



Original

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

Antonio J. García Ruiz^{a,*}, Ana C. Montesinos Gálvez^a, Lucía Pérez Costillas^a y Pablo Rebollo^b

^a Unidad de FarmacoEconomía e Investigación de Resultados en Salud, Universidad de Málaga, Málaga, España

^b BAP Health Outcomes, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2008

Aceptado el 27 de noviembre de 2008

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Tratamiento

Costes

NNT

Farmacoeconomía

RESUMEN

Objetivo: Comparar dos fármacos para la artritis reumatoide (AR): leflunomida y metotrexato subcutáneo (sc) (jeringas precargadas), considerando tanto costes anuales de tratamiento como la efectividad medida a través del número de pacientes que es necesario tratar (NNT).

Métodos: Los datos de eficacia y dosis fueron extraídos del ensayo clínico US310, ensayo aleatorizado y a doble ciego, que tuvo por objetivo comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento a 12 meses con leflunomida (20 mg/día) frente a placebo y metotrexato (7,5–15 mg/semana) en 482 pacientes con AR activa. La información sobre los actos médicos para los seguimientos de control se obtuvo de la ficha técnica del producto. El estudio de costes se ha realizado con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Resultados: Considerando el criterio de ACR20, el NNT de leflunomida es 4 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,56–7,71) y el de metotrexato sc, 5 (IC del 95%, 3,03–14,3); para el criterio de ACR50, el NNT de leflunomida es 4 (IC del 95%, 2,72–6,54) y el de metotrexato sc, 7 (IC del 95%, 4,03–19,3). El coste anual del fármaco fue 1.112,52 euros para la leflunomida y 1.438,91 euros para metotrexato sc. Los costes anuales de monitorización fueron 680,76 euros para la leflunomida y 710,26 euros para el metotrexato sc.

Conclusiones: Combinando la información, el coste de un paciente respondedor según ACR20 sería de 7.173 euros con leflunomida y 10.746 euros con metotrexato sc; los resultados considerando ACR50 oscilarían entre los 7.173 euros para leflunomida y 15.044 euros para metotrexato sc.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

A comparison of leflunomide and subcutaneous methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: an approximation based on the number needed to treat

ABSTRACT

Objective: To compare, in the Spanish setting, two drugs for adults with rheumatoid arthritis (RA): leflunomide and subcutaneous methotrexate (SC). The high price of methotrexate SC compared with traditional presentations of methotrexate justifies conducting an economic evaluation comparing it with leflunomide.

Methods: The analysis considered the annual costs of the drugs and their effectiveness, measured with a Number Needed to Treat (NNT) approach, considering both the ACR20 and ACR50 criteria for effectiveness. Data about efficacy and dosage were derived from the clinical trial US310, a randomized, double-blinded controlled trial, which compared efficacy and safety of leflunomide (20 mg/daily) vs placebo vs methotrexate (7.5–15 mg/weekly) in 482 patients with active RA. Data about use of medical resources for drug monitoring (visits to rheumatologists and diagnostic procedures) were derived from the manufacturers' summary of product characteristics. Direct costs (drugs and monitoring) were obtained from two Spanish databases. The analysis has been performed under the Spanish National Health System perspective.

Results: Using the ACR20 criteria, the NNT with leflunomide and methotrexate are 4 (95% CI, 2.56–7.71) and 5 (95% CI, 3.03–14.3) respectively. Using the ACR50 criteria, NNT are 4 (95% CI, 2.72–6.54) and 7

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Treatment

Cost

NNT

Pharmacoeconomics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajgr@uma.es (A.J. García Ruiz).

(95% CI, 4.03–19.3). In the case of leflunomide, annual treatment costs per patient-year equals 1,793.30€; in the case of methotrexate total treatment costs amounts to 2,149.20€.

Conclusions: Combining these results the cost of a controlled patient according to ACR20 would amount 7,173€ for leflunomide and 10,746€ for methotrexate SC. Results considering ACR50 are 7,173€ and 15,044€ for leflunomide and methotrexate respectively.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad reumática crónica con una prevalencia en adultos de nuestro país de entre el 0,3 y el 1,6%, con una media del 0,5%^{1,2}, lo que supone la existencia actual de unos 200.000 enfermos³. Tanto leflunomida como metotrexato están indicados para el tratamiento de la AR activa en pacientes adultos como fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD). La efectividad de ambos tratamientos ha sido estudiada en uno de los estudios de registro de leflunomida (referencia US301), ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego que tuvo por objetivo comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento a 12 meses con leflunomida (20 mg/día) frente a placebo y metotrexato (7,5–15 mg/semana) en 482 pacientes con AR activa⁴.

En este estudio se utilizaron como medidas de resultado principales: *a*) la tasa de éxito definida por los criterios del American College of Rheumatology⁵, que requieren una mejoría $\geq 20\%$ (denominado ACR20) tanto en el número de articulaciones inflamadas o con dolor como en tres de las siguientes medidas: autoevaluación del paciente de su capacidad funcional (mediante el cuestionario Health Assessment Questionnaire modified [MHAQ]), evaluación general del paciente, evaluación general del médico, evaluación del paciente de su dolor, reactante de fase aguda evaluado mediante la velocidad de sedimentación globular (VSG) (ESR, Westergren Erythrocyte Sedimentation Rate) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR); *b*) la progresión de la enfermedad evaluada a partir de radiología convencional, y *c*) la mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Los resultados indicaron que la leflunomida es tan eficaz como el metotrexato (en administración concomitante con folato) en el tratamiento de pacientes adultos afectados de AR activa. La respuesta al tratamiento, según los criterios de la ACR20 y ACR50, de los pacientes que recibieron leflunomida y metotrexato fue significativamente mayor que la de los pacientes que recibieron placebo, y entre ambos tratamientos activos no hubo diferencias estadísticamente significativas⁴: el 52 y el 41% para leflunomida frente al 46 y el 35% para metotrexato frente al 26 y el 19% para placebo ($p < 0,001$). Estos resultados sobre la eficacia similar de ambos fármacos fueron confirmados posteriormente en otro ensayo clínico de registro (referencia MN302) que también comparó leflunomida (20 mg/día) con metotrexato (10–15 mg/semana)⁶ y fueron reconocidos por el Comité de Especialidades Farmacéuticas en su Informe Europeo Público de Evaluación de leflunomida⁷.

El valor de leflunomida ha sido puesto de manifiesto en un análisis económico que estimó a 3 años los resultados de coste-efectividad incremental y coste-utilidad de la introducción de leflunomida en el tratamiento secuencial con DMARD de pacientes con AR⁸. Este trabajo concluye que el uso de leflunomida puede ahorrar costes cuando se tiene en cuenta los costes totales, tanto directos como indirectos.

Recientemente, se ha comercializado en España el metotrexato para vía subcutánea (sc) en jeringas precargadas. Si bien esta forma farmacéutica pretende simplificar la dispensación y la administración del producto tanto a los pacientes como al personal sanitario, el coste del tratamiento de esta nueva dispensación aumenta significativamente respecto a las formas

ya existentes en el mercado (oral y vial). Aunque se han publicado algunos datos sobre la posiblemente mayor eficacia del metotrexato sc respecto a las formas de dispensación ya utilizadas, no existen evidencias de ensayos clínicos controlados publicados que permitan confirmarlo; sólo en un estudio observacional con 143 pacientes⁹ se concluye que la vía intramuscular mejora la eficacia del metotrexato respecto a la vía oral, con menores efectos secundarios. Además, se han publicado dos cartas al editor^{10,11} en las que los autores afirman que es probable su mayor eficacia, aunque en una de ellas¹⁰ se reconoce que el coste de administración respecto a la forma oral se incrementa más de 7 veces.

Este artículo presenta los resultados de una evaluación económica (EE) que ha calculado los costes anuales de tratamiento con leflunomida frente a metotrexato sc en España. Estos resultados se han combinado con el cálculo del número de pacientes que es necesario tratar (NNT) asociados a cada fármaco, según los criterios de ACR20 y ACR50.

Métodos

El NNT expresa el número de pacientes que hay que tratar para que uno de ellos obtenga el beneficio esperado con el medicamento. Para el cálculo de este parámetro de eficacia, se parte de los datos de números de eventos ocurridos en el tratamiento (incidencia en el grupo experimental o de tratamiento) y se compara con el número de eventos del control (incidencia en el grupo control). De esta manera, el NNT sería el inverso de la reducción absoluta del riesgo. En última instancia, el NNT representa el número de pacientes que deberían recibir el tratamiento experimental en vez del tratamiento control para que un paciente adicional obtenga el beneficio esperado con el tratamiento. Por lo tanto, se trata de una de las mejores medidas de efectividad en la confrontación de opciones terapéuticas en unos términos que permiten fácilmente comparar las ventajas e inconvenientes de los medicamentos¹². Otra forma de entenderlo es que el NNT mide el «esfuerzo» terapéutico que debe realizarse para obtener un beneficio en un paciente; es fácil e intuitivo de aplicar en farmacoeconomía, ya que sólo se trata de traducir dicho «esfuerzo» a su cuantificación económica dentro de un estudio de EE.

El estudio de costes se ha realizado con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, y el horizonte temporal considerado ha sido 1 año. Los costes totales del tratamiento con leflunomida y metotrexato sc se han agrupado en dos grandes categorías: *a*) fármacos comparados, y *b*) exploraciones de seguimiento clínico y revisión de los pacientes.

La información relativa a los actos médicos para los seguimientos de control en España se obtuvo siguiendo las directrices del resumen de las características del producto, a partir de la consulta de la ficha técnica del producto obtenido de la Agencia Española del Medicamento¹³. Los costes unitarios de los fármacos se han obtenido de la guía *Vademecum Internacional*, publicada online¹⁴ por CMP Medicom Editorial S.A. Los costes unitarios de los actos médicos de seguimiento se obtuvieron de la *Base de Información Económica del Sector Sanitario (eSalud)*, publicada también online¹⁵ por Oblikue Consulting S.L.

Tabla 1
Coste anual de las exploraciones de seguimiento y control en el tratamiento con leflunomida y metotrexato sc

Pruebas complementarias	Coste unitario ¹⁵ (euros)	Leflunomida		Metotrexato sc	
		Unidades/año ¹³	Total/año	Unidades/año ¹³	Total/año (euros)
Radiografía de tórax	18	–	–	3	54,01
Función renal	2,14	–	–	9	19,26
Función hepática	4,21	18	75,78	9	37,89
Función pulmonar	43,61	–	–	3	130,83
Hemograma completo	15,19	18	273,42	9	136,71
Consulta reumatólogo	55,26	6	331,56	6	331,56
Total por paciente y año de tratamiento			680,76		710,26

Resultados

El cálculo de los NNT se ha obtenido de forma diferenciada según el criterio de ARC20 y ACR50 a partir de los datos de efectividad del ensayo US301⁴. Según el criterio del ACR20, el NNT asociado a leflunomida sería 4 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,56–7,71) y el asociado a metotrexato sc, 5 (IC del 95%, 3,03–14,3). Cuando se considera el ACR50, un criterio de efectividad más estricto, el NNT asociado a leflunomida sigue siendo 4 (IC del 95%, 2,72–6,54) y el de metotrexato sc, 7 (IC del 95%, 4,03–19,3).

Costes del tratamiento farmacológico

Según la ficha técnica del producto, el tratamiento con leflunomida se inicia con una dosis de ataque de 100 mg una vez al día durante 3 días, seguida de una dosis recomendada de mantenimiento de 10 a 20 mg una vez al día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. En esta EE, para el cálculo de los costes se ha considerado una dosis diaria de 20 mg, puesto que fue la seleccionada en el ensayo clínico US301⁴.

En España el envase con 3 comprimidos con cubierta pelicular de leflunomida 100 mg cuesta (PVP+IVA) 33,72 euros, mientras que el envase con 30 comprimidos de 20 mg cuesta 89,90 euros. Según estos datos, el coste anual de 1 año de tratamiento requiere 12 envases de comprimidos de 20 mg y un envase de comprimidos de 100 mg, lo que supone un total de 1.112,52 euros por paciente y año de tratamiento.

En cuanto al coste del tratamiento con metotrexato sc según la ficha técnica del producto, la dosis inicial recomendada en pacientes con AR es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede ser aumentada hasta un máximo de 25 mg semanales. En el ensayo clínico US301⁴ se administró inicialmente una dosis de 7,5 mg/semana y fue aumentado a partir de las semanas 7 a 9 de tratamiento (8 a efectos del presente análisis) a 15 mg/semana en el 61% de los pacientes.

El envase de una jeringa de 1 ml/10 mg de metotrexato sc cuesta (PVP+IVA) 25,87 euros y el de una jeringa de 1,5 ml/15 mg, 29,36 euros. El tratamiento con 7,5 mg supone utilizar la jeringa de 1 ml/10 mg, aunque haya que tirar parte del producto. En el 61% de los casos, 8 semanas de tratamiento con esta dosis suponen 206,96 euros, a los que habrá que sumar las restantes 44 semanas de tratamiento con 15 mg (1.291,84 euros), lo que implica un total de 1.498,80 euros/año. Para los pacientes (39%) que permanecen en tratamiento de 7,5 mg, el coste total es de 1.345,24 euros/año. La combinación ponderada para el 100% de los pacientes supone un total de 1.438,91 euros por paciente y año de tratamiento.

Todos los pacientes en el ensayo clínico⁴, tanto los tratados con leflunomida como los tratados con metotrexato, recibieron un suplemento de ácido fólico (1 mg, una o dos veces al día) durante el tratamiento. Al ser un coste no diferencial para ambos tratamientos, no ha sido tenido en cuenta en este análisis, de forma coherente con la metodología de los estudios de EE.

Coste de las exploraciones de seguimiento clínico del paciente tratado con leflunomida y metotrexato

Según la ficha técnica del producto, con leflunomida es preciso determinar las concentraciones de alanina transaminasa (ALT) y glutamato piruvato deshidrogenasa (SGPT) y un recuento hematológico completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas; deben determinarse simultáneamente y con la misma frecuencia: antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego cada 8 semanas.

Con metotrexato, también según ficha técnica, antes de comenzar el tratamiento son precisos un hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiología de tórax y pruebas de función renal. Durante el tratamiento son precisos también, como mínimo una vez al mes durante los primeros 6 meses y después cada 3 meses: exploración para detectar alteraciones en las mucosas de boca y garganta, hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas y estudios de función hepática, renal y pulmonar. El número de consultas al reumatólogo se ha estimado equivalente en ambos tratamientos.

El uso de recursos asociado a la monitorización de cada fármaco y los costes unitarios se recogen en la tabla 1. Combinando la información sobre el uso de recursos sanitarios y sus respectivos costes unitarios, se concluye que el coste médico de la monitorización de 1 año de tratamiento con leflunomida es de 680,76 euros, frente a los 710,26 de metotrexato sc. Combinando la información sobre costes del tratamiento farmacológico y de las exploraciones de seguimiento, se puede concluir que el coste anual por paciente tratado con leflunomida es de 1.793,28 euros y con metotrexato sc, 2.149,17 euros. La tabla 2 presenta los resultados del coste por paciente y por evento evitado (paciente respondedor) con cada tratamiento, según los criterios de ACR20 y ACR50. En el primer caso, el uso de leflunomida podría asociarse a un ahorro respecto al metotrexato sc de más de 3.500 euros por paciente respondedor, cifra que se podría elevar hasta superar los 7.800 euros al considerar el NNT correspondiente a un ACR50.

Cuando se consideró el coste de los fármacos, teniendo en cuenta que son de aportación reducida para el paciente, el coste anual por paciente de leflunomida con cargo a los fondos de la Seguridad Social es de sólo 1.078,20 euros, y el

Tabla 2

Coste anual por paciente respondedor

	Costes anuales* (euros)	NNT (IC del 95%)	Coste anual (euros) por NNT (IC del 95%)
ACR20			
Leflunomida	1.793,30	4 (2,56–7,71)	7.173 (5.380–14.346)
Metotrexato sc	2.149,20	5 (3,03–14,3)	10.746 (8.596–32.238)
ACR50			
Leflunomida	1.793,30	4 (2,72–6,54)	7.173 (5.380–12.553)
Metotrexato sc	2.149,20	7 (4,03–19,3)	15.044 (10.746–42.984)

IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

* Incluye la medicación anual, las exploraciones de seguimiento y las revisiones periódicas según la ficha técnica del producto¹³.

correspondiente a metotrexato sc, 1.302,98 euros, por lo que en estas circunstancias se puede concluir que el tratamiento farmacológico con leflunomida supone al SNS un ahorro superior a 224,7 euros/paciente/año. Al recalcular los costes anuales totales y aplicarles los criterios del ACR20, el coste por paciente respondedor con leflunomida sería de 7.036 (4.053–13.562) euros frente a los 10.066 (6.100–28.789) euros que costaría tener un paciente respondedor con metotrexato sc. Las cifras relativas al criterio de ACR50 serían 7.036 (4.784–11.504) euros para leflunomida y 14.093 (8.113–38.855) euros para metotrexato sc, respectivamente.

Discusión

Varios ensayos clínicos disponibles hasta el momento^{4,6} han señalado la similar eficacia entre leflunomida y metotrexato en el manejo de pacientes con AR. En cuanto a su comparación en términos farmacoeconómicos, la relación de coste-efectividad de la leflunomida ha sido comparada con la del metotrexato y la sulfasalazina en un estudio realizado en Reino Unido¹⁶ a través de un modelo de Markov basado en una cohorte de pacientes con diagnóstico de AR seguidos durante más de 15 años en nueve unidades de reumatología del país. Para la medida de la efectividad de la leflunomida se utilizaron los datos de dos ensayos europeos, uno frente a metotrexato⁶ y otro frente a sulfasalazina¹⁷, y un tercer ensayo americano frente a metotrexato¹⁸. Los resultados frente a sulfasalazina fueron favorables a la leflunomida, pero frente a metotrexato los resultados fueron contradictorios: al utilizar los datos del ensayo americano, los resultados mostraban la superioridad de leflunomida frente a metotrexato, pero con los datos del ensayo europeo se obtiene el resultado contrario. Por otra parte, en un estudio de minimización de costes del tratamiento de la AR con leflunomida frente a la combinación de metotrexato oral e infliximab, realizado en España con costes del año 1999, los resultados mostraron un menor coste anual de tratamiento en el caso de la leflunomida¹⁹.

La aparición de una nueva forma de administración de metotrexato con unos costes muy superiores a las presentaciones tradicionales justifica la realización de análisis que evalúen las implicaciones farmacoeconómicas del uso de estos fármacos. De acuerdo con los resultados obtenidos en esta EE y considerando los costes acumulados durante 1 año, tanto el tratamiento farmacológico con leflunomida como el coste de las exploraciones complementarias asociadas directamente al tratamiento resultan más baratos que el tratamiento con metotrexato sc.

Este trabajo tiene algunas limitaciones; entre ellas destaca la presunción metodológica de que las directrices que se marcan en el resumen de características del producto para la realización de seguimientos periódicos en los pacientes tratados con cada uno de los fármacos considerados en este estudio se ajustan a la realidad de la práctica clínica española. El impacto de esta presunción en los resultados finales, sin embargo, queda minimizado por

haberse utilizado la misma fuente de información para obtener tales datos sobre ambos fármacos. Puede ser que dentro de la variabilidad de la práctica clínica habitual el número y la periodicidad de las exploraciones y los procedimientos diagnósticos no siempre se correspondan con los utilizados en el presente análisis, pero no hay razones para creer que esta variabilidad de la práctica clínica afectaría de manera diferencial a la leflunomida y el metotrexato.

Otra limitación importante es que, aunque el valor de la estimación puntual del NNT asociado a leflunomida ha sido en todos los casos inferior al asociado a metotrexato, lo que indicaría una mayor eficacia de leflunomida, un examen de los IC del 95% indica que las diferencias no son estadísticamente significativas, puesto que sus IC se cortan. A pesar de que el ensayo US301 no ha sido capaz de mostrar la superioridad estadística de leflunomida frente a metotrexato se ha de indicar que los IC de los NNT son mucho más estrechos en el caso de leflunomida, lo que indica mayor certeza sobre el valor de la estimación puntual. Si en el futuro se realizan ensayos comparativos entre leflunomida y metotrexato subcutáneo, se podrá volver a estimar estos resultados, y quizá con más robustez, puesto que en este análisis se ha partido del hecho de considerar que el metotrexato sc tiene la misma eficacia que el metotrexato oral. Recientemente se ha publicado un estudio que compara la eficacia y la seguridad del metotrexato administrado vía subcutánea con las de la vía oral, con resultados favorables en efectividad para la vía subcutánea e igual tolerabilidad²⁰.

La EE aquí presentada ha mostrado que, si se considera la forma inyectable de metotrexato, la leflunomida es la opción con menores costes, tanto del fármaco como de las exploraciones de seguimiento. En el futuro, cuando se disponga de estudios comparativos entre leflunomida y metotrexato sc, sería conveniente realizar una evaluación económica completa, para obtener el coste por AVAC.

Por último, otro elemento que tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento y que no se ha incluido en este análisis es la presumible preferencia del paciente por un tratamiento oral frente a inyecciones, debido al miedo que algunos pacientes, un 30% según algunos autores²¹, tienen a éstas.

Bibliografía

- Carmona L, Villaverde V, Hernández C, Ballina J, Gabriel R, Laffón A, the EPISER study group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology*. 2002;41:88–95.
- Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002; 29:86–9.
- Gómez Rodríguez N. Repercusión socioeconómica de la artritis reumatoide. *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:111–3.
- Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542–50.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Godsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:727–35.

6. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39:655–65.
7. Comité de Especialidades farmacéuticas. Informe europeo público de evaluación (EPAR) [citado 8 Feb 2007]. London: EMEA. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Arava/169499es1.pdf>
8. Schädlich PK, Zeidler H, Zink A, Grommich-Ihle E, Schneider M, Straub C, et al. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide for Rheumatoid Arthritis in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:395–420.
9. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1232–4.
10. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, McCrae FC, Thomas AL, Shaban R, et al. Caveats to the use of parenteral methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology*. 2005;44:256–7.
11. Bingham SJ, Buch MH, Lindsay S, Pollard A, White J, Emery P. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology*. 2003;42:1009–10.
12. Abaira V. Medidas del efecto de un tratamiento (II): *odds ratio* y número necesario para tratar. *SEMERGEN*. 2001;27:418–20.
13. Fichas técnicas de Producto: Ministerio de Sanidad y Consumo (Madrid) [citado 8 Feb 2007]. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
14. Vademecum Internacional (en línea) [citado 8 Feb 2007]. Madrid: CMP MEDICOM; 2007. Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
15. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud (en línea) [citado 8 Feb 2007]. Barcelona: Oblíkue Consultking. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
16. Kobelt G, Lindgren P, Young A. Modelling the costs and effects of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Eur J Health Econom*. 2002;3:180–7.
17. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, European Leflunomide Study Group, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 1999;23:259–66.
18. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1870–8.
19. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil A. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of rheumatoid arthritis with Leflunomide in comparison of Infliximab and Methotrexate. *J Med Economics*. 2001;4:19–34.
20. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, MC-MTX.6/RH Study Group, 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.
21. Kose S, Mandiracioglu A. Fear of blood/injection in healthy and un-healthy adults admitted to a teaching hospital. *Int J Clin Pract*. 2007;61:453–7.