

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 (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»¹, 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 Fármacos² 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 farmacoeconómicas³, 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 uso⁴, hecho que se ha realizado en el apartado de discusión de nuestro trabajo.

Es cierto que el artículo de Braun et al⁵ 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, placebo⁴.

Además, en el trabajo de Braun J, del 2008⁵, 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^{6,7}, y en una de ellas⁶ 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 menciona⁸ las diferencias existentes entre los costes de LEF y MTX

respecto a nuestro trabajo, se deben sobre todo a que los costes son ajustados a \$ canadienses de 1999 y que los precios de los medicamentos en EE. UU. y Canadá son muy superiores a los nuestros, de hecho, el coste de adquisición de LEF reflejado en este artículo⁸ era de \$Can 3.853 frente a los 1.112,5 € por paciente y año de tratamiento de LEF en nuestro país en el 2008, incluyendo la dosis de carga. Diferencias suficientemente altas para justificar un estudio en nuestro país y no tomar las conclusiones económicas de este artículo en consideración.

El no disponer de publicaciones con datos reales de cómo se realiza el tratamiento de la artritis reumatoide (dosis, duración, régimen, etc.) y cuál es la eficacia real (efectividad) de los medicamentos empleados hace que nos basemos para nuestro estudio en las fichas técnicas aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para estos medicamentos bajo la documentación presentada por los propios laboratorios fabricantes, es decir, sus ensayos clínicos.

Respecto al estudio farmacoeconómico realizado por Crespo et al y presentado en el Congreso de la Sociedad Española de Reumatología de 2008, carecemos de los datos suficientes para poder realizar un análisis crítico, pues no está publicado, salvo en libro de resumen del congreso.

En resumen, nuestro trabajo aporta suficiente información para el decisor en cuanto a los costes necesarios para lograr alcanzar el ACR20 en un paciente con las características basales de los estudios analizados. En ningún momento se han sobrestimado las ventajas clínicas de LEF frente a MTX, y las supuestas ventajas económicas proceden de una metodología de comparación admitida y razonable. Sin duda, esta evaluación tiene limitaciones, algo inherente a todas las evaluaciones económicas, pero los propios autores las hemos puesto de manifiesto en la discusión, por tanto, se ha puesto en manos del lector toda la información para que pueda extraer conclusiones para su práctica clínica.

doi:10.1016/j.reuma.2009.06.001

Bibliografía

1. 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.
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos. Apoyo a la toma de decisiones en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía [Internet]. Versión 2.0. Sevilla: AETSA; 2004 [consultado 2/6/2009]. Disponible en: URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/aetsa/pdf/Guía_GINF_v2.pdf.
3. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. Cost-effectiveness analysis based on the number-needed-to-treat: Common sense or non-sense?. *Health Econ.* 2004;13:9–19.
4. Figueredo E, Canosa L. Limitaciones y falacias de la fórmula del «número de pacientes que será necesario tratar». *Med Clin (Barc).* 1999;112:36.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

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

^aUnidad de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud, Universidad de Málaga, Málaga, España

^bBAP Health Outcomes, Oviedo, Principado de Asturias, España

*Autor para correspondencia.

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