

**6. Resultats.**  
**Avaluació del tractament de l'EM: cost-efectivitat dels  
nous tractaments per al patró  
recidivant i remitent**

---



Un cop descrita la QVRS de les persones afectades per EM és possible obtenir un altre resultat final, els anys de vida ajustats per qualitat o AVAQ, que té en compte la quantitat (mortalitat) i la qualitat de vida. Aquest resultat és útil per poder fer comparacions entre diferents intervencions, en aquest cas, entre diferents fàrmacs per a l'EM recidivant i remitent capaços de reduir la freqüència de les brotades.

Des de l'aparició a finals dels vuitanta de l'interferó -1b com a tractament capaç de modificar el curs de la malaltia reduint-ne les brotades (amb la idea que podrien reduir la progressió de discapacitat causada per l'EM), es va obrir una nova porta en l'abordatge de l'EM. Més tard, aparegué l'interferó -1a i després l'acetat de glatiràmer, de moment encara no aprovat a Europa. Davant de les diferents alternatives i del seu elevat cost, es féu palesa la necessitat d'avaluar aquests nous tractaments, especialment en la segona meitat de la dècada dels noranta. Actualment, a inicis del segle XXI, encara no hi ha una resposta definitiva. La que en aquest capítol es presenta és una aproximació més, suara comparant tots els tractaments existents capaços de reduir la freqüència de les brotades, per tal de respondre a aquest buit de recerca.

## **6.1. Anàlisi inicial**

El model Markov d'arbre de decisions que es dissenyà fou el que es presenta en el Gràfic 22. La definició dels estats de Markov que conformen l'arbre i les seves corresponents utilitats, obtingudes a partir de l'EVA de l'EuroQol tal com s'indica al punt 3.6.2 de la metodologia, es mostren a la Taula 2. Tanmateix, per conèixer el resultat en AVAQ és també necessari saber la mortalitat que genera la malaltia, taxa que fou extreta de la literatura biomèdica i convertida a una probabilitat (Taula 1). Per la seva banda, les altres probabilitats transicionals d'aquest model de Markov, és a dir, la probabilitat de fer una brotada (variable segons cada tipus de tractament) i la probabilitat de progressió cap a una major discapacitat (variable segons l'estat de discapacitat i segons el tractament) es calcularen mitjançant una conversió, especificada a la metodologia, a partir de les dades d'estudis controlats i aleatoritzats (Taula 3).



Durant un període de 5 anys analitzat en aquest model, els AVAQ d'un pacient amb EM foren 4,19 amb el tractament estàndard, 4,30 amb l'interferó -1a, 4,28 amb l'interferó -1b i 4,32 amb l'acetat de glatiràmer (Taula 19). Aquest darrer, l'acetat de glatiràmer, va millorar en 0,13 els anys de vida ajustats per la QVRS comparant-lo amb el tractament estàndard, essent el tractament més efectiu –en termes d'AVAQ guanyats- dels quatre tractaments estudiats. Els resultats mostraren com per a un model de 5 anys i des d'una perspectiva social, el tractament més cost-efectiu –en termes incrementals d'euros per AVAQ- fou l'interferó -1a.

**Taula 19. Cost-efectivitat dels interferons  $\beta$  i l'acetat de glatiràmer en pacients amb EM recidivant i remitent (model de 5 anys)**

Tractament	Cost* (€)	AVAQ	Índex C/E (€/AVAQ)	Índex C/E incremental ( $\Delta$ € / $\Delta$ AVAQ)
Estàndard (referència)	92.000	4,193	21.997,68	--
Interferó -1a	152.000	4,301	35.261,39	550.144,75
Interferó -1b	157.000	4,282	36.749,15	(Dominat)**
Acetat de glatiràmer	161.000	4,318	37.320,34	572.041,47

Abreviacions: AVAQ = any de vida ajustat per qualitat; C/E = cost-efectivitat

\* Aquesta columna de costos indica valors arrodonits atès que l'output informàtic no permet més exactitud, tot i que el càlcul dels índexs sí que es fa amb els valors exactes.

\*\* La dominància significa que hi ha menys augment d'efectivitat i més cost que una altra alternativa (en aquest cas, l'interferó -1b és dominat per l'interferó -1a).

**Taula 20. Cost-efectivitat dels interferons  $\beta$  i l'acetat de glatiràmer en pacients amb EM recidivant i remitent (model de 10 anys)**

Tractament	Cost* (€)	AVAQ	Índex C/E (€/AVAQ)	Índex C/E incremental ( $\Delta$ € / $\Delta$ AVAQ)
Estàndard (referència)	221.000	7,017	31.437,83	--
Interferó -1a	304.000	7,405	41.115,35	215.795,66
Acetat de glatiràmer	318.000	7,457	42.618,86	256.491,68
Interferó -1b	318.000	7,348	43.340,22	(Dominat)**

Abreviacions: AVAQ = any de vida ajustat per qualitat; C/E = cost-efectivitat

\* Aquesta columna de costos indica valors arrodonits atès que l'output informàtic no permet més exactitud, tot i que el càlcul dels índexs sí que es fa amb els valors exactes.

\*\* La dominància significa que hi ha menys augment d'efectivitat i més cost que una altra alternativa (en aquest cas, Interferó -1b és dominat per l'acetat de glatiràmer)

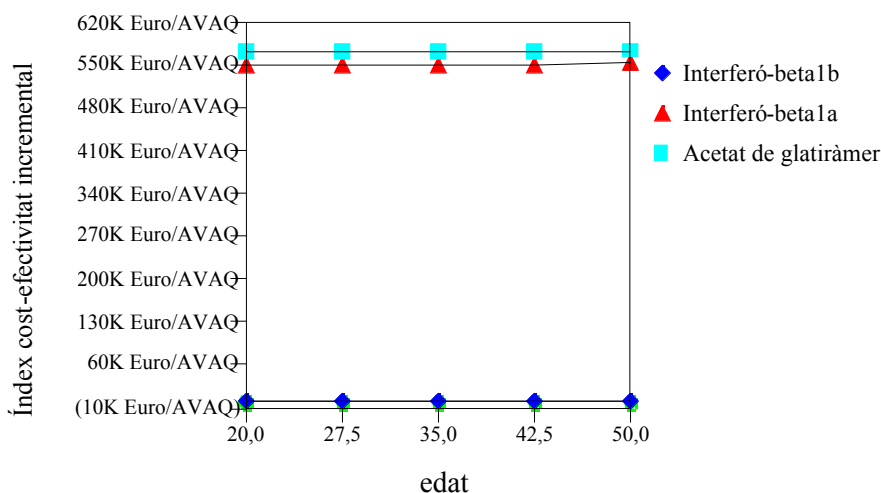
La mateixa modelització, però per a un període de 10 anys, continuà mantenint l'interferó -1a com el

més cost-efectiu –en termes incrementals d’euros per AVAQ- dels quatre tractaments comparats, tot i que a un menor cost (Taula 20).

## 6.2. Anàlisi de sensibilitat

L’anàlisi de sensibilitat es portà a terme per avaluar en quina mesura els resultats d’aquest estudi podien afectar-se en canviar els valors de les variables de l’anàlisi inicial. És a dir, es van efectuar tantes anàlisis de sensibilitat univariants com variables hi havia en l’esmentat anàlisi inicial (Taula 2 a 4) per avaluar l'estabilitat dels resultats del model. Només s'utilitzà el model de 5 anys per ser més fidels a les dades clínic-epidemiològiques conegudes. Fou així com es trobà que la raó de cost-efectivitat de l'interferó -1a fou poc o gens sensible als canvis en l'edat d'inici de l'EM (Gràfic 23), a la probabilitat de morir, als canvis en els costos de l'estat enllitat, i a la taxa de descompte aplicada. D'altra banda, la raó cost-efectivitat de l'interferó -1a fou sensible a canvis en les utilitats, en la probabilitat de brotada, en la probabilitat de progressió als estats de “discapacitat amb possibilitat de deambulació”, de “cadira de rodes” i “enllitat”, i en canvis en els costos dels fàrmacs i dels diferents estats a excepció de l'estat enllitat.

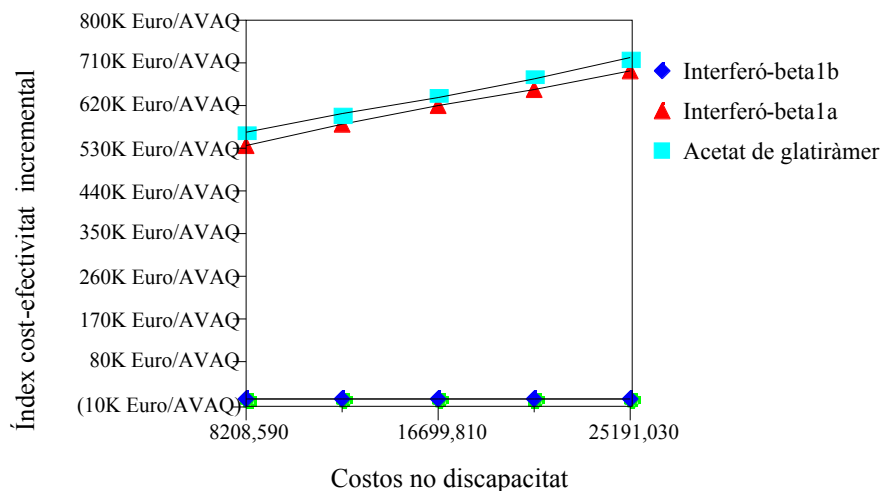
**Gràfic 23. Anàlisi de sensibilitat del cost-efectivitat dels tractaments per a l'EM variant l'edat d'inici de la malaltia**



L'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1b apareix a la part baixa però aquest índex no té significat aquí atès que aquest tractament està dominat per l'interferó -1a

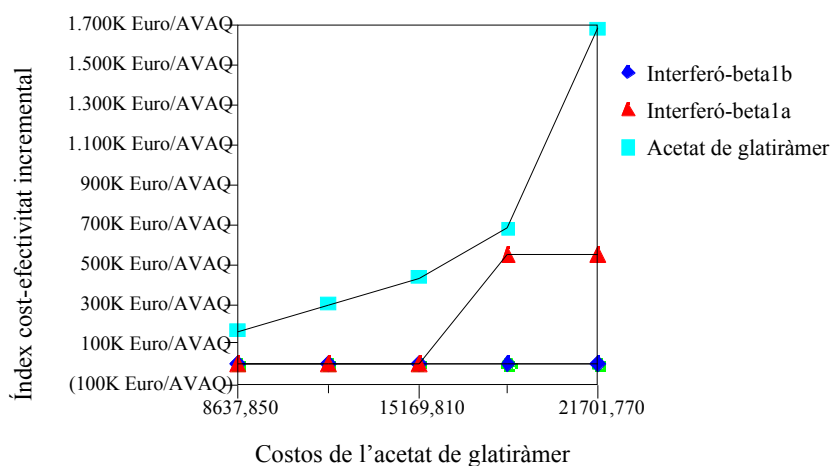
En concret, en augmentar els costos del tractament estàndard per a l'estat de trastorn sense discapacitat, l'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1a també va augmentar (Gràfic 24). Quan els costos dels fàrmacs (interferó -1a, interferó -1b, acetat de glatiràmer) canviaven, per exemple, quan el cost de l'acetat de glatiràmer era el més alt possible, llavors l'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1a era clarament menor que el mateix índex per a l'acetat de glatiràmer (Gràfic 25).

**Gràfic 24. Anàlisi de sensibilitat del cost-efectivitat dels tractaments per a l'EM variant els costos de l'estat de trastorn sense discapacitat**



L'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1b apareix a la part baixa però aquest índex no té significat aquí atès que aquest tractament està *dominat* per l'interferó -1a

**Gràfic 25. Anàlisi de sensibilitat del cost-efectivitat dels tractaments per a l'EM variant els costos de l'acetat de glatiràmer**

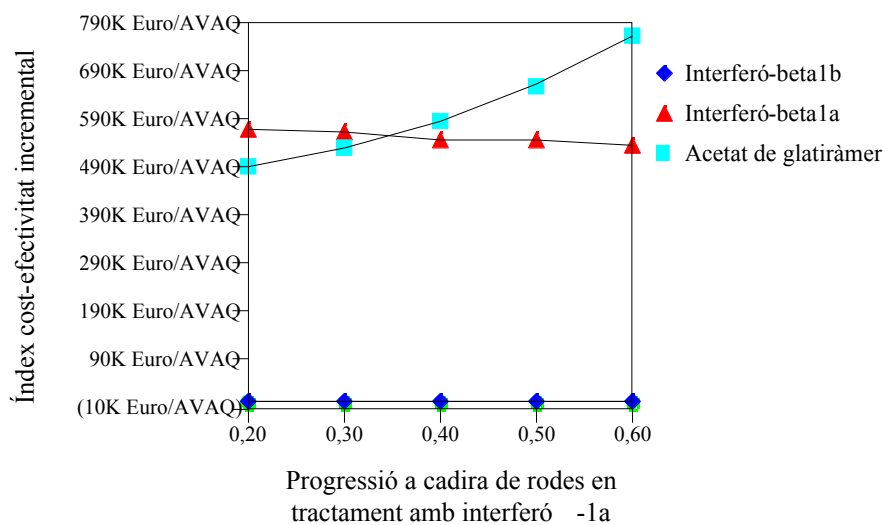


L'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1b apareix a la part baixa però aquest índex no té significat aquí atès que aquest tractament està *dominat* per l'interferó -1a

Per la seva banda, en augmentar la probabilitat de progressar cap a l'estat en cadira de rodes quan els pacients són tractats amb interferó -1a, l'acetat de glatiràmer esdevé més cost-efectiu per a

probabilitats de progressió baixes (de 0,2 a 0,3), en canvi, per a probabilitats de progressió més altes (de 0,4 a 0,6), l'interferó -1a és el tractament més aconsellat en termes de cost-efectivitat incremental (Gràfic 26). En relació als valors d'utilitat dels diferents estats de discapacitat, val a dir que en tots els casos, a excepció de l'estat de trastorn sense discapacitat, com més gran era la utilitat menys cost-efectiu era el tractament amb interferó -1a; és a dir, a mesura que augmentava la utilitat més *costós* era aconseguir un augment d'AVAQ amb aquest tractament. I, en el cas de les utilitats dels estats amb cadira de rodes i enllitat, a partir d'un cert valor d'utilitat ( $>0,82$  i  $>0,61$ , respectivament) l'acetat de glatiràmer aconseguia ésser més cost-efectiu que l'interferó -1a. Un exemple d'aquest canvi pot veure's en el Gràfic 27 per al valor de la utilitat de l'estat en cadira de rodes.

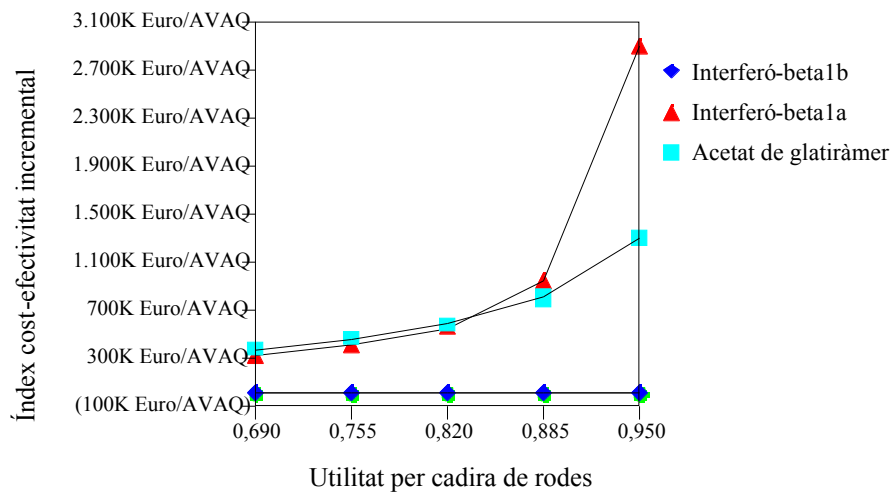
**Gràfic 26. Anàlisi de sensibilitat del cost-efectivitat dels tractaments per a l'EM variant la probabilitat de progressió cap a l'estat en cadira de rodes**



L'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1b apareix a la part baixa però aquest índex no té significat aquí atès que aquest tractament està *dominat* per l'interferó -1a



**Gràfic 27. Anàlisi de sensibilitat del cost-efectivitat dels tractaments per a l'EM variant els valors de les utilitats per a l'estat en cadira de rodes**



L'índex cost-efectivitat incremental de l'interferó -1b apareix a la part baixa però aquest índex no té significat aquí atès que aquest tractament està *dominat* per l'interferó -1a

### 6.3. Discussió

Donades les variables i probabilitats plantejades en l'anàlisi inicial, es va trobar només un lleuger augment dels AVAQ per als pacients amb EM recidivant i remitent tractats amb fàrmacs que redueixen la freqüència de brotades, respecte al tractament estàndard. També es va trobar que l'interferó -1a era el fàrmac més cost-efectiu, en termes incrementals d'Euros per AVAQ en prendre com a referència el tractament estàndard, però amb una directa competència amb l'acetat de glatiràmer en moltes de les anàlisis de sensibilitat que es portaren a terme. No obstant això, el cost incremental de l'interferó -1a per augmentar un AVAQ és molt alt (més de 550.000 Euros). La competència que es dona en la majoria d'anàlisis de sensibilitat entre interferó -1a i acetat de glatiràmer podria explicar-se perquè, com es pot veure a la Taula 19, la diferència entre els índex de cost-efectivitat dels dos tractaments no és elevada.

La variació dels resultats en l'anàlisi de sensibilitat univariat quan es modifiquen els costos que comporta estar discapacitat (costos del tractament estàndard per als diferents estats de discapacitat) suggereix que l'interferó -1a podria ser més cost-efectiu en estats de major discapacitat. Tanmateix, això no és

sorprenent ja que com que el fàrmac té un cost econòmic elevat, quan els costos del tractament estàndard també són més alts (com passa en els estats amb una discapacitat major), la diferència entre ambdues estratègies és menor i, per tant, el cost incremental per AVAQ és inferior.

L'anàlisi de sensibilitat també mostrà com per valors de les utilitats més baixos, és a dir, per valors de pitjor QVRS, l'índex cost-efectivitat obtingut beneficiava l'adopció dels nous tractaments. Aquest impacte de les utilitats en els resultats presenta una sèrie de reptes ètics en l'avaluació de l'efectivitat d'aquests tractaments mitjançant l'ús d'AVAQ. D'alguna manera es podria inferir que si els pacients amb EM tenen una bona QVRS no fóra aconsellable donar els fàrmacs fins que la QVRS dels pacients empitjorés. No obstant això, ja que aquests fàrmacs només tenen efecte en la freqüència de brotades, però no en la mortalitat, utilitzar l'esperança de vida com a resultat, enlloc de l'AVAQ, no resultaria millor atès que l'EM en si rara vegada és la causa de la mortalitat en els pacients. D'altra banda, considerar altres mesures de resultat com el nombre de brotades evitades<sup>46</sup> no fóra aconsellable ja que aquesta mesura només cospa parcialment l'impacte de l'EM en els qui la pateixen. També hi ha qui ha proposat altres mesures que incorporen, com l'AVAQ, tant la mortalitat com la morbiditat i que es basen en el temps que un pacient pot passar en una determinada puntuació EDSS de discapacitat.<sup>45,47</sup> Aquesta mesura, doncs, és similar a l'AVAQ pel fet de considerar la quantitat i la qualitat de vida, però la diferència està en que es dóna un mateix pes a cada puntuació d'EDSS i, per contra, en l'AVAQ es ponderen els estats de salut segons la seva relativa utilitat.<sup>100</sup> A més, aquest tipus de mesura amb l'EDSS utilitza les seves puntuacions com a números quan en realitat foren dissenyades per a ser ordinals, és a dir, que tenir un EDSS de 6 no significa tenir el doble de discapacitat que un EDSS de 3.

En relació amb les utilitats, tot i que els valors obtinguts en aquest estudi podrien semblar massa alts des de la perspectiva d'una persona sana, no són valors tan llunyans del que la recerca en aquest camp suggereix, ja que les experiències i sentiments de les persones amb EM són sovint més positives del que els professionals esperarien.<sup>26</sup> Per exemple, un estudi amb 64 pacients a Finlàndia mostrà que el fet de sentir-se limitats físicament els va servir per clarificar valors personals i enfortir el creixement personal.<sup>101</sup> De tota manera, aquests valors d'utilitats més alts del que hom esperaria també podria explicar-se per la forma de mesurar-se atès que s'ha vist que les persones amb EM obtenien una

puntuació en l'EVA superior a l'obtinguda en les preguntes de les 5 dimensions de l'EuroQol.<sup>87</sup> Amb tot, com s'ha comentat en un altre capítol, l'EVA permet un alt índex de resposta i que en una sola pregunta es pugui obtenir informació sobre la QVRS.

S'han publicat tres estudis cost-efectivitat, dos a Canadà<sup>45, 47</sup> i un al Regne Unit,<sup>44, 46</sup> però cap d'ells no té en compte tots els tractaments capaços de reduir la freqüència de les brotades. En tots els casos es tracta d'anàlisis cost-efectivitat comparant el tractament estàndard amb l'interferó -1b. Val a dir que quan en un dels estudis<sup>46</sup> es consideraren tots els tractaments –encara que fos com a objectiu secundari– els resultats foren consistents amb els d'aquest treball en el sentit que els tractaments per a l'EM tingueren un índex cost-efectivitat molt semblant entre ells i a un cost/AVAQ incremental molt elevat. Tanmateix, en l'esmentat estudi s'assumí que els preus de l'interferó -1a i el de l'acetat de glatiràmer eren els mateixos que l'interferó -1b, aspecte que com es mostra a la Taula 4 del present treball no és del tot exacte.

Cenyint-nos a l'interferó -1b, cap dels dos estudis canadencs (de fet, un d'ells, l'informe de la CCOHTA,<sup>47</sup> està basat en la metodologia dels autors de l'altre<sup>45</sup>) va utilitzar la mesura de resultat en AVAQ sinó en EDSS i, per tant, no són directament comparables amb altres treballs, com els mateixos autors d'aquests estudis també argumenten. No obstant això, a part de l'aspecte relacionat amb l'EDSS com a mesura de resultat (comentat més amunt) hi ha altres elements de la metodologia a destacar: l'horitzó temporal és de 40 anys i, en canvi, malgrat que les dades de la història natural en les que es basa l'estudi són diferents a la del present treball abastant un seguiment superior (25 anys<sup>102</sup> envers 12 anys<sup>4</sup> en el present document), els estudis controlats i aleatoritzats són els mateixos. Per tant, s'estan extrapolant dades clíniques de 2 anys a un període molt superior, modelitzant, doncs, molta incertesa. D'altra banda, la perspectiva adoptada per l'estudi és la del Ministeri de Sanitat, a diferència de la que aquí s'ha adoptat, que és la social, recomanada per a portar a terme anàlisis cost-efectivitat ja que té en compte tots els possibles costos en els que incorre la societat i és, en conseqüència, una perspectiva menys esbiaixada.<sup>74</sup>

---

<sup>i</sup> Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.

Tanmateix, l'avantatge d'aquest estudi de Brown i col·ls<sup>45</sup> és que la seva anàlisi s'apropa més a la realitat utilitzant costos del seu context; aproximació que no s'ha pogut portar a terme aquí, però que dins aquesta mateixa línia de recerca espera poder-se realitzar en un futur proper. Amb tot, la seva conclusió és també que els costos de l'interferó -1b són molt elevats en relació als seus modestos beneficis d'efectivitat (274.842 dòlars canadencs de 1999 [195.200,28 ₤] per any “amb discapacitat” evitat, des de la perspectiva del Ministeri).

L'estudi anglès, publicat com a informe d'avaluació<sup>46</sup> i com article científic,<sup>44</sup> tampoc no adopta la perspectiva social en analitzar el cost-efectivitat de l'interferó -1b. No esmenta des de quina perspectiva se situa, però els costos que té en compte són només directes i només mèdics. Tot i així, en el model de 5 anys, el cost incremental per AVAQ guanyat de l'interferó -1b fou de 328.300 lliures esterlines de 1998 (526.026,13 ₤), un cost molt semblant al de l'estudi que aquí es presenta que considerarà costos directes mèdics i no mèdics, i també costos indirectes. Val a dir que en l'estudi europeu de costos econòmics de l'EM del que s'obtingueren les dades econòmiques,<sup>68</sup> els costos anglesos foren els més elevats i, de fet, s'han utilitzat com a límit superior per a l'anàlisi de sensibilitat del present cost-efectivitat, mostrant-se els resultats sensibles a pràcticament tots els canvis en els costos, a excepció de l'estat enllitat com ja s'ha comentat. Un altre aspecte relatiu a l'estudi anglès és que tant els costos com les utilitats es van considerar separant els de brotada amb els del període de remissió. Potser aquesta sigui una altra raó de l'elevat cost/AVAQ d'aquest estudi britànic ( cercar específicament els costos de brotada pot estar incrementant de manera important els costos globals). Aquest és, segurament, un aspecte controvertit ja que aquests fàrmacs tenen sobretot un efecte en les brotades i, per tant, l'impacte sobre el corresponent cost –o corresponent utilitat- podria calcular-se, derivant-se'n, doncs, només una visió parcial de la malaltia.

Segons una revisió del National Institute of Clinical Excellence (NICE) del National Health Service britànic, que ha tingut accés als diversos estudis cost-efectivitat de la indústria i d'altres no publicats, tots els models utilitzaven el cost per AVAQ, però obtenien resultats molt diferents, des de 16.400 ₤/AVAQ (una estimació d'un dels productors) fins a quasi 5 milions ₤/AVAQ (estimació d'un grup de recerca americà independent).<sup>100</sup> Els resultats del present treball es situen, és clar, dins d'aquest interval i de la mateixa manera com tots aquests models cost-efectivitat eren, segons el NICE, molt sensibles a

les assumpcions del model, el que aquí s'ha presentat no n'és pas una excepció.

Fou fonamentalment per aquestes raons que l'esmentada institució anglesa va encarregar un projecte per trobar un model que s'ajustés millor a les característiques de la malaltia i el seu tractament. Tot i que encara no se n'ha publicat el detall de la metodologia, a finals de 2001 es presentaren els resultats que mostraren el següent índex cost-efectivitat, en lliures esterlines per AVAQ guanyat: a) de 248.000 £ (396.800 ₤) a 810.000 £ (1.296.000 ₤) en el model de 5 anys; b) de 120.000 £ (192.667 ₤) a 339.000 £ (546.167 ₤) als 10 anys; i c) de 35.000 £ (56.389 ₤) a 104.000 £ (167.556 ₤) als 20 anys.<sup>100</sup> A partir de les dades exposades, el NICE concloué –deixant explícit que no era una recomanació del National Health Service- que ni els interferons beta ni l'acetat de glatiràmer eren cost-efectius per al tractament de l'EM i que, a no ser que aparegués nova evidència científica que demostrés un benefici clínic important, el cost-efectivitat d'aquests fàrmacs només podria millorar si es reduís molt el cost al que el National Health Service els adquireix.

Donada la inestabilitat del model presentat aquí i l'encara insuficient evidència científica, és probable que aquesta modelització aportí una solució parcial però no pas definitiva. Per aquesta raó, no fóra convenient emetre una recomanació. Amb tot, si els resultats obtinguts es mantinguessin en posteriors modelitzacions, val a dir que 550.000 ₤ per AVAQ guanyat és un cost molt elevat, malgrat que també cal dir que, a diferència d'altres sistemes sanitaris,<sup>103</sup> a Catalunya no es disposa de llistes (les anomenades *QALY league tables*) que permetin comparar l'índex cost-efectivitat de l'interferó -1a amb el d'altres intervencions en d'altres condicions clíniques.

### 6.3.1. Limitacions

En aquest estudi s'han comparat els tractaments existents que han mostrat una reducció de la freqüència de brotades en diversos assaigs controlats i aleatoritzats, encara que, en termes d'accessibilitat, només l'interferó està disponible; l'1b des de 1996 i l'1a des de 1997. Amb tot, malgrat que l'acetat de glatiràmer no s'ha comercialitzat encara a Europa, és d'esperar que surti al mercat en breu, com ja ho ha fet al Canadà.

En segon lloc, s'ha desenvolupat un model de cinc anys que estima les probabilitats de brotada i de progrés de la malaltia a partir d'assaigs controlats i aleatoritzats que només abasten dos anys de seguiment i amb pacients que no superen l'EDSS de 6. A més, s'assumí que la taxa de brotades era la mateixa per a tots els estats de discapacitat. De tota manera, atès que no hi ha suficient evidència científica sobre la freqüència de brotada i la probabilitat de progressió de la malaltia, les assumpcions foren necessàries per poder construir el model i val a dir que, d'acord amb comitès multidisciplinars, un model de cinc anys en EM es considera acceptable; el que ja es considera més arriscat és un model que depassi els 10 anys d'horitzó temporal.<sup>100</sup> Val a dir, a més a més, que totes les assumpcions s'han fet explícites en l'apartat de metodologia descrivint-se amb detall d'on provenen i, a més, es va portar a terme una anàlisi de sensibilitat per a provar l'interval més versemblant de variació que aquests valors podrien tenir.

En relació amb les utilitats, els seus valors no foren recollits pel mètode d'estimació de preferències, sinó a partir de la QVRS percebuda que els propis pacients amb EM marcaven en una escala visual analògica. Tanmateix, s'ha obtingut informació de primera mà de la QVRS dels pacients sense haver de preguntar als individus que imaginessin una situació amb una determinada discapacitat com passa en l'estimació de preferències. Una altra crítica que podria fer-se és que fóra millor obtenir els valors de les utilitats preguntant a la població general i no als pacients. Tot i que aquest aspecte és molt discutit entre els metodòlegs del cost-efectivitat, val a dir que hi ha un estudi que demostra que malgrat les diferències obtingudes en els valors de les utilitats, la millora en els AVAQ no es veu afectada per l'ús d'utilitats de pacients amb EM o de població general.<sup>44</sup>

Respecte als costos, la principal limitació era considerar estimacions de la literatura mèdica enlloc de dades reals del context català, però la recollida d'aquests costos no és sistemàtica en el nostre sistema sanitari ni es troba de forma desagregada. Malgrat tot, s'està treballant en aquesta línia de recerca per poder contextualitzar aquests costos.

#### 6.4. Conclusions

L'efectivitat dels tractaments per a l'EM recidivant i remitent, en termes d'anys de vida guanyats ajustats per qualitat (AVAQ), és molt semblant entre ells. Amb tot, l'acetat de glatiràmer és el fàrmac més efectiu, assolint 0,13 AVAQ més (en una estimació de cinc anys), en comparació amb el tractament estàndard. Els resultats d'aquesta anàlisi poden ser útils a nivell clínic en el sentit que tant els professionals com els pacients amb EM poden ser conscients del poc augment d'efectivitat a curt termini que representen els interferons i l'acetat de glatiràmer podent comparar aquests resultats amb altres alternatives per millorar llur qualitat de vida. Això és especialment important donada l'esperança que la societat posa en aquests tipus de fàrmacs, el grau d'incertesa del pronòstic de la malaltia i la manca d'evidència científica en relació a la prevenció de l'EM.

Combinant l'efectivitat amb el cost econòmic, l'interferó -1a s'ha mostrat com el més cost-efectiu, en termes incrementals d'euros per AVAQ guanyat, a un cost de 550.000 €/AVAQ, tenint present que aquest resultat és molt sensible a gairebé tots els costos econòmics associats a l'EM i especialment als d'aquests fàrmacs capaços de reduir la freqüència de les brotades. Així doncs, a la limitada efectivitat esmentada en la conclusió anterior s'hi ha d'afegir l'elevat cost econòmic que des del punt de vista social representa aquest modest benefici.

El tercer objectiu d'aquest treball fou analitzar un problema crític utilitzant evidència científica escassa i encara no definitiva. Per tant, un altra conclusió és que cal més recerca sobre aquest tema, especialment amb relació a un període de seguiment superior i a les mesures de resultat per als assaigs clínics sobre EM.





## 7. Conclusions globals

---



1. L'impacte de l'esclerosi múltiple (EM) en la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) dels malalts -incloent-hi també el subgrup de discapacitat lleu- és notable si es compara amb la QVRS de la població general. La QVRS d'aquesta mostra catalana de pacients amb EM és semblant a la d'altres pacients de països allunyats al nostre, però proporcionalment, l'impacte en la dimensió de salut mental és més important que en d'altres contrades.
2. L'EM no només afecta als que la pateixen directament, sinó que també els familiars que en tenen cura, presenten una QVRS pitjor que la població general, veient-se especialment afectada llur salut mental, amb un 10% més de casos probables de trastorn mental que en la població general. Les anàlisis d'aquest estudi suggereixen que la possibilitat de patir un trastorn mental és més probable entre els familiars-cuidadors que afirmen patir ansietat i dediquen quatre hores i mitja o més a fer suport al malalt.
3. Els factors que podrien explicar una QVRS minvada en els malalts són la discapacitat que genera la malaltia i la comorbiditat (incloent-hi la mental). Així, si l'objectiu de l'atenció sanitària és millorar la QVRS, els tractaments haurien de dirigir-se sobretot a aquests aspectes, i, en especial, a la reducció de la discapacitat.
4. De moment, els tractaments actuals capaços de reduir la freqüència de les brotades –i potser la progressió de la discapacitat- de l'EM recidivant i remitent, segons el model d'anàlisi cost-efectivitat que s'ha presentat, no mostren un augment rellevant dels anys vida ajustats per qualitat (AVAQ) a curt termini. Aquests resultats poden ser útils a nivell clínic ja que tant els professionals com els pacients amb EM poden ser conscients de la semblança en termes d'efectivitat entre els interferons i l'acetat de glatiràmer.
5. Tot i que aquesta semblança, l'interferó -1a podria ser el fàrmac més cost-efectiu en termes incrementals d'Euros per AVAQ guanyat a un cost de 550.000 €, des d'una perspectiva social. Així doncs, atès el modest benefici en efectivitat, aquest podria ésser un cost econòmic elevat per a la societat.

6. El present estudi és pioner en el nostre context en tant que és l'únic que descriu la QVRS en una mostra de pacients amb EM. A més, també és pioner perquè es recullen per primera vegada dades clíniques, sociodemogràfiques i de QVRS dels familiars que tenen cura d'aquests pacients.
  
7. Quant a les implicacions en recerca, les línies en l'àrea de serveis sanitaris per a l'EM sobre les que caldria avançar foren:
  - a) la realització d'estudis longitudinals que mesurin la QVRS tant de malalts com de familiars-cuidadors que confirmin (o rebutgin) les dades d'aquest estudi,
  - b) l'adaptació al nostre context d'un o més instruments específics que fins avui s'han desenvolupat per a l'EM,
  - c) estudiar com canalitzar dins el sistema sanitari l'afectació indirecta de la malaltia i,
  - d) la realització d'estudis econòmics sobre els costos que comporta la malaltia al nostre context.

## 8. Referències bibliogràfiques

---



- <sup>1</sup> Kesselring J. Symptomatology. A: Kesselring J (ed). Multiple Sclerosis. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997.
- <sup>2</sup> Tolosa Sarró E, Rosich Pla A. Malalties desmielinitzants. A: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Madrid, SP: Harcourt Brace, 1997.
- <sup>3</sup> Kesselring J. Disease Course. A: Kesselring J (ed). Multiple Sclerosis. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997.
- <sup>4</sup> Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The Natural History of Multiple Sclerosis: a Geographically Based Study. I. Clinical Course and Disability. *Brain* 1989;112:133-146.
- <sup>5</sup> Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: A critical overview. *Ann Neurol* 1994;36(S2):S164-S174.
- <sup>6</sup> Arbizu Urdiain T. “La esclerosis múltiple en el Baix Llobregat”. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Universitat de Barcelona. Facultat de Medicina. (Memoria presentada para optar al grado de Doctor). Barcelona: 1993.
- <sup>7</sup> Bufill E, Blesa R, Galan I, Dean G. Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:577-581.
- <sup>8</sup> Baum HM, Rothschild BB. The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1981;10:420-428.
- <sup>9</sup> Navarro X, Bagunyà J, Galán I, Morales MA, Marquillas C, Martín M. Registro de esclerosis múltiple en Cataluña. Evolución 1988-1993. *Rev Neurol (Barcelona)* 1994;22(116):391-396.
- <sup>10</sup> Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
- <sup>11</sup> Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, Feighery C, Martin EA. A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis. *Quart J Med* 1986;58:69-80.
- <sup>12</sup> Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
- <sup>13</sup> Griffiths TD, Newman PK. Steroids in multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther* 1994;19(4):219-222.
- <sup>14</sup> Hawkins CP, Wolinsky JS (ed). Principles of treatments in multiple sclerosis. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 2000.
- <sup>15</sup> The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
- <sup>16</sup> Paty D. Disease modifying drugs – relapsing disease: Interferon beta – 1b. A: Hawkins CP, Wolinsky JS (ed). Principles of treatments in multiple sclerosis. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 2000.
- <sup>17</sup> Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-667.
- <sup>18</sup> The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
- <sup>19</sup> European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS: placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.

- 
- <sup>20</sup> 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;39:2285-2294.
- <sup>21</sup> PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
- <sup>22</sup> Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-1504.
- <sup>23</sup> Wolinsky J. Disease modifying drugs – relapsing disease: Glatiramer acetate. A: Hawkins CP, Wolinsky JS (ed). *Principles of treatments in multiple sclerosis*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 2000.
- <sup>24</sup> Johnson KP, Brooks Br, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-1276.
- <sup>25</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1998;50:701-708.
- <sup>26</sup> Joy JE, Johnston BR (ed). *Multiple sclerosis. Current status and strategies for the future*. Washington DC, USA: National Academy Press, 2000.
- <sup>27</sup> Fayers PM, Machin D. *Quality of life. Assessment, Analysis and Interpretation*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2000.
- <sup>28</sup> Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life for multiple sclerosis. *Quality of Life Research* 1995;4:187-206.
- <sup>29</sup> Freeman JA, Hobart JC, Thompson AJ. Does adding MS-specific items to a generic measure (the SF-36) improve measurement? *Neurology* 2001;57:68-74.
- <sup>30</sup> Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 1999;5:251-259.
- <sup>31</sup> Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29). *Brain* 2001;124:962-973.
- <sup>32</sup> Rotstein Z, Barak Y, Shlomo N, Achiron A. Quality of life in multiple sclerosis: development and validation of the ‘RAYS’ Scale and comparison with the SF-36. *Int J Qual Health Care* 2000;12:511-517.
- <sup>33</sup> Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 1996;47:129-139.
- <sup>34</sup> Nortvedt MW, Riise T, Myhr Km, Nyland HI. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurology* 1999;53:1098-1103.
- <sup>35</sup> Pfennings L, Cohen L, Ader H, Polman C, Lankhorst G, Smits R, van der Ploeg H. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol* 1999;246:587-591.
- <sup>36</sup> The Canadian Burden of illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. *Can J Neurol Sci* 1998;25:31-38.
- <sup>37</sup> Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roullet E, Sailer M, Swash M, Young C, the Cost of Multiple Sclerosis Study Group, Mérot JL. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany and the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:460-466.



- 
- <sup>38</sup> Aronson KJ. Quality of life among persons with multiple sclerosis and their caregivers. *Neurology* 1997;48:74-80.
- <sup>39</sup> Gregory RJ, Disler P. Caregivers of people with multiple sclerosis: a survey in New Zealand. *Rehabilitation Nursing* 1996;21:31-37.
- <sup>40</sup> Hernández MA. Esclerosis múltiple y calidad de vida. *Rev Neurol* 1996;24:1221-1223.
- <sup>41</sup> Goodkin DE, Kanoti STD. Ethical considerations raised by the approval of interferon beta-1b for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:166-170.
- <sup>42</sup> Arnason BGW. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43(4):641-643.
- <sup>43</sup> Taylor D. Funding medicines for people with multiple sclerosis. *BMJ* 2001;323:1379-1380.
- <sup>44</sup> Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Simon T, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon [beta]: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144-149.
- <sup>45</sup> 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 Tech Assess Health Care* 2000;16:751-767.
- <sup>46</sup> Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technology Assessment* 1998;Vol2:No.4.
- <sup>47</sup> Otten N (coord). Interferon beta 1-b and multiple sclerosis. Ottawa, Canada: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1996.
- <sup>48</sup> Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona, CAT: Edimac (2ª ed), 1999.
- <sup>49</sup> Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey. Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med Care* 1996;34:220-233.
- <sup>50</sup> Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, De la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36. *Med Clin (Barc)* 1998;111:410-416.
- <sup>51</sup> Alonso J, Prieto L, Antó JM. "La versión española *del SF-36 Health Survey* (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos". *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771-776.
- <sup>52</sup> Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas JM, Roca J, et al. Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1087-1094.
- <sup>53</sup> Badia X, Schiaffino A, Alonso J, Herdman M. Using the EuroQol 5-D in the Catalan general population: feasibility and construct validity. *Qual Life Res*, 1998;7:311-322.
- <sup>54</sup> Goldberg DP, Williams P. A User's Guide to the General Health Questionnaire. Windsor, UK: NFER-NELSON, 1988.
- <sup>55</sup> Tennant C. The General Health Questionnaire: a valid index of psychological impairments in Australian populations. *Med J Australia* 1977;2:392-394.
- <sup>56</sup> Muñoz PE, Vázquez JL, Pastrana E, Rodríguez F, Oneca C. Adaptación española del General Health Questionnaire (GHQ) de DP Goldberg (un método de identificación de casos psiquiátricos en la comunidad). *Archivos Neurobiol* 1979;42:139-158.
- <sup>57</sup> Rajmil L, Roset M, Gispert R, Muñoz PE, Segura A, equipo de la Encuesta de Salud de Cataluña. Prevalencia de trastornos mentales en la población general de Cataluña. *Gac Sanit* 1998; 12:153-159.
- <sup>58</sup> Guia de recomanacions sobre el consentiment informat. Barcelona, CAT: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1997.

- 
- <sup>59</sup> Malmgren RM, Dudley JP, Visscher BR, Valdiviezo NL, Clark VA, Detels R. Mortality in persons with multiple sclerosis in the Seattle and Los Angeles areas. *JAMA* 1981;246:2042-2046.
- <sup>60</sup> Phadke JG. Survival pattern and cause of death in patients with multiple sclerosis: results from an epidemiological survey in North East Scotland. *J Neuro Neurosurg Psychiat* 1987;50:523-531.
- <sup>61</sup> Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The Natural History of Multiple Sclerosis: a Geographically Based Study. 2. Predictive Value of the Early Clinical Course. *Brain* 1989;112:1419-1428.
- <sup>62</sup> Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The Natural History of Multiple Sclerosis: a Geographically Based Study. 4. Applications to Planning and Interpretation of Clinical Therapeutic Trials. *Brain* 1991;114:1057-1067.
- <sup>63</sup> Otten N. Comparison of drug treatments for multiple sclerosis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 1998.
- <sup>64</sup> Nicholson T, Milne R. Beta inteferons (1a and 1b) in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development; 1999 June. Development and Evaluation Committee Report No. 98.
- <sup>65</sup> Nicholson T, Milne R. Copolymer 1 in relapsing-remitting multiple sclerosis. Development and Evaluation Committee Report. No. 63. December 1996.
- <sup>66</sup> Status of MS treatments in Canada: update on Betaseron, Rebif, Avonex and Copaxone [Internet]. Toronto, Canada: Société canadienne de la sclérose en plaques; [citat el febrer de 1998]. [Consultat el 24 de gener de 2000] Disponible a: <http://www.mssociety.ca/>.
- <sup>67</sup> Copaxone® (glatiramer acetate for injection) Prescribing information. USA: Teva Marion Partners;1999. [Consultat el 24 de gener de 2000] Disponible a: <http://www.tevamarionpartners.com/>.
- <sup>68</sup> Murphy N, Confavreux C, Haas J, König 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.
- <sup>69</sup> Torrance GW, Feeny DH, Furlong WJ, Barr RD, Zhang Y, Wang Q. Multiattribute Utility Function for a Comprehensive Health Status Classification System. Health Utilities Index Mark 2. *Med Care* 1996;34:702-722.
- <sup>70</sup> Sonneberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making* 1993;13:322-338.
- <sup>71</sup> Guillén MF. Análisis de Regresión Múltiple. Cuadernos Metodológicos, Núm 4. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), 1992.
- <sup>72</sup> Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. Classification and Regression Trees. Boca Raton, FL: Chapman & Hall, 1984.
- <sup>73</sup> Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC; for the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. The Role of Cost-Effectiveness Analysis in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1172-1177.
- <sup>74</sup> Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB; for the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1253-1258.
- <sup>75</sup> Vaquero García MD, Yecora Navarro MG. Uso terapéutico del interferón beta en el Insalud. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:9-16.
- <sup>76</sup> Enquesta de Salut de Catalunya, 1994. Barcelona: Servei Català de la Salut, Àrea Sanitària, 1996.
- <sup>77</sup> Kesselring J. "Epidemiology". A: Kesselring J. Multiple Sclerosis. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1997.

- 
- <sup>78</sup> Stenager E, Stenager EN, Knudsen L, Jensen K. Multiple Sclerosis: The impact of family and social life. *Acta Psychiat Belg* 1994;94:165-174.
- <sup>79</sup> Aronson KJ, Goldenberg E, Cleghorn G. Socio-demographic characteristics and health status of persons with multiple sclerosis and their caregivers. *MS Management* 1996;3:6-15.
- <sup>80</sup> Institut Estadistic de Catalunya. Barcelona, CAT. [Consultada el 4 de juliol de 2001]. Disponible a: <http://www.idescat.es/>.
- <sup>81</sup> Kurtzke JF, Page WF. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans: VII. Risk factors for MS. *Neurology* 1997;48:204-213.
- <sup>82</sup> Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ, and the Canadian Collaborative Study Group. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet* 1996;347:1728-1730.
- <sup>83</sup> Hennekens CH, Buring JE. "Analysis of Epidemiologic Studies: Evaluating the Role of Confounding". A: Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston, USA: Little, Brown and Company, 1987.
- <sup>84</sup> Gregory RJ, Disler P. Caregivers of people with multiple sclerosis: a survey in New Zealand. *Rehabilitation Nursing* 1996;21:31-37.
- <sup>85</sup> Noll RG. "The American Research University: An Introduction". A: Noll RG (ed). *Challenges to Research Universities*. Washington DC, USA: Brookings Institution Press, 1998.
- <sup>86</sup> Characteristics and management of major symptoms. A: Joy JE, Johnston RB (ed). *Multiple sclerosis: Current Status and Strategies for the future*. Institute of Medicine, Washington DC, USA: National Academy Press, 2000.
- <sup>87</sup> Henriksson F, Fredrikson S, Jönsson B. Cost, quality of life and disease severity in multiple sclerosis - A population-based cross-sectional study in Sweden. *SSE/EFI Working paper series in Economics and Finance*. NEP, New Economics Papers (nep-hea) March 2000;361:1-57.
- <sup>88</sup> Pfenning L, Cohen L, Miller D, Gerbaud L, Vleugels L, Freeman J, Vernay D, Biolay S, Ketelaer P, Thompson A, Polman C, van der Ploeg H. Using the short form-36 with multiple sclerosis patients in five countries: a cross-cultural comparison. *Psychological Reports* 1999;85:19-31.
- <sup>89</sup> Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, La Mantia L, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1999;52:57-62.
- <sup>90</sup> Jenkinson C, Layte R. Development and testing of the UK SF-12. *J Health Serv Res Policy* 1997;2:14-18.
- <sup>91</sup> Sugar CA, Sturm R, Lee TT, Sherbourne CD, Olshen RA, Wells KB et al. Empirically defined health states for depression from the SF-12. *Health Serv Res* 1998;33:911-928.
- <sup>92</sup> Rajmil L, Roset M, Gispert R, Muñoz PE, Segura A, equipo de la Encuesta de Salud de Cataluña. Prevalencia de trastornos mentales en la población general de Catalunya. *Gac Sanit* 1998; 12:153-159.
- <sup>93</sup> Reig-Ferrer A, Talavera-Biosca JL, Ferrer-Cascales RI, Richart M. Health related quality of life in family caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Qual Life Res* 1999;8(7):621.
- <sup>94</sup> Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:557-569.
- <sup>95</sup> Freeman JA, Hobart JC, Langdon DW, Thompson AJ. Clinical appropriateness: a key factor in outcome measure selection: the 36 item short form health survey in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:150-156.
- <sup>96</sup> Fischer JS, LaRocca NG, Miller DM, Ritvo PG, Andrews H, Paty D. Recent developments in the assessment of quality of life in Multiple Sclerosis (MS). *Multiple Sclerosis* 1999;5:251-259.

- 
- <sup>97</sup> Rotstein Z, Barak Y, Shlomo N, Achiron A. Quality of life in multiple sclerosis: development and validation of the 'RAYS' Scale and comparison with the SF-36. *Int J Qual Health Care* 2000;12:511-517.
- <sup>98</sup> Brunet DG, Hopman WM, Singer MA, Edgar CM, MacKenzie TA. Measurement of health-related quality of life in Multiple Sclerosis patients. *Can J Neurol Sci* 1996;23:99-103.
- <sup>99</sup> Gulick EE. Correlates of quality of life among persons with multiple sclerosis. *Nursing Research* 1997;46:305-311.
- <sup>100</sup> National Institute for Clinical Excellence, NICE. Final Appraisal Determination: Beta interferons and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. Issue Date: October 2001.
- <sup>101</sup> Leino-Kilpi H, Luoto E, Ktajisto J. Elements of empowerment and MS patients. *J Neurosci Nurs* 1998;30:116-123.
- <sup>102</sup> Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117-134.
- <sup>103</sup> Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Bell C, Neumann PJ. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of "panel-worthy" studies. *Med Decis Making* 2000;20(4):451-67. QALY league table disponible a: <http://www.hsph.harvard.edu/organizations/hcra/cuadatabase/intro.html>