

Respuesta a la carta de Ahumada et al acerca del artículo: “Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato”

Sr. Editor: En respuesta a la carta de Ahumada et al¹, pertenecientes a Desarrollo de Negocios de Schering-Plough, S.A., en relación con el artículo “Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato (LEF+MTX) o infliximab-metotrexato (INF+MTX)” publicado en su revista², debemos hacer las siguientes precisiones.

En primer lugar, se dice en la carta que el ensayo clínico realizado con LEF+MTX se basa únicamente en los datos preliminares de un *abstract* presentado en un congreso³. Esto no es cierto, como se puede comprobar tras una lectura detenida del artículo. Los datos de eficacia y seguridad fueron extraídos del informe completo final de dicho ensayo clínico, como aparece convenientemente referenciado en el manuscrito⁴ y publicados poco después⁵. Por otra parte, a pesar de la opinión de los autores de la carta, lo cierto es que en el apartado de “Métodos” y en las tablas del artículo se da una muy detallada descripción de los ensayos clínicos comparados².

En segundo lugar, Ahumada et al¹ entran en clara contradicción en sus opiniones acerca del criterio de respuesta ACR que debe utilizarse en el modelo y la realización de un análisis de minimización de costes (AMC). El AMC está indicado cuando no hay diferencias de eficacia estadísticamente significativas entre las alternativas comparadas⁶, siendo éste el caso en nuestro estudio habiendo considerado la respuesta ACR20. Se decidió valorar, en el caso básico del estudio, la eficacia mediante el criterio de respuesta ACR20 y no mediante ACR50 o ACR70 por 2 motivos: porque el criterio ACR20 se considera el estándar en los ensayos clínicos de eficacia⁷, y debido a la dificultad de encontrar diferencias estadísticamente significativas con los criterios ACR50 y ACR70 por necesitarse mayores poderes estadísticos⁸. Sin embargo, Ahumada et al¹ dicen en su carta que habría que utilizar los criterios ACR50 o ACR70 y hacer un análisis de coste-efectividad (ACE) (que sólo es posible cuando hay diferencias estadística-

mente significativas entre los tratamientos). Es evidente que considerando tales criterios, las diferencias siguen siendo no significativas: $2p = 0,57$ con ACR20 y $2p = 0,82$ con ACR50 (estos resultados están en la tabla 1 del artículo)². En definitiva, nunca podría hacerse un ACE considerando ACR50 o ACR70, siendo obligado efectuar un AMC, que es lo que se hizo en nuestro modelo. La afirmación de que les parece “excesivamente aventurado presuponer una eficacia similar de las 2 opciones” queda adecuadamente respondida con lo dicho anteriormente.

Respecto a las posibles diferencias entre los estudios, apuntadas por Ahumada et al¹, deben desmentirse, teniendo en cuenta que no hubo diferencias relevantes entre los pacientes de ambos ensayos clínicos en factores pronósticos como el valor medio de HAQ inicial, los años de duración de la artritis reumatoide, la dosis media previa de metotrexato (MTX) o el porcentaje de pacientes con factor reumatoide positivo (tabla 1 del artículo)².

En tercer lugar, Ahumada et al¹ afirman que no se dispone de datos de calidad de vida con leflunomida (LEF) + MTX. Nuevamente hay que aclarar que tal afirmación no es cierta. En el ensayo clínico de Kremer et al^{3,5} se midió el HAQ Disability Index, y se hallaron diferencias estadísticamente significativas de LEF + MTX frente a placebo + MTX ($p = 0,0001$).

En cuarto lugar, Ahumada et al¹ afirman que “la valoración de la eficacia de una alternativa terapéutica a corto plazo (6 meses) y su proyección y valoración de costes a... medio plazo... puede conducir a graves errores de estimación”. Esto, de ser cierto, supondría un sesgo a favor de la alternativa infliximab (INF) + MTX. De hecho, los costes originados en el segundo semestre de tratamiento se estimaron asumiendo que en los pacientes con fracaso terapéutico en el primer semestre (debido a la ausencia de respuesta ACR o a la aparición de acontecimientos adversos graves que obligaran a interrumpir el tratamiento) se cambiaría el tratamiento, mientras que los pacientes con respuesta ACR seguirían con el mismo tratamiento durante el segundo período. Este supuesto fue desfavorable para el tratamiento LEF + MTX, dado el alto coste de adquisición de INF y el menor coste del tratamiento de rescate². En consecuencia, si el modelo se hubiera limitado a un período de 6 meses, los resultados hubieran sido mucho más favorables a LEF + MTX.

En respuesta a las opiniones de Ahumada et al¹ acerca del análisis de costes, debe aclararse que la inclusión de los costes indirectos se recomienda explícitamente como una alternativa válida en las directrices españolas⁹, y que el método del capital humano para estimar dichos costes es perfectamente válido, ya que no hay un consenso acerca de cuál es el método más adecuado; de hecho, el método de fricción no está exento de críticas como, por ejemplo, que no tiene en cuenta las diferen-

tes necesidades de reemplazar diferentes puestos de trabajo¹⁰. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que todos los criterios seguidos para hacer la estimación de los costes se aplicaron de idéntica manera a los 2 grupos de tratamiento (LEF + MTX e INF + MTX) y que se hizo un análisis de sensibilidad excluyendo los costes indirectos (desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud), lo cual no dio lugar a cambios significativos en los resultados del caso básico². Respecto a algunas preguntas que se hacen los autores de la carta, acerca de varios costes considerados en el modelo, de nuevo se advierte que una lectura detenida del artículo podría resolver sus dudas².

En cuanto a las afirmaciones de Ahumada et al¹ acerca de los acontecimientos adversos (AA) considerados en el estudio, debe aclararse que solamente se incluyeron los observados en $\geq 5\%$ de los pacientes (se remite a los autores de la carta a la tabla 1 del artículo). Este criterio se siguió, evidentemente, para ambos tratamientos. Por otra parte, los porcentajes de AA incluidos en el árbol de decisión son los publicados o disponibles para ambas alternativas después de 12 meses de tratamiento. A este respecto, creemos interesante indicar que el coste medio estimado por AA graves o moderados en un paciente tratado durante un período de 12 meses sería de 46 y 89 euros con LEF + MTX e INF + MTX, respectivamente.

Por todo lo dicho anteriormente, y de acuerdo con los argumentos expuestos, queda clara la idoneidad de los ensayos clínicos utilizados en el modelo, que la eficacia fue valorada mediante el criterio objetivo más apropiado, que el tipo de evaluación económica fue el único posible y, por tanto, el correcto y, finalmente, que los costes se estimaron adecuadamente, siempre haciendo asunciones conservadoras. En consecuencia y a nuestro juicio, es indudable que, como se concluye en el trabajo, el coste de 12 meses de tratamiento por paciente es mayor con la combinación de INF-MTX que con la combinación de LEF-MTX, debido al mayor coste de adquisición de INF².

De acuerdo con las respuestas ACR20 obtenidas con LEF + MTX e INF + MTX, en un hipotético ensayo clínico que comparase directamente ambos tratamientos se necesitarían miles de pacientes para poder demostrar pequeñas diferencias de eficacia². No obstante, como se dice en nuestro artículo, los resultados del modelo deberían confirmarse —a ser posible— en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado, en el que se compara-

sen directamente la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con ambas alternativas terapéuticas². Mientras no se disponga de un ensayo clínico de esas características, creemos que los resultados del análisis farmacoeconómico pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas. Es el clínico quien tiene que valorar, individualmente en cada caso, qué tratamiento utilizar cuando no parece haber diferencias de eficacia y, sin embargo, hay importantes diferencias en los costes de las alternativas.

Carlos Rubio-Terrés^a, Fredeswinda I. Romero^b, Anita Burrell^c
y Alfonso Domínguez-Gil Hurlé^d

^aHERO Consulting. Madrid. España.

^bDepartamento Científico. Sanofi-aventis. Madrid. España.

^cHERO. Sanofi-aventis. Bridgewater. Estrados Unidos.

^dServicio de Farmacia. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Bibliografía

- Ahumada MC, Fosbrook L, Sender M, Casado MA. Análisis crítico del artículo: "Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato" (carta). *Rev Esp Reumatol*. 2003; 30:180-4.
- Rubio-Terrés C, Romero FI, Burrell A, Domínguez-Gil A. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artritis reumatoide resistente a metotrexato con las combinaciones de leflunomida-metotrexato o infliximab-metotrexato. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:4-11.
- Kremer JM, Genovese M, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Luggen ME, et al. Combination therapy of leflunomide (LEF) and methotrexate (MTX) is effective and well tolerated in rheumatoid arthritis (RA) patients inadequately responding to methotrexate (MTX) alone. *Ann Rheum Dis*. 2001;60 Suppl 1:134.
- Aventis Pharmaceuticals Inc. Evaluation of leflunomide versus placebo for the treatment of active rheumatoid arthritis in subjects receiving a stable dose of methotrexate. Clinical study report N.º K2000CLN0039. HWA 486/4001 (3 de mayo de 2001).
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137: 726-33.
- Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil A. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *J Med Econ*. 2001;4:19-34.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definitions of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727-35.
- Felson DT, Anderson JJ, Lange MLM, Wells G, LaValley MP. Should improvement in rheumatoid arthritis clinical trials be defined as fifty percent or seventy percent improvement in core set measures, rather than twenty percent? *Arthritis Rheum*. 1998;41:1564-70.
- Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *Pharmacoeconomics*. 1995;8:245-52.
- Johannesson M, Karlsson G. The friction cost method —a comment. *J Health Econ*. 1997;16:249-55.