



## Cartas al Editor

### Estudio coste-efectividad de leflunomida frente a metotrexato Cost-effectiveness study of leflunomide vs. methotrexate

Sr. Editor:

En referencia al artículo «Comparación de leflunomida y metotrexato subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide: una aproximación basada en el número de pacientes que es necesario tratar»<sup>1</sup>, creemos que es necesario realizar algunas puntualizaciones después de su atenta lectura.

La evaluación económica de la artritis reumatoide (AR) de dicho artículo se basa en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 12 meses de duración, comparativo entre leflunomida, metotrexato oral y placebo<sup>2</sup>. El análisis económico resultante sería razonable siempre y cuando se comparasen las mismas opciones del ECA, pero los autores han extrapolado la eficacia de metotrexato oral a metotrexato subcutáneo, cuando es conocida —los propios autores lo citan en el apartado de discusión—, la mayor eficacia de metotrexato subcutáneo, demostrada en un ECA multicéntrico de 24 semanas de duración<sup>3</sup> (tabla 1). Esta circunstancia, creemos, invalida el supuesto principal del estudio de García et al<sup>1</sup>. Además, la práctica clínica habitual en nuestro país ha evolucionado de tal forma que las dosis de metotrexato utilizadas en el artículo de García et al<sup>1</sup> son bajas en comparación con las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (7,5 a 10 mg/semana para las 4 primeras semanas, aumentando hasta 20 mg/semana a partir de la octava)<sup>4</sup>. Así, la baja dosis administrada de metotrexato podría estar subestimando su eficacia en este estudio.

Por otro lado, y aunque la metodología utilizada en el estudio es inicialmente correcta (aunque no el supuesto principal de que el metotrexato oral es igual al subcutáneo), creemos que no lo es la interpretación de los resultados. Así, la falta de diferencia estadísticamente significativa en términos de eficacia, reconocida por los propios autores, se refleja también en el análisis de costes anuales por número necesario para tratar (NNT), con intervalos de confianza de ambas opciones que se solapan notablemente, dificultando la interpretación de los resultados y haciendo discutibles afirmaciones como «el uso de leflunomida podría

asociarse a un ahorro respecto al metotrexato sc de más de 3.500 euros por paciente respondedor».

En este sentido, cabe mencionar que un estudio previo<sup>5</sup> evaluó las consecuencias económicas del tratamiento de leflunomida en comparación con metotrexato oral basado en el mismo ECA de Strand et al<sup>2</sup>, con resultados distintos a los de García et al<sup>1</sup>, mostrando que los costes asociados a leflunomida son significativamente más altos que con metotrexato oral cuando se incluye el coste de adquisición del fármaco y el coste de monitorización ( $p < 0,0001$ ), y sólo cuando se excluyen el coste es similar<sup>5</sup>.

Por otro lado, Crespo et al<sup>6</sup> llevaron a cabo una evaluación económica completa basándose en el estudio de Braun et al<sup>3</sup> concluyendo que metotrexato subcutáneo frente a metotrexato oral aporta al paciente entre 0,308 y 0,396 años de vida ajustados por calidad con unos costes razonables, haciendo de esta opción una intervención eficiente para el sistema sanitario español<sup>7</sup>.

Hay otros puntos menores susceptibles de discusión, como la no consideración de los costes de los acontecimientos adversos, algunos de los cuales fueron más frecuentes con leflunomida (diarrea, reacciones alérgicas, etc.) o el supuesto según el cual el uso de la jeringa precargada de metotrexato subcutáneo deriva en desechar metotrexato sobrante al tener que tratar pacientes con dosis prescritas de 7,5 mg con jeringas precargadas de 10 mg. Cabe destacar que desde el año 2007 se dispone en el mercado español de la dosis de 7,5 mg de metotrexato subcutáneo<sup>8</sup>, cuya consideración derivaría en una reducción del coste total de metotrexato de 150,21 €.

En resumen, creemos que el estudio de García contiene aspectos discutibles que podrían estar sobreestimando las ventajas —tanto clínicas como económicas— de leflunomida frente a metotrexato.

## Bibliografía

- García Ruiz JA, Montesinos Gálvez AC, Pérez Costillas L, Rebollo P. Comparación de leflunomida y metotrexato subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide: una aproximación basada en el número de pacientes que es necesario tratar. *Reumatol Clin.* 2009;5:66–70.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med.* 1999;159:2542–50.
- Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:73–81.
- Sociedad Española de Reumatología (SER). Actualización de la guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. 2007 [citado Jun 2009]. Disponible en: URL: [www.ser.es](http://www.ser.es).
- Maetzel A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Economic comparison of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: An evaluation based on a 1-year randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:61–70.

**Tabla 1**

Eficacia del ensayo clínico aleatorizado de Braun et al<sup>3</sup>

	Metotrexato oral n = 187	Metotrexato subcutáneo n = 188
ACR20	70%	78% <sup>a</sup>
ACR50	59%	62%
ACR70	33%	41% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p-valor < 0,05.

6. Crespo C, Brosa M, Galván J, Carbonell J, Maymó J, Marengo JL, et al. Análisis farmacoeconómico de Metoject® en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. XXXIV congreso Nacional de la SER. La Coruña, Mayo 2008. Reumatol Clin. 2008;4(Supl 2):18.
7. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. Gac San. 2002;16:334-43.
8. Base de datos del medicamento. Colegio Oficial de Farmacéuticos. 2009 [citado Jun 2009]. Disponible en: URL: <http://www.portalfarma.com>

Jordi Galván

Departamento Médico, Laboratorios GEBRO PHARMA S.A., Barcelona, España

Correo electrónico: [jordi.galvan@gebro.es](mailto:jordi.galvan@gebro.es) (J. Galván)

doi:10.1016/j.reuma.2009.06.002

## Respuesta del autor a la carta «Estudio coste-efectividad de leflunomida frente a metotrexato»

### Response of the author to the letter «Cost-effectiveness study of leflunomide vs. methotrexate»

Sr. Editor:

En referencia a la carta enviada al editor sobre nuestro artículo «Comparación de leflunomida y metotrexato subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide: una aproximación basada en el número de pacientes que es necesario tratar»<sup>1</sup>, los autores queremos aclarar los aspectos por los cuales ha sido criticado nuestro estudio.

En primer lugar, no se trata de una evaluación económica de medicamentos al uso, tal y como se recogen en múltiples publicaciones, sino que es el tipo de evaluación económica que se está utilizando actualmente en muchos hospitales españoles cuando se quiere introducir un nuevo medicamento en el arsenal terapéutico hospitalario y se basa en la Guía de Incorporación de Nuevos Fármacos<sup>2</sup> propuesta por el Hospital Virgen del Rocío (Sevilla) y la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).

En los ensayos clínicos analizados no hubo diferencias estadísticas significativas entre leflunomida (LEF) y metotrexato (MTX), sí entre ambos y placebo. En ninguna de las tablas presentadas en nuestro artículo se presentan ratios de coste-efectividad, sino el coste que supone que un paciente alcance los objetivos terapéuticos propuestos (American College of Rheumatology 20 [ACR20]), es decir, ¿cuánto cuesta tratar un paciente para que se «cure»? A pesar de que existen detractores respecto al uso del número necesario por tratar (NNT) en las evaluaciones farmacoeconómicas<sup>3</sup>, no encontramos evidencias suficientes para que no puedan ser utilizados, siempre y cuando se especifiquen claramente los sesgos y se conozcan perfectamente las limitaciones de esta herramienta de uso<sup>4</sup>, hecho que se ha realizado en el apartado de discusión de nuestro trabajo.

Es cierto que el artículo de Braun et al<sup>5</sup> no se tuvo en cuenta en los resultados de nuestro estudio, aunque sí se citó en la discusión de nuestro trabajo por la aportación novedosa que supone. Si calculásemos los datos del NNT a partir de los datos del artículo de Braun J, 2008, sólo se podría obtener este parámetro para la comparación entre la forma oral y la subcutánea (ver al final), no respecto a placebo, que es como debe emplearse el NNT cuando se comparan 2 fármacos y cuando no existe previamente comparación real entre esos mismos fármacos (LEF vs. MTX solos). Si hubiésemos realizado este cálculo, el NNT sólo nos informaría de cuántos pacientes más hay que tratar con una forma farmacéutica respecto de la otra, y éste no era el objetivo del trabajo, tal y como se relata en las páginas 2 y 6 de nuestro original. En cualquier caso, el artículo de Braun refleja una evaluación económica realizada en otro país y, por tanto, con datos de uso de recursos y costes unitarios diferentes a los de España, lo que impide extrapolar resultados de un país a otro y lo que justifica

precisamente que las evaluaciones económicas se adapten localmente en los diferentes países.

Para calcular correctamente la eficacia de un fármaco a través del NNT, este fármaco debe ser comparado con placebo, ya que la fórmula del NNT se deriva de la diferencia de efectos entre dos grupos en estudio, su lectura es incompleta si no se menciona el riesgo de base del grupo control, es decir, placebo<sup>4</sup>.

Además, en el trabajo de Braun J, del 2008<sup>5</sup>, los datos que se presentan como totales se corresponden a los brazos, incluyendo la terapia de rescate (cuando no se alcanza el ACR20), es decir, aumentando las dosis en un brazo y añadiendo metotrexato subcutáneo (MTX SC) en el brazo de MTX oral, por tanto, no podemos inferir la eficacia «real» de MTX SC frente a la forma oral, sólo la eficacia de un régimen frente al otro. Los brazos de estudios fueron MTX 15 mg oral+MTX 15 mg SC de rescate (en 30 pacientes) frente a MTX SC 15 mg+MTX SC 20 mg de rescate (en 22 pacientes). Este aumento de dosis en el segundo brazo respecto al primero puede ser el causante de la mayor eficacia obtenida de la forma SC frente a la oral.

No entendemos bien la mezcla de conceptos a la que se refiere el autor de la carta al editor cuando expresa que «la práctica clínica habitual en nuestro país ha evolucionado de tal forma que las dosis de metotrexato utilizadas en el artículo de García et al son bajas en comparación con las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (7,5-10 mg/semana para las 4 primeras semanas, aumentando hasta 20 mg/semana a partir de la octava)». Creemos que es aventurado realizar tal afirmación cuando lo único que existe es una recomendación (Sociedad Española de Reumatología) y no existen estudios publicados que avalen tal aseveración, pues una cosa son las recomendaciones y otra bien diferente «mi paciente». De otra parte, sería falaz por nuestra parte cambiar las dosis que fueron analizadas en el estudio que da origen a esta publicación. En cualquier caso, el uso de datos de la ficha técnica aparece mencionado como limitación a este estudio.

Por otro lado, se nos critica la interpretación de los resultados respecto a la diferencia de costes entre una opción y otra, queremos aclarar que el no existir diferencias significativas en eficacia sólo indica eso, que no son significativas ( $p < 0,05$ ), no que no sean relevantes para los costes, tal como se puede observar en la tabla 2 de nuestra publicación, pues desde una perspectiva puramente económica se pueden extraer varias conclusiones. Incluso reduciendo los costes de adquisición de MTX SC en 150,21 €/año por ajustes en el tamaño de las jeringas, tal como refiere el autor de la carta al editor, las diferencias entre ambos seguirían siendo importantes y cercanas a los 3.000 €/año por paciente que alcance el ACR20 (estas diferencias serían de media: 2.821 €-IC95% 1.465-14.757 €).

En la introducción de nuestro trabajo se citan 2 cartas al editor, en las que los autores afirman que es probable la mayor eficacia de la vía SC frente a la oral<sup>6,7</sup>, y en una de ellas<sup>6</sup> se reconoce que el coste de administración respecto a la forma oral se incrementa más de 7 veces. En la evaluación económica de Maetzel et al, que menciona<sup>8</sup> las diferencias existentes entre los costes de LEF y MTX