente a medida que progresa la discapacidad de la EM. El coste medio anual por paciente se estima en 24.272 euros. En la muestra analizada recibían tratamiento IM un 67% de los pacientes, lo que supone un porcentaje mayor que lo esperable en una población general de pacientes. Se estimó un coste medio anual por paciente, ajustado al porcentaje de pacientes tratados habitualmente en la Unidad de EM del Hospital Universitario de Bellvitge, de 19.589 euros. Así, el coste debido al tratamiento IM supone entre el 19-34% del coste total de la EM, dependiendo del porcentaje de pacientes tratados con IM que se considere. Se calculan también los costes intangibles derivados de la EM, que son aquellos que ocurren como consecuencia del sufrimiento y la pérdida de calidad de vida, bienestar... debido a la enfermedad y/o a su tratamiento, soportados por el paciente (dolor, sufrimiento, tristeza, *handicap* social). Resultan de 0, 1.100, 8.250, 9.900, y 11.000 euros anuales por paciente, en los diferentes estadios de EDSS considerados (Tabla III). Se calculan a partir de medidas validadas de calidad de vida, ya que, a diferencia de los costes directos e indirectos -tangibles-, estos costes intangibles no son susceptibles de valoración en el mercado. El interés de estos costes intangibles viene dado, además de por su repercusión monetaria en una enfermedad crónica y discapacitante como la EM, porque reflejan un coste global, en cantidad y calidad de vida, y al no verse influidos por diferencias entre sistemas sanitarios,

Tabla III

Costes intangibles de la EM*

EDSS	EDSS=0	EDSS=1-3	EDSS=3,5-5,5	EDSS=6-7	EDSS=7,5-9,5	Media global	Pacientes en brote
Coste (si AVAC = 55.000 euros)	0	1.100	8.250	9.900	11.000	4.400	539
Coste (si AVAC = 33.000 euros)	0	660	4.950	5.940	6.600	2.640	323,4
Coste (si AVAC = 77.000 euros)	0	1.540	11.550	13.860	15.400	6.160	754,6

* Expresado en euros por paciente y año, en función de la discapacidad (EDSS); en la columna de la derecha, los costes por paciente derivados de la ocurrencia de un brote de EM (Casado y cols. 2007).

costes unitarios... en las diferentes poblaciones de pacientes permiten establecer comparaciones entre ellas, lo que supone una herramienta útil a la hora de asignar recursos eficientemente.

El coste de un brote de EM ha sido objeto en nuestro país de un trabajo (Casado y cols. 2006), en el que se analizan los costes del brote de EM en 2 escenarios alternativos de tratamiento: ingreso hospitalario y administración de tratamiento corticoideo endovenoso ambulatorio, en hospital de día. Se obtiene un coste por paciente y brote de 3.029 euros, algo mayor en el segundo escenario considerado -tratamiento en hospital de día- (3.068 euros). Los costes directos e indirectos contribuyen de forma similar al total, a lo que se añaden 539 euros de costes intangibles.

En los mismos años, en el marco de un amplio estudio europeo de coste de la EM (Kobelt y cols. 2006), se publicaron los resultados obtenidos de dicho estudio a partir de los datos de 1.848 pacientes de nuestro país (Kobelt y cols. 2006 en España). El estudio se llevó a cabo analizando datos de 13.186 pacientes de varios países europeos, provenientes de asociaciones de pacientes. Todos los datos, tanto económicos como clínicos y sociodemográficos, se obtuvieron a partir de cuestionarios respondidos por los propios pacientes, sin que existiera un seguimiento clínico en el proceso. El coste por paciente en España resultó de 19.702, 41.346 y 65.693 euros anuales, en estadios de discapacidad leve, moderada y grave, respectivamente, incluyendo costes directos e indirectos; los costes intangibles resultaron de 13.817 euros por paciente y año. El estudio resalta que el 56,2% de los costes que genera la EM ocurren fuera del sistema sanitario (costes indirectos, costes de cuidados informales). Encuentra que los costes directos (73,8% del total) superan en gran medida a los indirectos, en parte debido a los costes de los cuidados informales (30% del total), que aumentan dramáticamente con la discapacidad (de 600 a 34.000 euros/año por paciente, en estadio leve y grave de discapacidad, respectivamente). Los costes del tratamiento inmunomodulador, el otro factor que contribuye de forma importante al coste global de la EM, suponen el 19% del total, con un 52,4%

de pacientes recibiendo tratamiento IM en el global de la muestra. El coste del brote se estima como la diferencia de coste entre los pacientes que refirieron haber sufrido un brote y los que no, en 2.758 euros por paciente y brote. Los costes indirectos se multiplican por 8 al progresar la enfermedad (hasta alcanzar 15.000 euros aproximadamente por paciente y año cuando el EDSS \geq 8).

Estos trabajos ponen de manifiesto la importancia de los cuidados informales en el coste global de la EM. Los cuidados informales son aquellos servicios heterogéneos, generalmente prestados por familiares o personas allegadas al entorno social del enfermo para la asistencia y cuidado del enfermo, que no están retribuidos. Su valoración y cálculo no están estandarizados en la actualidad, y diferentes estimaciones de los mismos son posibles (Gubieras y cols. 2006).

En nuestro país, al igual que en Italia (Amato y cols. 2001), estos cuidados son asumidos por la familia del paciente en su mayor parte y de forma culturalmente aceptada, con lo que su coste ha sido probablemente infravalorado hasta el momento. En estadios de discapacidad grave (EDSS \geq 7) alcanzan un coste anual por paciente de hasta 22.164-34.000 euros, (Casado y cols. 2006, Kobelt y cols. 2006), lo que representa el 25%-30% del coste global de la enfermedad.

No ocurre así en países como Suecia, que disponen de amplios servicios sociales para los discapacitados. Estas diferencias quedan patentes en el reciente trabajo europeo (Kobelt y cols. 2006), que obtiene que los cuidados informales suponen un 5% del coste total de la EM en Suecia, frente a un 30% en España y un 36% en Italia. Ya hace 10 años, otro trabajo europeo (Murphy y cols. 1998) apuntaba a los cuidados informales como responsables del mayor coste de la EM en el Reino Unido que en Francia.

Hasta ahora, en nuestro país, los costes informales no eran asumidos por el sistema público de salud. Para reducir la carga que soportan las familias de los pacientes y mejorar su calidad de vida es necesario que los servicios sociales aporten más recursos económicos. En este sentido es importante la mejora que puede suponer para el colectivo de las personas con

discapacidad o en situación de dependencia, la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en situación de Dependencia. La ley define la autonomía como “la capacidad percibida de controlar, afrontar y tomar decisiones personales acerca de cómo vivir de acuerdo con las normas y preferencias propias”, y la dependencia como “el estado de carácter permanente en que encuentren las personas que, por razones derivadas de la edad, la enfermedad o la discapacidad y ligadas a la falta o pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, precisan la atención de otra u otras personas o ayudas importantes para realizar las actividades básicas de la vida diaria” (LEY 39/06).

En la actualidad, en nuestro país se está llevando a cabo un estudio de costes de la EM en diferentes comunidades autónomas -EcodEM-. Es un estudio observacional, abierto, multicéntrico, con enfoque de prevalencia y desde la perspectiva de la sociedad. Se incluirán 1.400 pacientes y sus cuidadores (200 por cada comunidad autónoma), 140 pacientes en cada estadio de discapacidad, medida ésta con la escala EDSS y estableciéndose 10 estadios (EDSS=0, EDSS=1-1,5, EDSS=2-2,5, EDSS=3-3,5, EDSS=4-4,5, EDSS=5-5,5, EDSS=6-6,5, EDSS=7-7,5, EDSS=8-8,5, EDSS=9-9,5). Se estudiará también el coste de un brote de EM (700 pacientes, 100 por cada comunidad autónoma) y el coste del diagnóstico (210 pacientes, 30 por cada comunidad autónoma). A partir de los datos obtenidos se determinarán los costes directos, indirectos e intangibles de la EM, y el porcentaje de cada uno de ellos en el coste global de la enfermedad en nuestro país. Los costes se analizarán en cada uno de los 10 estadios de discapacidad. Asimismo, se calculará el coste adicional de un brote y del diagnóstico de la enfermedad. Este es de los primeros estudios de coste de la EM en nuestro país en una muestra amplia de pacientes e incluyendo diferentes comunidades autónomas. El conocimiento de estos costes aportará información de gran importancia para la toma de decisiones en política sanitaria a la hora de asignar recursos eficientemente. Algunos resultados preliminares de este estudio, descritos en Tabla IV y Figura 1, ya han sido comunicados (Gubieras y cols. 2007).

Estudios de coste-efectividad en EM en España

Los estudios coste-efectividad (C-E) son las herramientas empleadas habitualmente en las evaluaciones fármaco-económicas. Comparan las distintas estrategias terapéuticas existentes en cuanto a la relación

Tabla IV Características de los pacientes incluidos en el estudio EcodEM*

Número de pacientes	516
Edad, media años (DE)	43,1 (11,2)
Sexo, % mujeres	67%
Años de duración de la EM, media (DE)	11,7 (8,1)
Forma clínica, % de RR/SP/PP	62% - 28% - 10%
Brotos en año previo, media (DE)	0,4 (0,9)

*En el total de Comunidades Autónomas, a la mitad del periodo de inclusión (Gubieras y cols. 2007).

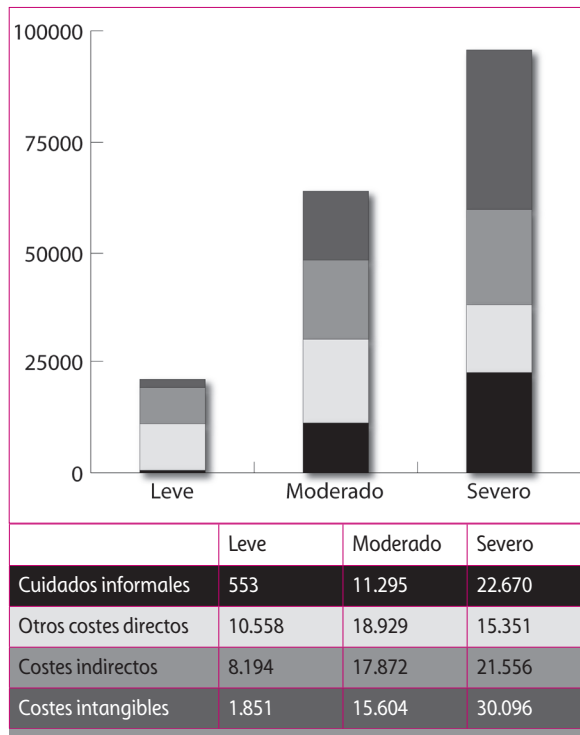


Figura 1 Resultados del estudio EcodEM, en la mitad del periodo de inclusión de pacientes (características basales de los pacientes en tabla IV). Se expresan los costes en euros por paciente y año en función de la discapacidad, en estadios leve, moderado y grave. (Gubieras y cols. 2007).

entre sus costes y sus beneficios, para obtener parámetros cuantificados que sirvan de apoyo a la toma de decisiones. Los análisis C-E expresan el coste de fármacos o programas sanitarios en unidades monetarias y la efectividad en parámetros que representan beneficios clínicos, como por ejemplo la reducción del número de brotes. El análisis coste-utilidad (C-U) es un subtipo del anterior que emplea medidas de calidad de vida (utilidad, años de vida ajustados por calidad de vida o AVAC...) como parámetros de efectividad, a fin de obtener una valoración global, y no solo clínica, del tratamiento en estudio. Los

AVAC, años de vida ajustados por la calidad de vida o QALY, son una medida de la utilidad percibida por los pacientes, como el número de años de vida ganados ponderados por el valor de calidad concedido a estos años por los pacientes; se basa en el principio de que un año de vida vivido en perfecta salud equivale a un AVAC, y que un año de vida vivido en un estado peor que dicha salud perfecta vale menos que uno. El valor exacto de un AVAC se obtiene multiplicando el valor de la utilidad asignado a un estado de salud determinado por los años de vida vividos en ese estado. Por ejemplo, medio año de vida vivido con perfecta salud equivale a 0,5 AVAC (0,5 años x 1 utilidad), lo mismo que 1 año de vida vivido en un estado de utilidad 0,5 (1 año x 0,5 utilidad). El concepto de AVAC engloba cantidad y calidad de vida, medida ésta a través de la utilidad o preferencia de los pacientes sobre los resultados que van a producir las alternativas en evaluación. La utilidad se define como la medida fundamental de la preferencia del paciente (o discapacidad) por un nivel específico del estado de salud, o de un resultado sanitario específico, medido bajo condiciones de incertidumbre. Es un instrumento estandarizado de calidad de vida, expresado con un número entre 0 y 1, que se refiere al estado global de salud del paciente en un momento dado, relativo a otros estados posibles. Cuantifica el valor que da un individuo a un aspecto de su salud y su bienestar, o a un determinado estado de salud, teniendo en cuenta la incertidumbre que le supone el resultado de dicho estado de salud (Drummond y cols. 1997).

En enfermedades como la EM, discapacitante para el individuo, costosa para toda la sociedad y sin un tratamiento curativo disponible cobran especial interés este tipo de estudios. Para la EM disponemos de tratamientos IM (interferón beta, acetato de glatiramero, natalizumab), caros a priori y eficaces fundamentalmente contra la inflamación (frecuencia y severidad de los brotes). Si su eficacia, y con ello su eficiencia -rentabilidad-, ocurren a largo plazo, aún no se ha dilucidado.

En nuestro país se han publicado únicamente 3 estudios de C-E en el ámbito de la EM.

En el año 2004, Medina y cols. analizaron el C-U del tratamiento con interferon-beta en la EM recurrente-remitente en Andalucía, cuantificando los AVAC ganados en la enfermedad con el uso de dicho tratamiento. Consideran como parámetros de efectividad la reducción en la tasa de brotes, la proporción de pacientes libres de brotes y la reducción en la progresión de la discapacidad. A partir de algunos datos obtenidos del seguimiento de pacientes y de otros de la literatura, evalúan la discapacidad y la calidad de vida en los pacientes, a los que asignan los valores

de utilidad de la matriz de *Roser-Kind* para obtener los AVAC. Aplicando estimaciones y cálculos estadísticos, concluye que los tratamientos IM serán eficientes si se mantiene su eficacia en el tiempo, a partir del quinto año de tratamiento: a partir de ahí, los costes se verán compensados con el ahorro derivado de mejorar la utilidad de vida de los pacientes tratados, suponiéndose menor coste en el resto de gastos de los pacientes. Posteriormente se amplió este trabajo estableciendo comparaciones con otros tratamientos disponibles para la EM (interferon beta 1a, 1b y copolímero) y estimaciones a largo plazo, llegándose a conclusiones similares de eficiencia (Izquierdo y cols. 2005). En estos estudios no se tienen en cuenta costes sociales ni costes intangibles.

En el año 2005 otro trabajo analizó el C-U del tratamiento con azatioprina comparado con los 3 IFN beta comercializados en España, en EM recurrente-remitente (Rubio-Terres y cols. 2005). Construye un modelo de Markov aplicando a una cohorte hipotética de pacientes datos obtenidos de la literatura, y concluye que la azatioprina es más eficiente que los IFN. Aunque la perspectiva de la sociedad y el horizonte temporal son adecuados, simplifica en exceso la enfermedad al tener sólo en cuenta 3 estados de salud posibles (brote, remisión, muerte), no tiene en cuenta las diferencias de utilidad debida a la progresión de la discapacidad -sólo la debida a los brotes- y se basa en datos de eficacia de los tratamientos obtenidos de diferentes ensayos clínicos, que no son directamente comparables entre sí. Este mismo autor publicó en el año 2003 un estudio de similares características, comparando la eficiencia de los interferones y el copolímero en el tratamiento de la EM (Rubio-Terrés y cols. 2003) mediante la construcción de un modelo teórico a partir de datos existentes en la literatura. Concluye que el copolímero resultaría más eficiente que los interferones, aunque la metodología de ambos estudios y las limitaciones mencionadas obligan a interpretar estos resultados con cautela.

El resultado de este tipo de trabajos podrá tener una implicación en la práctica clínica diaria, ya que en nuestro país se prevé la creación de un Comité de Evaluación específico de Utilidad de nuevos medicamentos, en el marco de la Agencia Española de Evaluación de los Medicamentos, con el objeto de asegurar la eficiencia de los tratamientos que financie el Sistema Sanitario Público. En estos momentos, la indicación del tratamiento IM en cada caso de EM pasa por la aprobación de un Comité asesor clínico.

□ Coste de otras enfermedades en España

El impacto socio-económico derivado de otras patologías también ha suscitado interés en los últimos

años. Comentaremos algunos estudios publicados del coste de enfermedades neurológicas.

La enfermedad de Alzheimer se ha calculado que cuesta una media de 21.102,19 euros al año por paciente, con gastos directos sanitarios que suponen únicamente el 22,6% del total (Boada y cols. 1999). Según otro estudio más reciente (Lopez-Bastida y cols. 2006), dicha enfermedad cuesta por paciente entre 14.956 (fase inicial) y 41.669 euros (fase avanzada); los cuidados informales son responsables del 57% del coste global.

A partir de estas cifras, el ya mencionado informe de la FEEN 2006 estima en 8.200 millones de euros el coste que supuso esta enfermedad en España en el año 2004. Aun considerando sólo los costes sanitarios, la progresión del gasto en los próximos años supondrá una importante carga para el sistema sanitario, dado el incremento del número de pacientes con demencia. Sólo a 10.000 euros por paciente, en el año 2050 el gasto previsible será de, al menos, 10.000 millones de euros en España (más del doble del actual), según este informe.

Otra enfermedad neurológica prevalente, el ictus, se ha estimado que tiene un coste en el País Vasco de 120 millones de euros, siendo el coste socio-sanitario por paciente/año de 15.367 euros, sin incluir los costes derivados de la pérdida de productividad laboral (Beguiristain y cols. 2000). Del informe de la FEEN 2006 se desprende que el coste medio de cada paciente con ictus en nuestro país se sitúa por debajo del coste medio europeo, 16.569 euros.

En el caso de la migraña, su coste viene dado por las pérdidas económicas que genera en el ámbito laboral, por absentismo y reducción de la productividad. Se calculó en 2001 unos costes directos (fármacos, consultas médicas, etc.) asociados a la migraña de 344 millones de euros, mientras que los costes atribuidos al absentismo laboral y la pérdida de jornadas laborales se estimaron en 732 millones de euros; en total, 1.076 millones de euros (Badía y cols. 2004).

La hemorragia intracerebral, el tipo de ictus que causa una mayor mortalidad, se ha publicado recientemente que supone un coste de 46.193 euros a lo largo de toda la vida del paciente, a expensas sobre todo del coste de los cuidados informales. En el año 2004, el coste de esta patología en España supuso un coste de 579 millones de euros (Navarrete-Navarro y cols. 2007).

Las ataxias cerebelosas degenerativas, con una prevalencia en nuestro país de 20,2 casos por 100.000 habitantes, se ha publicado recientemente que cuestan al año 18.876 euros por paciente, entre 9.962 y 26.789 euros en función de la discapacidad, y de nuevo a expensas sobre todo del coste deriva-

do de los cuidados informales, el 44% del coste total (López-Bastida y cols. 2008). El estudio se realizó a partir de cuestionarios de 84 pacientes provenientes de asociaciones, e incluyó también medidas de calidad de vida.

Haciendo hincapié en los cuidados informales se ha publicado un trabajo (Jorgensen y cols. 2008) que revisa los costes de los cuidados informales calculados en España para las enfermedades neurológicas. Concluye que los costes no sanitarios, debidos a este tipo de cuidados, representan la mayor cuantía de los costes de las enfermedades neurológicas discapacitantes evaluadas (Alzheimer, ictus, Parkinson y EM), y que han de ser cuantificados para valorar el impacto real de una enfermedad y la eficiencia de posibles alternativas terapéuticas.

□ La economía de la EM fuera de España

Fuera de nuestro país, encontramos algunos estudios de coste de la EM ya en la década de los 90, sobre todo en países pioneros en fármaco-economía, como Canadá, y también en Europa. Desde la llegada de los tratamientos IM se ha incrementado el interés por este tipo de estudios, de coste de la enfermedad, C-E y C-U. Han ido apareciendo múltiples trabajos al respecto con resultados a veces controvertidos.

El estudio más amplio publicado recientemente sobre el coste de la EM es el del grupo de Kobelt y cols., con datos obtenidos a partir de cuestionarios de pacientes de asociaciones de enfermos de varios países de Europa, ya mencionado. Resulta interesante por el extenso número de pacientes incluidos y por el análisis desglosado de los costes que obtiene en cada país, calculado con metodología similar y en 3 grados diferentes de discapacidad (leve, moderada y grave). Los costes de la EM resultan de 18.000, 36.500 y 62.000 euros (media) por paciente y año para cada grado de discapacidad, respectivamente. Calcula además la calidad de vida y los costes intangibles en los pacientes, que resultan de media 13.000 euros anuales, aumentando con la discapacidad. Se reflejan las diferencias entre países en cuanto al empleo de recursos sanitarios (mayor hospitalización en Bélgica y Alemania, por ejemplo), cuidados informales proporcionados, etc.

Un estudio con similar objetivo y metodología se realizó en EEUU en el mismo año (Kobelt y cols. 2006), obteniendo un coste medio anual de 47.215\$ por paciente (>90% de los pacientes recibían tratamiento IM).

Previamente, a lo largo de la última década se habían ido publicando trabajos en esa línea en otros países, previo a la difusión del tratamiento IM (Blumhardt y cols. 1996, Holmes y cols. 1995, Mid-

gard y cols. 1996, Carton y cols. 1998, Murphy cols. 1998, Grudzinski y cols. 1999, Grima y cols. 2000, Amato y cols. 2002, Orlewska y cols. 2005), y alguno ya incluyendo los costes de dicho tratamiento (Kobelt 2000-2006, Henriksson y cols. 2001, Tyas y cols. 2007).

Los resultados obtenidos son heterogéneos, oscilan entre 6.000 y 91.000 euros por paciente y año, siempre aumentando al progresar la discapacidad. Existen diferencias metodológicas entre ellos que hacen difícil su comparación directa. Todos coinciden en resaltar el importante impacto económico socio-sanitario de la enfermedad, que aumenta al progresar la discapacidad, y destacan el papel relevante que juegan los cuidados informales y los costes indirectos en el coste global.

A la vista de estos resultados, artículos de revisión sobre el tema (Kobelt y cols. 2005, Patwardhan y cols. 2005) abogan por actitudes terapéuticas “agresivas” en fases iniciales de la EM que retrasen la progresión de la discapacidad y de los costes, a la vez que inciden en la necesidad de realizar estudios de coste amplios y estandarizados.

Por otra parte, se han publicado estudios de C-E y C-U, comparando los diferentes tratamientos disponibles a partir de los datos de la literatura, ensayos clínicos, epidemiológicos... y mediante la construcción de modelos fármaco-económicos. Los primeros que se realizaron en esta línea concluían que el tratamiento IM era ineficiente en la EM (Forbes y cols. 1999, Parkin y cols. 2000, Brown y cols. 2000, Niu-tjen y cols. 2002), describiendo costes por AVAC ganado con el tratamiento inasumibles, desde 85.470\$ (Niu-tjen y cols. 2002) hasta 1,22600\$ (Parkin y cols. 1999). Estos trabajos se realizaron desde la perspectiva del sistema sanitario, sin tener en cuenta los costes indirectos, informales ni intangibles derivados de la EM, ni en algunos casos aspectos relevantes en la enfermedad, como la progresión de la discapacidad.

En respuesta a estos trabajos, encontramos los que concluyen la eficiencia del tratamiento IM (Kendrik y cols. 2000, Kobelt y cols. 200-2003, Amato y cols. 2004). Emplean una perspectiva más amplia, como es la social, análisis de coste exhaustivos, y aplican horizontes temporales largos (>10 años), incorporando datos de historia natural de la enfermedad y asumiendo los efectos del tratamiento IM a largo plazo. Obtienen que tanto el interferon beta como el acetato de glatiramerol resultan eficientes en el tratamiento de la EM, es decir, con un coste por AVAC ganado en el rango aceptable.

Existen también trabajos que comparan los diferentes tratamientos IM entre sí (Tourchette y cols. 2003, Rubio-Terres y cols. 2005, Chilcott y cols. 2003, Prousser y cols. 2004, Ollendorf y cols. 2002).

Sus resultados se han de interpretar con cautela por los supuestos que se asumen en la metodología y/o la selección de pacientes. Entre ellos, el de Chilcott y cols. compara el coste-utilidad de los 3 interferones y del acetato de glatiramerol mediante la construcción de un modelo fármaco-económico de la enfermedad a partir de datos publicados. Concluye que el coste por AVAC ganado con estos 4 tratamientos no será menor de 40.000 libras (=48.192 euros) y sugiere, tras análisis de incertidumbre, que la probabilidad de que alguno de estos tratamientos obtenga una ratio coste-efectividad \leq de 20.000 libras/año a los 20 años es menor del 20%. El trabajo de Prousser y cols. 2004 analiza en 4 cohortes hipotéticas de pacientes recién diagnosticados de EM la ratio coste-efectividad (o coste por AVAC ganado) de los diferentes tratamientos IM y del “no tratamiento”, concluyendo que esta ratio es desfavorable para una duración de los tratamientos IM inferior a 6 años, y que será más favorable (implicando un menor coste por AVAC ganado) a mayor duración del tratamiento y también si éste se inicia cuando el EDSS \geq 3. Resulta interesante el hecho de que el coste por AVAC ganado disminuye al considerar horizontes temporales más largos, ya constatado en otros trabajos (Parkin y cols. 2000) y en el realizado en nuestro país (Medina y cols. 2004).

El estudio más reciente publicado al respecto (Bell y cols. 2007) compara los 4 tratamientos IM vs el tratamiento sintomático a partir de un modelo que, aunque empleando supuestos más o menos aceptables (no tiene en cuenta efectos adversos, ni abandonos y/o cambios de tratamiento) concluye en la eficiencia de los IM, algo mejor para el acetato de glatiramerol.

El tratamiento IM tras un primer brote de enfermedad desmielinizante ha sido también considerado eficiente (Iskedjian y cols. 2005), desde la perspectiva social y la del Ministerio de Sanidad.

La implicación práctica de este tipo de trabajos es creciente, con conclusiones que, aunque no exentas de controversia, influyen en el manejo de la enfermedad. Un claro ejemplo de este hecho es la decisión del NICE (2001), en contra del tratamiento con interferón para la EM por suponerle un coste por AVAC ganado >30.000 libras, que en su día fue muy discutida y tuvo que ser modificada en el año 2004: desde entonces se seleccionan los pacientes tributarios de tratamiento IM, siguiendo un *risk-sharing scheme* de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación de neurólogos británicos (tratamiento restringido al 10% de pacientes de EM aproximadamente), y se realiza un seguimiento prospectivo. La decisión aún hoy está pendiente de resoluciones definitivas. Dependiendo no solo de la eficacia del fármaco evaluado, sino también de la severidad y las características de

la enfermedad, encontramos ejemplos en la literatura (por ejemplo, riluzole en la esclerosis lateral amiotrófica) de intervenciones terapéuticas aceptadas a pesar de un coste por AVAC ganado superior a los 50.000 dólares de referencia (Bell y cols. 2007).

Países como Australia y Canadá exigen, ya desde hace 20 años, la evaluación fármaco-económica de los fármacos antes de aprobarlos para su difusión y financiación pública. Otros países, como Inglaterra, EEUU, Israel, Bélgica... se han sumado últimamente a estas exigencias.

❑ Conclusiones

El coste de la enfermedad y la evaluación económica de fármacos se han estudiado relativamente poco en nuestro país. Este hecho es patente en el caso de la EM, a pesar de ser ésta una enfermedad que genera una carga socio-económica importante en nuestro medio. Otros países, tanto en Europa como en América, nos llevan ventaja en este campo.

En general, vemos que el interés por la fármaco-economía es creciente, probablemente en relación con la disponibilidad de diferentes alternativas terapéuticas en el manejo de la EM cuya eficacia han demostrado los ensayos clínicos, pero cuya eficiencia a largo plazo es controvertida. Estas controversias son las que intenta resolver la fármaco-economía. Resulta interesante no sólo para los pacientes, sino para toda la sociedad, que se verá afectada por la asignación de recursos que se lleven a cabo en cada sistema sanitario. Incluir la fármaco-economía en la toma de decisiones contribuirá a alcanzar una asignación de recursos eficiente en la sociedad.

Pero los estudios fármaco-económicos tienen que estar bien diseñados para garantizar su posterior aplicabilidad en la práctica clínica. Existen espec-

tos metodológicos de los que dependerá el resultado final de la eficiencia o no del fármaco evaluado, como por ejemplo parámetros de efectividad considerados (brotos evitados, discapacidad evitada, AVAC...), horizonte temporal (necesariamente largo en una enfermedad crónica como la EM), perspectiva del estudio (social, que incluye todos los costes, vs del sistema sanitario), supuestos asumidos sobre la historia natural de la EM y/o los efectos del tratamiento a la hora de construir modelos hipotéticos (más o menos sólidos), etc., y que habrá que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de estos estudios.

Otro aspecto debatido es el umbral "aceptable" de pagar por un AVAC, es decir, el coste adicional que se acepta pagar por un tratamiento alternativo a cambio de ganar un AVAC en el contexto de una enfermedad determinada, y que convierte así a dicho fármaco en eficiente. Este umbral no está definido y puede variar (Hirth y cols. 2000). En general, se aceptan valores estándar de referencia (Newhouse y cols. 1998) de 50.000\$, ya empleados en la literatura (Kobelt y cols. 2000-2006, Henriksson y cols. 2001, Casado y cols. 2006), y recientemente, la Organización Mundial de la Salud recomienda emplear el valor de 3 veces el PIB per cápita para cada población a estudiar (lo que correspondería a 63.000 euros en nuestro país).

En enfermedades como la EM, en el ámbito de nuestro país, el empleo de la economía de la salud es esencial para la optimización de los recursos disponibles en la sociedad. Se hace necesario la realización de estudios de coste amplios, que den a conocer todos los costes derivados de esta enfermedad y su evolución a medida que progresa la discapacidad de la EM, para, a partir de ahí, poder diseñar adecuadamente análisis C-E y/o C-U de los tratamientos existentes que evalúen su eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Amatto MP, Battaglia MA, Caputo D, Fattore G, Gerzelli S, Pittaro M, Reggio A, Trojano M. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002; 249 (2): 152-163.
- Anonymous. Neurological disease: time to reassess. Editorial. *The Lancet* 2007; 10: 369 (9564): 800.
- Anonymous. Neurology on the global health agenda. Leading Edge. *Lancet Neurol* 2007; 6: 287.
- Arbizu Urdiain T. La esclerosis múltiple en el Baix Llobregat. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona, 1993.
- Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D, Arias M, Noya M. Prevalence of múltiple sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia, Spain). *Mult Scler* 2007; 13 (2): 262-264.
- Badia X, Magaz S, Gutierrez L, Galvan J. The burden of migraine in Spain. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (9): 591-603.
- Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005; 40: 406-411.
- Bell C, Graham J, Earnshaw S, Oleen-Burkey M, Castelli-Halley J, Johnson K. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a Markov model based on long-term clinical data. *J Mang Care Pharm* 2007; 13 (3): 245-261.

- Blumhardt LD, Wood C. The economics of MS: a cost of illness study. *Br J Med Econ* 1996; 10: 99-118.
- Boada M y cols. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113 (18): 690-695.
- Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, Fisk JD, Leblanc JC, Schwartz CE, Skedgel C. Cost-effectiveness of interferon beta 1b in slowing multiple sclerosis disability progression. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 751-767.
- 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 (2): 444-450.
- Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, Moral E, Gubieras L, Arbizu T. Direct and indirect costs of Multiple Sclerosis in Catalonia (Baix Llobregat, Spain), according to disability. *BMC Health Research* 2006; 6: 143.
- Casado V, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Hernández JJ, Arbizu T. The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain). *Neurología* 2006; 21 (7): 341-347.
- Casado V, Romero L, Gubieras L, Alonso L, Moral E, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Carmona O, Arbizu O. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Multiple Sclerosis* 2007 Jul; 13 (6): 800-804.
- Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326 (8): 522-527.
- Dean G (1994) How many people in the world have multiple sclerosis? *Neuroepidemiology* 1994; 13 (1-2): 1-7.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW, eds. *Methods for the economic evaluation of healthcare programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 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: 425-429.
- Forbes RB, Lees A, Waugh N, Swingler RJ. Population based cost utility of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ* 1999; 319: 1529-1533.
- Grima DT, Torrance GW, Francis G, Rice G, Rosner AJ, Lafortune L. Cost and health related quality of life consequences of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6: 91-98.
- Grudzinski AN, Hakim Z, Cox ER, Bootman JL. The economics of multiple sclerosis, distribution of costs and relationship to disease severity. *Pharmacoeconomics* 1999 Mar; 15 (3): 229-240.
- Gubieras L, Casado V, Romero-Pinel L, Espallardo O, Antigüedad A R, Arroyo R, Casanovas V, Fernández O, Muñoz D, Soler M, Arbizu T. Estudio del coste de la EM en España (EcodEM) en diferentes comunidades autónomas. *Neurología* 2007; 22 (9): 559-665.
- Gubieras L, Casado V, Romero-Pinel L, Martínez-Yélamos S, Arbizu. Estudio del coste de los cuidados informales en la esclerosis múltiple en función de la discapacidad. *Neurología* 2006; 21 (9): 551-677.
- Henriksson F, Fredriksson S, Masterman T, Jonsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol* 2001; 8 (1): 27-35.
- Hirth RA, Chernew ME, Miller E, Fendrick AM, Weissert WG. Willingness to pay for a quality-adjusted life year: in search of a standard. *Med Decis Making* 2000 Jul-Sep; 20 (3): 332-342.
- Holmes J, Madgwick T, Bates D. The cost of multiple sclerosis. *Br J Med Econ* 1995; 8: 181-193.
- Informe de la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas -FEEN- 2006. Impacto socio-sanitario de las enfermedades neurológicas.
- Iskedjian M, Walker J, Gray T, Vicente C, Einarson T, Gehshan A. Economic evaluation of Avonex (interferon beta 1a) in patients following a single demyelinating event. *Mult Scler* 2005; (11): 542-551.
- Izquierdo G, Medina-Redondo F. Interferón beta en la EM. Estimación del coste a medio y largo plazo en relación con el beneficio del tratamiento. *Pharmacoeconomics Spanish Research Article* 2005; (2) 1: 21-29.
- Jorgensen N, Cabañas, Oliva J, Rejas J, León T. The cost of informal care associated to incapacitating neurological disease having high prevalence in Spain. *Neurología* 2008 Jan-Feb; 23 (1): 29-39.
- Kendrick M, Johnson KI. Long term treatment of multiple sclerosis with interferon beta may be cost-effective. *Pharmacoeconomics* 2000; 18 (1): 45-53.
- Kobelt G, Jönson L, Fredrikson S. Cost-utility of interferon beta 1b in the treatment of patients with active relapsing-remitting or secondary multiple sclerosis. (A new disease mode to estimate the costs of disease progression for different types MS and different subgroups of patients). *Eur J Health Econom* 2003; 4: 50-59.
- Kobelt G, Berg J, Atherley D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis, a cross-sectional study in the United States. *Neurology* 2006; 66: 1696-1702.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclero-

- sis in Europe. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2006; 77: 918-926.
- Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Soliño O, Pérez-Miranda J, Casado MA. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ* 2006; 7: S65-74.
- Kobelt G, Jönson L, Henriksson F, Fredrikson S, Jönson B. Cost-utility analysis of interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 768-780.
- Kobelt G, Jönson L, Miltenburger C, Jönson B. Cost-utility of interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis, using natural history data. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 127-138.
- Kobelt G, Pugliatti M. Cost of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2005, 12 (Suppl. 1): 63-67.
- LEY 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de dependencia. BOE n. 299 de 15/12/2006. Referencia 2006/21990. Páginas 44142-44156. <http://www.boe.es>
- López-Bastida J, Perestelo-Pérez L, Montón-Alvarez F, Serrano-Aguilar P. Social economic costs and health related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disorders* 2008; 23 (2): 212-217.
- Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 2006; 67: 2186-2191.
- Martinez-Yélamos S, Martinez-Yélamos A, Hernández-Regadera JJ, Martín-Ozaeta G, Arbizu T. Impacto socio-laboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14 (3): 107-110.
- Medina-Redondo F, Herrera-Carranza J, Sanabria C, Navarro G, García-Moreno JL, et al. Eficiencia y relación coste-utilidad del interferón beta en la esclerosis múltiple en Andalucía. *Rev Neurol* 2004; 39: 1-6.
- Midgard R, Rüse T, Nyland H. Impairment, disability and handicap in multiple sclerosis, a cross sectional study in an incident cohort in More and Romsdal County, Norway. *J Neurol* 1996; 243: 337-344.
- Murphy N, Confavreux C, Haas J, Köning N, Roullet E, Sailer M, Swash M, Young C, Mérot JL, and the Cost of Multiple Sclerosis Study Group. Economic evaluation of Multiple Sclerosis in the UK, Germany and France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 607-622.
- Navarrete-Navarro P, Hart WM, López-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *E J Neurol* 2007; 14: 556-662.
- Newhouse JP. US and UK health economics: two disciplines separated by a common language? *Health Econ* 1998; 7: S79-92.
- NICE guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp>
- Noseworthy JH, Luchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
- Nuitjen MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value Health* 2002; 5 (1): 44-54.
- Ollendorf DA, Jilinskaia E, Oleen-Burkey M. Clinical and economic impact of glatiramer acetate versus beta interferon therapy among patients with multiple sclerosis in a managed care population. *J Manag Care Pharm* 2002; 8 (6): 469-476.
- Orlewska E, Mierzejewski P, Zaborski J, et al. A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease. *Eur J Neurol* 2005; 12: 31-39.
- Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL, Puig-Junoy J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. ABC en evaluación económica. *Aten Primaria* 2001; 27 (1): 62-64.
- Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bares D. Treatment of multiple sclerosis with Interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 2000; 68: 144-149.
- Patwardhan MD, Matchar DB, Samsa GP, McCoy DC, Williams RG, Li TT. Costs of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 232-39.
- Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badía X, Antoñanzas F, Llano J, grupo ECOMED. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (11): 423-429.
- Proussier LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Cost-effectiveness of interferon beta-1a, interferon beta-1b, and glatiramer acetate in newly diagnosed non-primary progressive multiple sclerosis. *Value Health* 2004; 7 (5): 554-568.
- Rubio-Terres C, Aristegui-Ruiz I, Medina-Redondo F, Izquierdo-Ayuso G, Herndon RM, Richert JR, et al. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatirámico o interferón beta en España. *An Farm Hosp (Madrid)* 2003; 27: 159-165.
- Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil Hurlé. Cost-utility analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with azathioprine or interferon beta in Spain. *Rev Neurol* 2005 jun 16-30; 40 (12): 705-710.
- Tourchette DR, Durgin TL, Wanke LA, Goodkin DE. A cost-utility análisis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta 1b in progressive or progressive relapsing múltiple sclerosis. *Clin Therapeutics* 2003; 25 (2): 611-634.

- Townsend JR. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 134-136.
- Tyas D, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? *Value Health* 2007; 10 (5): 386-389.
- Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carniere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991, 114: 1045-1056.
- World Health Organization (WHO). Neurological Disorders: Public Health Challenges, Feb 2007 www.who.int/mental_health/neurology/neurodiso/en/index.html.