

Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Facultat de Medicina
Universitat de Barcelona

COST-EFECTIVITAT DEL TRACTAMENT ANTIDEPRESSIU

**Avaluació del cost-efectivitat i cost-utilitat dels antidepressius
en el tractament de persones amb trastorns depressius en
Atenció Primària de Salut a Catalunya**

Tesi doctoral presentada per Antoni Serrano Blanco
per optar al Grau de Doctor en Medicina

Castelldefels, juliol de 2006

Director

Prof. Cristobal Gastó Ferrer

Professor Titular de Psiquiatria,
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Universitat de Barcelona

Co-director

Dr. Enric Vicens i Pons

Sant Joan de Déu – Serveis de Salut Mental
Sant Boi de Llobregat, Barcelona

A Marina, Blanca i Maite
per haver deixat que el seu
temps es destini a altres fites.

Als meus pares i germans
perque em van estimular sempre
a arribar allí on m'havia proposat anar.

A la meva família.

Agraïments

A Cristobal Gastó, director d'aquesta tesi, per la seva permanent disponibilitat i col·laboració indispensables.

A Enric Vicens, co-director d'aquesta tesi, mestre des dels inicis, company durant el camí i sobretot un amic per sempre. Espero que tornem a treballar conjuntament algún dia.

A Josep Maria Haro, director de la Fundació Sant Joan de Déu per la Recerca i la Docència, perquè la seva empenta és una motivació afegida i perquè, per increïble que sembli, sempre ha tingut una resposta per molt complexa que fos la pregunta. El teu esperit crític i la teva capacitat són un horitzó on encaminar-se.

A la Dra. Alejandra Pinto-Meza, realment efectiva en tot allò que es proposa. Un plaer treballar amb tu. I, ja saps, Catalunya és un bon país on tenir fills.

Als companys de la Unitat de Recerca de Sant Joan de Déu - SSM, Marta Barceló, Violant Brugués, Janina Carlson, Anna Fernández, Alexandrina Foix, Nieves González, Susana Ochoa, Marcelo Pizzimenti, Elena Romero, Silvia Tapia, Juanvi Torres, Judith Usall, Victoria Villalta i Miriam Vilaplana, ànima veritable de la Unitat. Ho celebrarem al Wilson.

A David Suàrez, gràcies per les anàlisi estadístiques i per intentar que les entengui. Gràcies per estar sempre disposat a col·laborar encara que la feina apreti.

A Sant Joan de Déu - Serveis de Salut Mental, que m'han permès desenvolupar-me a nivell professional.

Als metges d'Atenció Primària, perquè van deixar que un psiquiatra novell entrés en el seu món i n'aprengué.

A tots els pacients que es van prestar desinteressadament a participar en els estudis. Són el motiu final de tot aquest treball. Vetllaré perquè els resultats us siguin retornats.

A Juan Mario Cuellar perquè fa molts anys em vas ensenyar a aprendre.

A Edwin Boekensteijn, *in memoriam*.

Antoni Serrano Blanco, juliol de 2006

Aquesta tesi doctoral ha estat possible gràcies a que els projectes realitzats van ser finançats per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 15/47/98 i AATRM 063/26/2000).

La ciencia es sólo un ideal.
La de hoy corrige la de ayer,
y la de mañana la de hoy.

José Ortega y Gasset

Índex general

1. INTRODUCCIÓ	12
1.1. FARMACOECONOMIA de la DEPRESSIÓ.	12
1.2. CONEIXEMENTS BÀSICS EN L'AVALUACIÓ ECONÒMICA DE TECNOLOGIES SANITÀRIES.	17
1.2.1. DEFINICIONS	17
Costos directes	18
Costos indirectes	18
Costos intangibles	20
1.2.2. METODOLOGIA D'UNA AVALUACIÓ ECONÒMICA	20
1.2.3. TIPUS D'ESTUDIS FARMACOECONÒMICS SEGONS VALIDESA EXTERNA I INTERNA.	25
1. Assatjos clínics controlats i aleatoritzats (ACCAs):	26
2. Estudis de "simulació" mitjançant models teòrics:	30
3. Anàlisi retrospectiu de bases de dades:	34
4. Assatjos naturalístics prospectius:	36
2. HIPÒTESI DE TREBALL	39
3. OBJECTIUS GENERALS	40
4. ARTICLES	41
5. RESULTATS	42
5.1. Resultats de l'estudi DAPGA	43
5.1.1 Característiques de la mostra	43
5.1.2 Avaluació de seguiment	43

5.1.3 Patrons de tractament	45
5.1.4 Evolució clínica	46
5.1.5 Costos associats	49
5.1.6 Anàlisi de cost-efectivitat	50
5.2. Resultats (I) de l'estudi ETAPS: Validació d'instruments	53
5.2 Resultats (II) de l'estudi ETAPS: Cost-utilitat dels ISRS en Atenció Primària	56
5.2.1 Característiques de la mostra	56
5.2.2 Qualitat de vida	58
5.2.2 Anàlisis econòmiques	60
5.2.2 Anàlisi de cost-utilitat	61
6. <i>DISCUSSIÓ</i>	67
6.1. – Cost-efectivitat d'ISRS vs ATC.	67
6.2. – Comparacions entre ISRS	74
6.3. – Costos econòmics del tractament dels trastorns depressius	78
7. <i>LIMITACIONS</i>	81
8. <i>CONCLUSIONS</i>	83
9. <i>PROPOSTES DE FUTUR</i>	84
<i>Índex de Taules</i>	85
<i>Índex de Figures</i>	86
<i>Glossari d'abreviacions</i>	87
<i>Annex 1. Publicacions existents en les principals revistes científiques.</i>	88
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	91

1. INTRODUCCIÓ

1.1. FARMACOECONOMIA de la DEPRESSIÓ.

La depressió és el trastorn psiquiàtric amb major prevalença a la població general (1). A Europa s'ha estimat la prevalença-vida de depressió major en 10,9% en homes i 20,1% en dones (2). La prevalença anual de depressió major a la població general s'ha estimat del 5-10%, sent la prevalença en dones aproximadament el doble que en els homes. A Espanya les últimes dades epidemiològiques revelen que un 11,5% de la població patirà un trastorn de l'estat d'ànim al llarg de la vida i un 4,4% l'ha patit a l'últim any (3). A més s'estima que en el futur la depressió seguirà sent una patologia rellevant. Així, Murray i López, en l'informe elaborat per la Organització Mundial de la Salut, estimen que l'any 2020 la depressió serà la segona causa de Anys de Vida Perduts per Discapacitat (4).

Entre el 75% i el 90% de les persones que pateixen trastorns depressius són tractades exclusivament per metges d'Atenció Primària de Salut (APS) (5). La prevalença de depressió en APS oscila en diferents estudis entre el 8 i el 25% (6-8). Això implica la gran rellevància que el metge de família sigui capaç de detectar els trastorns depressius i abordar el seu tractament de forma efectiva, de la mateixa manera que diagnostica i tracta els problemes de salut altament prevalents a les seves consultes (9).

En el nostre entorn, l'abordatge terapèutic dels trastorns depressius des de l'APS és fonamentalment farmacològic. Malgrat existeixen cinc grups farmacològics principals (els antidepressius tricíclics [ATC], els inhibidors de la monoaminoxidasa [IMAO], els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina [ISRS], els inhibidors selectius de noradrenalina [ISNA], i els inhibidors de recaptació de serotonina i noradrenalina [IRSNA]), en les últimes dècades els ISRS han desplaçat els ATD clàssics en l'ordre de preferència del metges d'APS (10;11). Segons Alonso i cols (1997) des de la implantació dels ISRS, l'augment global de la prescripció (durant el període 1985-1994) ha estat del 247% (11). L'ISRS que més va augmentar en aquest període va ser la fluoxetina, que ja era el més consumit des de 1991. El primer tricíclic que apareixia al llistat de fàrmacs més prescrits era imipramina. Aquesta va quedar relegada a la 6^a posició amb un consum estable fins el 1994. Les últimes publicacions al respecte revelen que l'antidepressiu més prescrit el 2004 va ser paroxetina seguida de venlafaxina, sertralina, fluoxetina i citalopram (12).

Coincidint amb aquests canvis en la prescripció s'ha objectivat un augment de la despesa econòmica en Salut (11). Des de fa més de 10 anys es coneix que els trastorns mentals provoquen un elevat cost sanitari i social (13), dedicant-se un 1% del producte interior brut i un 10% del pressupost sanitari d'un país al seu tractament (14). En un dels primers estudis a nivell nacional als EUA, Stoudemire i cols (15) estimaren el 1986 que els costos directes de la depressió per pacients ingressats o en tractament ambulatori arribaven als 2.100 milions de US\$. Estimacions de Greenberg i cols. seguien apuntant que, el 1990 als EUA, els costos directes de la depressió arribaven als 12.800 milions de

US\$. A Europa, i més concretament al Regne Unit, s'estima que els costos directes oscil·len entre £222 milions i £420 milions (16;17).

A nivell pressupostari també podem dir que des de la introducció dels ISRS, aquest grup de fàrmacs ha ocupat una substancial porció dels pressupostos sanitaris destinats a antidepressius (18). A Espanya, la despesa sanitària en antidepressius no tricíclics ha passat de 328 milions d'€ l'any 1999 a 604 milions d'€ el 2003 amb augment interanuals que van del 14,8 al 23% (19-23). Des d'un altre punt de vista, és destacable que aquest grup d'antidepressius han passat de ser el 5è grup farmacèutic de major prescripció al 3er lloc, només tenint per davant els agents hipolipemians (p.ex. simvastatina i atorvastatina) i els agents antiulcerosos (p.ex. omeprazol) (12). Aquest augment s'ha produït tant sols en el període comprès entre 1999 i 2002 mantenint-se en aquesta posició de forma invariable des de llavors (12).

A més de la despesa farmacèutica, cal tenir en compte que existeixen altres costos que en poden ser superiors. D'una banda trobem els costos sanitaris-no farmacològics com p.ex. les visites al metge d'APS i especialistes, anàlisis, hospitalitzacions, etc. (1). D'altra banda trobem els costos indirectes (pèrdues de productivitat, mortalitat, repercusió familiar, etc) que poden representar aproximadament un 20% dels costos totals mentre que la despesa farmacèutica està al voltant del 11% (9;24;25).

En resum, ens trobem davant d'una patologia altament prevalent que comporta elevats graus de discapacitat, amb la probabilitat de que augmenti la seva importància en les properes dècades, que reb un tractament basat eminentment en la prescripció de

fàrmacs antidepressius des d'ambits no especialitzats, i que comporta uns costos econòmics que no han parat d'augmentar. Aquests fets, juntament amb la constatació d'uns recursos escassos i que molta gent no reb atenció, ha ajudat a la presa de consciència dels decisors sanitaris i els responsables econòmics sobre la necessitat de fer un l'ús més racional possible dels recursos, així com controlar la despesa econòmica sabent quina opció terapèutica genera major benefici al menor cost (26). Davant la creixent demanda i la limitació dels recursos cal fer una distribució equitativa dels recursos per tal que arribin a tothom que ho necessiti. Un aprofitament eficient dels recursos permetria una distribució més equitativa.

Han estat nombroses les publicacions que aborden aspectes farmacoeconòmics del tractament dels trastorns depressius (veure Annex 1), incloent-hi algunes revisions. El 1995, Hotopf i cols (27) publiquen una de les primeres revisions on s'intenta avaluar aspectes econòmics de l'ús d'antidepressius. Revisen 105 assatjos clínics controlats i aleatoritzats (ACCAs) on es comparen quatre ISRS (sertralina, fluoxetina, fluvoxamina i paroxetina) amb antidepressius tricíclics (ATC). Conclouen que no poden respondre amb claredat si els ISRS serien una elecció cost-efectiva en front dels ATC pel tractament de primera elecció de la depressió. Més tard, Stewart 1998 (28) presenta una revisió no sistemàtica d'articles (17;29-33) sobre assatjos clínics i de models on s'avalua el cost-efectivitat de diferents fàrmacs i en diferents tipologies de pacients. Com a conclusió s'extreu que canviar dels ATC als ISRS com a fàrmacs de primera línia seria una opció cost-efectiva. El 2001, Eccles & Mason (34) en un document que té per objectiu avaluar el desenvolupament de guies econòmiques de salut, revisen quin fàrmac és de primera elecció en tractament de la depressió en APS al Regne Unit segons criteris de cost-efectivitat. Després de revisar 3 articles (17;35;36) i consultar un

panell d'experts elaboren dos escenaris econòmics. El primer escenari contempla una visió conservadora (menys costos associats a ATC) i el segon una visió optimista (més costos associats a ATC per accidents, sobredosificacions, consultes psiquiàtriques i hospitalitzacions). Arriben a la conclusió la política de canviar els ATC per ISRS no és cost-efectiva i que si els efectes tòxics dels ATC indiquen la necessitat d'un canvis, abans es plantegi tractar amb lofepramina que amb ISRS. La última revisió publicada, Barret et al. 2005 (37) presenten una revisió sistemàtica de cost-efectivitat sobre el tractament de la depressió. Revisen els estudis publicats des de juny de 1985 a març de 2004 basats en tècniques de RCT, de models, randomitzats amb seguiment naturalístic, psicoteràpies, tècniques de management i d'screening. Conclouen que hi ha certa evidència per usar ISRS de primera elecció, però que per no n'hi ha suficient per usar venlafaxina i trazodona (degut a que només hi ha estudis de models).

Per tant, degut a que la metodologia empleada pels diferents autors ha seguit una evolució constant, els estudis publicats presenten resultats contradictoris degut a divergències metodològiques notables. De la mateixa manera donat que molts països ténen sistemes sanitaris diferents amb les seves particularitats rellevants, els resultats obtinguts en un context socio-econòmic concret són difícilment traslladables a d'altres contextos. Fins al moment de desenvolupar aquesta tesi doctoral no es coneixen informes o publicacions sobre el cost-efectivitat i cost-utilitats dels antidepressius en el nostre país.

La present tesi doctoral neix dins d'aquest context i amb una intenció concreta: omplir, dins el possible, el buit científic al voltant de l'estudi farmaco-econòmic dels antidepressius en l'Atenció Primària del nostre entorn. L'objectiu és, doncs, avaluar des

del punt de vista clínic i farmaco-econòmic en que s'emmarca el sistema sanitari Català, quin dels antidepressius a l'abast dels metges d'APS representa la opció més efectiva i amb el menor cost possible.

1.2. CONEIXEMENTS BÀSICS EN L'AVALUACIÓ ECONÒMICA DE TECNOLOGIES SANITÀRIES.

Amb la intenció de facilitar el treball al lector, i previ a l'explicació dels treballs presentats, és oportú fer una breu introducció dels termes habituals però específics en farmacoeconomia.

1.2.1. DEFINICIONS

Encara que els conceptes bàsics en farmacoeconomia no estan consensuats en la comunitat internacional, s'accepta per la majoria d'autors les següents definicions:

- Cost: despesa econòmica d'un determinat programa o tractament menys el benefici quan aquest s'expressa en termes econòmics. En principi es pot plantejar que el cost d'un tractament és el resultat de calcular la despesa menys l'estalvi després d'ajustar per la inflació i aplicar un tipus de descompte per les futures despeses.

- Benefici: valor que es guanya en termes de milloria de l'estat de salut al proveïr el determinat servei sanitari.
- Eficàcia: resultat obtingut en condicions d'experimentació, és a dir, properes a l'ideal de la pràctica clínica, però llunyanes (depenent del procés) de la pràctica clínica habitual.
- Efectivitat: resultat obtingut en condicions "reals", és a dir properes a la pràctica clínica habitual.
- Utilitat: satisfacció objectiva associada a una preferència determinada. En estudis de farmacoeconomia és l'equivalent de la qualitat de vida.

Igualment existeixen uns paràmetres bàsics en l'anàlisi de costos.

Costos directes

Són aquells que estan directament relacionats amb l'alternativa avaluada (servei assistencial, hores de consulta, proves complementaries, tractaments, despeses de desplaçament, etc). Inclou les despeses en hospitalització, ajuda a domicili, tractament mèdic i d'altres professionals, medicació, rehabilitació i qualsevol altra despesa que aquesta generi.

Costos indirectes

Són aquells que són conseqüència no directa de la situació avaluada, incloent els relacionats amb la pèrdua de productivitat atribuïble a la enfermetat, pèrdua de salut i mortalitat. Inclou pèrdua de dies de treball, de dies de no poder sortir de casa,

disminució de la productivitat degut a malaltia o discapacitat i pèrdues per mort prematura, independentment de sobre de qui recaiguin.

Existeixen diverses maneres de mesurar els costos indirectes:

- a) Mètode d'intenció de pagament: aquest mètode estima els costos en funció de la disponibilitat de la persona a pagar per aconseguir una reducció del risc de mort. S'obté una mesura de les preferències individuals, estimant quant està disposat a pagar un individu per disminuir la probabilitat de la seva mort. Des d'un punt de vista conceptual permet estimar tots els elements que contribueixen al benestar individual, però està mediatitzada per la capacitat econòmica de l'individu i existeix una diferència considerable entre l'expressió d'intencions i la conducta real.
- b) Mètode del capital humà: aquest mètode considera que el valor social d'un individu és igual a la seva producció potencial futura, que es mesura pel valor dels ingressos esperats durant la seva vida. Una limitació d'aquest mètode és que no es té en compte a les persones sense feina (jubilats, discapacitats).
- c) Mètode de fricció: només estima els costos derivats de la pèrdua laboral sense tenir en compte la baixa productivitat, limitant-se a les feines remunerades i considerant que una baixa laboral curta pot ser coberta per altres empleats actius i que l'acomiadament o la baixa perllongada ha de tenir-se en compte en funció de la facilitat de substitució del treballador malalt, les reserves laborals internes i la taxa d'atur real. Aquest mètode, més restrictiu que l'anterior, estima els costos de pèrdua de productivitat sobre el 50% dels derivats d'un càlcul amb el mètode del capital humà.

- d) Altres: per estimar la pèrdua de productivitat es pot realitzar mitjançant la avaluació restrictiva on només es té en compte les pèrdues dels assalariats en funció dels dies d'absentisme i baixes laborals. Un altre mètode és la pèrdua de productivitat potencial que té en compte a tota la població del país en edat laboral i considera el valor laboral com la producció potencial futura en una unitat estàndar (dies de treball) ajustant pels anys.

Costos intangibles

Estan representats per aquells costos que no són convertibles en valor monetari: dolor, patiment...

1.2.2. METODOLOGIA D'UNA AVALUACIÓ ECONÒMICA

En el moment de realitzar una avaluació econòmica cal seguir una sèrie de passos:

1. Escollir els comparadors

Una anàlisi farmacoeconòmica compara dues o més alternatives terapèutiques basant-se en els costos que resulten de cadascuna d'elles per concloure quina és més eficient. Generalment, aquests estudis es realitzen comparant una opció ja existent amb una nova intervenció que pugui produir un avantatge en quant a eficàcia, tolerància o menor cost. Com que el que es pretén és que els resultats de l'avaluació tinguin una aplicació pràctica en la presa de decisions, sembla lògic utilitzar com a comparador aquella a la que la nova opció substituiria en cas de demostrar una millor efectivitat o cost-efectivitat.

2. Selecció de la perspectiva de l'anàlisi

Existeixen diverses perspectives des de la que es pot fer una anàlisi farmacoeconòmica. Les més emprades són la del pacient, la de l'hospital, la del Servei Nacional de Salut i la de la societat (38). La importància d'escollir una o altra perspectiva repercuteix en el fet que depenent de la opció s'inclouran uns o altres costos en el càlcul. Per exemple, si la perspectiva considerada és la de l'hospital, només s'inclouran aquells costos generats durant l'estada a l'hospital, i s'exclouran aquells costos generats posteriorment. La opció més recomanada pels diferents autors és la valoració des de la perspectiva de la societat, és a dir, tenint en compte tots els costos (directes i indirectes) generats per una determinada malaltia, independentment de qui se'n faci càrrec (26).

3. Escollir les variables a incloure

És important escollir amb rigor quines variables inclourem en l'avaluació dels costos i quines en la mesura de resultat (eficàcia, efectivitat, qualitat de vida, etc.), ja que això condicionarà la qualitat final dels resultats i, per tant, la validesa de les conclusions. Com s'indica més endavant, les discrepàncies en els resultats obtinguts en diferents estudis han estat degudes fonamentalment a la manca d'uns criteris homogenis a l'hora d'avaluar els efectes dels tractaments i de considerar un tipus de costos o altres.

4. Tipus d'anàlisi

Un cop establertes les alternatives, la perspectiva i les variables, el tipus d'anàlisi ha d'estar en funció del problema examinat. Depenent de que els resultats de la intervenció es mesurin en termes monetaris, unitats "naturals", salut en termes de qualitat de vida o utilitat, o es suposin idèntics beneficis, es realitzarà una anàlisi de

cost-benefici, cost-efectivitat, cost-utilitat o minimització de costos, respectivament. Les característiques bàsiques de cada tipus d'anàlisi són les següents (17;24;39):

- a. **Estudis de minimització de costos:** es considera que els resultats són idèntics pel que només es compara els costos de les alternatives en unitats monetàries (euros). És el mètode més simple d'aplicar, però a la vegada aquell en que cal prendre més precaucions. El problema és que, sovint, es dona per fet que les opcions comparades són equivalents, quan és possible que no sigui així. Això ocorre quan la mida de la mostra estudiada per mesurar els efectes és insuficient, i no s'arriben a detectar diferències que en realitat sí es donen.

- b. **Anàlisi del cost-benefici:** tots els resultats són expressats en unitats monetàries. De la mateixa manera que amb els costos, s'haurà de considerar tres tipus de beneficis: directes (estalvi de recursos), indirectes (reincorporació al treball) i intangibles (sentiment de salut) sempre que siguin rellevants.

Aquesta metodologia analítica és la més desitjada pels economistes, però és discutible des del punt de vista clínic, ja que valors com la qualitat de vida o el dolor és difícil que puguin convertir-se en unitats monetàries. Malgrat això s'ha desenvolupat qüestionaris com EuroQoL-5D que desenvolupen tarifes econòmiques per poder ser utilitzades.

- c. **Anàlisi del cost-efectivitat:** és el tipus d'anàlisi més emprat pel fet que els resultats s'avaluen en funció d'unitats naturals, per exemple complicacions evitades, anys de vida guanyats, casos en remissió, taxa de mortalitat, etc. La limitació principal és

que permet una comparació entre estudis on els beneficis es mesurin en les mateixes unitats, però no permet comparar entre diferents patologies. El resultat d'aquest tipus d'anàlisi s'hauria d'expressar en termes d'increment, mitjançant el quocient de l'increment dels costos dividits per l'increment de la efectivitat: $C2-C1/E2-E1$, ja que és la millor manera de considerar simultàniament totes les alternatives comparades

En aquest tipus d'anàlisi no sempre s'escull l'alternativa més barata o la més eficient, sinó que poden donar-se diferents opcions: una alternativa és més cara i el benefici és menor, és més cara i el benefici és major, etc. El més freqüent és que una de les alternatives sigui més efectiva que l'altra, però sigui també més cara. En aquest cas, calcular els increments de costos respecte l'increment d'efectivitat, i valorar si el benefici compensa el cost addicional.

- d. **Anàlisi del cost-utilitat**: és un subtipus del de cost-efectivitat. En aquest, els resultats es mesuren en anys de vida ajustats per un índex de "qualitat de vida" o "discapacitat", p.ex. Anys de Vida Ajustats per la Qualitat o AVAQs (QALYs en anglès). Aquestes mesures es basen en el valor que el pacient dona a poder continuar realitzant les seves activitats normals, avaluant cada activitat en forma de "satisfacció" (o utilitat). El que es pretén és mesurar la salut associada a qualitat de vida mitjançant la "utilitat". Els AVAQ tracten de recollir simultàniament la qualitat i la quantitat de vida dels pacients. En economia aquest concepte s'entén dins la teoria d'elecció del consumidor. Aquesta teoria descriu com decideixen els consumidors el que compren basant-se en dos elements clàssics: la restricció pressupostaria i les preferències. Les preferències del consumidor per diferents bens de consum es representen freqüentment com el concepte "d'utilitat", pel que es

podria entendre la “utilitat” com una mesura abstracta de la satisfacció o la felicitat que comporta a un consumidor una determinada opció. Els economistes diuen que un consumidor prefereix una opció vs una altra segons quina aportí més “utilitat”. De forma similar, en el camp de la salut, quan més preferit és un estat de salut determinat, més utilitat se li associa (40).

Les “utilitats” dels estats de salut s’expressen habitualment en una escala numèrica amb valors extrems entre 0 i 1, en la que el 0 representa la “utilitat” de l’estat “mort” i 1 la utilitat d’un estat de salut viscut en “salut perfecta”. Les utilitats assignades a un estat de salut particular es poden estimar mitjançant una sèrie de tècniques com l’Standard Gamble, Time-Trade Off, Rating Scale o mitjançant la classificació d’estats de salut prepuntuats (p.ex. EuroQol-5D). Aquestes tècniques impliquen la participació de mostres poblacionals de pacients i /o població general que estableixin les seves preferències per cadascun dels estats de salut avaluats.

La idea bàsica és senzilla: 1 any de vida viscut en perfecta salut equival a un valor d’1 ($1 \text{ any de vida} \times 1 \text{ any d'utilitat} = 1 \text{ AVAQ}$) i que 1 any de vida viscut en un estat de salut pitjor que la salut perfecte val menys que 1.

Encara que no hi ha un dintell pel qual es pugui considerar que pagar més per una opció terapèutica més cara però més efectiva sigui cost-útil, autors com Sacristan i cols 2002 (41) han proposat el límit de 30.000€ per AVAQ com al valor llindar a Espanya.

Taula 1. Tipus d'anàlisi farmacoeconòmics

Tipus d'anàlisi	Mesura dels costos	Mesura dels resultats
Minimització de costos	Unitats monetàries	Efectes equivalents entre les alternatives
Cost-efectivitat	Unitats monetàries	Unitats clíniques habituals
Cost-utilitat	Unitats monetàries	Quantitat i qualitat de vida (AVAQ)
Cost-benefici	Unitats monetàries	Unitats monetàries

1.2.3. TIPUS D'ESTUDIS FARMACOECONÒMICS SEGONS VALIDESA EXTERNA I INTERNA.

Tanmateix existeixen diferències a l'hora de generalitzar els resultats dels estudis.

Així doncs els podem classificar segons la seva validesa interna i externa de la següent forma (42):

1. Assatjos clínics controlats i al·leatoritzats (ACCAs) i Metanàlisi d'ACCAs.
2. Estudis de "simulació" per models teòrics
3. Anàlisis retrospectives de bases de dades
4. Assatjos naturalístics prospectius econòmics

1. Assatjos clínics controlats i al·leatoritzats (ACCAs):

Els assatjos clínics controlats i al·leatoritzats són el requisit indispensable per aprovar l'ús comercial d'un fàrmac. Aquests estudis són els prototipus per avaluar d'una forma precisa les diferències d'eficàcia entre tractaments. La metodologia d'aquests estudis ens ha de permetre eliminar possibilitats de que les diferències obtingudes al comparar tractaments siguin degudes a biaxos. Així doncs els criteris de selecció estrictes, el període de “rentat” amb placebo, les estratègies de cec i doble cec, els protocols específics de tractament i seguiment, etc. busquen assolir una elevada validesa interna. Afegir variables de costos en aquest tipus d'estudis podria aproximar-nos als costos associats al tractament provat quant aquest es posi en pràctica. Així, autors com Hotopf 1995 (27), Boyer 1998 (43), Hosak 2000 (44) i Romeo 2004 (45) han estimat els costos en estudis d'ACCA (annex 1). Tanmateix, aquesta metodologia ha rebut crítiques degut a que els intents per reduir la variabilitat en els processos i els resultats pot reduir finalment la generalització dels resultats a la pràctica clínica habitual (18).

Limitacions dels ACCAs: representen el “món real”?

Els ACCAs tradicionalment recapten participants de poblacions específiques mitjançant eines de cribatge també específiques. Les característiques clíniques del pacients reclutats poden diferir significativament dels pacients que finalment rebran el tractament. Conseqüentment, les persones participants en un ACCA rarament coincideixen amb aquells que són atesos a la majoria de centres (46). Típicament les persones que són incloses en un protocol d'estudi d'antidepressius pateixen formes clínicament greus, passen per un període de “rentat” amb placebo on aquells que

presenten una milloria o empitjorament clínicament significatiu són exclosos. Aquest procediment assegura una mostra clínicament homogènia, amb simptomatologia rellevant, amb probabilitat de mantenir un tractament i amb poca probabilitat de millora espontània. Aquests pacients, però són molt diferents dels que finalment es beneficiaran del tractament si aquest és finalment aprovat. Els pacients que podem trobar en la pràctica majoritària són clínicament més heterogenis, estan menys greus, sovint discontinuen el tractament, presenten un alt índex de millora espontània i pateixen de comorbilitats físiques i/o psiquiàtriques.

D'altra banda els pacients sovint són reclutats i transferits a serveis especialitzats, a vegades creats exclusivament per al desenvolupament de l'estudi. Com a conseqüència l'acte mèdic ocorre en un ambient inhabitual que sovint és per temps limitat i focalitzat en aspectes concrets. Fora del context dels ACCAs els pacients solen estar en un ambient emmarcat en una relació metge-pacient amb un ampli ventall d'objectius. La focalització dels objectius en un ACCA permet que s'adoptin complexos règims de tractament. Aquests aspectes difereixen doncs, entre els ACCAs i l'acte mèdic habitual, fent que factors no específics al voltant del tractament siguin significativament diferents. Aquests aspectes són especialment rellevants quan es vol avaluar el cost-efectivitat d'un tractament nou i habitualment més car. Si una atenció més completa redueix la necessitat d'acudir a altres metges, costos més elevats de tractament seran compensats per una reducció en els costos "offset" (o deguts a visites a altres professionals) i s'esdevindran finalment costos finals més reduïts. Encara que opcions més cares de tractament puguin reduir els costos "offset", els assatjos clínics habitualment no estan dissenyats per avaluar-los.

El tractament lliurat en un ACCA típic és diferent en molts aspectes de l'atenció mèdica habitual. Els pacients inclosos en un ACCA han estat triats amb criteris estrictes

i són tractats per clínics específicament entrenats. Malgrat que les condicions estrictament controlades poden afavorir els tests d'eficàcia, els protocols estrictes poden produir resultats diferents respecte les condicions clíniques habituals. Les condicions artificials dels ACCAs poden esbiaixar comparacions en favor o en contra de nous tractaments. Protocols complexos solen obtenir millors resultats en condicions controlades que en les condicions “reals” diàries. Aquests protocols solen beneficiar-se de clínics entrenats, seguiment més intensiu, i nivells d'adherència més elevada dels pacients, elements típicament presents en un ACCA però distants de la pràctica habitual (47). Els resultats de protocols complexos solen ser més baixos de l'esperat quan es traslladen a la pràctica clínica. De forma contrària, nous tractaments amb potencials avantatges en quant a senzillesa o comoditat poden obtenir desavantatges en protocols amb elevat control. Per exemple, un fàrmac nou que requereixi menys monitorització o presenti avantatges en quant a comoditat pot obtenir millors resultats en la pràctica clínica que en un règim d'ACCA.

Les condicions estandarditzades d'un ACCA també poden generar biaixos en l'estimació dels costos (42). Tractaments senzills poden precisar menys monitorització i pot ser administrada en condicions menys costoses. Aquest fet no es pot observar en el ACCA típic.

La metodologia del simple o doble cec també pot generar dificultats en quant a l'estimació de l'efectivitat i els costos. En els assatjos d'eficàcia, la ceguesa de pacients i clínics pot proporcionar les condicions per obtenir resultats que mesurin estrictament les diferències entre opcions terapèutiques (p.ex. diferències entre fàrmac A i B). Per contra, els estudis d'efectivitat solen centrar-se en el punt de vista dels gestors sanitaris (p.ex. quin fàrmac és més recomanable, A o B?). En conseqüència, l'efectivitat no només depèn de les característiques terapèutiques del producte, sinó també en el tipus

d'administració, acceptació dels pacients i proveïdors, i en les conseqüències en els recursos sanitaris en el seu conjunt. Donat que les tècniques de “cec” requereixen que el pacient rebi el mateix “seguiment i control” prengui el fàrmac que prengui (incloent-hi mateix nombre de visites, idèntiques proves complementaries), es pot afirmar que aquestes tècniques poden produir biaixos en els estudis d'efectivitat i cost-efectivitat.

En quant al tamany de la mostra, cal esmentar que els ACCAs solen calcular el tamany de la mostra amb l'objectiu de poder trobar diferències en eficàcia i no en costos. Aquesta fet dificulta per si mateix l'obtenció de resultats estadísticament significatius en l'anàlisi de costos i/o cost-efectivitat (37).

Molts dels elements de la metodologia descrita anteriorment poden afavorir sistemàticament els tractaments facilitats en ambients especialitzats respecte d'aquells realitzats en APS. Les tècniques de selecció dels pacients poden seleccionar aquells que sistemàticament no respondrien a tractaments prescrits en APS i que estarien predisposats a participar en programes complexos orientats des de serveis especialitzats. Aquesta discriminació dels pacients d'APS eliminaria els elements no específics de tractament característics de la relació terapèutica d'APS. Les tècniques de “cec” i els protocols estandarditzats posaria en situació de desavantatge les opcions de tractament més senzilles o menys cares en la pràctica habitual.

En molts ACCAs de fàrmacs nous, l'administració del tractament està lligada a l'obtenció de dades clíniques en la visita mèdica. La medició de variables de resultat està lligada al maneig clínic del pacient (i sovint està realitzada pel mateix professional). En aquest tipus de disseny, la fi d'un tractament significa la fi del seguiment. En els ACCAs d'antidepressius, per exemple, les pèrdues per abandonament del seguiment són del 30-40% als tres mesos de seguiment. La pèrdua de dades clíniques sobre aquesta elevada quantitat de pacients és especialment problemàtica donat que sovint està

relacionada amb l'evolució clínica. Mentre que alguns pacients abandonen el tractament per manca de millora clínica o efectes secundaris, altres poden esgrimir raons diametralment oposades com milloria completa i percepció de no necessitar més el tractament (48). Les dades obtingudes en els ACCAs típics habitualment no poden distingir entre ambdues raons. Les entrevistes realitzades per obtenir dades finals o de seguiment també poden tenir un efecte "interventiu" significatiu. Les entrevistes setmanals, malgrat només tinguin per objectiu la recolecció de dades, poden produir un efecte intervenció més intensiu que la majoria de metges d'APS o psiquiatres de primària.

En resum, la limitada validesa externa fa que els resultats siguin poc generalitzables i progressivament han anat apareixent noves metodologies que intenten paliar aquest problema aproximant-nos a mostres de pacients més "reals". Així doncs, els resultats d'efectivitat i costos dels ACCAs només són vàlids en el context en el que s'ha aplicat l'ACCA.

2. Estudis de "simulació" mitjançant models teòrics:

Els estudis de simulació per models teòric intenten aproximar-nos des d'una perspectiva teòrica el que podria passar a la clínica real. L'eix fonamental d'aquests estudis és la construcció d'un model teòric que representi les diferents possibilitats observables en el desenvolupament d'un curs clínic. En la construcció del model es segueix una metodologia esgraonada: 1) identificar i definir la "decisió" problema; 2) descriure l'estructura temporal de la decisió problema; 3) identificar la informació requerida; i 4) triar un curs evolutiu. Posteriorment es construeix un arbre de decisió

teòrica que representi la seqüència lògica i temporal del problema clínic. El model pretén representar la pràctica clínica on cada possible resultat o complicació del tractament és assignada de forma probabilística basant-se en les millors dades clíniques accessibles. Aquestes dades clíniques s'extreuen d'un o més ACCAs disponibles en el moment de realitzar el model. En alguns casos s'ha emprat les metanàlisis d'ACCAs per obtenir dades el més fiables possibles, mentre que en altres es recorre a panells d'experts que emeten opinions més o menys consensuades sobre la probabilitat d'un succés. En aquest sentit, l'objectivitat de les dades recollides en els diferents models empleats no segueix el mateix rigor científic.

L'objectiu dels estudis de simulació és, doncs, compilar les millors dades per a construir el model més vàlid i, d'una forma econòmica, avaluar el cost-efectivitat de dues o més opcions terapèutiques.

Limitacions dels models de simulació: de la teoria a la pràctica, un salt rellevant.

Els típics models teòrics depenen de condicions binàries rarament presents en el "món real". P. ex., en les comparacions de dos antidepressius habitualment s'empra la probabilitat d'aconseguir la remissió (habitualment descrita com la capacitat de reduir la intensitat dels símptomes per sota d'un llindar). Aquesta metodologia és útil per descriure situacions de forma discreta (no ordinal), sovint "irreversible" o "limitada en el temps" (p. ex. mortalitat, reacció anafilàctica), però no és útil per descriure situacions que varien de forma contínua (no-ordinal) al llarg del temps (p.ex. controls de glucèmia, disminució de funcions cognitives, modificació de clínica depressiva).

Habitualment no s'han trobat a l'abast dels investigadors les mesures més acurades per realitzar models més propers a la realitat, i quan ho estan sovint han

provingut d'ACCAs, meta-anàlisis o bases de dades amb fins administratius o econòmics. Aquestes dades no inclouen variables fonamentals en l'avaluació del "món real", p.ex. són incompletes en quant a adherència al tractament, variacions en el tractament prescrit, comorbilitats i/o període de temps de seguiment. Les fonts, per tant, dels estudis de models tenen poca validesa externa (49). A mode d'exemple els ACCAs sobre antidepressius habitualment no contenen dades clíniques al voltant dels pacients que abandonen els tractaments. És conegut que en la pràctica clínica habitual l'abandonament del tractament pot arribar al 40% en períodes de temps precoços i per tant s'ha de conèixer les variables de resultat en aquest grup si es vol establir un model proper a la pràctica clínica habitual. Quan intentem traslladar les dades al model i s'assigna als pacients que abandonen el tractament mesures de resultat similars al grup que rep placebo en un ACCA, no es té en compte que l'abandonament pot estar mediatitzat per la millora clínica (mentre que un pacient abandona el tractament ho pot fer per efectes secundaris severes, un altre ho pot fer per milloria clínica per sota de l'esperada). Les probabilitats dels models basades en ACCAs (fàrmac vs. placebo) no reflexen resultats basats en les diferències entre els que continuen un tractament i els que no. D'altra banda, el temps d'avaluació dels ACCA no pot assolir en tota la seva extensió la duració que sol tenir el tractament de les recurrències i/o cronicitat habitual en els casos de depressió. En aquells aspectes que els ACCAs no obtenen resposta s'ha emprat també la concurrència de l'experiència acumulada per un panell d'experts. Si els ACCAs es distancien de la pràctica clínica més habitual, hem d'entendre que la variabilitat en l'experiència dels "experts" tampoc ho pot representar. Finalment, les dades al voltant dels recursos emprats o els costos associats a un tractament en condicions específiques tampoc no han estat a l'abast en la majoria de modelitzacions (cost del tractament d'una sobredosi d'un tractament). En aquests casos els costos

s'estimen segons l'opinió de proveïdors de serveis en comptes de fer-se segons les actuacions clíniques habituals, així que els costos poden variar dels "reals". Diferències en quant a la retribució de professionals de la salut i el preu d'adquisició de fàrmacs pel públic i/o institucions fan que els resultats siguin difícilment extrapolables entre països (37). Aquesta baixa validesa externa també es veu condicionada per les diferències en els sistemes de salut (públics i/o privats) que fan que els trastorns s'abordin de maneres diferents (existència de protocols, percentatge de seguiment d'aquests, existències de programes específics d'atenció clínica, sistemes de gestió diferents...). Aquestes diferències s'haurien de tenir en compte en el moment d'extrapolar els resultats obtinguts amb la mostra d'un país a un altre.

En estudis que utilitzen meta-anàlisis, molts d'ells obtenen les dades d'eficàcia d'ACCA que tenen una elevada validesa interna, però una presumible limitació en quant a la validesa externa. La proporció d'abandonament per efectes adversos relatats en molts ACCAs realitzats en 6 setmanes és difícilment extrapolable al "món real" i a més llarg termini.

De forma similar, molts dels ACCAs d'ATD solen emplear la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) com a eina per mesurar la variable de resposta. Habitualment el llindar per definir un pacient com a responedor al tractament farmacològic sol ser la reducció del 50% de la clínica inicial. Aquesta definició arbitrària pot sovint allunyar-se de l'objectiu desitjable: una persona amb una HDRS de 30 que presenti una reducció del 50% seria considerada "responedora", però clínicament restaria amb 15 punts que és una puntuació lluny de la remissió. D'altra banda, és sabut que emplear tècniques de "cec simple" o "doble" és controvertit quan es comparen ISRS i ATC degut al seu perfil d'efectes secundaris fàcilment identificable.

Molts han sigut els autors que s'han acollit a aquesta metodologia per avaluar el cost-efectivitat dels antidepressius (annex 1). Tanmateix, al partir les dades d'estudis controlats i aleatoritzats amb dificultats en la generalització dels resultats s'ha anat tendint cap a mètodes més propers al "món real".

3. Anàlisi retrospectiu de bases de dades:

L'objectiu d'aquest mètode és analitzar bases de dades àmplies que continguin variables clíniques i de costos (50). Aquestes bases de dades permeten un accés a grans mostres de pacients "reals" tractats per professionals "reals". Les bases de dades més sovint utilitzades han estat les de MEDIPLUS al Regne Unit i les de Health Maintenance Organization (HMO) als EEUU (18). Sovint, però, les dades han estat obtingudes amb finalitat administrativa o de gestió econòmica (facturació entre entitats, etc). Això comporta sovint que les variables clíniques registrades es limitin al diagnòstic i a la mesura terapèutica presa (tipus de fàrmac i dosi). Així doncs, aquestes bases de dades no disposen de variables clíniques precises com intensitat de la simptomatologia, qualitat de vida i adherència o satisfacció amb el tractament.

Limitacions de les bases de dades: la manca d'especificitat clínica.

Les bases de dades administratives rarament contenen dades detallades a nivell clínic, com gravetat o capacitat funcional global. Les bases de dades creades amb fins econòmics (com a factures entre entitats) sovint estan limitades per errors significatius i omissions en àrees clíniques rellevants. En conseqüència, aquests suports de dades

sovint no poden usar-se per obtenir diferències d'efectivitat entre dues opcions terapèutiques. Les bases de dades administratives habitualment contenen dades més acurades al voltant del tractament rebut (p.ex. visites mèdiques, prescripció realitzada). Malgrat aquestes dades poden ser mesures realitzables del procés de tractament o resultats intermitjos (p.ex. adherència al tractament, readmissions hospitalàries), la interpretació d'aquestes diferències són limitades per la manca d'al·leatorització. Aquest factor pot generar diversos biaxos. Així, tractaments més cars o més invasius poden ser reservats per pacients amb pitjor pronòstic o aquells que no hagin respost positivament a tractaments més lleus. Aquestes bases de dades haurien d'estar suplementades amb variables clíniques i de capacitat funcional. D'aquesta forma l'estudi es podria realitzar amb major detall. P. ex. els pacients que reben una primera prescripció d'un antidepressiu haurien d'estar en seguiment durant temps per avaluar la intensitat de la clínica i la seva capacitat funcional. Donat que els estudis basats en bases de dades amb fins administratius típicament identifiquen els pacients segons la prescripció inicial, exclouen sistemàticament dades clíniques sobre el període previ a aquesta prescripció. La manca d'aquestes dades inicials és especialment problemàtica quan s'estudien quadres clínics que poden variar considerablement durant els primers dies o setmanes del tractament. En aquests casos, les diferències obtingudes en quant a efectivitat final poden representar tant les diferències clíniques inicials com aquelles degudes a canvis precoços durant el tractament.

Malgrat que la representativitat d'aquest tipus d'estudis és major que els ACCAs i els estudis de models, la manca de variables clíniques específiques fan interpretar amb cautela els resultats obtinguts.

4. Assatjos naturalístics prospectius:

Els estudis naturalístics prospectius són aquells on la recollida de variables clíniques i econòmiques es fa de forma prospectiva i paral·lela segons un enfoc naturalístic. L'enfoc naturalístic, on els pacients són obtinguts de la pràctica quotidiana amb tota la seva complexitat i diversitat, ens aproxima al "món real". Al ser prospectius podem decidir prèviament a la recollida de dades quines variables volem mesurar i quins camps ens són pertinents. Així, molts dels estudis inclouen tant variables clíniques específiques (diagnòstic realitzat amb entrevistes semiestructurades i validades, mesures d'intensitat clínica), com de qualitat de vida relacionada amb la salut, de compliment del tractament, d'adherència al tractament, de satisfacció amb el tractament i de costos (directes i indirectes). Aquestes característiques han fet que diversos autors recomanessin aquesta metodologia com la idònia per realitzar estudis de cost-efectivitat (Anderson i Tomenson, 1995 (51); Garattini i cols., 1998 (52); Mulrow i cols., 2000 (53), Crown, 2001 (54)). Malgrat totes les recomanacions, algunes de les característiques requerides (p.ex. mostres àmplies difícils de recollir amb seguiments a llarg termini) fan que siguin estudis costosos i difícils. Aquesta podria ser, doncs, la raó per la que, malgrat ser dels més recomanats, són tan poc abundants a la literatura (Annex 1).

Un aspecte a destacar és que no tots els autors han optat per aleatoritzar el tractament assignat. Alguns autors han preferit aleatoritzar l'assignació del tractament (Simon 1996 (35), Kroenke 2001 (55)), mentre que altres no ho han fet així (Tarricone 2000 (56)) esgrimint que en mostres aleatoritzades amb seguiment a llarg termini l'aleatorització inicial es perd. Aquesta qüestió no ha quedat resolta, i així altres autors com Peveler i cols 2005 (57) han modificat el protocol a mesura que avançava el seu

estudi incloent una branca de pacients amb tractament no al·leatoritzat dins d'un protocol de tractament al·leatoritzat. Aquesta tesi doctoral també n'és un bon exemple. Així, mentre el primer article que es presenta es basa en un estudi al·leatoritzat, en el tercer article es presenta una anàlisi sobre una mostra no al·leatoritzada. A banda de la raó esgrimida per Tarricone i cols 2000 (56), es podria esgrimir una altra raó: en l'acte de prescripció farmacològica els professionals ténen en compte raons que l'al·leatorització enmascararia. Aquestes raons es poden englobar en les característiques idiosincràsiques del trastorn o del pacient a tractar.

Limitacions dels estudis prospectius naturalístics:

Malgrat ser la metodologia més recomanada tampoc està exempta de limitacions. Potser la més rellevant és que la presència de factors no controlats, com els patrons de prescripció dels metges o l'estat clínic dels pacients (que ambdós estan correlacionats amb la prescripció inicial) que poden esbiaixar els resultats. L'al·leatorització pot corregir, encara que parcialment, aquestes mancances. És rellevant destacar que és difícil eliminar enterament el biaix de selecció. Com s'ha referit en l'anterior paràgraf, en els estudis prospectius randomitzats de llarga duració, la mostra cada cop s'assembla més a una mostra naturalística no randomitzada, degut a que progressivament (pels canvis de tractament) es va perdent l'assignació aleatòria inicial. Aquest motiu ha estat esgrimit per alguns autors per al desenvolupament d'estudis naturalístics sense al·leatorització dels grups de tractament.

Taula 2. Tipus d'estudis farmacoeconòmics segons validesa externa i interna.

	Objectius	Àmbits	Metodologia	Avantatges	Limitacions
Assatjos clínics al·leatoritzats (ACA)	Eficàcia, efectes secundaris	Centres de recerca	Estricta	Alta validesa interna	Baixa validesa externa
Meta-anàlisi	Agrupar resultats d'AC	Mateixos que AC	Selecció d'AC i reanàlisi estadística	Alta validesa interna	Baixa validesa interna però superior a AC
Models de decisió teòrics	Anàlisi de costos	Teòric	Panell d'experts, algoritmes teòrics	Barats, aproximació consensuada per experts	Basats en meta-anàlisis, Baixa validesa interna i externa
Bases de dades de registres sanitaris	Anàlisi de costos, cost-efectivitat	Registres sanitaris de servies de salut	Anàlisi estadística de dades retrospectives	Barats, més propers a la realitat	Basats en sistemes sanitaris no generalitzables, baixa validesa externa
Prospectius naturalístics	Anàlisi d'efectivitat, costos i cost efectivitat	Pacients reals	Prospectius, al·leatoritzats seguiment naturalístic	Alta validesa externa	Multicèntrics, llargs i cars
Prospectius observacionals	Anàlisi d'efectivitat, costos i cost efectivitat	Pacients reals	Prospectius, no al·leatoritzats seguiment naturalístic	Alta validesa externa	Multicèntrics, llargs i cars

2. HIPÒTESI DE TREBALL

1. La depressió és un trastorn que comporta uns elevats costos, sent els indirectes superiors als directes.
2. Imipramina suposa una alternativa amb millor cost-efectivitat que fluoxetina pel tractament dels trastorns depressius a nivell d'APS.
3. L'aplicació telefònica de l'escala Patient Health Questionnaire (mòdul de tr. Depressius de 9 ítems [PHQ-9]) obté resultats similars a l'aplicació en persona-persona.
4. Fluoxetina pot suposar una alternativa més cost-útil que paroxetina, citalopram o sertralina en el tractament dels trastorns depressius a nivell d'APS.

3. OBJECTIUS GENERALS

1. Calcular el costos directes, indirectes i totals dels primers sis mesos de tractament de pacients depressius tractats a l'APS.
2. Comparar el cost-efectivitat de tractaments amb psicotrops per la depressió en l'àmbit d'APS.
3. Validar l'aplicació telefònica de l'escala PHQ-9 per avaluar simptomatologia depressiva.
4. Comparar el cost-utilitat de tractaments amb psicotrops per la depressió en l'àmbit d'APS.

4. ARTICLES

Article 1:

Serrano-Blanco A, Gabarron E, Garcia-Bayo I, Soler-Vila M, Caramés E, Peñarrubia-Maria MT, Pinto-Meza A, Haro JM and the DAPGA group. *Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: a six month randomised study comparing fluoxetine to imipramine*. J Affect Disord 2006 Apr; 91 (2-3): 153-63. PMID: 16458976 [PubMed - as supplied by publisher] FI: 2.703
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2005.11.014>

Article 2:

Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Peñarrubia MT, Blanco E, Haro JM. *Assessing depression in primary care with the PHQ-9: Can it be carried out over the telephone?* J Gen Int Med 2005; 20: 738-742. FI: 2.821

Article 3:

Serrano-Blanco A, Pinto-Meza A, Suárez D, Peñarrubia MT, Haro JM, and the ETAPS Group (Efectivitat del Tractament antidepressiu en Atenció Primària de la Salut). *Cost-utility of mental health interventions for Depression in primary care in Catalonia*. Acta Psych Scand (suppl) FI: 2.288

5. RESULTATS

Dins d'aquesta tesi doctoral s'inclouen dos projectes de recerca:

1.- Anàlisi del cost-efectivitat del tractament antidepressiu a nivell de l'Assistència Primària de Salut (DAPGA). Projecte finançat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 15/47/98), període 1999-2000.

2.- Efectivitat del tractament farmacològic antidepressiu prescrit en Assistència Primària de Salut (ETAPS). Projecte finançat per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM 063/26/2000), període 2001-2004.

5.1. Resultats de l'estudi DAPGA

Els resultats de l'estudi DAPGA es presenten en el primer article.

5.1.1 Característiques de la mostra

A l'estudi es va incloure a 103 subjectes, restant 53 en el grup corresponent a fluoxetina (FLU) i 50 en el grup imipramina (IMI). La taula 3 (taula 1 de l'article 1) descriu les característiques sociodemogràfiques dels grups de tractament. No hi ha diferències estadísticament significatives en quant a edat, gènere, diagnòstic o severitat clínica a l'inici de l'estudi respecte els grups de tractament.

5.1.2 Avaluació de seguiment

Dels 103 pacients, 91 (88,4%) completen el seguiment a 30 dies, 81 (78,6%) a 90 dies i 79 (76,7%) a 180 dies. Noranta quatre pacients (91,3%) tenen com a mínim una mesura de seguiment, així que prenem aquest 94 com a la mostra de pacients per realitzar l'anàlisi estadística.

Dels 9 pacients que no s'obté cap avaluació de seguiment, 4 són del grup FLU, i 5 del grup IMI. Els pacients eren més joves, amb una edat mitjana de 33,8 anys respecte els 44,4 anys de la mostra avaluada ($p < 0,05$). També presentaven major gravetat clínica,

amb una MADRS mitjana de 30,2 (DE = 7,8) respecte els 21,7 (DE = 9,1) del grup inicial ($p < 0,05$). Realitzant la revisió de la història clínica d'aquests pacients al Centre d'Atenció Primària (CAP) i a la xarxa de Salut Mental (SM) no hi consta cap consulta a serveis de SM o hospitalització durant els 6 mesos posteriors a la inclusió a l'estudi.

Taula 3. Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals de la mostra.

	Fluoxetina	Imipramina
Nombre de pacients	53	50
	N (%)	
Dones	40 (75,5)	35 (70)
Nivel professional		
Alt ¹	8 (15,1)	4 (8)
Mig ²	22 (41,5)	18 (36)
Baix ³	23 (43,4)	28 (56)
Diagnòstics		
Episodi Depressiu Major	20 (37,7)	20 (40,0)
Distímia	8 (15,1)	7 (14,0)
Trastorn depressiu no especificat	25 (47,2)	23 (46,0)
	Mitjana (DE)	
Edat (anys)	43,1 (12,2)	43,9 (12,0)
MADRS	23,15 (9,7)	21,66 (8,9)
CGI	3,50 (1,09)	3,54 (1,15)

MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; CGI: Clinical Global Impression scale

¹ Alt: executius, homes/dones de negoci.

² Mig: empleats d'oficina, supervisors de treballs manuals .

³ Baix: treballadors manuals, persones amb treball mínimament qualificat.

Taula 4. Pèrdues en el seguiment dels pacients inclosos en l'estudi.

	30d		90d		180d	
	Abandonen seguiment estudi	Abandonen tractament antidepressiu	Abandonen seguiment estudi	Abandonen tractament antidepressiu	Abandonen seguiment estudi	Abandonen tractament antidepressiu
Imipramina	7	3	10	6	11	6
Fluoxetina	5	3	12	5	13	5
TOTAL	12	5	22	11	24	11

5.1.3 Patrons de tractament

La taula 5 (taula 2 de l'article 1) mostra el patró de tractament seguit amb els fàrmacs antidepressius. Les dosis inicials dels fàrmacs prescrits eren de 19,4 mg/d (DE=2,3) de FLU i 33,5mg/d (DE=16,8) d'IMI. No hi va haver increment significatiu de les dosi de FLU, i sí s'observà que el pacients del grup IMI passaren de 33,5 a 58,3 mg/d durant el primer mes de tractament. Les dosi d'IMI es mantingueren estables en els seguiments successius.

Dels 53 pacients que van iniciar l'estudi amb FLU, 23 (43,4%) van continuar amb FLU als 6 mesos de seguiment, 6 (11,3%) van canviar d'antidepressiu i 19 (35,8%) no van prendre cap antidepressiu.

Dels 50 pacients del grup IMI, 18 (36%) van continuar amb IMI als 6 mesos, 8 (16%) van canviar d'antidepressiu i 18 (36%) no prenen cap antidepressiu. No s'observen diferències estadísticament significatives en el fet de canviar de tractament envers ambdós grups.

Taula 5. Patróns de tractament seguits amb els diferents antidepressius.

	Inici	Dia 30	Dia 90	Dia 180
Fluoxetina				
Dosi mitjana en mg (DE)*	19,4 (2,3)	20,7 (4,8)	20,7 (3,7)	20,9 (4,2)
Pacients continuant el tractament inicial (%)	53	39 (73,6)	30 (56,6)	23 (43,4)
Pacients prenent un antidepressiu diferent a l'inicial (%)		4 (7,5)	8 (15,1)	6 (11,3)
Pacients sense tractament antidepressiu (%)		7 (13,2)	10 (20,8)	19 (35,8)
Imipramina				
Dosi mitjana en mg (DE)*	33,5 (16,8)	56,6 (29,7)	64,2 (35,8)	52,8 (34,2)
Pacients continuant el tractament inicial (%)	50	34 (64)	30 (60)	18 (36)
Pacients prenent un antidepressiu diferent a l'inicial (%)		4 (8)	7 (14)	8 (16)
Pacients sense tractament antidepressiu (%)		9 (18)	7 (14)	18 (36)

* Dosi calculades en aquells pacients que continuaven prenent el mateix fàrmac que a l'inici.

5.1.4 Evolució clínica

La taula 6 (taula 3 de l'article 1) mostra l'evolució clínica en l'escala de gravetat MADRS dels 94 pacients que tenen avaluacions de seguiment. En els dos grups la mitjana de la simptomatologia depressiva millorà progressivament durant els sis mesos de seguiment. Hi va haver una tendència a millorar més durant el primer mes de seguiment, especialment en el cas de la imipramina.

L'anàlisi de l'evolució clínica per grups diagnòstics mostra que les persones amb depressió major (DM) milloraven de manera més ràpida amb imipramina que amb fluoxetina ($p < 0,05$). La diferència entre els dos grups de tractament disminueix en les següents avaluacions i deixa de ser estadísticament significativa. No s'observen diferències estadísticament significatives en els altres grups diagnòstics. En el grup de pacients diagnosticats de Tr. Depressius no Especificats el grup FLU milloraren més durant el primer mes ($p < 0,05$) però aquestes diferències deixen de ser estadísticament significatives en successives evaluacions.

Taula 6. MADRS i CGI mitjanes (DE) segons grups de tractament.

	MADRS				CGI			
	Inici	Dia 30	Dia 90	Dia 180	Inici	Dia 30	Dia 90	Dia 180
Episodi Depressiu Major (n=37)								
FLU (n = 18)	29,7 (9,3)	22,7* (11,4)	17,1 (9,9)	10,9 (9,2)	4,3 (1,1)	3,7 (1,6)	3,0 (1,4)	2,3 (1,5)
IMI (n = 19)	25,3 (8,7)	14,1* (8,0)	11,3 (7,9)	7,0 (6,4)	4,3 (1,1)	2,9 (1,2)	2,5 (1,4)	1,6 (1,3)
Trastorn Distímic (n=14)								
FLU (n = 7)	18,6 (5,3)	18,3 (8,6)	18,2* (7,7)	13,4 (7,9)	3,7 (0,5)	3,6* (0,8)	3,6 (1,1)	3,1 (0,7)
IMI (n = 7)	17,3 (12,2)	9,9 (9,0)	8,4* (8,0)	7,3 (6,9)	3,0 (0,9)	2,1* (1,4)	1,7 (1,5)	2,0 (1,8)
Trastorn Depressiu No Especificat (n=43)								
FLU (n = 24)	17,7 (5,8)	10,4* (6,5)	8,0 (8,5)	7,2 (7,1)	2,9 (0,7)	2,3 (1,0)	1,6 (1,4)	1,4 (1,4)
IMI (n = 19)	18,2 (7,0)	14,7* (7,5)	11,3 (8,6)	11,2 (9,9)	2,8 (0,8)	2,7 (1,5)	2,3 (1,5)	2,0 (1,7)
TOTS (n=94)								
FLU (n=49)	22,2 (9,1)	16,1 (10,4)	12,8 (10,0)	9,5 (8,2)	3,5 (1,1)	3,0 (1,4)	2,4 (1,6)	2,0 (1,5)
IMI (n = 45)	21,7 (9,2)	13,7 (7,9)	10,9 (8,1)	8,8 (8,2)	3,5 (1,2)	2,7 (1,4)	2,3 (1,4)	1,8 (1,5)

FLU: Fluoxetina;

IMI: Imipramina

* $p < 0,05$, regressió lineal amb LOCF utilitzant el tractament i els valors basals com a covariables.

5.1.5 Costos associats

La taula 7 (taula 4 de l'article 1) mostra els costos directes, indirectes i totals mitjans acumulats de cada grup de tractament. La fluoxetina està associada a uns majors costos totals en els tres intervals d'avaluació, assolint la significació estadística als 90 i 180 dies. El grup FLU té majors costos totals als 90 dies (784,26€; DE = 869,91) respecte el grup IMI (489,11€; DE = 693,54; $p < 0,05$). El mateix succeeix als 180 dies, on el grup FLU presenta costos superiors al grup IMI (1.330,38€ [DE = 1.499,07] vs 691,81€ [DE = 1.071,62]; $p < 0,001$).

Una anàlisi per separat dels costos directes i indirectes mostra que no hi ha diferències en quant als costos directes respecte els grups. En canvi, en els costos indirectes el grup FLU presenta majors costos a 180 dies respecte el grup IMI (999,21€ [DE = 1.409,91] vs 431,44€ [DE = 982,02]; $p < 0,05$).

Si estratifiquem l'anàlisi segons els grups diagnòstics podem observar com apareixen diferències estadísticament significatives respecte els grups. Entre els pacients diagnosticats de DM, el grup FLU va associar-se a uns majors costos totals als 30 ($p < 0,01$), 90 ($p < 0,05$) i 180 dies ($p < 0,001$). Aquestes diferències poden explicar-se pels majors costos directes associats al grup FLU en les tres avaluacions ($p < 0,05$ en cada mesura), mentre que no hi ha diferències estadísticament significatives en els costos indirectes.

Els pacients diagnosticats de distímia i tractats inicialment amb FLU presenten majors costos totals als 30, 90 i 180 dies de seguiment respecte el grup IMI ($p < 0,05$; $p < 0,01$; i $p < 0,05$ respectivament).

Els pacients diagnosticats de Tr. Depressiu No Especificat no presenten diferències en costos respecte els grups de tractament.

5.1.6 Anàlisi de cost-efectivitat

Si tenim en compte les variables d'efectivitat i de costos de forma conjunta podem veure que no hi ha diferències estadísticament significatives entre FLU i IMI en quant a efectivitat mentre que sí hi ha diferències estadísticament significatives en quant als costos associats, sent IMI una opció amb menors costos associats. Així podem deduir que per aquesta mostra i durant el període de temps estudiat, imipramina suposa una opció més cost-efectiva en el tractament dels trastorns depressius en APS.

Quan calculem la ratio de cost-efectivitat incremental obtenim el següent resultat:

$$\text{Ratio} = \frac{C_F - C_I}{E_F - E_I} = \frac{1330,38 - 691,81}{(9,5 - 22,2) - (8,8 - 21,7)} = \frac{638,57}{0,2} = 3.192,85$$

On C_F són els costos totals associats al grup FLU i C_I els costos totals associats a IMI, i E_F la disminució mitja de puntatge en MADRS en el grup FLU i E_I el mateix en el grup IMI.

Aquesta ratio expressa que per cada punt de disminució a la MADRS es genera una despesa econòmica superior en el grup FLU de 3.192,85€ respecte el grup IMI en els 6 primers mesos de tractament.

Taula 7. Costos totals, directes i indirectes acumulats mitjants (DE) segons diagnòstics i grups de tractament inicials.

	Previs			Dia 30			Dia 90			Dia 180		
	CD	CI	CT	CD	CI	CT	CD	CI	CT	CD	CI	CT
Fluoxetina												
EDM (n=18)	231,6 (279,1)	320,5 (368,8)	552,1 (561,6)	120,0 ^a (97,2)	360,6 (371,1)	480,6 ^c (414,1)	241,14 ^a (126,24)	761,28 (941,07)	1002,42 ^a (1010,69)	395,36 ^a (157,44)	1190,58 (1411,01)	1585,93 ^c (1497,95)
TD (n=7)	233,3 (116,0)	412,1 (385,5)	645,4 (467,6)	105,54 (50,39)	412,12 (385,51)	517,7 ^a (354,4)	252,24 ^a (79,18)	1281,60 ^b (1105,15)	1533,84 ^b (1150,10)	411,39 (134,15)	2517,97 ^b (2259,08)	2929,36 ^a (2350,86)
TDNE (n=24)	88,4 (92,0)	210,4 (334,9)	298,8 (368,7)	62,15 (45,51)	161,52 (298,38)	223,67 (299,85)	148,15 (85,31)	253,87 (315,23)	402,02 (344,24)	259,64 (128,41)	412,71 (505,97)	672,35 (555,52)
Total (n=49)	161,7 (196,5)	279,7 (355,1)	441,4 (474,3)	89,59 (73,61)	270,46 (349,16)	360,04 (371,34)	197,18 (110,83)	587,09 (806,95)	784,26 ^a (869,91)	331,18 (154,82)	999,21 ^a (1409,91)	1330,38 ^c (1499,07)
Imipramina												
EDM (n=19)	141,9 (159,3)	113,9 (270,2)	255,8 (343,8)	74,7 ^a (113,5)	52,1 (167,4)	126,8 ^c (194,2)	159,97 ^a (144,48)	222,90 (461,78)	382,87 ^a (525,90)	228,30 ^a (175,76)	241,36 (461,42)	469,66 ^c (551,99)
TD (n=7)	89,8 (109,7)	103,0 (272,6)	192,8 (378,1)	49,23 (43,65)	0,0	49,2 ^a (43,7)	87,07 ^a (59,41)	0,0 ^b	87,07 ^b (59,41)	175,39 (90,42)	0,0 ^b	175,39 ^a (90,42)
TDNE (n=19)	118,3 (83,9)	265,7 (357,4)	384,0 (366,8)	81,44 (71,51)	265,71 (357,43)	347,15 (368,76)	221,55 (219,51)	521,93 (801,61)	743,48 (868,89)	323,77 (270,90)	780,46 (1380,33)	1104,23 (1471,17)
Total (n=45)	123,8 (123,5)	176,3 (313,5)	300,1 (358,6)	73,59 (87,97)	134,18 (277,45)	207,77 (294,16)	174,63 (176,06)	314,48 (622,94)	489,11 ^a (693,54)	260,38 (217,03)	431,44 ^a (982,02)	691,81 ^c (1071,62)
Total												
EDM (37)	185,5 (227,0)	214,4 (334,2)	399,9 (480,2)	96,7 (106,9)	202,2 (321,7)	298,9 (363,3)	199,45 (140,19)	484,81 (774,11)	684,27 (848,06)	309,57 (185,25)	703,14 (1130,47)	1012,71 (1237,69)
TD (n=14)	161,5 (131,6)	257,6 (358,6)	419,1 (471,3)	77,4 (53,9)	206,1 (338,1)	283,4 (343,4)	169,66 (108,94)	640,80 (1002,95)	810,46 (1084,28)	293,39 (164,55)	1258,98 (2015,54)	1552,37 (2143,93)
TDNE (n=43)	101,6 (88,8)	234,8 (342,0)	336,4 (366,0)	70,1 (58,5)	207,6 (326,0)	278,2 (333,7)	180,58 (161,24)	372,32 (589,88)	552,90 (646,44)	287,98 (203,76)	575,21 (995,44)	863,18 (1069,42)
Total (n=94)	143,6 (165,8)	230,2 (338,0)	373,7 (426,6)	81,9 (80,8)	205,2 (322,5)	287,1 (343,5)	186,38 (145,38)	456,59 (733,78)	642,97 (800,08)	297,28 (189,53)	727,40 (1250,42)	1024,68 (1343,89)

EDM: Episodi Depressiu Major; TD: Trastorn Distímic; TDNE: Trastorn Depressiu No Especificat; CD: costos directes; CI: costos indirectes; CT: costos totals

^a p< 0,05, ^b p<0,01, ^c p< 0,005 Significació estadística calculada amb regressió lineal amb la variable de costos transformada logarítmicament.

5.2. Resultats (I) de l'estudi ETAPS: Validació d'instruments

Els resultats (I) de l'estudi *ETAPS: Validació d'instruments* es presenten en el segon article.

Per a l'estudi de validació de PHQ-9 es van incloure 346 persones que buscaven assistència mèdica en dos dels CAPs de l'estudi. Cada persona inclosa va ser assignada a un dels quatre sub-grups independents que es van formar en funció de l'ordre de modalitat d'administració dels instruments d'avaluació. Els quatre subgrups independents es van denominar: AT (autoadministrada-telefònica), TA (telefònica-autoadministra), TT (telefònica-telefònica) i AA (autoadministrada-autoadministrada).

De les 346 persones incloses, un 69,7% eren dones. L'edat mitjana fou de 48,60 anys (DE 15,73). El grup AT el van conformar 118 persones, 113 el TA, 58 el TT i 57 el AA.

En els 4 sub-grups formats a partir de l'ordre de la modalitat d'administració dels instruments es va observar una alta correlació entre les puntuacions de cada escala per cada parell d'administracions: AT, TA, TT i AA ($p < 0,001$ en tots els casos).

Les puntuacions mitjanes dels subgrups es presenten a la taula 8 (taula 4 de l'article 2). A l'agrupar els subjectes dels subgrups AT i TA per comparar les mitjanes obtingudes en les aplicacions autoadministrada i telefònica, amb independència de l'ordre en que es van administrar els instruments, es va trobar que l'escala PHQ-9 presentava diferències estadísticament significatives [$t(230) 4,22; p < 0,001$]. En aquest

sentit es pot dir que els participants puntuaven menys en les avaluacions telefòniques que en les autoadministrades.

Taula 8. Puntuacions mitjanes de l'escala PHQ-9 (DE) per cada subgrup en funció de l'ordre de modalitat d'administració dels instruments.

Grups en funció de l'ordre de modalitat d'administració dels instruments		PHQ-9	
		Mitjana (DE)	Correlació (Pearson)
AT (n=118)	Autoadministrada	6,19 (5,44)	0,95**
	Telefònica	5,13 (5,08)	
	Diferència entre les mitjanes: A-T	1,06 (1,76)**	
TA (n=113)	Telefònica	5,62 (5,62)	0,90**
	Autoadministrada	5,75 (5,67)	
	Diferència entre les mitjanes: T-A	-0,12 (2,43)	
AT + TA (n=231)	Autoadministrada	5,97 (5,55)	0,92**
	Telefònica	5,37 (5,35)	
	Diferència entre les mitjanes: A-T	0,60 (2,16)**	
TT (n=58)	1ª Telefònica	4,96 (4,90)	0,93**
	2ª Telefònica	4,37 (4,65)	
	Diferència entre les mitjanes: T-T	0,59 (1,79)*	
AA (n=57)	1ª Autoadministrada	3,91 (3,86)	0,92**
	2ª Autoadministrada	3,61 (3,75)	
	Diferència entre les mitjanes: A-A	0,30 (1,51)	

*P<0,05; **p<0,001.

Considerant les diferències observades entre cada parell d'administracions, es va buscar si aquestes eren diferents entre els subgrups, és a dir, si la diferència (resta) entre la primera i la segona valoració era significativament diferent entre els subgrups AT, TA, TT o AA. Les anàlisis de la variança (ANOVA) realitzades per comparar les diferències entre les restes de la primera i la segona administració de cada instrument (p.ex. la resta de la primera i la segona avaluació del parell A-T, T-A, T-T i A-A) en funció de l'ordre de la modalitat d'administració o subgrup (factor intersubjecte), van mostrar que l'escala PHQ-9 presentava diferències estadísticament significatives [F (3,

342) = 4,66; p=0,003] entre subgrups. Els constrasts a posteriori van revelar que l'escala PHQ-9 només va resultar diferent entre els parells de diferència de mitja A-T i T-A (p< 0,002). Els resultats de l'estudi de concordança es troben resumits a la taula 9 (Taula 2 de l'article 2).

Els coeficients de correlació intraclasse (CCI) obtinguts en els diferents subgrups formats a partir de l'ordre de modalitat d'administració de les proves van oscilar entre 0,94 i 0,91.

A l'analitzar l'aplicació autoadministrada, considerant tots els participants que van contestar amb independència del subgrup en funció de l'ordre de la modalitat d'administració al que pertanyien (n=288), es va obtenir una alfa de Cronbach de 0,86. El mateix anàlisi per l'administració telefònica (n=289) va obtenir valors de 0,82.

Taula 9. Coeficients de Correlació Intraclasse (CCI) per cada subgrup en funció de l'ordre de la modalitat d'administració de l'escala PHQ-9.

	PHQ-9	
	CCI Consistència	CCI Acord Absolut
AT (n=118)	0,94	0,93
TA (n=113)	0,91	0,91
AT + TA (n=231)	0,92	0,92
TT (n=58)	0,93	0,92
AA (n=57)	0,92	0,92

5.2 Resultats (II) de l'estudi ETAPS: Cost-utilitat dels ISRS en

Atenció Primària

Els resultats (II) de l'estudi *ETAPS: Cost-utilitat dels ISRS en Atenció Primària* es presenten en el tercer article.

5.2.1 Característiques de la mostra

La mostra que conforma el 3er treball d'aquesta tesi es componia de 333 individus. Aquests van ser seleccionats consecutivament de les consultes de 72 metges d'APS en el moment d'iniciar un tractament antidepressiu per a un trastorn depressiu. D'aquests, només 301 van iniciar el tractament amb un ISRS. Els 33 restants van rebre qualsevol altre antidepressiu i, per ser un grup heterogeni, van ser descartats de l'anàlisi estadística.

Dels 301 que van iniciar tractament amb un ISRS, 272 (90,37%) van mantenir el seguiment durant els 6 mesos de l'estudi. Dels 29 que abandonaren, 12 corresponien al grup fluoxetina (12% d'aquest grup), 9 al grup paroxetina (8,2% d'aquest grup), 5 al de sertralina (9,4% del grup) i 3 a citalopram (7,9% del grup). Els pacients que van abandonar el seguiment no presentaven característiques sociodemogràfiques o clíniques diferents a l'inici respecte els que sí van realitzar el seguiment.

La taula 10 (taula 1 del 3er article) descriu les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels pacients inclosos. No s'objectivaren diferències estadísticament significatives entre els grups en quant al gènere, edat mitjana, estat civil,

situació laboral, anys de formació acadèmica, història d'EDM passat, puntuació inicial a PHQ-9 o a l'índex social de l'EuroQol-5D. La majoria de pacients que estaven de baixa laboral ho estaven per la patologia depressiva.

Taula 10. Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals.

	Antidepressiu prescrit a l'inici				Total n=301
	Fluoxetina n=100	Paroxetina n=110	Citalopram n=38	Sertralina n=53	
Gènere					
Dona (%)	82,0	79,09	78,95	77,36	79,73
Edat en anys					
Mitjana (DE)	42,61 (13,22)	45,40 (14,71)	47,29 (17,11)	46,13 (13,49)	44,84 (14,38)
Estat civil (%)					
Casat/vivint en parella	64,00	69,09	60,53	58,49	64,45
Solter/Separat/Divorciat/Vidu	36,00	30,91	39,47	41,51	35,55
Estat Laboral (%)					
Actiu (Actualment treballant, baixa laboral, en atur)	69,0	67,27	57,89	64,15	66,11
No actiu (jubilat, estudiant, feines de la llar)	31,0	32,73	42,11	35,85	33,89
Anys d'educació (%)					
0-8	45,0	53,64	44,74	58,49	53,82
>9	55,0	46,36	55,26	41,51	46,18
Diagnòstic n (%)					
Episodi Depressiu Major	40 (40,0%)	37 (33,64%)	17 (44,74%)	15 (28,30%)	109 (36,21%)
Distímia	6 (6,0%)	4 (3,64%)	1 (2,63%)	3 (5,66%)	14 (4,65%)
Depressió menor	16 (16,0%)	30 (27,97%)	10 (26,32%)	16 (30,19%)	72 (23,92%)
Trastorn Depressiu No Especificat	38 (38,0%)	39 (35,45%)	10 (26,32%)	19 (35,85%)	106 (35,22%)
Història d'EDM passat (%)					
No	72,0	88,07	81,58	88,68	82,0
Estat clínic basal (mitjana [DE])					
PHQ-9	14,66 (5,52)	15,00 (5,28)	16,16 (4,69)	13,91 (5,29)	14,84 (5,30)
EuroQoL-5D index social	0,48 (0,31)	0,46 (0,29)	0,46 (0,32)	0,40 (0,27)	0,45 (0,30)

Les dosi mitjanes inicials prescrites van ser: fluoxetina 19,80 mg (SD = 1,41); paroxetina 20,00 mg (SD = 0,00); sertralina 50,00 mg (SD = 0,00); i citalopram 20,00 mg (SD = 2,32).

Durant el decurs dels 6 mesos que va durar el seguiment es va objectivar que 175 pacients abandonaven o canviaven el tractament, el que suposa un 58,14% de la mostra. D'aquests, 60 estaven inicialment en el grup fluoxetina (60,22% d'aquest grup), 59 en el grup paroxetina (53,33% d'aquest grup), 32 en el grup sertralina (58,82% d'aquests), i 24 en el grup citalopram (62,86% d'aquests). No s'objectiven diferències estadísticament significatives en el fet d'abandonar o canviar d'ATD respecte el grup inicial de prescripció ($p=0,8123$)

5.2.2 Qualitat de vida

Els participants dels quatre grups van experimentar una millora en la percepció de la qualitat de vida sense objectivar-se diferències estadísticament significatives entre ells (taula 11). A la taula 12 (taula 3 del 3er article) es presenten els resultats comparatius. S'hi inclou en aquesta taula els increments d'AVAQ guanyats en cada opció terapèutica.

Taula 11. Canvis observats en EQ-5D al llarg del seguiment (estimació mínim-quadràtica).

Tractament	0-3 mesos			3-6 mesos		
	Valor estimat	Límit superior del IC 95%	Upper 95% Confidence Limit	Valor estimat	Límit inferior del IC 95%	Límit superior del IC 95%
Fluoxetina	0,3170	0,2506	0,3834	0,0680	0,0151	0,1210
Paroxetina	0,2992	0,2293	0,3691	0,0893	0,0336	0,1450
Sertralina	0,2780	0,1909	0,3651	-0,0051	-0,0746	0,0644
Citalopram	0,2655	0,1661	0,3649	0,0773	-0,0020	0,1565

Taula 12. Efecte dels tractaments en els canvis d'EQ-5D segons el temps d'evolució. Increment d'AVAQs guanyats (Regressió

Lineal Normal).

Tractaments comparats		0-3 mesos				3-6 mesos				Increment d'AVAQs guanyats
		Valor estimat	Límit inferior del IC 95%	Límit superior del IC 95%	p-valor	Valor estimat	Límit inferior del IC 95%	Límit superior del IC 95%	p-valor	Àrea sota la corva
Fluoxetina	Paroxetina	0,0178	-0,0601	0,0957	0,6543	-0,0213	-0,0836	0,0411	0,5035	0,008033
Fluoxetina	Sertralina	0,0390	-0,0564	0,1345	0,4229	0,0731	-0,0028	0,1490	0,0591	0,047545
Fluoxetina	Citalopram	0,0515	-0,0558	0,1588	0,3468	-0,0092	-0,0951	0,0766	0,8330	0,036316
Paroxetina	Sertralina	0,0212	-0,0712	0,1137	0,6528	0,0944	0,0210	0,1677	0,0117	0,039511
Paroxetina	Citalopram	0,0337	-0,0696	0,1369	0,5224	0,0120	-0,0705	0,0946	0,7752	0,028282
Sertralina	Citalopram	0,0125	-0,1056	0,1305	0,8360	-0,0823	-0,1760	0,0114	0,0850	-0,011229

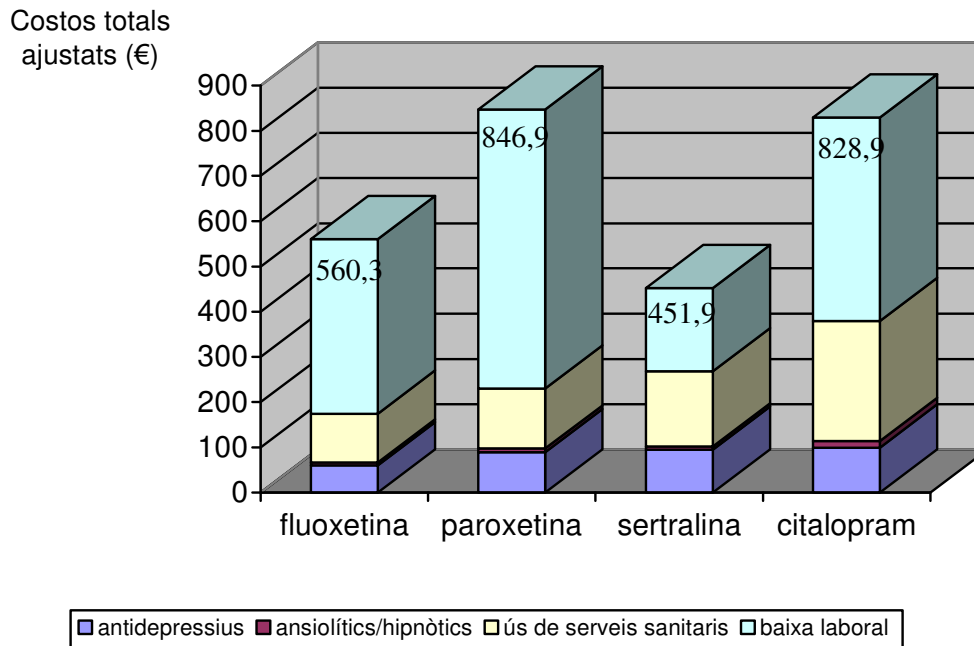
5.2.2 Anàlisis econòmiques

Els costos totals, directes i indirectes associats als pacients durant els 6 mesos de l'estudi es presenten a la figura 1 (Fig 1 de l'article 3). Els costos totals ajustats en el grup sertralina van ser de 451,9€, menors que en el grup fluoxetina (560,3€), citalopram (828,9€) o paroxetina (846,9€).

En aquesta figura també es presenten les proporcions de cada tipus de cost segons les dades no ajustades. Com es pot objectivar ràpidament, el component que més impacte té en els costos totals són els costos indirectes, sent pel grup sertralina d'un 40,67% dels costos, un 54% per citalopram, un 69% per fluoxetina i un 73% per paroxetina.

En quant als costos atribuïbles als fàrmacs antidepressius, el grup que va iniciar tractament amb sertralina destaca amb un 20% dels costos totals explicats per aquest paràmetre, mentre que el grup fluoxetina, paroxetina i citalopram presenten percentatges similars i sensiblement menors (11%, 11% i 12% respectivament). Els costos directes són menors en el grup fluoxetina (278,9€) comparant amb paroxetina (349,9€), sertralina (351,2€) o citalopram (427,9€).

Figura 1. Costos totals ajustats (les proporcions atribuïdes estan calculades segons els costos no ajustats).



5.2.2 Anàlisi de cost-utilitat (Fig 2 a 13 de l'article 3)

Per comparar dues opcions terapèutiques segons la seva cost-utilitat s'ha procedit a determinar un índex que relacioni tant els costos generats com els beneficis obtinguts. Aquest índex s'anomena Index de Cost-Utilitat Incremental (ICUI). L'ICUI es calcula de la següent forma:

$$ICUI = (C_A - C_B) / (U_A - U_B)$$

On C_A es el cost mitjà del tractament A, C_B és el cost mitjà del tractament B, U_A és l'efecte mitjà del tractament A (en termes d'AVAQ) i U_B el del B. Així doncs, l'ICUI dóna una idea del cost adicional per cada AVAQ guanyat d'una opció respecte l'altra.

Cost-utilitat

En el nostre estudi es van estudiar tots els binomis possibles entre les combinacions dels ISRS prescrits. Es va obtenir, doncs els ICUI de cada binomi de comparació i aquest es va replicar 200 vegades segons la tècnica de bootstrapping (figura 2 a 7). Finalment es va calcular quants punts de la replicació estaven situats, en el pla de cost-utilitat, en la zona de dominància i/o en la zona de cost-utilitat per sota del llindar de 30.000€/AVAQ proposat per Sacristan i cols (41).

Tal i com es mostra en les figures, fluoxetina domina sobre paroxetina i citalopram degut a que obté millors nivells de cost-utilitat. Quan comparem fluoxetina amb paroxetina, observem en el gràfic que el 61% dels punts estan en la zona de dominància per fluoxetina, mentre que quan ho comparem amb citalopram el percentatge de punts arriba al 78,5% (figures 2 i 4).

Per altra banda, fluoxetina s'associa a majors costos que sertralina, però la relació de cost-efectivitat en surt favorable (ICUI = 2.280,81). En quant al gràfic (figura 3), observem que el 91% dels punts estàn en zona de millor cost-utilitat per fluoxetina.

Quan és paroxetina la que es compara amb sertralina o citalopram, observem que paroxetina s'associa a costos més elevats, però amb millor relació de cost-efectivitat

(ICUI en comparació amb sertralina = 9.999,04; i amb citalopram = 636,48). En la figura 5 podem observar que el 73% dels punts estan per sota del llindar de 30.000€/AVAC en la comparació amb sertralina, mentre que al compara amb citalopram són el 77,5% (figura 6)

Resumint, els ICUI obtinguts de comparar els increments de costos ajustats respecte els increments d'AVAQ guanyats van ser:

Taula 13. Resum de l'anàlisi de cost-utilitat amb mesura de la dispersió (200 replicacions amb bootstrapping).

Fàrmacs comparats	ICUI	% de punts en el pla a favor del primer comparador	Figura
Fluoxetina – paroxetina	dominància	61	2
Fluoxetina – sertralina	2.280,81	91	3
Fluoxetina – citalopram	dominància	78,5	4
Paroxetina – sertralina	9.999,04	73	5
Paroxetina – citalopram	636,48	77,5	6
Sertralina – citalopram	33.580,11	50	7

D'aquesta manera podem dir que fluoxetina podria ser l'ISRS més cost-útil per davant i en ordre decreixent de citalopram i paroxetina. En el cas de la comparació amb sertralina, podríem dir que fluoxetina seria una opció més cost-útil sempre i quan el pressupost permetés la despesa adicional.

Figura 2. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i paroxetina: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).

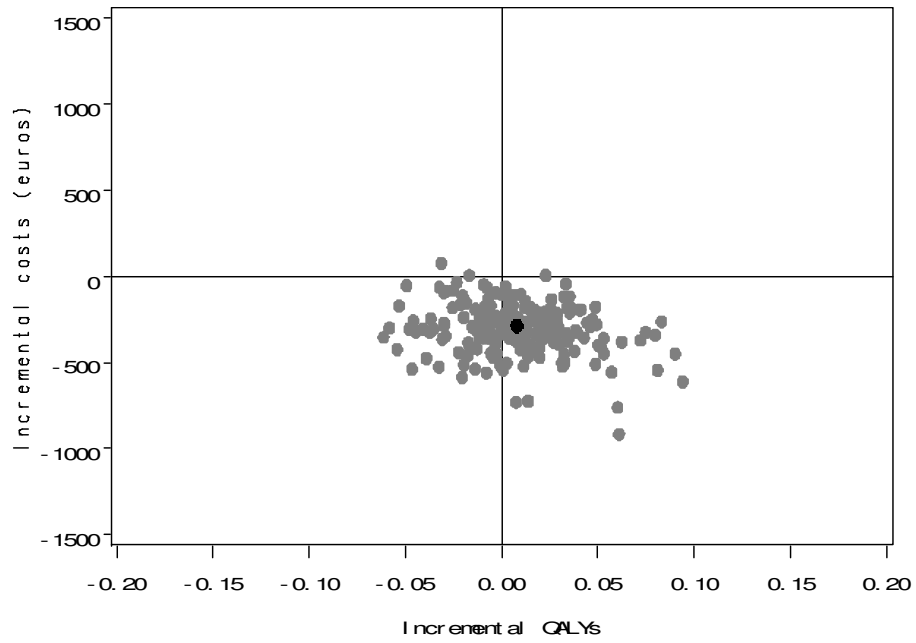


Figura 3. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i sertralina: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).

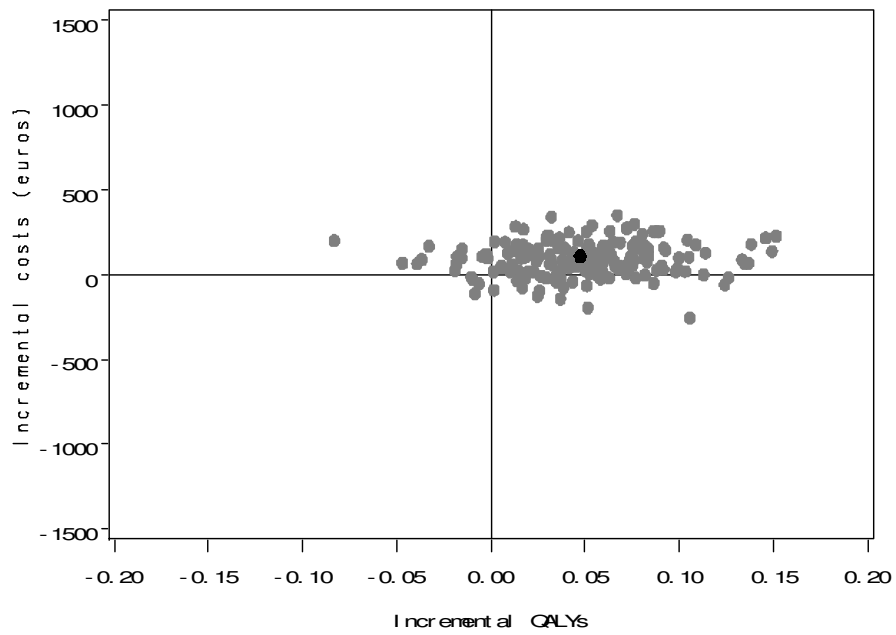


Figura 4. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i citalopram: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).

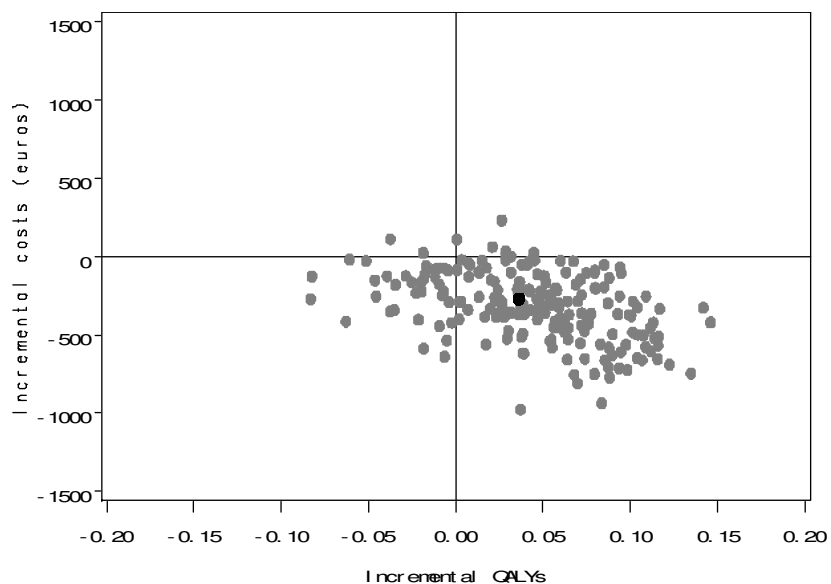


Figura 5. Anàlisi de cost-utilitat entre paroxetina i sertralina: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).

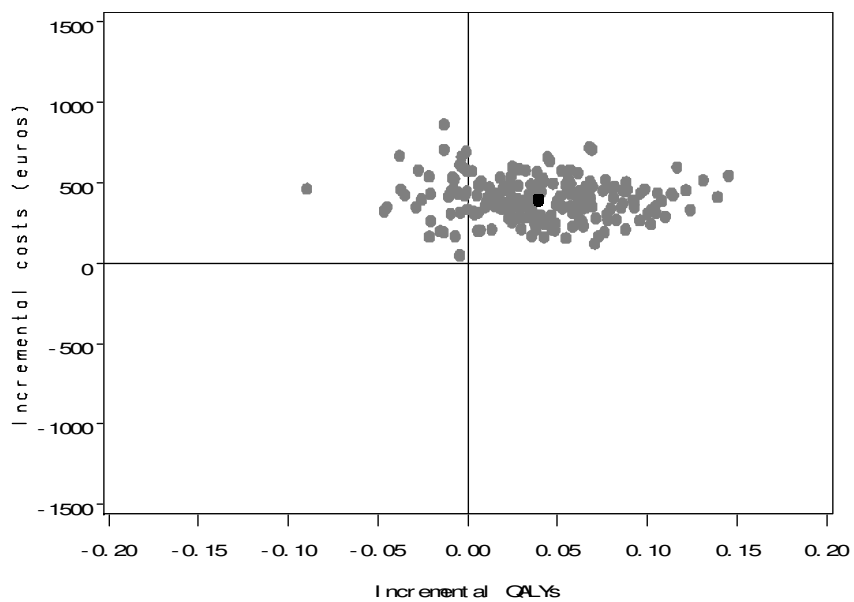


Figura 6. Anàlisi de cost-utilitat entre paroxetina i citalopram: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).

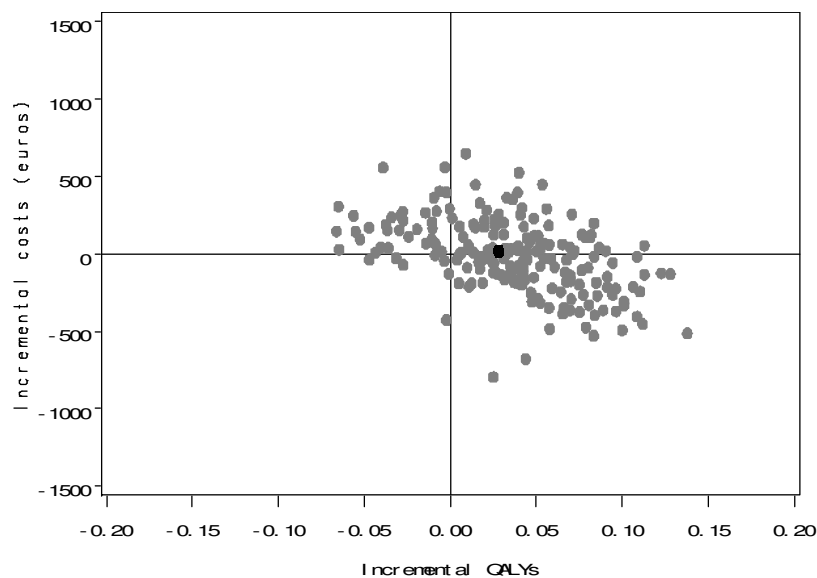
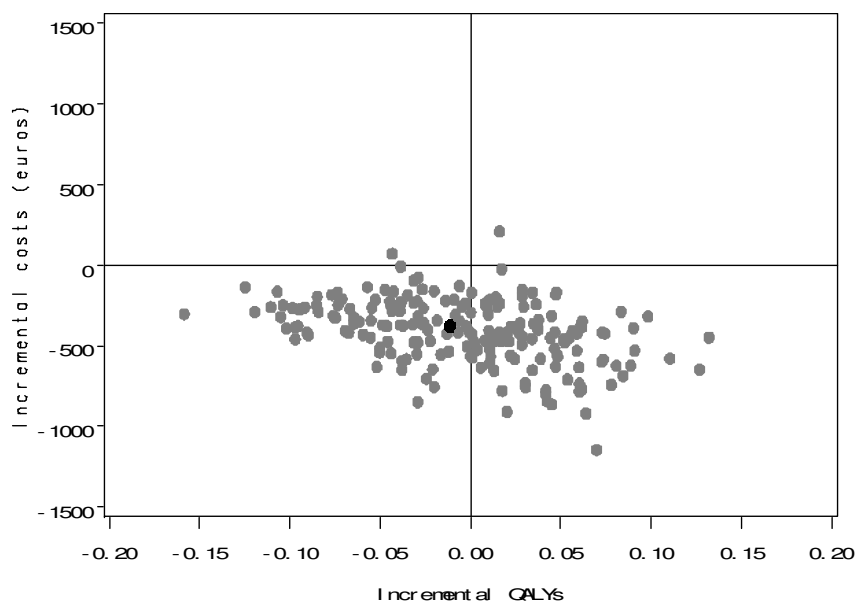


Figura 7. Anàlisi de cost-utilitat entre sertralina i citalopram: ICUI (punt ressaltat en negre) i 200 replicacions de bootstrap (en gris).



6. DISCUSSIÓ

6.1. – Cost-efectivitat d'ISRS vs ATC.

En l'estudi DAPGA s'obté uns millors resultats en cost-efectivitat pel grup que inicia tractament amb imipramina que pel grup que ho fa amb fluoxetina. Aquests resultats destaquen sobre la majoria de treballs presentats fins a l'actualitat. Aquestes diferències obtingudes en alguns dels estudis publicats es poden explicar per les diferències metodològiques entre els estudis, tant de les variables econòmiques tingudes en compte com dels tipus d'anàlisi estadístic emprats. A continuació es detallen els articles publicats fins l'actualitat tot ressaltant aquestes diferències.

Estudis previs com el de **Simon i cols** (1996) (35) no obtenen diferències estadísticament significatives en quant a efectivitat o costos directes totals entre fluoxetina, imipramina o desipramina. En aquest estudi aleatoritzat amb seguiment naturalístic, fluoxetina obté costos directes deguts a fàrmacs superiors a imipramina o desipramina, però es veuen compensats per menor costos en consultes mèdiques. En una extensió d'aquest estudi on s'avaluen dos anys de seguiment (58) es mantenen els resultats. Lamentablement Simon i cols no presenten en els seus resultats les ICURs de les comparacions. La diferència bàsica entre l'estudi de Simon i cols i el nostre és que Simon i cols no inclouen els costos indirectes. Si s'analitzen els costos directes de

l'estudi DAPGA sense tenir en compte els costos indirectes observariem els mateixos resultats que Simon i cols. Com hem pogut veure, els costos indirectes representen un percentatge elevat en els costos totals associats a un tractament i per tant en podrien explicar les diferències.

Un altre estudi que compara el cost-efectivitat dels ISRS vs ATC és el de **Peveler i cols** (2005) (57). Els autors comparen, en un estudi randomitzat amb seguiment naturalístic i un braç d'elecció no randomitzada, varis ATC (amitriptilina, dothiepna, imipramina) respecte ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina) i lofepramina. Segons els autors els ISRS presenten una posició avantatjosa respecte els altres. Tanmateix cal destacar que la comparació entre múltiples ISRS i múltiples ATC no permet clarificar si hi ha diferències a nivell individual entre ells. Una dificultat afegida és que ni lofepramina ni dothiepina estan disponibles al nostre país, factor que limita la comparabilitat de l'estudi de Peveler i cols al nostre entorn.

El 2000, **Hosak i cols** (44) no obtenen diferències estadísticament significatives en quant a l'efectivitat (dies lliures de depressió) ni costos mèdics directes totals en un grup de 90 pacients amb depressió major tractats amb citalopram, fluoxetina o amitriptilina. L'estudi, programat com la continuació oberta d'un estudi aleatoritzat d'eficàcia intrahospitalària, presenta una sèrie de limitacions a l'hora d'extrapolar-lo al nostre entorn. El tamany de la mostra és petit (calculada per l'estudi d'eficàcia), la mostra és heterogènia (pacients bipolars o unipolars), el seguiment es realitza en ambulatoris especialitzats (no en APS), i no avaluem costos mèdics no psiquiàtrics o indirectes ni variables relacionades amb la qualitat de vida.

El 1994 **Stewart A.** (59) publicà els resultats d'un estudi de cost-efectivitat emprant la metodologia de models comparant dos ISRS (paroxetina o sertralina) vs dos ATC (imipramina o amitriptilina) al Regne Unit en un context d'APS. L'autor va concloure que no existien arguments rellevants per l'elecció d'ISRS en lloc dels ATC en funció dels costos, però no es van incloure a l'anàlisi els costos derivats de l'abandonament del tractament o del tractament dels efectes secundaris.

Jönsson & Bebbington (1994) (17) avaluaren, en un estudi de models, els costos directes mèdics comparant paroxetina i imipramina. Els costos esperats en el grup paroxetina (£430) eren similars a imipramina (£424). Però els costos per pacient tractat amb èxit van ser inferiors amb paroxetina (£824) que amb imipramina (£1024). Com a limitacions cal esmentar que els autors van pendre les dades clíniques d'un únic estudi randomitzat de 6 setmanes de duració, que no van incloure al model les conseqüències de manca de resposta al tractament i que van basar l'efectivitat en la mesura del compliment.

Mc Farland (1994) (60) va modelar els costos de tractament amb paroxetina o imipramina sota la perspectiva d'una organització proveïdora de serveis als EE.UU. en Assistència Primària. Segons l'autor, els costos directes totals derivats d'ambdós tractaments eren equiparables, però la distribució dels mateixos era diametralment oposada. Mentre que imipramina s'associava a costos derivats de major nombre de consultes mèdiques i atenció farmacèutica, el tractament amb paroxetina suposava més costos per l'adquisició del fàrmac.

Hatziandreu i cols (1994) (61) avaluen segons un model markovià el cost-utilitat de mantenir un tractament amb sertralina respecte de realitzar un tractament episòdic amb dothiepina en casos de depressió recurrent. L'anàlisi obtingué avantatges per sertralina des d'un punt de vista clínic, però amb uns costos més elevats. Com a limitació cal destacar que els pesos per calcular els AVAQs els van obtenir de l'opinió d'un panell d'experts i no de pacients, factor que pot esbiaixar els resultats.

Bentkover & Feighner (1995) (62) compararen, en un estudi de models, els costos directes entre paroxetina i un genèric d'imipramina en EE.UU. Tot i que el preu de paroxetina era 15 vegades superior, els costos directes per pacient tractat durant el primer any van ser menors per paroxetina (\$US2348) que per imipramina (\$US2448). Aquestes diferències són atribuïdes al menor índex d'abandonaments i menor quantitat d'hospitalitzacions atribuïdes al tractament amb paroxetina.

Nuijten i cols (1995) (33) van comparar, seguint un model markovià, els costos totals (directes i indirectes) de citalopram i tres ATC (doxepina, amitriptilina, i trimipramina) en el tractament de manteniment de la depressió major a Alemanya. Els autors van estimar que el citalopram era més efectiu i menys costós que el tractament ATC estàndard (definit com tractament a curt termini) durant 1 any de tractament.

L'estudi de **Wood i Rizzo** (1997) (36) és potser l'exemple més clar de com les assumpcions del model poden fer canviar els resultats. En un estudi finançat pel United States Public Health Service (National Institute of Mental Health) van revisar el model de l'article de Jönson i Bebbington (17) i obtingueren resultats contraris: imipramina era més cost-efectiva que paroxetina.

Sclar i cols (1994) (63) realitzen l'anàlisi econòmica de costos directes en una base de dades de 701 pacients d'una organització sanitària proveïdora de serveis als EEUU entre 1989 i 1993. Comparen els resultats obtinguts en aquelles persones que inicien tractament amb fluoxetina o ATC (amitriptilina, desimipramina i nortriptilina) al cap d'un any de la prescripció. Realitzen una anàlisi de regressió múltiple i assenyalen una major despesa sanitària per hospitalització i consultes mèdiques en els pacients que van iniciar tractament amb ATC, respecte els que van rebre fluoxetina. Els autors no inclouen algunes variables crítiques en l'anàlisi com la comorbiditat o el grau de intensitat clínica i el grau de comparabilitat dels grups inicials és discutible. Una altra limitació radica en el fet que els pacients, per poder ser seleccionats, havien d'haver continuat amb el mateix fàrmac durant tot el temps avaluat. Aquest fet s'allunya considerablement de la pràctica clínica habitual en què els pacients canvien d'antidepressiu amb certa freqüència i els canvis solen anar associats amb costos afegits. L'exclusió dels pacients que canvien de fàrmac pot reduir els costos, especialment per aquells fàrmacs que tenen un pitjor perfil de tolerabilitat i major índex de canvi o abandonament.

Skaer i cols (1995) (64) en un treball posterior realitzat amb la mateixa base de dades que Sclar i cols 1994 comparen sertralina i el mateix grup de ATCs. Obtenen una mostra de 823 pacients. Amb una anàlisi estadística similar a l'anterior obtenen que el tractament amb sertralina estaria associat a majors costos per antidepressius però a menors costos mèdics totals. La prescripció de ATC s'associa a un 21% d'augment de costos mèdics totals comparant amb els pacients que reben sertralina. Les crítiques establertes en l'anterior treball són igualment aplicables a aquest.

Sclar i cols (1995) (65) en aquesta ocasió comparen, seguint la mateixa metodologia que en els dos anteriors treballs, un tractament amb fluoxetina (n=348), paroxetina (n=128) i sertralina (n=268). L'anàlisi s'estableix en dues direccions: compara fluoxetina amb els altres dos ISRS i comparar sertralina amb paroxetina. En el primer anàlisi obtenen que iniciar un tractament amb fluoxetina genera menys costos que sertralina o paroxetina. No obtenen diferències estadísticament significatives al comparar sertralina i paroxetina. A banda de les limitacions aplicables descrites prèviament, en aquest treball es presenten els costos deguts a hospitalització en el grup de pacients "fluoxetina" sensiblement menors que en els altres dos grups sense una explicació satisfactòria. Existeix el dubte raonable de que els clínics experts estiguessin esbiaixats pels promotors de l'estudi (66).

Forder i cols (1996) (67) utilitzen una aproximació quasi-experimental on comparen els costos directes (mèdics i no mèdics) de 392 pacients que continuen prenent sertralina vs ATC en APS i durant un any. Els pacients que tenen prescrita sertralina provenen d'un estudi observacional d'eficàcia i els pacients del grup de ATC s'obtenen d'un àmbit similar i estan aparellats segons edat, gènere, nombre d'episodis depressius previs i duració i severitat dels símptomes depressius. En el grup de ATC poden dur diferents fàrmacs (dothiepina, amitriptilina, lofepramina, clomipramina, imipramina, trimipramina, doxepina o amoxapina). Les escales de mesura de resultats són poc clares doncs es defineixen segons l'ull clínic (millora definit en 4 categories [molt millor, millor, sense canvis, pitjor]). Realitzen l'anàlisi per ITT i exclouen els que havien canviat de sertralina a tricíclics. En els costos inclouen medicina general, càrrega

social, psiquiàtrics i hospitalització, però no avaluen els costos de medicació no psiquiàtrica.

En quant als resultats cal destacar que els costos derivats dels fàrmacs antidepressius són majors pel grup sertralina que pel grup ATC, però en el que respecta a medicació en general (ATD i altra medicació psiquiàtrica) els ATC s'associen a valors més elevats. Tanmateix, cap d'aquestes diferències resulta estadísticament significativa. Sí s'obtenen diferències estadísticament significatives en quant a les mesures d'efectivitat. Els pacients del grup "sertralina" obtenien en major proporció el qualificatiu de "millor o molt millor" (ITT, sertralina 87% vs ATC 74%, $p < 0.01$), però aquesta classificació clínica és poc precisa i no comparable amb altres estudis publicats a la literatura. Unes altres limitacions de l'estudi el fan poc extrapolable: els grups inicials no són comparables doncs el grup ATC tenen majors índex de patologia somàtica encara que l'anàlisi està realitzat només per malalties greus i no en surt diferències estadísticament significatives; s'inclouen ATD en el grup de tricíclics que no tots tenen perfils similars; no s'ajusta els resultats a l'anàlisi segons el nivell de dosi dels ATC malgrat es diu que existeix un alt nivell de dosi infraterapèutiques; i finalment, els observadors no són cecs a la condició de tractament.

Hylan i cols (1998) (68) avaluen els costos directes durant el primer any de tractament de fluoxetina, paroxetina, sertralina i TCAs segons una anàlisi econòmica de cohorts retrospectives. Inclouen 2.693 persones que inicien tractament ATD entre 1990-94 als EE.UU. Segons els autors no existeixen diferències estadísticament significatives respecte la mitjana de costos entre els diferents fàrmacs, però si respecte la mediana (fluoxetina s'associa amb menys costos directes que ATC). Fluoxetina genera menys costos tant en serveis de SM com d'altres especialitats. La principal limitació d'aquest

estudi és que no hi ha una mesura de resultat específica que pugui estar relacionada amb els costos i per tant és impossible avaluar si els majors costos en una opció es compensen per millora en altres aspectes (49).

Simon & Fishman (1998) (69) comparen els costos directes de 5.169 pacients d'una base de dades d'APS que inicien tractament amb fluoxetina o ATC (imipramina o desipramina) del 1992 al 94 als EE.UU. Els autors no van trobar diferències estadísticament significatives en quant als costos avaluats. Aquest estudi tampoc tenia cap mesura específica de l'estat de salut relatiu a depressió adjunt als costos.

6.2. – Comparacions entre ISRS

Els resultats de l'estudi ETAPS ens orienten cap a una millor cost-utilitat de fluoxetina respecte sertralina, citalopram o paroxetina.

Estudis previs han comparat la fluoxetina amb altres ISRS o antidepressius.

Un estudi que compara varis ISRS, encara que des de la perspectiva només dels costos és el de **Sclar i cols** (1995) (65). En aquest treball es comparen els costos directes d'un any de tractament amb fluoxetina, sertralina o paroxetina. Les dades s'extreuen d'una d'una base de dades dels EUA. Segons els autors, iniciar tractament amb paroxetina o sertralina comporta un augment de costos en visites mèdiques, proves complementàries, hospitalitzacions i antidepressius respecte fluoxetina de \$284,68 i \$315,96 respectivament ($p \leq 0,05$).

Bisserbe i cols (1996) (70) comparen 6 mesos de tractament ambulatori a França realitzats amb fluoxetina respecte sertralina. Obtenen uns costos menors en el grup tractat amb sertralina. Aquesta diferència s'explica per uns menors costos indirectes. Malauradament no realitzen anàlisis de cost-utilitat.

Boyer i cols (1998) (43) presenten un estudi aleatoritzat i doble cec on avaluen eficàcia i costos totals de pacients que inicien un tractament amb sertralina vs fluoxetina per una depressió major segons criteris DSM-IV a APS. Les dosis són flexibles a criteris del metge d'APS de 50 a 150mg/d en el grup Sertralina (n=120) i de 20 a 60mg/d en el grup Fluoxetina (n=120). Avaluen als pacients a l'inici, als 3 i als 6 mesos de tractament segons MADRS, qualitat de vida, costos directes (visites mèdiques, fàrmacs, procediments paramèdics [serveis socials, psicologia, infermeria] i hospitalitzacions), costos indirectes (dies perduts de treball) i costos totals. Les anàlisi estadístiques emprades són paramètriques per variables quantitatives i no paramètriques per qualitatives i econòmiques, aplicant anàlisi per ITT. Els resultats no mostren diferències en eficàcia, qualitat de vida o abandonament del tractament entre ambdós grups de tractament. L'anàlisi econòmica, fet des de la perspectiva de la societat, sí obté diferències: sertralina representaria una opció més econòmica que fluoxetina per un menor nombre de visites mèdiques associades. Aquest estudi, però, presenta algunes limitacions: 1) es centren depressió major severa (MADRS > 20) que suposa un grup diagnòstic homogeni però que no representa a la majoria de pacients d'APS, doncs en aquest nivell sanitari la majoria de pacients tenen trastorn lleus i mixtos (ansietat i depressió); 2) exclouen de l'anàlisi dos pacients del grup sertralina que realitzen una tentativa autolítica que requereix hospitalització posterior, factor que podria canviar la

direcció dels resultats tant en els costos directes (augment dels costos d'hospitalització) com indirectes (pèrdua de dies de treball); 3) no es realitza anàlisi estadística amb tècniques de regressió lineal; i 4) no realitzen una transformació logarítmica de les variables de costos per evitar la dispersió en la distribució de les dades.

El 1998 **Arias i cols** (71), en un estudi naturalista en APS, obtenen taxes similars d'efectivitat entre fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina i venlafaxina. El que diferencia fluoxetina és una menor taxa d'efectes secundaris que els comparadors.

Panzarino & Xuan (2001) (72) presenten els resultats obtinguts d'analitzar una base de dades americana on recullen la història completa de 1.350 pacients amb depressió major tractats amb fluoxetina, paroxetina o sertralina. Avaluen els costos tant directes com indirectes (costos relacionats amb complicacions o efectes adversos) durant l'any 1995. Segons els autors paroxetina i sertralina s'associen a menors costos directes i indirectes que fluoxetina. Els autors atribueixen aquestes diferències a que els pacients amb fluoxetina precisen en major proporció un augment de dosi que els comparadors. Aquest fet encariria els costos relacionats amb els fàrmacs i amb el major nombre de visites mèdiques.

Kroenke i cols (2001) (55) comparen, en un estudi al·leatoritzat amb seguiment naturalístic, l'efectivitat de paroxetina, fluoxetina i sertralina en APS durant 9 mesos. Com a mesura de costos, encara que no pròpiament dins de l'avaluació econòmica, avaluen els dies perduts de jornada laboral. Conclouen que els tres fàrmacs obtenen índex de millora similars tant en quant a disminució en escales clíniques com milloria

en qualitat de vida i nivells similars d'absentisme laboral. També obtenen nivells similars d'efectes secundaris o discontinuació del tractament. Tanmateix, en aquest estudi no es poden obtenir conclusions farmacoeconòmiques pròpiament dites donat que no s'inclou un anàlisi específic. Cal comentar que els fàrmacs per als pacients eren gratuïts i aquest rebien una gratificació econòmica per participar, factors que disminueixen la generalitzabilitat dels resultats.

6.3. – Costos econòmics del tractament dels trastorns depressius

Malgrat que l'avaluació dels costos de les malalties és una disciplina en sí mateixa i no és l'objectiu principal d'aquesta tesi doctoral, pot ser il·lustratiu realitzar un comentari al voltant de les dades econòmiques obtingudes en ambdós treballs.

Tal i com s'ha explicat a la introducció els costos econòmics es poden subdividir en costos directes i indirectes (i intangibles, però aquests no són convertibles en xifres econòmiques). Aquesta divisió no és només una manera de classificar la despesa econòmica sinó que té conseqüències alhora de projectar un estudi farmacoeconòmic i sobretot s'ha de tenir en compte en la interpretació dels resultats. Així, mentre hi ha autors que realitzen avaluacions farmacoeconòmiques on només s'avaluen els costos directes (Simon i cols. (35), Sullivan i cols. (73), Mc Farland (60)), altres opten per incloure també els indirectes (Romeo i cols (45), Borghi&Guest (74), Lave i cols (75)).

És rellevant, per tant, decidir quins costos han d'estar inclosos en un estudi farmacoeconòmic. Una de les raons que es podrien tenir en compte a l'hora de prendre aquesta decisió seria la rellevància de cada aspecte dins el còmput total de costos. En aquest sentit Greenberg i cols., segons un estudi al Regne Unit, obtingueren que els costos indirectes representen un 55% dels costos totals mentre que els directes només arriben al 45% (76). De la mateixa manera, però als EE.UU, Stoudemire i cols van obtenir que els costos directes representaven tant sols un 15-20% dels costos totals de la depressió (15). Així doncs, podem pensar que per ser el més precisos possibles s'han

d'incloure tant els costos directes com els indirectes en una avaluació farmacoeconòmica.

Al nostre país, López-Bastida i cols (77), en un estudi que pretenia avaluar l'impacte econòmic dels trastorns mentals a Canaries durant el 2002 basant-se en el mètode del capital humà, els costos directes suposaven el 43,1% dels costos totals, mentre que els indirectes suposaven el 56,9% restant.

En l'estudi DAPGA s'estima que els costos totals mitjans associats als sis primers mesos de tractament d'un pacient arriba als 1.024,68€, sent els costos directes de 297,28€ i els indirectes de 727,40€. Això implica que un 29,01% dels costos estaria atribuït als costos directes, mentre que el 70,99% restant estaria representat pels costos indirectes. D'altra banda en l'estudi ETAPS s'ha obtinguts valors similars. Dels 976,95€ de mitjana en costos totals no ajustats, observem que un 34,45% (336,53€) corresponen als costos directes, mentre que un 65,55% (640,42€) correspon als indirectes.

En quant als resultats econòmics obtinguts en el càlcul dels costos totals associats al tractament antidepressiu durant els primers 6 mesos, podem dir que els valors obtinguts, propers als 1000€, són similars als obtinguts per altres autors en el mateix entorn socioeconòmic. Així, Sacristan i cols (1999) (5), en un estudi retrospectiu sobre pacients tractats amb ATD en APS, obtenen que el cost total del tractament antidepressiu durant els primers 6 mesos de tractament arriba a les 176.895 pts (1.063,16€).

Tanmateix, en ambdós estudis presentats, donat que existeixen altres variables de costos que no s'han comptabilitat (p.ex. temps de desplaçament a les visites, disminució de la productivitat en cas de mantenir l'activitat laboral, etc), podem dir que el costo associat al tractament dels trastorns depressius en Atenció Primària serà com a mínim de 1000€ de mitjana.

7. LIMITACIONS

La realització d'aquests treballs compta amb un seguit de limitacions metodològiques entre les que destaquen:

1. Els metges d'APS participants en els tres estudis ho van fer de forma voluntària. Això pot haver esbiaixat la mostra en el sentit que és possible que fossin un grup més motivat en el tractament dels trastorns depressius que la majoria de metges d'APS.
2. En els estudis es va fer servir un consentiment informat escrit. Aquest fet pot haver esbiaixat la mostra al crear un grup selectiu. No obstant és requisit indispensable en la recerca amb humans.
3. De la mateixa manera, l'aplicació d'uns criteris d'exclusió (encara que molt poc restrictius) poden haver seleccionat un grup menys representatiu del que es pretenia originalment.
4. La majoria de pacients inclosos a l'estudi eren dones. Malgrat aquesta és una condició habitual en els estudis que aborden patologia depressiva, s'haurà de tenir en compte alhora d'extrapolar aquests resultats als homes.
5. En l'estudi DAPGA es va fer servir l'al·leatorització. Aquesta circumstància s'allunya de l'acció natural de prescripció dels facultatius i ens podria allunyar de l'entorn naturalístic que s'està prenent.
6. En el càlcul dels costos indirectes només es va tenir en compte el cost econòmic de la baixa laboral. Com s'ha vist a la introducció hi ha altres conceptes a incloure en els costos indirectes (pèrdua de productivitat, mortalitat,

repercussió familiar, etc). Podriem establir que el cost obtingut seria un valor mínim.

7. De la mateixa manera, en el càlcul dels costos indirectes es va fer servir un càlcul reduccionista al tenir en compte els dies de baixa laboral multiplicats pel cost del salari mínim interprofessional per a tots els pacients. No obstant no existeixen diferències significatives en el nivell laboral entre els grups de comparació.
8. També tenint en compte la baixa laboral, en l'estudi DAPGA aquesta reflexa tant la produïda per motius físics como de salut mental.
9. En l'estudi DAPGA no es va recollir de forma acurada la relació d'efectes adversos. No obstant els abandonaments de l'estudi i els canvis de tractament en poden ser una mesura indirecta.
10. No es va fer servir un qüestionari estandaritzat per la recollida de costos, sinó que es va crear un qüestionari tenint en compte les característiques idiosincràssiques de l'entorn en què es va realitzar l'estudi.
11. En el mateix sentit en el càlcul dels costos es va comptar amb la informació aportada pel pacient, no amb cap provinent de registres sanitaris o laborals. Segons Drummond aquesta és la font desitjable quan l'anàlisi econòmic es realitza des del punt de vista de la societat.
12. En l'estudi ETAPS no es va aleatoritzar, així que la variabilitat inter-subjecte podria limitar la capacitat per detectar diferències entre els grups. Per paliar aquest fet s'ha realitzat anàlisi estadístiques que tenen en compte possibles variables confusores.
13. La duració d'ambdós estudis (6 mesos) és limitada per fer extrapolacions a més llarg termini.

8. CONCLUSIONS

1. Els costos associats a un tractament antidepressiu realitzat en Atenció Primària durant els primers 6 mesos de tractament s'aproximen als 1000€.
2. Els costos indirectes dels trastorns depressius representen un percentatge superior als costos directes en el seu tractament a l'Atenció Primària.
3. Imipramina suposa una opció cost-efectiva respecte fluoxetina en el tractament dels trastorns depressius en Atenció Primària.
4. Fluoxetina pot suposar una opció més cost-útil que paroxetina, citalopram o sertralina en el tractament dels trastorns depressius en Atenció Primària.
5. Els resultats obtinguts en la passació telefònica de l'escala PHQ-9 són comparables a la realitzada persona-persona.

9. PROPOSTES DE FUTUR

Fruit de la realització d'aquest treball han sorgit idees i propostes de futur:

1. Avaluar els resultats obtinguts a llarg termini.
2. Avaluar el curs natural dels trastorns depressius per poder establir el seu cost real.
3. Comparar els costos entre els diferents grups diagnòstics i avaluar els factors que intervinguin en les diferències.
4. Realitzar estudis sobre el tractament dels trastorns depressius lleus (que no compleixen criteris de depressió major ni de distímia) i comparar l'efectivitat dels antidepressius en front el placebo, les benzodiazepines ocasionals o el tractament psicològic.
5. Establir programes específics per abordar els trastorns més costosos.
6. Realitzar nous estudis que permetin avaluar estratègies de millora en les elevades tasses d'abandonament dels tractaments farmacològics.
7. Realitzar avaluacions farmacoeconòmiques entre diferents antidepressius i els anomenats inhibidors duals (IRSNA).
8. Crear un grup de treball per implementar aquests estudis en l'Atenció Primària de Salut.
9. Incloure els resultats farmacoeconòmics en properes guies de pràctica clínica en Atenció Primària.

Índex de Taules

	pàgina
Taula 1.	Tipus d'anàlisi farmacoeconòmics.
Taula 2.	Tipus d'estudis farmacoeconòmics segons la validesa externa i interna.
Taula 3.	Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals de la mostra inclosa.
Taula 4.	Pèrdues en el seguiment dels pacients inclosos en l'estudi.
Taula 5.	Patrons de tractament seguits amb els diferents antidepressius.
Taula 6.	MADRS i CGI mitjanes (DE) segons grups de tractament.
Taula 7.	Costos totals, directes i indirectes acumulatius mitjants (DE) segons diagnòstics i grups de tractament inicials.
Taula 8.	Puntuacions mitjanes de l'escala PHQ-9 (DE) per cada subgrup en funció de l'ordre de modalitat d'administració dels instruments.
Taula 9.	Coefficients de Correlació Intraclasse (CCI) per cada subgrup en funció de l'ordre de la modalitat d'administració de l'escala PHQ-9.
Taula 10.	Característiques sociodemogràfiques i clíniques basals.
Taula 11.	Canvis observats en EQ-5D al llarg del seguiment.
Taula 12.	Efecte dels tractaments en els canvis d'EQ-5D segons el temps d'evolució. AVAQs incrementals guanyats.
Taula 13.	Resum de l'anàlisi de cost-utilitat amb mesura de la dispersió (200 replicacions amb bootstrapping).

Índex de Figures

	<u>pàgina</u>
Figura 1. Costos totals ajustats (les proporcions atribuïdes estan calculades segons els costos no ajustats).	
Figura 2. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i paroxetina	
Figura 3. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i sertralina	
Figura 4. Anàlisi de cost-utilitat entre fluoxetina i citalopram	
Figura 5. Anàlisi de cost-utilitat entre paroxetina i sertralina	
Figura 6. Anàlisi de cost-utilitat entre paroxetina i citalopram	
Figura 7. Anàlisi de cost-utilitat entre sertralina i citalopram	

Glossari d'abreviacions

ACCAs: assatjos clínics controlats i aleatoritzats

APS: Atenció Primària de Salut

ATC: antidepressius tricíclics

ATD: antidepressiu

AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat

CAP: Centre d'Atenció Primària

EDM: Episodi depressiu major

HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale.

ICUI: Index de Cost-Utilitat Incremental

ISRNA: Inhibidors Selectius de Recaptació de NorAdrenalina.

ISRS: Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina

ISRSNA: Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina i NorAdrenalina.

ITT: intenció de tractament

MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale

PHQ-9: Patient Health Questionnaire, mòdul de tr. Depressius (9 items)

QALY: Quality Adjusted Life Years (sinònim de AVAQ).

TAG: Trastorn d'Ansietat Generalitzada

SM: Salut Mental

Annex 1. Publicacions existents en les principals revistes científiques.

Autor	Intervenció	País	Mesura de resultat	Disseny	Ref	Financiació
1994						
Hatziandreu	Sertralina, episòdic amb ATC	R.U.	Qualitat de vida	Models	(78)	Pfizer
Mc Farland	Paroxetina, imipramina	EE.UU	Costos directes	Models	(60)	Universitat Oregon
Le Pen i cols.	Fluoxetina, ATC	França	Depressió	Models	(30)	No declarat
Sclar i cols.	ISRS, ATC	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(79)	Eli Lilly
Stewart	Sertralina, paroxetina, imipramina, amitriptilina	R.U.	Tractament amb èxit	Models	(59)	
Jönsson & Bebbington	Paroxetina, imipramina	R.U.	Tractament amb èxit	Models	(17)	Beecham
1995						
Bentkover & Feighner	Paroxetina, imipramina	EE.UU	Costos	Models	(62)	SmithKline Beecham
Einarson i cols.	Venlafaxina, ISRS, ATC	Internacio nal	Dies lliures de depressió	Models	(80)	Wyeth-Ayerst
Kind & Sorensen	ISRS, usual care	R.U.	Dies lliures de depressió	Models	(31)	
Nuijen i cols.	Citalopram, usual care	Alemanya	Dies lliures de depressió	Models	(33)	H. Lundbeck
Revicki i cols	Nefazodona, imipramina, fluoxetina	Canadà	Qualitat de vida	Models	(81)	Bristol-Myers
Sturm & Wells	Usual care APS, usual care SM	EE.UU	Costos directes	Models	(13)	Fons públics
Sclar i cols.	Paroxetina, fluoxetina i sertralina	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(65)	Eli Lilly
Skaer i cols	Sertralina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(64)	Pfizer
1996						
Forder i cols.	Sertralina, ATC	R.U.	Depressió i Costos (1 any)	No-random – retrospectiu	(67)	Pfizer
Montgomery i cols.	Nefazodona, imipramina	R.U.	Tractament amb èxit	Models	(32)	Bristol-Myers Squibb
Stewart	Sertralina, paroxetina, imipramina, amitriptilina	R.U.	Tractament amb èxit	Random	(82)	
Simon i cols.	Fluoxetina, desipramina, imipramina	EE.UU	Depressió	Random	(35)	Lilly
Skaer i cols	Fluoxetina, amitriptilina, imipramina, desipramina	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(83)	
Smith & Sherrill	ATC, ISRS	EE.UU	Costos (10 mesos)	Base de dades	(84)	SmithKline Beecham
1997						
Woods & Rizzo	Paroxetina, imipramina	R.U.	Tractament amb èxit	Models	(36)	NIMH

Revicki i cols.	Nefazodona, imipramina, fluoxetina	EE.UU	Qualitat de vida	Models	(85)	Bristol-Myers Squibb
CCOHTA	ISRS, ATC	Canadà	Qualitat de vida	Models	(86)	CCOHTA
Einarson i cols	Venlafaxina, ISRS, ATC,	Canadà	Dies lliures de depressió	Models	(87)	Wyeth-Ayerst
Croghan i cols	Fluoxetina, Trazodona, Amitriptilina-imipramina, Desipramina-nortriptilina	EE.UU	Costos (1 any)	Bases de dades	(88)	Eli Lilly
1998						
Nuijten i cols	Fluvoxamina, ATC	França	Dies lliures de depressió	Models	(89)	
Croghan i cols	ISRS, ATC	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(90)	Eli Lilly
Croghan i cols	Fluoxetina, sertralina, ATC	EE.UU	Costos (2 anys)	Base de dades	(91)	Eli Lilly
Crown i cols	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, ATC	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(92)	Eli Lilly
Hylan i cols	Fluoxetina, sertralina, ATC	EE.UU	Costes (1 any)	Base de dades	(68)	Eli Lilly
Ozminkowski i cols	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	EE.UU	Costos (3 mesos)	Base de dades	(93)	Eli Lilly
Sclar i cols	Amitriptilina, fluoxetina, nortriptilina	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(94)	Eli Lilly
Simon & Fishman	Fluoxetina, imipramina	EE.UU	Costos (6 mesos)	Base de dades	(69)	NIMH
Viale	Paroxetina, Sertralina, Fluoxetina	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(95)	
Revicki	fluoxetina, imipramina, desipramina.	EE.UU	Qualitat de vida	Random	(96)	Eli Lilly
Boyer i cols	Sertralina, fluoxetina	França	Depressió i costos (6 mesos)	Random, doble- cec	(43)	Pfizer
1999						
Brown i cols	Mirtazapina, fluoxetina	Àustria	Tractament amb èxit	Models	(97)	Organon
Casciano	Venlafaxina, ISRS, ATC	Itàlia	Dies lliures de depressió	Models	(98)	Wyeth-Lederle
Claxton i cols	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, ATC	EE.UU	Costos (6 mesos)	Base de dades	(25)	Eli Lilly
Griffiths i cols	Venlafaxina, ATC	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(99)	Wyeth
McCombs i cols	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, ATC, heterocíclics	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(100)	Eli Lilly
Sclar i cols	Amitriptilina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina	EE.UU	Costos (6 any)	Base de dades	(101)	Forest
Treglia i cols	Fluoxetina, dothiepin	R.U.	Costos (1 any)	Base de dades	(102)	Eli Lilly
Simon	Fluoxetina, desipramina, imipramina	EE.UU	Depressió	Random	(58)	Eli Lilly
2000						
Borghi & Guest	Mirtazapina, fluoxetina	R.U.	Tractament amb èxit	Models	(74)	Organon
Brown i cols	Mirtazapina, fluoxetina, amitriptilina	França	Tractament amb èxit	Models	(103)	
Freeman i cols	Venlafaxina, ISRS, ATC	R.U.	Dies lliures de depressió	Models	(104)	Wyeth
Berndt i cols	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	EE.UU	Costes (1 any)	Base de dades	(105)	Pfizer
Croghan i cols	Fluoxetina, sertralina, ATC	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(106)	Eli Lilly

Sullivan i cols	Venlafaxina, ISRS, ATC, altres ATD	EE.UU	Costos (1 any)	Base de dades	(107)	Wyeth-Ayerst
Tarricone i cols	ISRS, ATC, IMAO, altres ATD	Itàlia	Costos (1 any)	No-random	(56)	Bocconi Univ. i SmithKline Beecham
Hosak	Fluoxetina, citalopram, amitriptilina	R. Txeca	Dies lliures d' hospitalització	Random	(44)	Sense
2001						
Doyle i cols.	Venlafaxina, ISRS, ATC	Internacional	Dies lliures de depressió	Models	(108)	Wyeth-Ayerst
Casciano	Venlafaxina, ISRS, ATC	Internacional	Dies lliures de depressió	Models	(109)	Wyeth-Ayerst
Crown i cols	Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, ATC	EE.UU	Costos (2 anys)	Base de dades	(110)	Eli Lilly
Kroenke	Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina	EE.UU	Qualitat de vida	Random	(55)	Eli Lilly
Panzarino & Xuan	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	EE.UU	Costos	Base de dades	(72)	Glaxo-SmithKline
Parker	ISRS, TEC, ATC, IMAO, RIMA	Austràlia	Depressió	No-random	(111)	NHMRC
2002						
Polsky i cols	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	EE.UU	Cotos	Base de dades	(112)	SmithKline Beecham
2003						
Casciano	Venlafaxina, ISRS, ATC	Internacional	Dies lliures de depressió	Models	(113)	Wyeth-Ayerst
François	Escitalopram, citalopram, fluoxetina, venlafaxina	Noruega	Tractament amb èxit	Models	(114)	Lundbeck
2004						
Lenox-Smith	Venlafaxina, ISRS, amitriptilina	R.U.	Dies lliures de depressió	Models	(115)	Wyeth
Hemels i cols.	Escitalopram, citalopram	Àustria	Depressió	Models	(116)	Lundbeck
Romeo i cols	Mirtazapina, paroxetina	R.U.	Depressió, costos (6 mesos)	Random, doble-cec	(45)	Organon
Trivedi	Venlafaxina retard, ISRS	EE.UU	Depressió	Models	(117)	
Sullivan i cols.	Escitalopram, citalopram, fluoxetina, paroxetina, paroxetina retard, sertralina, venlafaxina i venlafaxina retard	EE.UU	Costos directes	Models	(73)	
2005						
Peveler	ATC, fluoxetina, lofepramina	R.U.	Setmanes lliures de depressió	Random	(57)	NHS R&D HTA Programme
2006						
Serrano i cols	Fluoxetina, imipramina	Espanya	Depressió	Random	(118)	AATRM
Serrano i cols	Fluoxetina, paroxetina, sertralina i citalopram	Espanya	Qualitat de vida	No-random	(119)	AATRM

AATRM: Agència d' Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; NHS R&D HTA Programme: National Health Service Research and Development Programme.
EE.UU: Estats Units d' Amèrica; R.U.: Regne Unit.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Badia X. La investigación de resultados en salud y el impacto de los costes de la salud mental. In: López-Ibor Aliño JJ, Gómez Pérez JC, Gutiérrez Fuentes JA, editors. Retos para la Psiquiatría y la Salud Mental en España. Barcelona: Ars Medica, 2003: 25-37.
- (2) Bijl RV, Ravell A, Van Zesse G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33:587-595.
- (3) Haro JM, Palacin C, Vilagut GM, Romera B, Codony M, Autonell J. La Epidemiología de los trastornos mentales en España: metodos y participación del estudio ESEMeD-España. *Actas Esp Psiquiatr* 2003; 31:182-191.
- (4) Murray CJL, López AD. The Global Burden of Disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. C.J.L.Murray, editor. 1-43. 2001.
- (5) Sacristan JA, Gilaberte Asin I, Hylan TR, Crown WH, Bueno G, Garzón MA et al. Costes del tratamiento con nuevos antidepresivos en la práctica clínica. *Aten Primaria* 1999; 23:15-25.
- (6) Baca Baldomero E, Saiz Ruiz J, Agüera Ortiz LF, Caballero Martínez L, Fernández-Liria A, Ramos Brieva JA et al. Prevalencia de los trastornos psiquiátricos en atención primaria usando el cuestionario PRIME-MD. *Aten Primaria* 1999; 23 (5):275-279.
- (7) Berardi D, Leggieri G, Ceroni GB, Rucci P, Pezzoli A, Paltrinieri E et al. Depression in primary care. A nationwide epidemiological survey. *Fam Pract* 2002; 19 (4):397-400.
- (8) Anseau M, Dierick M, Buntinx F, Cnockaert P, De Smedt J, Van Den Haute M et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004; 78 (1):49-55.
- (9) Ayuso JL. Concepto y clasificación. Aspectos epidemiológicos y significado socioeconómico de la depresión. *Salud Rural* 1999; 3, 1ª quincena:1-6.
- (10) Donoghue J, Tylee A. The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in Primary Care in the UK. *Br J Psychiatry* 1996; 168:164-168.

- (11) Alonso MP, Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:161-166.
- (12) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2004. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2005; 29 (2):49-54.
- (13) Sturm R, Wells KB. How can care for depression become more cost-effective? *JAMA* 1995; 273:51-58.
- (14) Souetre E. Economic evaluation in mental disorders. Community versus Institutional care. *Pharmacoeconomics* 1994; 3:330-336.
- (15) Stoudemire A, Frank R, Hedemark N, Kamlet M, Blazer D. The economic burden of depression. *Gen Hosp Psychiatry* 1986; 8(6):387-394.
- (16) Kind P, Sorensen J. The cost of depression. *Int Clin Psychopharm* 1993; 7:191-195.
- (17) Jönsson B, Bebbington P. What price depression? The cost of depression and the cost-effectiveness of pharmacological treatment. *Br J Psychiatry* 1994; 164:665-673.
- (18) Simon GE, Wagner E, Vonkorff M. Cost-effectiveness comparisons using "real world" randomized trials: the case of new antidepressant drugs. *J Clin Epidemiol* 1995; 48 (3):363-373.
- (19) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1999. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1999; 24 (3):73-76.
- (20) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2000. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2001; 25 (3):78-82.
- (21) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2001. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2002;78-83.
- (22) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2002. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004; 28:50-53.
- (23) Sistema Nacional de Salud. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004; 28 (5):121-124.
- (24) Valverde JF, Gilaberte Asin I, Soto Loza A, Sacristan JA. Evaluación de los costes de la depresión. Madrid: SANED, 1995: 158-176.

- (25) Claxton AJ, Chawla AJ, Kennedy S. Absenteeism among employees treated for depression. *J Occup Environ Med* 1999; 41(7):605-611.
- (26) Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. third ed. New York: Oxford University Press, 2005.
- (27) Hotopf M, Lewis G, Normand C. Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics. *Br J Psychiatry* 1995; 168:404-408.
- (28) Stewart A. Cost-effectiveness of SSRIs: a European perspective. *J Ment Health Policy Econ* 1998; 1(1):41-49.
- (29) Hatziandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S et al. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(3):249-268.
- (30) Le Pen C, Ley E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *J Affect Disord* 1994; 31:1-18.
- (31) Kind P, Sorensen J. Modelling the cost-effectiveness of the prophylactic use of SSRIs in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharm* 1995; 10(suppl 1):41-48.
- (32) Montgomery SA, Brow RE, Clark M. Economic analysis of treating depression with nefazodone vs. imipramine. *Br J Psychiatry* 1996; 168:768-771.
- (33) Nuijten MJ, Hardens M, Souetre E. A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics* 1995; 8(2):159-168.
- (34) Eccles MP, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess* 2001; 5 (16):1-83.
- (35) Simon GE, Vonkorff M, Heilingenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W et al. Initial antidepressant choice in Primary Care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* 1996; 275:1897-1902.
- (36) Woods SW, Rizzo JA. Cost-effectiveness of antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 1997; 170:257-263.
- (37) Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2005; 84(1):1-13.
- (38) Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press., 1989.
- (39) Salvador Carulla L. *Cóstes de los fármacos antidepresivos y política sanitaria*. In: J.L.Ayuso, editor. *Depresión Visión actual*. Valencia: 1997: 223-233.

- (40) Prieto L, Sacristan JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, Del Llano J. [Analysis of costs and results of the economic assessment of health interventions¹. *Medicina Clinica* 2004; 122(11):423-429.
- (41) Sacristan JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gac Sanit* 2002; 16(4):334-343.
- (42) Crown WH. Economic outcomes associated with tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitor treatments for depression. *Acta Psychiat Scand* 2000; 101 (suppl 403):62-66.
- (43) Boyer P, Danion JM, Bisserbe JC, Hotton JM, Troy S. Clinical and economic comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of depression - A 6-month double-blind study in a primary-care setting in France. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(1):157-169.
- (44) Hosak L, Tuma I, Hanus H, Straka L. Costs and outcomes of use of amitriptyline, citalopram and fluoxetine in major depression: exploratory study. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2000; 43(4):133-137.
- (45) Romeo R, Patel A, Knapp M, Thomas C. The cost-effectiveness of mirtazapine versus paroxetine in treating people with depression in primary care. *Int Clin Psychopharm* 2004; 19(3):125-134.
- (46) Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159 (3):469-473.
- (47) Concato J, Shah N, Horwit RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Eng J Med* 2000; 342:1887-1892.
- (48) Demyttenaere K, Enzlin P, Dewe W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (22):30-33.
- (49) Iqbal SU, Prashker M. Pharmacoeconomic evaluation of antidepressants: a critical appraisal of methods. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(6):595-606.
- (50) Stewart A. Choosing an antidepressant: effectiveness based pharmacoeconomics. *J Affect Disord* 1998; 48:125-133.
- (51) Anderson IM, Tomenson B. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995; 310:1433-1438.
- (52) Garattini S, Barbui C, Saraceno B. Antidepressant agents: from tricyclics to serotonin uptake inhibitors. *Psychol Med* 1998; 28:1169-1178.
- (53) Mulrow CD, Williams JW, Ciquette E, Aguilar C, Hitchcock Noël P, Lee S et al. Efficacy of newer medications for treating depression in Primary Care patients. *Am J Med* 2000; 108:54-64.

- (54) Crown WH. Antidepressant selection and economic outcome: a review of methods and studies from clinical practice. *Br J Psychiatry* 2001; 179 (suppl 42):s18-s22.
- (55) Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilsean A, Eckert GJ, Dolor R et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286 (23):2947-2955.
- (56) Tarricone R, Fattore G, Gerzeli S, Serra G, Taddei C, Percudani M. The costs of pharmacological treatment for major depression. The Italian Prospective Multicentre Observational Incidence-Based study. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:167-174.
- (57) Peveler RC, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M et al. A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess* 2005; 9(16):1-148.
- (58) Simon GE, Heiligenstein JH, Revicki DA, Vonkorff M, Katon W, Ludman E et al. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real world" randomized trial. *Arch Fam Med* 1999; 8(4):319-325.
- (59) Stewart A. Antidepressant pharmacotherapy: cost comparison of SSRI and TCAs. *Br J Med Econom* 1994; 7:67-79.
- (60) McFarland BH. Cost-effectiveness considerations for managed care systems: treating depression in primary care. *Am J Med* 1994; 97(6A):47S-57S.
- (61) Hatziaandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S et al. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(3):249-268.
- (62) Bentkover JD, Feighner JP. Cost analysis of paroxetine versus imipramine in major depression. *Pharmacoeconomics* 1995; 8(3):223-232.
- (63) Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Legg RF, Nemecek NL, Galin RS et al. Antidepressant pharmacotherapy: economic outcomes in a health maintenance organization. *Clin Ther* 1994; 16(4):715-730.
- (64) Skaer TL, Sclar DA, Robison LM. Economic valuation of amitriptyline, desipramine, nortriptyline, and sertraline in the management of patients with depression. *Curr Ther Research* 1995; 56:556-567.
- (65) Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Galin RS, Legg RF, Nemecek NL et al. Antidepressant pharmacotherapy: economic evaluation of fluoxetine, paroxetine and sertraline in a health maintenance organization. *J Int Med Res* 1995; 23(6):395-412.
- (66) Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry* 2003; 183:498-506.

- (67) Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J Affect Disord* 1996; 38:97-111.
- (68) Hylan TR, Crown WH, Meneades L, Heilingenstein JH, Melfi CA, Croghan TW et al. Tricyclic antidepressant and selective serotonin reuptake inhibitors antidepressant selection and health care costs in the naturalistic setting: a multivariate analysis. *J Affect Disord* 1998; 47:71-79.
- (69) Simon GE, Fishman P. Cost implications of initial antidepressant selection in primary care. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(1 Pt 1):61-70.
- (70) Bisserbe JC, Boyer P, Souetre E. A six-month sertraline vs. fluoxetine comparative study in depressed outpatients: outcome and costs. *Eur Neuropsychopharmacology* 1996; 6(suppl 3):142.
- (71) Arias F, Padín J, Gilaberte Asin I, Varillas P, Sánchez R, Gómez S et al. Estudio naturalista comparativo de la eficacia y tolerancia de los nuevos antidepresivos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1998; 26:6:351-357.
- (72) Panzarino PJ, Xuan J. Economic evaluation of major selective serotonin-reuptake inhibitors in a managed care population. *Manag Care Interface* 2001; 14(4):59-65.
- (73) Sullivan PW, Valuck R, Saseen J, Macfall HM. A comparison of the direct costs and cost effectiveness of serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions. *CNS Drugs* 2004; 18(13):911-932.
- (74) Borghi J, Guest JF. Economic impact of using mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in the UK. *Eur Psychiatry* 2000; 15(6):378-387.
- (75) Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS. Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:645-651.
- (76) Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiat* 1993; 54 (11):405-418.
- (77) López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Duque-González B. Costes socioeconómicos de las enfermedades mentales en las Islas Canarias en 2002. *Aten Primaria* 2004; 34 (1):82-37.
- (78) Hatziandreu EJ, Brown RE, Revicki DA, Turner R, Martindale J, Levine S et al. Cost utility of maintenance treatment of recurrent depression with sertraline versus episodic treatment with dothiepin. *Pharmacoeconomics* 1994; 5(3):249-268.
- (79) Sclar DA, Robison LM, Skaer TL, Legg RF, Nemeč NL, Galin RS et al. Antidepressant pharmacotherapy: economic outcomes in a health maintenance organization. *Clin Ther* 1994; 16(4):715-730.

- (80) Einarson TR, Arikian S, Sweeney S, Doyle JJ. A model to evaluate the cost-effectiveness of oral therapies in the management of patients with major depressive disorders. *Clin Ther* 1995; 17(1):136-153.
- (81) Revicki DA, Brow RE, Palmer W, Bakish D, Rosser W, Anton SF et al. Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 (6):524-540.
- (82) Stewart A. Revisiting the relative cost-effectiveness of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: what price inflation and subtherapeutic dosages? *Br J Med Econom* 1996; 10:203-216.
- (83) Skaer TL, Sclar DA, Robison LM. Antidepressant pharmacotherapy: effect on women's resource utilisation within a health maintenance organisation. *J Appl Ther* 1996; 1:45-52.
- (84) Smith W, Sherrill A. A pharmacoeconomic study of the management of major depression: patients in a TennCare HMO. *Med Interface* 1996; 9(7):88-92.
- (85) Revicki DA, Brow RE, Keller MB, Gonzales J, Culpepper L, Hales RE. Cost-effectiveness of newer antidepressants compared with tricyclic antidepressants in managed care settings. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (2):47-58.
- (86) Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for major depression. Part II. The cost-effectiveness of SSRIs in treatment of depression. 1997.

Ref Type: Internet Communication

- (87) Einarson TR, Addis A, Iskedjian M. Pharmacoeconomic analysis of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(2 Pt 2):286-296.
- (88) Croghan TW, Lair TJ, Engelhart L. Effect of antidepressant therapy on health care utilization and costs in primary care. *Psychiatr Serv* 1997; 48:1420-1426.
- (89) Nuijten MJ, Hadjadjeba L, Evans C, van den BJ. Cost-effectiveness of fluvoxamine in the treatment of recurrent depression in France. *Pharmacoeconomics* 1998; 14:159-168.
- (90) Croghan TW, Obenchain RL, Crown WE. What that treatment of depression really costs? *Health Affairs* 1998; 17:198-208.
- (91) Croghan TW, Melfi CA, Crown WE, Chawla A. Cost-effectiveness of antidepressant medications. *J Ment Health Policy Econ* 1998; 1:109-117.
- (92) Crown WH, Hylan TR, Meneades L. Antidepressant selection and use and healthcare expenditures. An empirical approach. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(4):435-448.
- (93) Ozminkowski RJ, Hylan TR, Melfi CA, Meneades L, Crown WH, Croghan TW et al. Economic consequences of selective serotonin reuptake inhibitor use with

drugs also metabolised by cytochrome P-450 system. *Clin Ther* 1998; 20(4):780-796.

- (94) Sclar DA, Skaer TL, Robison LM, Galin RS, Legg RF, Nemec NL. Economic outcomes with antidepressants pharmacotherapy: a retrospective intent-to-treat analysis. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 2):13-17.
- (95) Viale GL. An economic analysis of physicians' prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Hospital Pharmacy* 1998; 33:847-850.
- (96) Revicki DA, Simon GE, Chan K, Katon W, Heiligenstein J. Depression, health-related quality of life, and medical cost outcomes of receiving recommended levels of antidepressant treatment. *J Fam Pract* 1998; 47(6):446-452.
- (97) Brown MC, Nimmerrichter AA, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine compared to amitriptyline and fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in Austria. *Eur Psychiatry* 1999; 14(4):230-244.
- (98) Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Doyle JJ, Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder (Italy). *Epidemiol Psychiatr Soc* 1999; 8(3):220-231.
- (99) Griffiths RI, Sullivan EM, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J et al. Medical resource use and cost of venlafaxine or tricyclic antidepressant therapy following selective serotonin reuptake inhibitor therapy for depression. *Pharmacoeconomics* 1999; 15:495-505.
- (100) McCombs JS, Nichol MB, Stimmel GL. The role of SSRI antidepressants for treating depressed patients in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health* 1999; 2:269-280.
- (101) Sclar DA, Skaer TL, Robison LM, Galin RS. Economic appraisal of citalopram in the management of single-episode depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 19(suppl 1):47S-54S.
- (102) Treglia M, Neslusan C, Dunn RL. Fluoxetine and dothiepin therapy in primary care and health resource utilisation: evidence from the United Kingdom. *Int J Psychiatry Clin Practice* 1999; 3:23-30.
- (103) Brown MC, Van Loon JMT, Guest JF. Cost-effectiveness of mirtazapine relative to fluoxetine in the treatment of moderate and severe depression in France. *Eur Psychiatry* 2000; 14:15-25.
- (104) Freeman H, Arikian S, Lenox-Smith A. Pharmacoeconomic analysis of antidepressants for major depressive disorder in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics* 2000; 18:143-148.
- (105) Berndt ER, Russell JM, Miceli RJ. Comparing SSRI treatment costs for depression using retrospective claims data: the role of non-random selection and skewed data. *Value Health* 2000; 3:208-221.

- (106) Croghan TW, Kniesner TJ, Melfi CA, Robinson RL. Effect of antidepressant choice on the incidence and economic intensity of hospitalisation among depressed individuals. *Adm Policy Ment Health* 2000; 27:183-195.
- (107) Sullivan EM, Griffiths RI, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J et al. One-year costs of second-line therapies for depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(4):290-298.
- (108) Doyle JJ, Casciano J, Arikian S, Tarride J, Gonzalez MA, Casciano R. A multinational pharmaco-economic evaluation of acute major depressive disorder (MDD): a comparison of cost-effectiveness between venlafaxine, SSRI and TCAs. *Value in Health* 2001; 4 (1):16-31.
- (109) Casciano J, Doyle JJ, Arikian S, Casciano R. The health economic impact of antidepressant usage from a payer's perspective: a multinational study. *Int J Clin Pract* 2001; 55(5):292-299.
- (110) Crown WH, Treglia M, Meneades L, White A. Long-term costs of treatment for depression: impact of drug selection and guidelines adherence. *Value Health* 2001; 4(4):295-307.
- (111) Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchel P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (2):117-125.
- (112) Polsky D, Onesirosan P, Bauer MS, Glick HA. Duration of therapy and health care costs of fluoxetine, paroxetine, and sertraline in 6 health plans. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(2):156-164.
- (113) Casciano R. A pharmaco-economic evaluation of major depressive disorder. *Manag Care Interface* 2003; Suppl B:16-21.
- (114) François C, Toumi M, Aakhusz AM, Hansen K. A pharmaco-economic evaluation of escitalopram, a new selective serotonin reuptake inhibitor: comparison of cost-effectiveness between escitalopram, citalopram, fluoxetine, and venlafaxine for the treatment of depression in Norway. *Eur J Health Econ* 2003; 4:12-19.
- (115) Lenox-Smith A, Conway P, Knight C. Cost effectiveness of representatives of three classes of antidepressants used in major depression in the UK. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(5):311-319.
- (116) Hemels ME, Kasper S, Walter E, Einarson TR. Cost-effectiveness of escitalopram versus citalopram in the treatment of severe depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38:954-960.
- (117) Trivedi MH, Wan GJ, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler EC et al. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(5):497-506.
- (118) Serrano-Blanco A, Gabarron E, Garcia-Bayo I, Soler-Vila M, Carames-Duran E., Peñarrubia-Maria MT et al. Effectiveness and cost-effectiveness of

antidepressant treatment in primary health care: a six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine. *J Affect Disord* 2006; 91(2-3):153-163.

- (119) Serrano-Blanco A, Pinto-Meza A, Suarez D, Peñarrubia-Maria MT, Haro JM. Cost-utility of mental health interventions for depression in primary care in Catalonia. *Acta Psychiat Scand* 2006; suppl (in press).