



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study

Análisis de minimización de costes del tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral con toxina botulínica tipo A: un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo

Gloria Tapias¹, Mar García-Romero², Carlos Crespo^{3,4}, Maribel Cuesta³, Carles Forné³ and Samuel Ignacio Pascual-Pascual²

¹Ipsen Pharma S.A., Barcelona. ²Paediatric Neurology Unit, Hospital Universitario Materno Infantil La Paz, Madrid. ³Department of Health Economics and Outcomes Research, Oblikue Consulting S.L., Barcelona. ⁴Department of Statistics, Universitat de Barcelona, Barcelona. Spain.

Abstract

Objective: Cost-minimization analysis of *onabotulinumtoxinA* and *abobotulinumtoxinA*, taking into account the real dose administered to children with spasticity associated with dynamic equinus foot deformity due to cerebral palsy.

Method: A single centre, observational, longitudinal, and retrospective study which included spastic paediatric patients aged 2-to-18-years and treated with *onabotulinumtoxinA* or *abobotulinumtoxinA* from December 1995 to October 2012, in the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital. A longitudinal analysis of spasticity severity was made to confirm the similar effectiveness of both treatments. Cost minimization was analyzed using the dose administered and the direct costs (pharmacological and medical visits costs) from the perspective of the National Health System (in 2016 euros).

Results: We analyzed 895 patients with paediatric spasticity: 543 were treated only with *onabotulinumtoxinA*, 292 only with *abobotulinumtoxinA*, and 60 with both treatments. The mean doses administered were 5.44 U/kg (SD = 2.17) for *onabotulinumtoxinA*, and 14.73 U/kg (5.26) for *abobotulinumtoxinA*.

Resumen

Objetivo: Estudio de minimización de costes de *onabotulinumtoxinA* y de *abobotulinumtoxinA*, teniendo en cuenta la dosis real administrada, en niños con espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino debida a parálisis cerebral.

Método: Estudio unicéntrico, observacional, longitudinal y retrospectivo que incluyó pacientes pediátricos espásticos entre 2 y 18 años tratados con *onabotulinumtoxinA* o *abobotulinumtoxinA*, entre diciembre del 1995 y octubre del 2012, en el Servicio de Neurología Pediátrica de un hospital español de primer nivel. Se realizó un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad para confirmar la similar efectividad de ambos tratamientos y proceder al análisis de minimización de costes que contempló las dosis infiltradas y los costes directos (costes farmacológicos y de visitas) desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (euros 2016).

Resultados: Se analizaron 895 pacientes con espasticidad infantil, 543 fueron tratados únicamente con *onabotulinumtoxinA*, 292 con *abobotulinumtoxinA* y 60 con ambos tratamientos. Las dosis medias infiltradas obtenidas fueron de 5,44 U/kg (DE = 2,17) para las infiltraciones con *onabotulinumtoxinA* y de 14,73 U/kg (5,26) para las infiltraciones con *abobotulinumtoxinA*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gloria.tapias@ipsen.com (Gloria Tapias).

Recibido el 4 de diciembre de 2015; aceptado el 10 de mayo de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10429



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

xinA. The total annual direct cost (pharmacological and medical visits) was € 839.56 for *onabotulinumtoxinA* and € 631.23 for *abobotulinumtoxinA*, which represents a difference of € 208.34 per year in favour of treatment with *abobotulinumtoxinA*.

Conclusions: It has been shown that in real clinical practice, the cost per patient and year for treatment of paediatric spasticity was lower when *abobotulinumtoxinA* was used.

KEYWORDS

Botulinum toxins; Paediatric spasticity; Clinical practice dose; Equinus foot; Spain

Farm Hosp. 2016;40(5):412-426

xinA. El coste directo anual total (farmacológico y visitas) fue de 839,56 € para *onabotulinumtoxinA* y de 631,23 € para *abobotulinumtoxinA*, lo que supone una diferencia de 208,34 € al año a favor del tratamiento con *abobotulinumtoxinA*.

Conclusiones: Se ha mostrado que en práctica clínica real el coste por paciente y año del tratamiento de la espasticidad infantil resulta más económico con la utilización de *abobotulinumtoxinA*.

PALABRAS CLAVE

Toxinas botulínicas; Espasticidad infantil; Dosis práctica clínica; Pie equino; España

Farm Hosp. 2016;40(5):412-426

Contribution to scientific literature

The main contribution of this study is that its outcomes correspond to the treatment of paediatric spasticity with botulinum toxin type A in real clinical practice with Spanish patients.

The treatment of paediatric spasticity with Dysport® represents potential savings in the pharmacological cost per patient, compared with treatment with Botox®.

Introduction

Spasticity is a motor disorder, characterized by a velocity-dependent increase in the tonic stretch reflex, which might cause pain and disability due to the damage or lesion of the central nervous system part which controls voluntary movement¹. This damage interrupts major signals between the nervous system and the muscles, creating an imbalance which increases muscular activity and/or causes spasms. Spasticity can cause difficulties in movements, posture and balance. It can affect the ability to move one or various limbs or one side of the body. Moreover, sometimes spasticity is so severe that it affects daily activities, sleep patterns, and child care.

The main objective of treatment is an improvement in motor function, pain reduction, and preventing complications, with the primary aim of improving the health-related quality of life of patients².

Alongside motor rehabilitation, botulinum toxin type A (TBA) is considered one of the main treatments of choice for focal spastic and dystonia syndromes, regardless of their causes²⁻⁴. Since over a decade ago, TBA has been used in adults and children with neurological conditions that present spasms, muscular hypertonia and/or dystonia.

Clinical trial data have demonstrated that the different pharmacological formulations of TBA present a similar effectiveness and safety profile⁵.

In Spain, three TBA formulations are currently available, with a similar effectiveness and safety profile: Dysport® *abobotulinumtoxinA* (Ipsen Pharma), Botox® *onabotulinumtoxinA* (Allergan) and Xeomin® *incobotulinumtoxinA* (Merz Pharma)⁶. Each formulation has

specific clinical recommendations, based on the scientific information available; and their biochemical profiles are different⁷. Their units are specific for each preparation, and not interchangeable with other botulinum toxin compounds⁸⁻¹⁰. So far there have been two studies conducted in Spain that analyze the costs of using TBA. However, these assessments were made based on the recommended dose for each indication according to the product specifications^{11,12}. However, the real doses used for TBA in clinical practice in Spain are unknown; and therefore, it is impossible to conduct a real quantification of costs of the different treatments marketed for TBA.

The objective of this study was to compare the costs and effectiveness of Botox® and Dysport®, considering the real dose administered to children with spasticity associated with the dynamic equinus foot deformity due to cerebral palsy (Xeomin® was excluded, because it has not been approved for treatment of paediatric spasticity). To that aim, a longitudinal analysis of spasticity severity was conducted, in order to confirm that both treatments had similar effectiveness, and subsequently conduct the cost-minimization analysis.

Material and Methods

Design and Study Population

An observational, longitudinal and retrospective study was conducted in a cohort of 936 patients with paediatric spasticity treated with Botox® or Dysport®, between December, 1995 and October, 2012, at the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital. From the total number of patients registered, 895 were adequate for assessment according to selection criteria (Figure 1): Spastic patients <18-year-old on treatment with TBA with the principal study variables on record (dates of birth, dates of visits, doses administered and weight).

Muscles analyzed

The analysis focused on four muscle groups (round pronators, adductors, semitendinous and triceps surae);

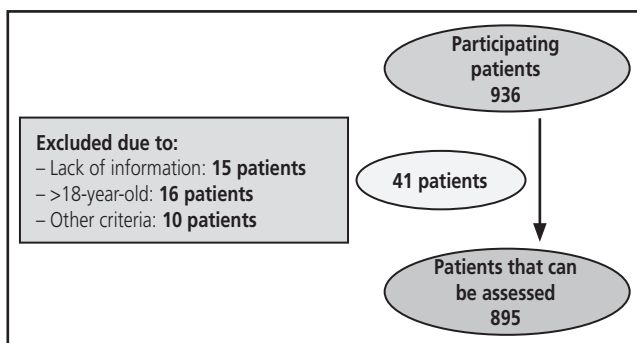


Figure 1. Patient flow.

because these are the most frequently injected muscles, and their spasticity affects patients' autonomy, and therefore their own quality of life, as well as that of their caregivers.

Spasticity Severity

Spasticity severity was collected according to the Ashworth Scale¹³, an ordinal scale with 5 categories (from 0: no spasticity, to 4: severe spasticity). The spasticity of each one of the muscles analyzed was determined by using the maximum spasticity of bilateral muscles.

As a measure associated to spasticity severity, and by indication of the clinicians in the study, the equinovarus foot support was also analyzed, measured in an ordinal scale with 5 categories (from 1: complete equinus support, to 5: initial heel support).

Doses administered

The doses administered were determined by the maximum doses injected in the left and right muscles (considering that dose=0 if not administered in the lateral muscle). Once the dose was determined, it was divided by the weight of the patient in the relevant visit, thus obtaining the dosing per kilo (U/kg) administered per patient.

Costs

The analysis was conducted from the perspective of the National Health System (NHS), considering direct costs only: pharmacological costs (manufacturer's selling price)¹⁴ and costs of visits¹⁵ in 2016 euros. The unit costs of Botox[®] and Dysport[®] correspond to the mean of the different formulations (Table 1).

The total annual pharmacological costs for each TBA according to the real doses used in clinical practice were obtained by multiplying the mean doses per kilo by the unit cost of the corresponding TBA formulations. The resulting sum was multiplied by the mean weight of patients and the mean number of visits per year according to treatment.

For calculating the annual costs of visits, the expected number of visits per patient in one year was used (for administration and follow-up). A specific cost was applied to the first visit, and another cost to follow-up visits, according to the published costs of healthcare resources¹⁵.

Base-case for cost-minimization analysis

The base-case analysis was conducted taking the profile of the patient whose cost was estimated based on the doses recorded for each muscle, as well as the patient weights recorded throughout follow-up. A subgroup analysis was conducted, based on the muscle group involved.

Sensitivity Analysis

In order to assess the impact of the uncertainty of the estimations obtained upon the outcomes of the study, and therefore assess their robustness, various sensitivity analyses were conducted, modifying the main variables:

- The combination of vials considered was the one with highest reduction in the total cost per dose administered.
- A sensitivity analysis of extremes was conducted, assuming the scenario with the lowest Botox[®] dose

Table 1. Costs per unit

| Product (presentation) | MSP per package ^a | MSP per vial | MSP / U |
|--|------------------------------|----------------------------|---------|
| Botox [®] - 100 U (1 vial) | 159.12€ | 159.12€ | 1.5912€ |
| Botox [®] - 100 U (10 vials) | 1,432.08€ | 143.21€ | 1.4321€ |
| Botox [®] - 50 U (10 vials) | 716.04€ | 71.60€ | 1.4321€ |
| Dysport [®] - 500 U (2 vials) | 347.27€ | 173.64€ | 0.3473€ |
| Medical visits | | €/visit^b | |
| First visit | | 124.89€ | |
| Subsequent visit | | 63.21€ | |

a. From CGCOF¹⁴.

b. From eSalud¹⁵.

MSP, Manufacturer's Selling Price.

and the maximum Dysport® dose (Scenario A). On the other hand, the scenario considering the highest Botox® dose and the lowest Dysport® dose was also analyzed (Scenario B).

- Finally, a hypothetical scenario was assumed, with the profile of a "typical patient", whose cost was calculated for a mean weight of 22 kilos and four visits per year (two of them with drug administration) for both patient groups, and assuming injection in each one of the four muscle groups with the mean dose observed in the sample.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was conducted, where quantitative variables were analyzed through mean and standard deviations (SD), and median and interquartile ranges (IR); frequency tables were used for categorical variables.

Group comparison was conducted through nonparametric techniques (Mann-Whitney's U Test) for continuous variables, and Chi Square Test for categorical variables.

A longitudinal analysis of spasticity severity was conducted to confirm the severity of treatments, and dichotomous variables were created: 1 if muscle spasticity improved during the treatment period, 0 in the opposite case. Logistical regression models were adjusted, where the variable for response was the improvement in spasticity, and the treatment (Botox®/Dysport®) was used as independent variable, adjusted by initial spasticity and time of follow-up. Model calibration was assessed with the Hosmer-Lemeshow C-Test¹⁶. In the outcomes, adjusted odds-ratio (OR) are shown, and with their respective confidence intervals (CIs).

The level of statistical significance was established in 0.05 for all the analysis. The 3.2.3 version of the R statistical package was used.¹⁷

Results

Characteristics of patients and visits

The present study analyzed 895 patients with paediatric spasticity in total: 543 of them were treated with

Table 2. Sample Characteristics and Treatment Effectiveness

| | Botox® (N=543) | Dysport® (N=292) | P Value ^a |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|
| Number of injections | 2,023 | 1,040 | |
| Injections per patient | | | |
| Mean (SD) | 3.73 (3.89) | 3.56 (3.75) | |
| Median (IR) | 2.00 (1 – 5) | 2.00 (1 – 5) | 0.70 |
| Visits^b per patient | | | |
| Mean (SD) | 5.94 (6.46) | 5.20 (5.72) | |
| Median (IR) | 3.00 (1 – 9) | 3.00 (1 – 7) | 0.81 |
| Time of follow-up [months] | | | |
| Mean (SD) | 19.06 (25.35) | 18.60 (26.09) | |
| Median (IR) | 6.54 (0 – 31.4) | 8.90 (0 – 24.1) | 0.71 |
| Initial age [years] | | | |
| Mean (SD) | 5.70 (3.98) | 5.26 (3.80) | |
| Median (IR) | 4.67 (2.5 – 8.4) | 4.09 (2.4 – 7.6) | 0.11 |
| Weight [kilos] | | | |
| Mean (SD) | 22.03 (12.54) | 21.32 (11.11) | |
| Median (IR) | 19.00 (12.5 – 28.2) | 18.00 (12.8 – 27.0) | 0.76 |
| Time between subsequent visits^b [months] | | | |
| Mean (SD) | 3.90 (4.07) | 4.63 (5.50) | |
| Median (IR) | 3.02 (2.1 – 4.6) | 3.48 (2.5 – 5.4) | <0.001 |
| Time between visits for administration [months] | | | |
| Mean (SD) | 6.25 (4.12) | 6.81 (6.55) | |
| Median (IR) | 5.52 (4.4 – 6.7) | 5.75 (4.7 – 6.9) | <0.01 |
| Treatment Effectiveness [OR (95% CI)]^c | | | |
| Round Pronators | 1.0 (reference) | 2.66 (0.51 – 14.02) | |
| Adductors | 1.0 (reference) | 1.61 (0.77 – 3.37) | |
| Semitendinous | 1.0 (reference) | 1.56 (0.68 – 3.59) | |
| Triceps surae | 1.0 (reference) | 1.20 (0.68 – 2.14) | |
| Equinus Foot | 1.0 (reference) | 1.21 (0.74 – 1.98) | |

a. Mann-Whitney's U Test between the Botox® and Dysport® arms.

b. Follow-up visits and visits with administration.

c. OR adjusted by time of follow-up and initial spasticity severity.

IR = interquartile range; SD = standard deviation; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Botox® only, 292 with Dysport® and 60 with both treatments (Botox® was used in the initial administration visits, and Dysport® was used at the final follow-up). The injections of those patients who received both treatments were distributed accordingly. No differences were observed in the mean age at their first visit, or in their mean weight (Table 2).

Regarding the time between visits, statistically significant differences were observed between the two groups of patients: those treated with Botox® attended visits more frequently ($p < 0.001$). Differences in frequency of visits were still observed between patients treated with Dysport® and Botox®, when considering only those visits with administration ($p < 0.01$) (Table 2).

No differences were observed in the initial spasticity of patients from both groups in any muscle, except for triceps surae (chi-square test, p value = 0.01). No differences were observed in the severity of equinus foot.

Effectiveness of treatments

The longitudinal analysis with the initial and final measures of spasticity showed a non-significant tendency in favour of Dysport® vs. Botox®. A non-significant tendency was also observed in favour of Dysport® in equinus foot (Table 2).

Doses administered

The mean doses injected to patients were calculated for the four muscles analyzed and by TBA (Table 3). These mean doses must be understood as doses administered in each injection, and not per visit. For the base-case analysis of costs, it was convenient to have data regarding the mean doses injected in each visit in any of the muscles. In this case, the mean figures obtained were 5.44 U/kg (2.17) for Botox® injections, and 14.73 U/kg (5.26) for Dysport® injections (Table 3).

Costs

The mean pharmacological cost per patient and year was 480,00€ for Botox® and 287,36€ for Dysport®, which represents annual savings in favour of Dysport® of 192,64€ in the pharmacological cost, assuming that no fraction of the TBA vials gets wasted (Table 3). The annual cost per visits for one patient was 359,56€ for Botox® and 343,87€ for Dysport®. The total annual direct cost obtained was 839,56€ for Botox® and 631,23€ for Dysport®, representing a difference of 208,34€ per year in favour of treatment with Dysport® (Figure 2).

The analysis stratified by muscle group revealed that the annual pharmacological savings are still in favour of Dysport® for the four muscles: from 58,03€ in the case of injections in the round pronators, to 164,15€ if the muscles injected were the triceps surae (Table 3). This outcome shows that the treatment for any combination of the four muscle groups will also be cheaper with Dysport®.

Sensitivity Analysis

Taking into account that the non-injected content of the vials gets discarded, the annual pharmacological savings in favour of Dysport® would be 59,60€ (Table 3). Considering both the pharmacological cost and the cost for patient follow-up, the annual savings would still be in favour of Dysport® by 75,29€.

In the analysis for Scenario A (favourable to Botox®), there were potential pharmacological savings of 158,29€ per patient and year in favour of Dysport®. In Scenario B (favourable to Dysport®), pharmacological savings rose up to 227,60€ per patient and year in favour of Dysport® (Table 3). Given that the outcomes in both scenarios did not change the conclusions of the primary analysis, it was not necessary to conduct a probabilistic sensitivity analysis.

Table 3. Primary and sensitivity analyses

| | Mean dose administered (U/kilo) | | Δ Pharmacological cost (Botox®-Dysport®) |
|-------------------------------------|---------------------------------|----------|--|
| | Botox® | Dysport® | |
| Primary analysis | 5.44 | 14.73 | 192.64 € |
| Analysis by muscles | | | |
| Round Pronators | 1.51 | 3.86 | 58.03 € |
| Semitendinous | 2.23 | 5.00 | 98.94 € |
| Adductors | 2.68 | 6.60 | 107.96 € |
| Triceps surae | 4.32 | 11.13 | 164.15 € |
| Sensitivity analysis | | | |
| Analysis per vial | 5.44 | 14.73 | 59.60 € |
| Typical ^a patient | 10.73 | 26.58 | 295.15 € |
| Scenario A (favourable to Botox®) | 5.18 | 15.33 | 158.29 € |
| Scenario B (favourable to Dysport®) | 5.70 | 14.13 | 227.60 € |

a. For the typical patient, it was assumed that they receive injections in all four muscle groups.

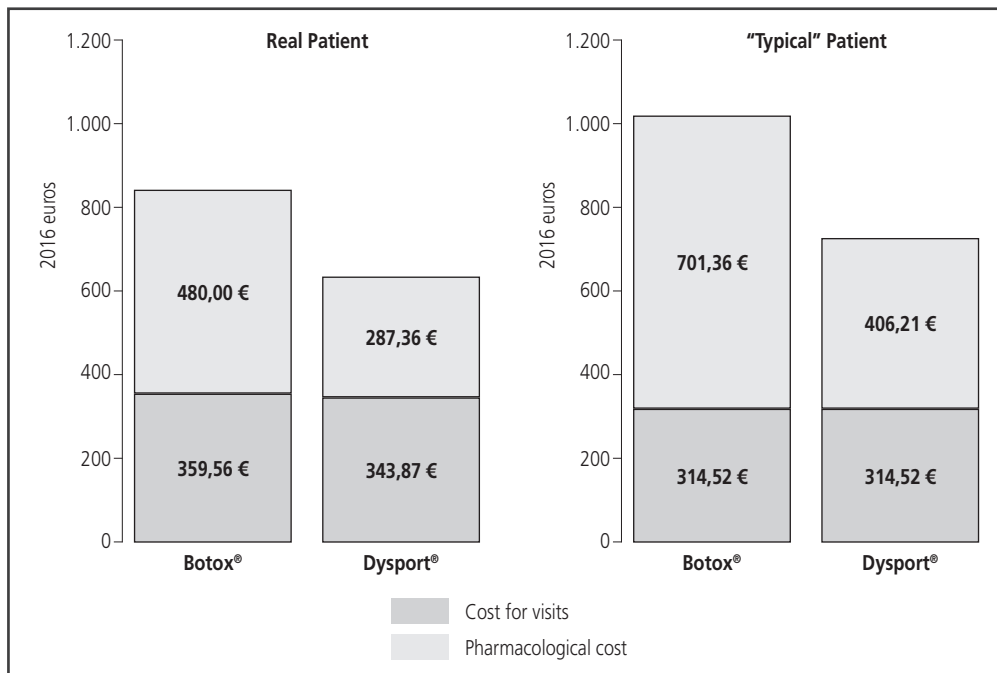


Figure 2. Annual costs per real patient and "typical" patient.

Finally, if the "typical patient" profile is considered, the potential pharmacological savings with Dysport® would be 295,15€ per patient and year (Table 3 and Figure 2), and the annual direct cost would be 1.015,88€ for Botox® and 720,73€ for Dysport®.

Discussion

This study has used real life records of patients treated for Paediatric Spasticity at the Paediatric Neurology Unit of a first-level Spanish hospital, in order to conduct a cost-minimization analysis from the perspective of the NHS. It has been estimated that potential savings of 208,34€ could be obtained per patient and year, if the treatment of Paediatric Spasticity was conducted entirely with Dysport® instead of treating with Botox®. Besides, it has been demonstrated that treatment with Dysport® for spasticity in any combination of the muscle groups studied would represent savings for the payer. Sensitivity analyses have shown that, even changing the initial analysis parameters, the difference in costs would still be favourable to Dysport®.

Tapias *et al.* conducted a budget impact analysis based on extrapolated prevalence data with a 3-year time horizon (2012-2014), in order to analyze the impact on the NHS budget of an increase in the use of Dysport® vs. Botox® and Xeomin®¹¹. However, this assessment was conducted accepting the dosing recommended by each indication according to the product specifications. In other study, the authors estimated the cost of treatment with TBA per patient in the indications shared by the three medications available in Spain¹². For Paediatric Spasticity, where only Botox® and Dysport® are indicated, the authors reached the conclusion that the use of Botox®

would represent 10%-40% annual savings per patient, based on the administered doses recommended in product specifications¹². The present study, with the dosing observed in real clinical practice, shows that those savings would not be offered by using Botox®, but by using Dysport®, reaching 40% savings per patient and year in terms of pharmacological cost, and 25% in total direct costs per patient and year. In the scenario of incomplete use of the vial, savings are reduced, due to the higher diversity in Botox® presentations, but they still favour the use of Dysport®: 11% savings in pharmacological cost per patient and year; 8% savings in total direct costs per patient and year. Said results highlight that it is useful to have real information about the treatment in clinical practice, because the doses recommended in the product specifications are noticeably different from the doses really administered in daily clinical practice. Therefore, according to the common paradigm of clinical care, the doses initially injected in each muscle were those recommended by guidelines and consensus. The following dose injected in each muscle was adjusted according to the results observed in the previous injection, and whether there were adverse effects or not, never exceeding the total dose recommended^{1,3}.

Different studies show that both treatments are very similar in terms of effectiveness and safety¹⁸⁻²³ as long as they are adequately administered²³⁻²⁶. However, due to the fact that the TBA concentration is not the same in both products²⁷, toxins are not comparable. Besides, the dilution and injection techniques lead to a greater alteration in these disparities. There is also a significant variation in doses depending on the specific preparation used, the muscle injected, disease severity, and treatment duration²⁸.

The main contribution by this study is that its data source was a real record of Spanish patients with Pae-

diatric Spasticity. Therefore, its results correspond to real clinical practice in the treatment of spasticity with TBA.

The cost analysis conducted presents limitations. One of them is the lack of external validation of its outcomes. Precisely due to the fact that patients have been treated and followed up in the Paediatric Neurology Unit of one single centre, they cannot be representative of the population of children with spasticity. In order to overcome this limitation, it is necessary to conduct larger controlled studies (international multicenter clinical trials). However, the conservative assumptions as well as all sensitivity analyses conducted point out that the use of Dysport® is beneficial for the NHS with equal effectiveness.

Another limitation is a consequence of the protocol of spasticity treatment with TBA. The doses administered not only depend on spasticity severity, but also of its evolution and the doses previously administered. Though no differences in effectiveness have been observed throughout the follow-up period, spasticity could present different evolution patterns from the first to the last record. An in-depth longitudinal analysis, taking into account all spasticity measures, would be convenient in order to describe the different profiles of evolution of spasticity severity and of the TBA doses administered.

Although the retrospective design could involve the risk of selection of one product or the other, the treatment indications and the selection of botulinum toxin have been the same for both marketed products in any indication of spasticity, without any preference of one over the other for spasticity severity or location reasons. The higher number of cases treated with Botox® is due to the fact that it was marketed in Spain some years before Dysport®. We think that the high number of injections with one product and the other will reduce the weight of any potential bias, which, if present, would be involuntary.

It is worth clarifying that no concomitant medication was taken into account, because very few patients received oral antispastic medication. In childhood, these are only used for severe spastic quadriplegia, at low doses, because they will usually cause adverse effects –particularly sedation– which will limit dose escalation. That is why these data, which do not modify the analysis, were not recorded.

A fourth limitation presented by these data is the spastic severity scale used. The Ashworth Scale can be used as a measure of the ordinal level of resistance to passive movement, but it presents certain limitations as a scale for measuring spasticity²⁹. As pointed out in the study by Bakheit *et al.*³⁰, clinicians as a rule will assess treatment effectiveness with deterioration level scales, and functional response measures are rarely used in clinical practice. The conclusion is that the use of these measures should be encouraged, in order to assess if the muscle tone reduction translates into a functional benefit for patients and their caregivers³⁰.

A fifth limitation could arise of assuming that no TBA gets wasted during treatment sessions. Due to the do-

ing variability, and the fact that there are fixed TBA presentations, even though there is a variety available, it is logical to think that part of the vial contents must be discarded. Besides, TBA must only be used for treatment of one single patient, during one single session, and any rests of the product that have not been used must be inactivated^{8,9}. In order to take into account the potential TBA waste during clinical practice, all vials used during the period of the study should have been registered; but this information is not available. In order to overcome this limitation, an analysis has been conducted for the TBA waste scenario.

This study offers the first data in real clinical practice about the patterns of treatment and use of resources in patients with Paediatric Spasticity in one Spanish centre. It has been shown that the cost of treatment with Dysport® is cheaper per patient and year. The potential savings in annual pharmacological costs is of approximately 193€ per patient. The outcomes correspond to the dosing used in clinical practice in a hospital and with paediatric patients; therefore, any potential extrapolations to the whole population should be cautiously approached. It is necessary to conduct larger controlled studies in order to compare the effectiveness of different treatments with TBA and other focal treatments, paying special attention to individual evaluation and functional benefits, as well as its duration, potential concomitant and subsequent treatments, side effects, and cost-effectiveness.

Contribution by the authors

Gloria Tapias developed the idea for the project including this study. Dr. Pascual-Pascual provided the anonymized data record which made possible the analysis of doses. Carlos Crespo, Maribel Cuesta and Carles Forné conducted the statistical and cost analysis. Dr. García-Romero was involved in writing the manuscript. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding

This study has been funded by Ipsen Pharma.

Acknowledgments

The authors would like to thank Gemma Lairisa, Lina Ruiz and Eduardo Belenguer from Ipsen Pharma for their contribution in reviewing the manuscript.

Conflict of interests

Dr. Pascual-Pascual has received fees from Allergan and from Ipsen Pharma for lectures and training courses. Dr. García-Romero declares no conflict of interest

associated with this article. Gloria Tapias is working for Ipsen Pharma, which is the company sponsoring the study. Carles Forné and Maribel Cuesta are working for Oblikue Consulting, a consulting company that received a grant from Ipsen Pharma for conducting this study. Carlos Crespo was working in Oblikue Consulting at the time of conducting the statistical and cost analysis.

Bibliography

- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymereich V, Aguilar-Barberà M, Borí-Fortuny I, *et al*. Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol*. 2007;44(5):303-9.
- Merello M. Fisiopatología, clínica y tratamiento de la espasticidad. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiq*. 2008;7(2):29-62.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraeve I, van Campenhout A, *et al*. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):45-66.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, *et al*. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629-48.
- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm*. 2008;115(4):617-23
- Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:11-7.
- Peng Chen Z, Morris JG, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4:1196-1222.
- Ficha Técnica de Dysport®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Ficha técnica de Botox®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Ficha Técnica de Xeomin®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española De medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
- Tapias G, Ilgrande A, Espinós B. Análisis de impacto presupuestario del uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) en el Sistema Nacional de Salud en España. *Pharmacocon Span Res Artic*. 2013;10(4):119-129.
- de Andrés-Nogales F, Morell A, Aracil J, Torres C, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp*. 2014;38(3):193-201.
- Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964 Apr;192:540-2.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento [Base de Datos en Internet]. www.botplusweb.portalfarma.com. 2014. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso en marzo de 2016)
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios Español: eSalud. [Base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso en marzo de 2016)
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression* (2nd ed). Wiley, New York, NY, 2000.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2015. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
- Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511-5.
- Gaber TA, Basu B, Shakespeare D, Singh R, Salam S, McFarlane J. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(4):395-9.
- Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollwe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res*. 2010;32(3):309-13.
- Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 2:3-7.
- Sheean G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf*. 2006;29(1):31-48.
- Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci*. 2005;26(1):32-9.
- Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci*. 2013; 34(7):1043-8.
- Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113 Suppl 4:20-4.
- Slawek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Koziorowski D, Potulka-Chromik A, *et al*. Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A for variations in labelled neurological indications. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(1):43-64.
- Frevert J. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10(2):67-73.
- Baba Y, Osborne MD, Wszolek ZK, Kwolek A, Druzbecki M. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2004;6(5):665-72.
- Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
- Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, *et al*. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010;33(3):199-204.

Aportación a la literatura científica

La principal aportación de este estudio es que los resultados corresponden a la práctica clínica real del tratamiento de la espasticidad infantil con toxina botulínica tipo A en pacientes españoles.

El tratamiento de la espasticidad infantil con Dysport® supone un ahorro potencial en el coste farmacológico por paciente, respecto al tratamiento con Botox®.

Introducción

La espasticidad es un trastorno motor, caracterizado por un aumento dependiente de la velocidad en el reflejo de estiramiento tónico que podría causar dolor y discapacidad debido a un daño o lesión de una parte del sistema nervioso central que controla el movimiento voluntario¹. Este daño interrumpe importantes señales entre el sistema nervioso y los músculos, creando

un desequilibrio que aumenta la actividad muscular y/o produce espasmos. La espasticidad puede dificultar los movimientos, la postura y el equilibrio. Puede afectar a la capacidad de mover uno o varios miembros o un lado del cuerpo. Además, a veces la espasticidad es tan severa que afecta a las actividades diarias, a los patrones de sueño y a los cuidados de los menores.

El principal objetivo del tratamiento es la mejora de la función motora, la disminución del dolor y la prevención de complicaciones, con la finalidad primordial de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente².

Junto con la rehabilitación motora, la toxina botulínica tipo A (TBA) es considerada uno de los principales tratamientos de elección de los síndromes espásticos y distónicos focales, independientemente de las causas²⁻⁴. Desde hace más de una década, la TBA se emplea en adultos y en niños con enfermedades neurológicas que cursan con espasmo, hipertonia y/o distonía muscular.

Datos procedentes de ensayos clínicos demuestran que las diferentes especialidades farmacéuticas de TBA cuentan con un perfil similar, tanto de eficacia como de seguridad⁵.

En España se dispone actualmente de 3 presentaciones de TBA con similar perfil de eficacia y seguridad: Dysport[®] *abobotulinumtoxinA* (Ipsen Pharma), Botox[®] *onabotulinumtoxinA* (Allergan) y Xeomin[®] *incobotulinumtoxinA* (Merz Pharma)⁶. Cada formulación tiene recomendaciones clínicas específicas que se han formulado sobre la base de la información científica disponible, poseen diferentes perfiles bioquímicos⁷, las unidades son específicas de cada preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica⁸⁻¹⁰. Hasta la fecha existen dos estudios en España que analizan los costes del uso de TBA. Sin embargo, estas evaluaciones se realizaron asumiendo la posología recomendada para cada indicación según ficha técnica de los productos^{11,12}. Ahora bien, se desconocen las dosis reales en la práctica clínica de TBA utilizadas en nuestro país y como consecuencia se hace imposible la cuantificación real de los costes de los diferentes tratamientos de TBA comercializados.

El objetivo de este estudio fue comparar los costes y la efectividad de Botox[®] y de Dysport[®], teniendo en cuenta la dosis real administrada en niños con espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino debido a parálisis cerebral (se excluyó Xeomin[®], dado que no está autorizado para el tratamiento de la espasticidad infantil). Para ello, se realizó un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad para confirmar la efectividad similar de ambos tratamientos y proceder al análisis de minimización de costes.

Material y Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo en una cohorte de 936 pacientes con es-

pasticidad infantil tratados con Botox[®] o Dysport[®], entre diciembre del 1995 y octubre del 2012, en el Servicio de Neurología Pediátrica de un hospital español de primer nivel. Del total de pacientes registrados, 895 fueron pacientes valorables según los criterios de selección (Figura 1): pacientes espásticos menores de 18 años en tratamiento con TBA que tuvieran registradas las principales variables del estudio (fechas de nacimiento, fechas de visita, dosis infiltrada y peso).

Músculos analizados

El análisis se centró en cuatro grupos musculares (pronadores redondos, aductores, semitendinosos y tríceps surales) puesto que, además de ser los músculos más frecuentemente infiltrados, la espasticidad de los mismos afecta a la autonomía del paciente, y por lo tanto a su calidad de vida así como la calidad de vida de los cuidadores.

Gravedad de la espasticidad

La gravedad de la espasticidad se recogió en la escala de Ashworth¹³, escala ordinal con 5 categorías (desde 0: espasticidad nula, hasta 4: espasticidad severa). La espasticidad de cada uno de los músculos analizados se determinó tomando el máximo de la espasticidad de los músculos bilaterales.

Como medida asociada a la gravedad de la espasticidad, y por indicación de los clínicos del estudio, se analizó también el apoyo del pie equino varo medido en una escala ordinal con 5 categorías (desde 1: apoyo equino completo, hasta 5: apoyo inicial del talón).

Dosis infiltradas

Las dosis infiltradas fueron determinadas por el máximo de las dosis infiltradas en los músculos izquierdo y derecho (considerando una dosis=0 si no se realizó infiltración en el músculo lateral). Una vez determinada la dosis, esta se dividió por el peso del paciente en la correspondiente visita, obteniendo la dosis por kilogramo (U/kg) inyectada por paciente.

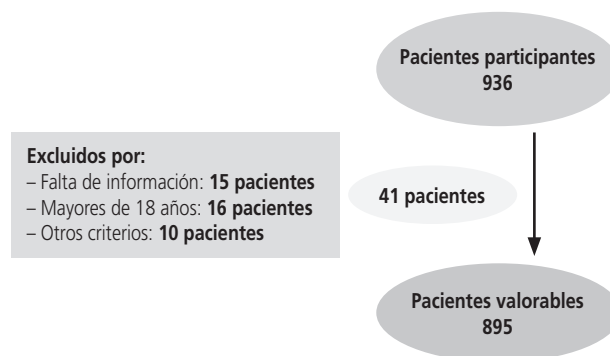


Figura 1. Flujo de pacientes.

Costes

El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) considerando únicamente los costes directos: costes farmacológicos (PVL)¹⁴ y costes de visitas¹⁵ en euros del año 2016. Los costes unitarios de Botox® y Dysport® corresponden a una media de las diferentes presentaciones (Tabla 1).

Los costes farmacológicos totales anuales de cada TBA según las dosis de práctica clínica real se obtuvieron multiplicando las dosis por kilogramo medias por el coste unitario de las correspondientes presentaciones de la TBA. Al cálculo resultante se le multiplicó el peso medio de los pacientes y el número medio de visitas al año según el tratamiento.

Para el cálculo de los costes anuales por visitas se consideró el número esperado de visitas en un año (de infiltración y de seguimiento) de un paciente. Se aplicó un coste específico para la primera visita, y otro coste para las visitas de seguimiento según los costes de recursos sanitarios publicados¹⁵.

Caso base del análisis de minimización de costes

El análisis del caso base se realizó considerando el perfil del paciente cuyo coste fue calculado a partir de las dosis registradas para cada músculo así como los pesos de los pacientes registrados a lo largo del seguimiento. Se realizó un análisis por subgrupos en función del grupo muscular afectado.

Análisis de sensibilidad

Para valorar la influencia de la incertidumbre de las estimaciones obtenidas sobre los resultados del estudio, y evaluar así la robustez de los mismos, se realizaron diversos análisis de sensibilidad modificando las variables principales:

- Se consideró la combinación de viales que más reduce el coste total por dosis administrada.
- Se realizó un análisis de sensibilidad de extremos, asumiendo el escenario con la menor dosis de Botox® y la dosis máxima de Dysport® (Escenario A). Por otro

lado, se ha valorado también el escenario considerando la mayor dosis de Botox® y la menor dosis de Dysport® (Escenario B).

- Finalmente se asumió un escenario hipotético con el perfil de un paciente "tipo" cuyo coste fue calculado considerando un peso medio de 22kg y cuatro visitas al año (dos de ellas con infiltración) para los dos grupos de pacientes, y asumiendo infiltración en cada uno de los cuatro grupos musculares con la dosis media observada en la muestra.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en el que las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (RI), y para las variables categóricas se usaron tablas de frecuencia.

La comparación de los grupos se realizó mediante técnicas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney) para las variables continuas y la prueba chi cuadrado para las variables categóricas.

Para comprobar la efectividad de los tratamientos se llevó a cabo un análisis longitudinal de la gravedad de la espasticidad creándose variables dicotómicas: 1 si la espasticidad del músculo mejoró durante el periodo de tratamiento, 0 en caso contrario. Se ajustaron modelos de regresión logística donde la variable respuesta fue la mejora en la espasticidad, y como variable independiente el tratamiento (Botox®/Dysport®), ajustando por espasticidad inicial y tiempo de seguimiento. La calibración de los modelos se evaluó con el estadístico C de Hosmer-Lemeshow¹⁶. En los resultados se muestran las odds-ratio (OR) ajustadas y los respectivos intervalos de confianza (IC).

El nivel de significación estadística se estableció en 0,05 para todos los análisis. Se utilizó la versión 3.2.3 del paquete estadístico R¹⁷.

Resultados

Características de los pacientes y visitas

En el presente estudio se analizaron un total de 895 pacientes con espasticidad infantil, 543 fueron tratados

Tabla 1. Costes unitarios

| Producto (presentación) | PVL envase ^a | PVL vial | PVL/U |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Botox® - 100 U (1 vial) | 159,12€ | 159,12€ | 1,5912€ |
| Botox® - 100 U (10 viales) | 1.432,08€ | 143,21€ | 1,4321€ |
| Botox® - 50 U (10 viales) | 716,04€ | 71,60€ | 1,4321€ |
| Dysport® - 500 U (2 viales) | 347,27€ | 173,64€ | 0,3473€ |
| Visitas médicas | | €/visita ^b | |
| Primera consulta | | 124,89€ | |
| Visita sucesiva | | 63,21€ | |

a. De CGCOF¹⁴.

b. De eSalud¹⁵.

únicamente con Botox®, 292 con Dysport® y 60 con ambos tratamientos (en las visitas de infiltración iniciales se trataron con Botox® y al final del seguimiento con Dysport®). Las infiltraciones de los pacientes que recibieron ambos tratamientos se distribuyeron en función del mismo. No se observaron diferencias en la media de edad en la primera visita ni en la media del peso (Tabla 2).

En cuanto al tiempo transcurrido entre visitas se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes, siendo los pacientes tratados con Botox® los que acudieron más a menudo a la consulta ($p < 0,001$). Se siguieron observando diferencias en la frecuencia de visitas entre los pacientes tratados con Dysport® y Botox® cuando se consideraron únicamente las visitas con infiltración ($p < 0,01$) (Tabla 2).

No se observaron diferencias en la espasticidad inicial de los pacientes de ambos grupos en ningún músculo, excepto para los tríceps surales (test chi cuadrado, valor $p = 0,01$). Tampoco se observaron diferencias en la gravedad del pie equino.

Efectividad de los tratamientos

El análisis longitudinal con las medidas inicial y final de espasticidad mostró una tendencia no significativa a favor de Dysport® frente a Botox®. También se observó una tendencia no significativa a favor de Dysport® en el pie equino (Tabla 2).

Dosis infiltradas

Se calcularon las dosis medias infiltradas a los pacientes del estudio para los cuatro músculos analizados y por TBA (Tabla 3). Debemos entender estas dosis medias como dosis administradas en cada infiltración, y no por visita. Para el análisis de costes del caso base resultó conveniente disponer de las dosis medias infiltradas en cada visita en cualquiera de los músculos. En ese caso las medias obtenidas fueron de 5,44 U/kg (2,17) para las infiltraciones con Botox® y de 14,73 U/kg (5,26) para las infiltraciones con Dysport® (Tabla 3).

Tabla 2. Características de la muestra y efectividad del tratamiento

| | Botox® (N=543) | Dysport® (N=292) | Valor p ^a |
|--|---------------------|---------------------|----------------------|
| Número de infiltraciones | 2.023 | 1.040 | |
| Infiltraciones por paciente | | | |
| Media (DE) | 3,73 (3,89) | 3,56 (3,75) | |
| Mediana (RI) | 2,00 (1 – 5) | 2,00 (1 – 5) | 0,70 |
| Visitas^b por paciente | | | |
| Media (DE) | 5,94 (6,46) | 5,20 (5,72) | |
| Mediana (RI) | 3,00 (1 – 9) | 3,00 (1 – 7) | 0,81 |
| Tiempo de seguimiento [meses] | | | |
| Media (DE) | 19,06 (25,35) | 18,60 (26,09) | |
| Mediana (RI) | 6,54 (0 – 31,4) | 8,90 (0 – 24,1) | 0,71 |
| Edad inicial [años] | | | |
| Media (DE) | 5,70 (3,98) | 5,26 (3,80) | |
| Mediana (RI) | 4,67 (2,5 – 8,4) | 4,09 (2,4 – 7,6) | 0,11 |
| Peso [kg] | | | |
| Media (DE) | 22,03 (12,54) | 21,32 (11,11) | |
| Mediana (RI) | 19,00 (12,5 – 28,2) | 18,00 (12,8 – 27,0) | 0,76 |
| Tiempo entre visitas sucesivas^b [meses] | | | |
| Media (DE) | 3,90 (4,07) | 4,63 (5,50) | |
| Mediana (RI) | 3,02 (2,1 – 4,6) | 3,48 (2,5 – 5,4) | <0,001 |
| Tiempo entre visitas de infiltración [meses] | | | |
| Media (DE) | 6,25 (4,12) | 6,81 (6,55) | |
| Mediana (RI) | 5,52 (4,4 – 6,7) | 5,75 (4,7 – 6,9) | <0,01 |
| Efectividad del tratamiento [OR (IC 95%)]^c | | | |
| <i>Pronadores redondos</i> | 1,0 (referencia) | 2,66 (0,51 – 14,02) | |
| <i>Aductores</i> | 1,0 (referencia) | 1,61 (0,77 – 3,37) | |
| <i>Semitendinosos</i> | 1,0 (referencia) | 1,56 (0,68 – 3,59) | |
| <i>Tríceps surales</i> | 1,0 (referencia) | 1,20 (0,68 – 2,14) | |
| <i>Pie equino</i> | 1,0 (referencia) | 1,21 (0,74 – 1,98) | |

a. Prueba U de Mann-Whitney entre los grupos Botox® y Dysport®.

b. Visitas de control y visitas con infiltración.

c. OR ajustadas por tiempo de seguimiento y gravedad de la espasticidad inicial.

RI = rango intercuartílico; DE = desviación estándar; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

Costes

El coste farmacológico medio por paciente y año fue de 480,00€ para Botox® y de 287,36€ para Dysport®, lo que supone un ahorro anual a favor de Dysport® de 192,64€ en el coste farmacológico, en el supuesto que no se desaprovecha ninguna fracción de los viales de TBA (Tabla 3). El coste anual por visitas de un paciente fue de 359,56€ para Botox® y de 343,87€ para Dysport®. El coste directo anual total que se obtuvo fue de 839,56€ para Botox® y de 631,23€ para Dysport®, lo que supone una diferencia de 208,34€ al año a favor del tratamiento con Dysport® (Figura 2).

El análisis estratificado por grupo muscular reveló que el ahorro farmacológico anual se mantiene a favor de Dysport® para los cuatro músculos: desde 58,03€ en el

caso de infiltraciones en los pronadores redondos, hasta 164,15€ si los músculos infiltrados fuesen los tríceps surales (Tabla 3). Este resultado muestra que el tratamiento para cualquier combinación de los cuatro grupos musculares siempre será más económico con Dysport®.

Análisis de sensibilidad

Si se tiene en cuenta que la parte no infiltrada del contenido de los viales se desecha, el ahorro anual farmacológico a favor de Dysport® sería de 59,60€ (Tabla 3). Al tener en cuenta tanto el coste farmacológico como el coste del seguimiento de paciente, el ahorro anual seguiría siendo a favor de Dysport® en 75,29€.

En el análisis del escenario A (favorable a Botox®) se obtuvo un ahorro farmacológico potencial de 158,29€

Tabla 3. Análisis principal y de sensibilidad

| | Dosis media infiltrada (U/kg) | | Δ Coste farmacológico (Botox®-Dysport®) |
|------------------------------------|-------------------------------|----------|---|
| | Botox® | Dysport® | |
| Análisis principal | 5,44 | 14,73 | 192,64 € |
| Análisis por músculos | | | |
| Pronadores redondos | 1,51 | 3,86 | 58,03 € |
| Semitendinosos | 2,23 | 5,00 | 98,94 € |
| Aductores | 2,68 | 6,60 | 107,96 € |
| Tríceps surales | 4,32 | 11,13 | 164,15 € |
| Análisis de sensibilidad | | | |
| Análisis por vial | 5,44 | 14,73 | 59,60 € |
| Paciente <i>tipo</i> ^a | 10,73 | 26,58 | 295,15 € |
| Escenario A (favorable a Botox®) | 5,18 | 15,33 | 158,29 € |
| Escenario B (favorable a Dysport®) | 5,70 | 14,13 | 227,60 € |

a. Para el paciente tipo se asumió que recibe infiltraciones en los cuatro grupos musculares.

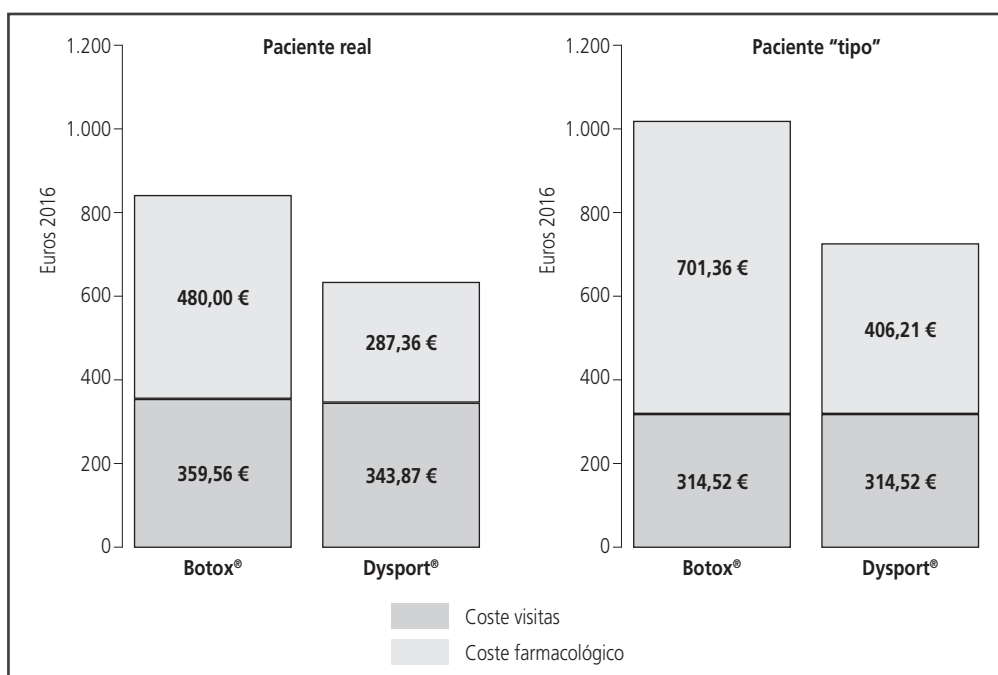


Figura 2. Costes anuales por paciente real y paciente "tipo".

por paciente y año a favor de Dysport®. En el escenario B (favorable a Dysport®) el ahorro farmacológico se elevó hasta 227,60€ por paciente y año a favor de Dysport® (Tabla 3). En vista que los resultados en ambos escenarios no cambian las conclusiones del análisis principal, no fue necesario realizar un análisis de sensibilidad probabilístico.

Finalmente, si se considera el perfil de paciente "tipo", el ahorro potencial farmacológico con Dysport® sería de 295,15€ por paciente y año (Tabla 3 y Figura 2) y el coste directo anual sería 1.015,88€ para Botox® y de 720,73€ para Dysport®.

Discusión

Este estudio ha utilizado registros de pacientes en la vida real, tratados de espasticidad infantil en el Servicio de Neuropediatría de un hospital español de primer nivel, para realizar un análisis de minimización de costes desde la perspectiva del SNS. Se ha estimado que el ahorro potencial por paciente y año que se puede alcanzar sería de 208,34€, si el tratamiento de la espasticidad infantil se llevase a cabo en su totalidad con Dysport® en lugar de tratar con Botox®. Además, se ha mostrado que el tratamiento con Dysport® de la espasticidad de cualquier combinación de los grupos musculares estudiados supondría un ahorro para el pagador. Los análisis de sensibilidad han mostrado que, aun variando los parámetros de entrada del análisis, la diferencia en costes seguiría siendo favorable a Dysport®.

Tapias *et al.* realizaron un análisis de impacto presupuestario basado en datos de prevalencia extrapolados con un horizonte temporal de 3 años (2012-2014) para analizar la repercusión en el presupuesto del SNS de un incremento en la utilización de Dysport® frente a Botox® y Xeomin®¹¹. Sin embargo, esta evaluación se realizó asumiendo la posología recomendada para cada indicación según ficha técnica de los productos. En otro estudio, los autores estimaron el coste del tratamiento por paciente con TBA en las indicaciones que presentan en común los tres medicamentos disponibles en España¹². Para la espasticidad infantil, para la que sólo están indicados Botox® y Dysport®, los autores concluyeron que el uso de Botox® supondría un ahorro anual por paciente del 10%-40% basándose en las dosis infiltradas recomendadas en las fichas técnicas¹². El presente estudio, con dosis observadas en práctica clínica real, muestra que tales ahorros no los proporcionaría el uso de Botox®, sino el de Dysport®, alcanzando ahorros por paciente y año del 40% en el coste farmacológico, y del 25% en los costes directos totales por paciente y año. En el escenario de no aprovechamiento del vial, los ahorros se reducen –debido a la mayor diversidad en las presentaciones de Botox®– pero siguen siendo a favor del uso de Dysport®: 11% de ahorro en el coste farmacológico por paciente y año; 8% de ahorro en los costes directos to-

tales por paciente y año. Tales resultados ponen de manifiesto la utilidad que supone disponer de información real del tratamiento en práctica clínica, ya que las dosis recomendadas en fichas técnicas distan notablemente de las realmente administradas en la práctica clínica habitual. Así pues, dentro del paradigma clínico habitual en la clínica asistencial, las dosis aplicadas en cada músculo inicialmente fueron las recomendadas en las guías y consensos. La siguiente dosis aplicada en cada músculo se ajustó en función del resultado observado en la infiltración anterior y de si hubo o no efectos adversos, siempre sin exceder las dosis totales recomendadas^{1,3}.

Hay diversos estudios en los que se muestra que ambos tratamientos son muy similares en efectividad y seguridad¹⁸⁻²³ siempre que se administren de manera apropiada²³⁻²⁶. Ahora bien, debido a que la concentración de TBA no es la misma en ambas presentaciones²⁷, las toxinas no son comparables. Además, las técnicas de dilución e inyección alteran aún más estas desigualdades. Las dosis también varían considerablemente dependiendo de la preparación particular utilizada, el músculo inyectado, la gravedad de la enfermedad, y la duración del tratamiento²⁸.

La principal aportación del presente estudio es que la fuente de datos es un registro real de pacientes españoles con espasticidad infantil. Por tanto, los resultados corresponden a la práctica clínica real del tratamiento de la espasticidad con TBA.

El análisis de costes realizado presenta limitaciones. Una de ellas es la falta de validez externa de los resultados. Precisamente por el hecho que los pacientes corresponden a aquellos que han sido tratados y seguidos en el Servicio de Neuropediatría de un único centro, estos pueden no ser representativos de la población infantil afectada por espasticidad. Para superar esta limitación es necesario realizar estudios controlados más amplios (multicéntricos internacionales). Sin embargo, tanto los supuestos conservadores, como todos los análisis de sensibilidad realizados señalan que la utilización de Dysport® es beneficiosa al SNS a igualdad de efectividad.

Otra limitación es consecuencia del propio protocolo de tratamiento de la espasticidad con TBA. Las dosis administradas dependen no sólo de la gravedad de la espasticidad, sino también de la evolución de la misma y de las dosis administradas anteriormente. Aunque no se han observado diferencias en la efectividad durante todo el periodo de seguimiento, podría ser que la espasticidad presentara diferentes patrones de evolución desde el primer al último registro. Un análisis longitudinal más profundo, en el que se tuviesen en cuenta todas las medidas de espasticidad, sería conveniente para describir los diferentes perfiles de evolución de la gravedad de la espasticidad y de las dosis de TBA administradas.

Si bien el diseño retrospectivo pudiera implicar un riesgo de selección de uno u otro producto, las indicaciones del tratamiento y la elección de la toxina botulínica

han sido las mismas para ambos productos comerciales para cualquier indicación de espasticidad, sin preferencia por una u otra por razones de gravedad de espasticidad o de localización de la misma. El mayor número de casos tratados con Botox® se debe a que se comercializó en España años antes que Dysport®. Pensamos que el gran número de infiltraciones de uno y otro producto disminuye el peso del posible sesgo que, de haberlo, sería involuntario.

Vale la pena clarificar que no se tuvo en cuenta medicación concomitante puesto que muy pocos pacientes recibieron medicación oral antiespástica. En la infancia se emplean sólo en tetraplejias espásticas graves, a dosis bajas, ya que produce habitualmente efectos adversos –especialmente sedación– que limitan la escalada de dosis. Por este motivo no se registró este dato que no modifica el análisis.

Una cuarta limitación que presentan los datos es la escala de gravedad espástica registrada. La escala de Ashworth se puede utilizar como una medida de nivel ordinal de la resistencia al movimiento pasivo, pero presenta ciertas limitaciones como escala de medida de la espasticidad²⁹. Como se apunta en el estudio de Bakheit *et al.*³⁰, por regla general, los clínicos están destinados a evaluar la efectividad del tratamiento con escalas del nivel de deterioro, y las medidas de respuesta funcional raramente se utilizan en la práctica clínica. Concluye que debe fomentarse el uso de esas medidas para evaluar si la reducción del tono muscular se traduce en un beneficio funcional para los pacientes y sus cuidadores³⁰.

Una quinta limitación podría surgir por el hecho de haber asumido que no hay pérdida de TBA durante las sesiones de tratamiento. Debido a la variabilidad en las dosis y a que las presentaciones de TBA están fijadas, aunque haya disponibilidad de varias presentaciones, es lógico pensar que hay que desechar parte del contenido del vial. Además, la TBA sólo debe utilizarse para el tratamiento de un solo paciente, durante una sola sesión, y cualquier cantidad de producto restante no utilizado debe ser inactivado^{8,9}. Para poder tener en cuenta la posible merma de TBA durante la práctica clínica se deberían tener registrados los viales que se han utilizado durante el periodo de estudio, pero no se dispone de esa información. Para superar esta limitación, se ha llevado a cabo un análisis en el escenario de merma de TBA.

Este estudio proporciona los primeros datos de la práctica clínica real en los patrones de tratamiento y consumo de recursos en pacientes con espasticidad infantil en un centro de España. Se ha mostrado que el coste del tratamiento con Dysport® por paciente y año resulta más económico. El ahorro potencial en el coste farmacológico anual es de aproximadamente 193€ por paciente. Los resultados pertenecen a las dosis en práctica clínica de un centro hospitalario y en pacientes pediátricos, por lo tanto deben tomarse con cautela en posibles extrapolaciones al conjunto de la población. Es necesario realizar

estudios controlados más amplios para comparar la efectividad de los diferentes tratamientos con TBA y otros tratamientos focales, con especial atención a la evaluación individual, los beneficios funcionales, así como su duración, posibles co-tratamientos y post-tratamientos, los efectos secundarios y el coste-efectividad.

Contribución de los autores

Gloria Tapias desarrolló la idea del proyecto que incluye este estudio. El Dr. Pascual-Pascual facilitó el registro de los datos anonimizado que posibilitó el análisis de las dosis. Carlos Crespo, Maribel Cuesta y Carles Forné realizaron el análisis estadístico y de costes. La Dra. García-Romero participó en la redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Ipsen Pharma.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Gemma Lairisa, Lina Ruiz y Eduardo Belenguer de Ipsen Pharma su contribución en la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

El Dr. Pascual-Pascual ha recibido honorarios de Allergan y de Ipsen Pharma por conferencias y cursos de formación. La Dra. García-Romero declara no tener conflicto de interés en relación con este artículo. Gloria Tapias trabaja para Ipsen Pharma que es la empresa promotora del estudio. Carles Forné y Maribel Cuesta trabajan para la consultora Oblikue Consulting, que recibió una subvención de Ipsen Pharma para la realización del estudio. Carlos Crespo trabajó en Oblikue Consulting en el momento de ejecución del análisis estadístico y de costes.

Referencias

1. Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymenrich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, *et al.* Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica. *Rev Neurol.* 2007;44(5):303-9.
2. Merello M. Fisiopatología, clínica y tratamiento de la espasticidad. *Arch Neurol Neuroc Neuropsiq.* 2008;7(2):29–62.
3. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, *et al.* The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(1):45-66.
4. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, *et al.* Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015;7(5):1629-48.
5. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm.* 2008;115(4):617-23

6. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251 Suppl 1:11-7.
7. Peng Chen Z, Morris JG, Rodriguez RL, Shukla AW, Tapia-Núñez J, Okun MS. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2012;4:1196-1222.
8. Ficha Técnica de Dysport®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
9. Ficha técnica de Botox®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de Medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
10. Ficha Técnica de Xeomin®. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española De medicamentos y productos sanitarios [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>. (Acceso en febrero de 2014)
11. Tapias G, Ilgrande A, Espinós B. Análisis de impacto presupuestario del uso de la toxina botulínica tipo A (TBA) en el Sistema Nacional de Salud en España. *Pharmacocon Span Res Artic*. 2013;10(4):119-129.
12. de Andrés-Nogales F, Morell A, Aracil J, Torres C, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp*. 2014;38(3):193-201.
13. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964 Apr;192:540-2.
14. Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento [Base de Datos en Internet]. www.botplusweb.portalfarma.com. 2014. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso en marzo de 2016)
15. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios Español: eSalud. [Base de datos en Internet]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (Acceso en marzo de 2016)
16. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression* (2nd ed). Wiley, New York, NY, 2000.
17. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2015. Disponible en: <http://www.R-project.org/>
18. Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511-5.
19. Gaber TA, Basu B, Shakespeare D, Singh R, Salam S, McFarlane J. Botulinum Toxin in the management of hitchhiker's toe. *NeuroRehabilitation*. 2011;28(4):395-9.
20. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollwe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res*. 2010;32(3):309-13.
21. Sobolewski P. The application of botulinum toxin type A in the treatment of spastic paraparesis. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 2:3-7.
22. Sheehan G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit-risk assessment. *Drug Saf*. 2006;29(1):31-48.
23. Slawek J, Bogucki A, Reclawowicz D. Botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke: an open-label study with individualised, flexible injection regimens. *Neurol Sci*. 2005;26(1):32-9.
24. Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci*. 2013; 34(7):1043-8.
25. Wissel J, Entner T. Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113 Suppl 4:20-4.
26. Slawek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Kozirowski D, Potulska-Chromik A, et al. Are botulinum toxin type A preparations really the same medication? A comparison of three botulinum toxin A for variations in labelled neurological indications. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(1):43-64.
27. Frevert J. Content of Botulinum Neurotoxin in Botox®/Vistabel®, Dysport®/Azzalure®, and Xeomin®/Bocouture®. *Drugs R D*. 2010;10(2):67-73.
28. Baba Y, Osborne MD, Wszolek ZK, Kwolek A, Druzbecki M. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2004;6(5):665-72.
29. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
30. Bakheit AM, Zakine B, Maisonobe P, Aymard C, Fhedoroff K, Hefter H, et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey. *Int J Rehabil Res*. 2010;33(3):199-204.