



Original

[Artículo traducido] Revisión sistemática y coste-efectividad del tratamiento con abobotulinumtoxinA para la espasticidad postictus en comparación con la fisioterapia



María Errea Rodríguez^{a,*}, María Fernández^b, Juan del Llano^c, Roberto Nuño-Solinís^{c,d}

^a Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Market Access, Ipsen, Madrid, España

^c Departamento de Investigación y Formación, Fundación Gaspar Casal, Madrid, España

^d Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales, Deusto Business School Health, Universidad de Deusto, Bilbao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2022

Aceptado el 20 de abril de 2023

On-line el 27 July 2023

Palabras clave:

Espasticidad postictus

AbobotulinumtoxinA (aboBoNT-A)

Población adulta

Revisión sistemática de la literatura

Análisis de coste-efectividad

R E S U M E N

Antecedentes: la espasticidad postictus es una enfermedad común que afecta a los adultos y causa una carga grave a los pacientes que la padecen. El objetivo de la revisión fue realizar un análisis coste-efectividad (ACE) del tratamiento de la espasticidad postictus en adultos con abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A) en comparación con el tratamiento convencional, basado en los resultados de una revisión sistemática de la literatura. Dado que este tratamiento se proporciona siempre al mismo tiempo que el tratamiento convencional, el ACE se realizó del tratamiento aboBoNT-A con el tratamiento convencional, en comparación con recibir únicamente el tratamiento convencional.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura en EMBASE (incluyendo Medline y Pubmed), Scopus y otras fuentes (Google Scholar). Se incluyeron artículos de todo tipo que proporcionaran información sobre los costes y/o las medidas de efectividad de los tratamientos actuales de la espasticidad postictus en los adultos. La síntesis de la información de la revisión proporcionó los parámetros para el diseño de un ACE del mencionado tratamiento de interés. Se comparó la perspectiva social con una perspectiva donde solo se observaron los costes directos del tratamiento.

Resultados: se revisaron un total de 532 resúmenes. Se revisó la información completa de 40 artículos y se seleccionaron 13 artículos para la extracción completa de datos. La información de estos documentos se sintetizó y utilizó para desarrollar un modelo de coste-efectividad. En todos los artículos incluidos se identificó el tratamiento con fisioterapia como el tratamiento convencional principal. El ACE mostró que, incluso en el peor escenario posible, asumiendo los costes más elevados, la probabilidad de un coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado por debajo de 40.000 € para el tratamiento con aboBoNT-A y fisioterapia es superior a 0,8 y hay certeza de que estará por debajo de 50.000 €/AVAC considerando tanto costes directos como una perspectiva social. En media, el modelo probabilístico obtiene una ratio coste-efectividad incremental media negativa, que ronda los – 15.000 €/AVAC.

Conclusión: los análisis de coste-efectividad muestran que la aboBoNT-A junto con el tratamiento de fisioterapia sería una alternativa coste-efectiva independientemente de la perspectiva considerada.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Systematic review and cost-effectiveness analysis of the treatment of post-stroke spasticity with abobotulinumtoxinA compared to physiotherapy

A B S T R A C T

Keywords:

Post-stroke spasticity

AbobotulinumtoxinA (aboBoNT-A)

Adult population

Objective: Post-stroke spasticity is a common complication in stroke survivors, causing severe burden to patients living with it. The aim of this review was to conduct a cost-effectiveness analysis (CEA) of the treatment of post-stroke spasticity, in adults, with abobotulinumtoxinA compared to the best supportive care, based on results from a systematic literature review. Given that abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A) is always accompanied by the best

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.04.006>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.errea@aeets.es (M. Errea Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.06.008>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

supportive care treatment, the CEA compared aboBoNT-A plus the best supportive care with the best supportive care alone.

Methods: A systematic literature review in EMBASE (including Medline and PubMed), Scopus, and other sources (Google Scholar) was conducted. Articles of all types, providing information on the costs and/or effectiveness measures for the current treatments of post-stroke spasticity in adults were included. The synthesis of information from the review provided the parameters for the design of a CEA of the mentioned treatment of interest. The societal perspective was compared to a perspective where only direct costs were observed.

Results: In total, 532 abstracts were screened. Full information was revised from 40 papers and 13 of these were selected as core papers for full data extraction. Data from the core publications formed the basis for the development of a cost-effectiveness model. In all the included papers physiotherapy was the best supportive care treatment. The cost-effectiveness analysis showed that even in the most conservative scenario, assuming the worst case scenario, the probability of a cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained below €40,000, for aboBoNT-A together with physiotherapy is above 0.8, and with certainty below €50,000/QALY when either a direct costs, or a societal perspective was taken. On average, the probabilistic model obtains a negative mean incremental cost-effectiveness ratio of around – 15,000 €/QALY.

Conclusion: The cost-effectiveness analyses show that aboBoNT-A together with physiotherapy would be a cost-effective treatment compared with physiotherapy alone, independently of the perspective considered.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Lay abstract

After a stroke, patients can often experience muscle and limb stiffness, known as limb spasticity. This may lead to difficulties with movement and personal care, which can affect quality of life.

There are several treatments for limb spasticity. The treatment offered can vary based on the patient's needs. Two treatments are available to relax stiff muscles: botulinum toxin injections and physiotherapy. Other treatments include surgery and oral antispasticity medications including baclofen, pregabalin, tizanidine and benzhexol/trihexyphenidil.

In this Spanish study, the researchers wanted to compare the cost-effectiveness (i.e. the balance between the cost of treatment and how well it works) of two treatments. They compared physiotherapy combined with a specific type of botulinum toxin injection (abobotulinumtoxinA [aboBoNT-A]) versus physiotherapy alone for adults with spasticity after a stroke. To do this, they searched online databases for scientific publications, and they identified 13 core publications that were included in the analysis. Using the information from these publications, the researchers generated a set of probable scenarios, which were put into a simulation model. The model estimated overall costs and effectiveness outcomes, as well as whether the treatment was cost-effective. For accuracy, the researchers also adjusted the costs for inflation to the current year, 2022.

Even when the researchers created the most conservative scenario using the highest costs possible, the calculations showed that physiotherapy combined with aboBoNT-A injections could still be a cost-effective treatment compared with physiotherapy alone for patients with limb spasticity after a stroke.

Introducción

El ictus es una de las 4 causas principales de mortalidad a nivel mundial¹ en la población general, con más de 6 millones de muertes registradas en 2017, lo que representa un aumento del 16,6% durante la última década². La prevalencia de la espasticidad postictus (EPI) varía ampliamente, con estimaciones que oscilan entre el 18 y el 42%^{3,4}, dependiendo del entorno y los métodos utilizados para calcularla. Esta afección se asocia a un deterioro marcado de la calidad de vida (CdV) de los pacientes, ya que causa dolor, problemas para el autocuidado y para la realización de actividades de la vida diaria, además de movilidad reducida⁵. El ictus y las secuelas posteriores al ictus, incluida la espasticidad, se reconocen internacionalmente como un problema de salud importante^{3,5}; sin embargo, es difícil evaluar la influencia exacta de la espasticidad en los trastornos motores y las

limitaciones de la actividad en los pacientes con ictus. Esto podría deberse al hecho de que la espasticidad puede manifestarse como un deterioro neurológico leve o grave, y en este último caso, afecta a la movilidad articular.

Las estrategias de tratamiento de la espasticidad suelen ser multidisciplinarias, lo que dificulta el análisis de los costes asociados a un único tratamiento. Los métodos utilizados para medir los costes del tratamiento de la EPI también son heterogéneos.

El tratamiento de la EPI incluye fisioterapia, agentes antiespasmódicos orales, intervención quirúrgica e inyecciones de abobotulinumtoxinA (aboBoNT-A)⁶. A pesar de la existencia de bibliografía que destaca la efectividad clínica de los diferentes tratamientos^{7–10}, la relación coste-efectividad de los mismos se ha examinado en pocos estudios^{6,11}. Los artículos de consenso más recientes¹² y los datos de ensayos clínicos^{11,13} apoyan el uso de aboBoNT-A para las afecciones espásticas focales de las extremidades superiores e inferiores en los adultos con EPI.

La AboBoNT-A se administra mediante inyecciones y las dosis pueden variar según el criterio del profesional sanitario, en función de las características del paciente. Nunca se administra sola, sino que complementa a otro tratamiento, ya sea fisioterapia u otro medicamento antiespasticidad oral.

Los costes y los resultados clínicos utilizados como medida de cada tratamiento y la heterogeneidad de los resultados observados en los estudios dificultan la realización de análisis de coste-efectividad de los distintos tratamientos. Aunque la aboBoNT-A y la fisioterapia presentan en la EPI medidas de efectividad únicas y otras comunes, actualmente se desconocen los efectos de la fisioterapia sobre la función pasiva, la carga del cuidador o los objetivos prioritarios del individuo respecto al tratamiento¹⁴. En consecuencia, desde una perspectiva social, el valor comparativo de la efectividad de la aboBoNT-A combinada con la fisioterapia respecto a la fisioterapia sola sigue siendo desconocido y subestimado. Además, las medidas de efectividad estudiadas en ensayos clínicos varían de un estudio a otro y, en algunos casos, son medidas puramente clínicas. Por ejemplo, mientras algunos estudios miden la efectividad de la aboBoNT-A con la Escala de espasticidad de Ashworth modificada (EEAM), que evalúa el tono muscular^{7–10,15–17}, otros utilizan la función y el dolor percibidos mediante la Escala de evaluación de la discapacidad (DAS)¹⁷, o evalúan la CdV, con el SF-36 (36-item Short-form Survey)^{14,17}, o el EuroQol-5 (EQ-5D con 5 dimensiones), que mide el estado funcional del paciente^{14,17,18}, o el Índice de Barthel¹⁶. Dado que un mismo estudio puede incluir los resultados de más de una medida de efectividad, no siempre es posible agregar los resultados en una sola puntuación o medida de la efectividad. Además, es difícil sintetizar la información sobre el coste de los diferentes tratamientos debido a la heterogeneidad de los resultados, que es causada por las

diferentes cronologías de los estudios, así como por la diferencia de precios entre los sistemas sanitarios dentro de un mismo país y entre países.

El objetivo de esta revisión de la literatura fue realizar un análisis de coste-efectividad del tratamiento de la espasticidad en los adultos que han sufrido un ictus, mediante aboBoNT-A y fisioterapia, en comparación con solo fisioterapia (considerada el mejor tratamiento de apoyo).

Métodos

Revisión sistemática de la literatura

Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática se realizó de acuerdo con los principios de las directrices PRISMA¹⁹. Se aplicó el método PICO/PECO (acrónimo de *Population/Patient Intervention/Exposure Comparison Outcome*) para estructurar la búsqueda²⁰, y se combinaron las palabras clave mediante operadores booleanos. El marco de esta revisión sistemática según PICO fue: personas diagnosticadas con EPI. La intervención fue el tratamiento con toxina botulínica tipo A combinado con el mejor tratamiento de apoyo (fisioterapia), y el comparador fue el mejor tratamiento de apoyo solo. El principal resultado de interés fue el efecto del tratamiento sobre los costes y/o la efectividad/eficacia del tratamiento proporcionado. Además, se dio preferencia a los artículos que comparaban los resultados de pacientes con el tratamiento de interés y los resultados de pacientes sin tratamiento y/o con el mejor tratamiento de apoyo, así como los que incluían la evolución de los costes directos y/o indirectos a lo largo del tiempo.

La búsqueda se realizó en las bases de datos EMBASE (incluidas Medline y PubMed) y Scopus. La estrategia de búsqueda se describe en el material complementario. Los resultados de la búsqueda se complementaron con material de otras fuentes (principalmente Google Scholar), que los investigadores consideraron relevantes, y que se recuperaron de forma manual. Este paso permitió extraer artículos que no estaban disponibles en las bases de datos consultadas.

Criterios de inclusión y exclusión

Los registros se limitaron a cualquier artículo académico publicado o literatura gris disponibles en texto completo, ya fuese en inglés o español, y que proporcionara información detallada sobre los costes o las medidas de efectividad de la aboBoNT-A para el tratamiento de la EPI. Se incluyeron estudios que utilizaban esta toxina para otras indicaciones (por ejemplo, daño cerebral postraumático), pero en esos casos no se consideraron documentos clave, sino opcionales. Los mismos principios se aplicaron a los estudios que incluían otras toxinas para el tratamiento de la EPI, pero que no desglosaban ni proporcionaban resultados sobre costes y/o efectividad para las toxinas individuales. Estas publicaciones también se consideraron documentos opcionales de consulta. Los estudios incluían tanto estudios controlados aleatorizados (ECA) como investigaciones empíricas, que incluían datos de estudios observacionales o estudios de simulación basados en ECA. En el caso de los estudios con resultados procedentes de simulaciones, se verificó que la fuente de información era fiable o que la población entrevistada para obtener la información aportaba un conocimiento experto. Solo se consideraron los estudios con población adulta. Todos los criterios de exclusión utilizados se detallan en el diagrama de flujo PRISMA (fig. S1 del material complementario).

Extracción de datos

Toda la bibliografía potencialmente candidata se importó a Zotero, el software bibliográfico utilizado para la selección o exclusión de los estudios. El proceso de selección incluía una primera etapa de exploración de los títulos y resúmenes, y una segunda de exploración del texto completo. Dos investigadores se encargaron por separado de realizar la búsqueda y la selección en junio de 2021. Cualquier duda o

desacuerdo entre los investigadores se resolvió mediante la consulta con un tercer revisor. Todos los autores revisaron y aprobaron la metodología y seguidamente se procedió a la extracción de datos. No hubo ningún caso en el que fuese necesario ponerse en contacto con los autores de un estudio para recabar información adicional.

Riesgo de sesgo y evaluación de la calidad

Se utilizó la lista de comprobación de Parmar et al.²¹ para la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad de las fuentes de los textos recuperados. Se consideró que la herramienta desarrollada por Parmar et al.²¹ incluía todas las preguntas relevantes para realizar una buena evaluación de la calidad y del sesgo de los ECA y de los estudios observacionales incluidos en la revisión.

En el caso de los ACE, se evaluó el sesgo de selección mediante un análisis de la adecuación de los métodos de muestreo (potencia, tamaño de la muestra, diseño de enmascaramiento y aleatorización). Se consideraron más sólidos aquellos estudios que proporcionaban información sobre los beneficios potenciales de un tratamiento en relación con otros tratamientos, o que incluyeron un grupo de control. Además, cuanto mayor era la distancia (en años) entre el periodo de tiempo analizado y el momento de la publicación, mayor se consideró el riesgo de sesgo temporal. Se consideró que los tratamientos sin contrastar por el personal clínico y los resultados de salud autoinformados presentaban mayor riesgo de medición en la variable de exposición. En cada publicación, la puntuación uno expresaba riesgo de sesgo bajo, 2 riesgo moderado y 3 riesgo elevado en cada dominio analizado. La calificación global se calculó de la siguiente manera: uno (fuerte) si ninguno de los dominios se calificaba como débil, 2 (moderado) si un máximo de 2 dominios se calificaban como débiles, o 3 (débil) si 3 o más dominios se clasificaban como débiles. En la síntesis final de los resultados solo se incluyeron las publicaciones de mayor calidad (puntuación uno o 2).

Se incluyó otra información pertinente sobre la metodología utilizada.

Se conservó el idioma original de los textos para evitar un posible sesgo de interpretación por parte de los investigadores en la fase de extracción de datos.

Análisis de coste-efectividad

Población de estudio y tratamientos

Se desarrolló un modelo para simular el análisis de coste-efectividad para una población de adultos con EPI tratados con aboBoNT-A y fisioterapia en comparación con solo fisioterapia o «no hacer nada». La única toxina analizada para la indicación de EPI en adultos fue AboBoNT-A, por lo que se excluyeron los pacientes que recibían otras toxinas botulínicas.

Modelo de simulación

Se realizó una simulación en Microsoft Excel 2010 con 1.000 observaciones. Se tomó como punto de partida que los individuos se asignaban al tratamiento de aboBoNT-A más fisioterapia, o de solo fisioterapia o «no hacer nada» de modo aleatorizado y con igual probabilidad. Los tratamientos de solo fisioterapia o «no hacer nada» se identificaron en la bibliografía revisada como los tratamientos de referencia (TdR) más comunes para EPI en adultos. Se descontaron costes y efectividad, teniendo en cuenta 2 tasas de descuento diferentes (3 y 5%). Las estimaciones de costes y efectividad se actualizaron anualmente y hasta el año 2022. Cuando la moneda original no era el euro, se obtuvo un promedio de los tipos de cambio anuales para convertir la moneda original a euros. Siguiendo las recomendaciones de una publicación reciente para la indicación y tratamiento estudiados²², se eligió un horizonte temporal de 10 años. Se asumió que las probabilidades de transición a partir del segundo año permanecen estables¹¹. Para el análisis de referencia, se eligieron distribuciones normales para las variables de la efectividad y de los

costes. También se realizaron distribuciones beta y gamma para tener en cuenta la incertidumbre en nuestro modelo de simulación, tal y como recomienda la bibliografía¹¹, pero solo se presentan los resultados más conservadores bajo el supuesto de normalidad (los resultados fueron más favorables para el tratamiento con aboBoNT-A en las distribuciones beta y gamma que en las distribuciones normales, mostrando menores costes por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados en todos los escenarios simulados). Dado que la probabilidad de muerte debida a EPI es pequeña y que, de forma similar a otras enfermedades comunes, habrá una pequeña proporción de pacientes en los que los costes de tratamiento serán muy altos o muy bajos, pero en la mayoría se concentrarán en torno al coste medio, la distribución normal se consideró aceptable en este modelo.

Costes y medidas de efectividad

En ambos grupos (aboBoNT-A más fisioterapia y fisioterapia sola/no hacer nada), se tuvieron en cuenta todos los costes de medicación y no solo los costes de la aboBoNT-A, así como otros costes médicos y no médicos a la hora de administrar tratamiento con aboBoNT-A a la población simulada. Para las medidas de efectividad, se seleccionó la puntuación de los resultados de salud en EEAM y AVAC, en función de su popularidad en la bibliografía revisada. Los principales resultados de salud elegidos fueron los AVAC. Los AVAC utilizados se obtuvieron del estudio de Lazzaro et al.¹¹. Los resultados de la EEAM también se obtuvieron de la bibliografía y para los análisis se consideraron una medida de efectividad clínica secundaria^{7,18}. Solo se incluyeron los artículos que proporcionaban datos con resultados para un tratamiento aboBoNT-A en adultos con EPI.

Análisis de sensibilidad

Dada la heterogeneidad de los costes aportados en la bibliografía, se simuló un modelo de análisis coste-efectividad que utilizaba los límites medio, inferior y superior de los costes estimados en las publicaciones. Por lo tanto, se proporcionó una simulación para el escenario más conservador (costes más altos) y el escenario menos conservador (costes más bajos). También se presentan los resultados obtenidos con el escenario de costes medios.

Se utilizaron 2 métodos diferentes, para comparar cómo variaban los resultados en función de la perspectiva adoptada: costes directos, que incluía solo coste del tratamiento farmacológico y otros costes médicos y costes sociales, que incorporaba también cualquier otro coste no médico. Con ambos métodos, se simularon 3 escenarios: el coste más bajo, el medio y el más alto.

El modelo de simulación también proporcionó curvas de aceptabilidad del análisis de coste-efectividad para cada año de estudio, así como la media para 2, 5, 8 y 10 años, contando desde el inicio del tratamiento²³. En la sección resultados se ofrece una representación gráfica del análisis de sensibilidad, con las curvas de aceptabilidad de las estimaciones de coste-efectividad y el gráfico de incertidumbre, en el que se representan los costes incrementales por unidad de ganancia incremental de AVAC. Las curvas de aceptabilidad de las estimaciones de coste-efectividad muestran la probabilidad de que el tratamiento con aboBoNT-A más fisioterapia sea costoefectivo.

Resultados

Síntesis de la información obtenida de la revisión sistemática

Nuestra búsqueda en títulos y resúmenes identificó un total de 532 estudios candidatos en EMBASE (n = 421), Scopus (n = 111) y otras fuentes (n = 14), tras excluir los duplicados. En total, se extrajeron manualmente 20 artículos en función del conocimiento del estudio y de su relevancia. Se excluyeron 508 resúmenes y se seleccionaron 24 para la revisión del texto completo. Finalmente, se seleccionaron 13 artículos clave de los que realizar la extracción de información y síntesis. También se extrajo información completa de las 11 publicaciones

restantes, aunque se consideraron opcionales a efectos del modelo de coste-efectividad. Toda la información extraída y los motivos de exclusión se describen en el material suplementario.

La figura S1 del material complementario presenta el diagrama de flujo PRISMA utilizado en el proceso de selección de los estudios y los motivos de exclusión en las fases de exploración y elegibilidad. Para identificar estudios adicionales, se examinaron las listas de referencia bibliográfica de los artículos definidos como clave y de las revisiones sistemáticas publicadas anteriormente que se centraban en aboBoNT-A.

Las tablas S1 y S2 del material complementario presentan los principales resultados de los artículos clave (n = 13) en relación con los costes y las medidas de efectividad, o de coste-efectividad/utilidad en el caso de un estudio.

Entre los artículos claves revisados y extraídos (n = 13), 4 fueron estudios de efectividad^{9,10,16,17}, 3 evaluaban medidas de efectividad^{7,15,16} (2 evaluaban también la seguridad) y 6 evaluaban los costes (uno enfocado a proyecciones de costes anuales²³, 2 a análisis de impacto presupuestario^{24,25} y los 3 restantes eran estudios de coste-efectividad o de coste-utilidad^{6,11,26}).

También se incluye en el material suplementario las tablas de la extracción de datos y una evaluación detallada del riesgo de sesgo y la calidad de los estudios.

Con respecto a los costes, la mayoría de los artículos comparaban el coste de aboBoNT-A con el coste de solo fisioterapia o terapias de rehabilitación. Sin embargo, hubo unos cuantos artículos en los que el TdR de comparación fue otras toxinas para la misma indicación^{23,24}. En algunos estudios, los pacientes tomaban medicación concomitante tanto si estaban asignados al grupo de tratamiento con aboBoNT-A más fisioterapia, o al grupo de solo fisioterapia. Por lo tanto, se tuvieron que extraer todos los costes de medicación al medir los costes directos del TdR en EPI. Tres artículos no tuvieron en cuenta los costes no médicos implicados en el tratamiento^{12,23,24}, sino que solo consideraron los costes directos. Tres artículos consideraron los costes no médicos, ofreciendo así una perspectiva social en el análisis de los costes^{11,26,25}, en 2 de estos 3 artículos, los costes no médicos fueron significativamente mayores que los costes directos^{11,26}. Hubo una marcada diferencia en los costes del TdR cuando se consideró un coste directo frente a una perspectiva social de los costes.

Como se muestra en la tabla S2 del material complementario, el EQ-5D y el SF-36 fueron los instrumentos más utilizados para evaluar la CdV. La medida de efectividad más utilizada en la bibliografía para aboBoNT-A en pacientes con EPI fue la EEAM (7 artículos lo utilizaron como medida principal de la efectividad). Otras medidas de efectividad que también aparecieron con frecuencia en la bibliografía seleccionada fueron la PGA (*Physician Global Assessment*) y la Escala de Tardieu.

Síntesis de los resultados de costes y efectividad

Se extrajo información sobre los costes. Cuando se disponía de información suficiente en la fuente revisada, se calcularon los costes medios. En 6 de los 13 documentos claves se incluía información sobre costes^{6,11,23–26}.

La **tabla 1** sintetiza y describe la información sobre costes utilizada en el modelo de coste-efectividad. Se observó una gran heterogeneidad entre los estudios, no solo en los resultados de costes y en el ahorro de costes, sino en el tipo de costes analizados, ya que algunos trabajos solo consideraron los costes médicos (costes directos). A diferencia del resto de trabajos, que no incluyeron otras toxinas como comparadores, la publicación de de Andrés-Nogales²³ consideró otras toxinas botulínicas tipo A como comparadores, por lo que se sugirió el uso de la alternativa «no hacer nada» como comparador en dicho trabajo. Se proporcionan los tipos de cambio para la actualización de costes y el sumario se calculó tras actualizar todos los costes.

La **tabla 2** sintetiza los resultados de efectividad extraídos de los artículos clave, y las medidas de efectividad más relevantes identificadas y seleccionadas para el análisis coste-efectividad (EEAM y AVAC). Solo

Tabla 1
Síntesis de los costes de los tratamientos utilizados en el modelo del análisis de coste-efectividad

Referencia y comparador para análisis coste-efectividad	Costes de AboBoNT-A y FT, €			Costes de TdR, €			Años del análisis	Tipo de cambio actualizado a € de 2022 ^{a,b}
	Coste de AboBoNT-A	Otros costes médicos ⁽¹⁾	Otros costes no médicos	Costes sanitarios directos del TdR	Otros costes médicos de TdR	Costes no médicos de TdR		
(Abogunrin et al., 2015) ²⁵ RME y FT	2.066,55	27.278,46	39,06	1.148,08	31.642,83	38,58	2015	1,05
(de Andrés Nogales, 2014) ²³ No hacer nada	1.180,72	NC	NC	NC	NC	NC	2013	1,06
(Neusser et al., 2019) ²⁴ RME y FT	3208,68	454,89	NC	184,18	617,03	NC	2013–2017	1,04
(Lazzaro et al., 2020) ¹¹ RME y FT	1080,21	2.716,41	7.683,00	0	896,33	5.036,81	2018	1,03
(Shackley et al., 2012) ²⁶ RME y FT	154	341	1.675	0	340	1.456	2007	1,2
(Ward et al., 2005) ⁶ RME, EE y FT	417,96	7.270,01	NC	9.641,97	NC	NC	2005	1,26
Coste actualizado (en 2022), ^c media (DE)	1.430,42 (1.156,14)	7.862,58 (10.997,97)	3.320,82 (4.097,61)	3.386,48 (5.865,50)	9.748,76 (14.659,24)	2.325,21 (2.621,93)	–	–

Información procedente de la bibliografía revisada.

AboBoNT-A: abobotulinumtoxinA; DE: desviación estándar; EE: estimulación eléctrica; FT: fisioterapia; NC: no considerado en el artículo; RME: relajante muscular esquelético; TdR: tratamiento de referencia estándar/mejor tratamiento de apoyo. ⁽¹⁾ Incluye el coste de la FT y medicación concomitante.

^a Actualizado a 2022 según la herramienta de inflación (<https://www.inflationtool.com/euro>), para la zona euro.

^b El artículo¹¹ proporcionaba el coste para un periodo de 2 años, por lo que la estimación real se dividió por 2 para obtener el coste anual.

^c Las estimaciones de los costes de aboBoNT-A son la media de 2 valores proporcionados.

Lazzaro et al.¹¹ aportaron información válida sobre las unidades de AVAC ganadas con aboBoNT-A en comparación con la fisioterapia. Dado que las publicaciones de Rosales et al.^{10,16} y Shaw et al.¹⁷ solo aportan valores de EEAM incrementales, se sugirió calcular la media basándose en los resultados de los artículos que proporcionaban valores de EEAM específicos, tanto para los tratamientos con aboBoNT-A como con TdR.

El régimen más común de aboBoNT-A fue el de inyecciones de 500 o 1.000 unidades, aunque también se observó con frecuencia que la dosis dependía de la gravedad o de la respuesta del tratamiento en la primera visita. Los regímenes y dosis recomendados en cada estudio se muestran en las tablas S1 y S2 del material complementario.

Modelo de simulación: hipótesis y parámetros

La tabla 3 presenta los parámetros utilizados para el análisis coste-efectividad y sus fuentes.

Resultados deterministas de la relación coste-efectividad

En la tabla 4 se resumen los costes medios y los resultados de efectividad de los 3 escenarios (coste medio, mínimo y máximo).

El análisis mostró que el tratamiento con aboBoNT-A y fisioterapia era altamente costoefectivo. En el escenario de costes medios, la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) se situó dentro del umbral de lo aceptable. Esto fue especialmente relevante cuando se asumió una perspectiva social, ya que la RCEI fue negativa, indicando el predominio de aboBoNT-A más fisioterapia con respecto al tratamiento TdR (fisioterapia sola). Cuando se asumió una perspectiva de coste directo, la RCEI media fue inferior a 30.000 euros, lo que sugiere que podría ser una opción costoefectiva. Cuando se asumió el escenario de costes más bajos, la RCEI fue pequeña (inferior a 2.000 euros por AVAC ganado), independientemente de que la perspectiva fuese de costes directos o sociales. Por último, cuando se seleccionaron los costes más elevados en el modelo, la RCEI del coste directo fue de aproximadamente – 25.000 euros por AVAC ganado.

Tabla 2
Resumen de la efectividad de aboBoNT-A basada en los artículos que incluían la escala de espasticidad de Ashworth modificada y años de vida ajustado por calidad

Bibliografía	AVAC para AboBoNT-A Media (DE)	AVAC para TdR Media (DE)	EEAM para AboBoNT-A Media (DE)	EEAM para TdR Media (DE)
(Lazzaro et al., 2020) ¹¹ (Marque et al., 2019), ⁸ (Gracies et al., 2015) ¹⁸	0,81 (0,081) ^a	0,575 (0,07)	3,9 (0,5) ^b 2,7 (1) ^c	3,9 (0,4) ^b 3,7 (0,7) ^c
(Gracies et al., 2017) ¹⁵			3,75 (0,5) ^b 3,15 (0,9) ^b 3,35 (0,8) ^d	3,9 (0,5) ^b 3,4 (0,8) ^b 3,5 (0,7) ^d
(McCroory et al., 2009) ⁹			7,1 (1,2) ^b 5,3 (1,7) ^e 5,3 (1,7) ^f	3,9 (1,1) ^b 6,5 (1,3) ^e 6,6 (1,3) ^f

AboBoNT-A: abobotulinumtoxinA; AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: desviación estándar; EEAM: escala espasticidad de Ashworth modificada; TdR: tratamiento de referencia estándar/mejor tratamiento de apoyo.

^a El artículo proporcionaba la efectividad obtenida para un periodo de 2 años, por lo que la estimación real se dividió por 2 para obtener los AVAC ganados por año. Además, no se proporcionó la DE para los AVAC ganados, por lo que en su lugar se utilizó un coeficiente de variación del 10% de la estimación.

^b EEAM al inicio del estudio.

^c EEAM a las 4 semanas.

^d EEAM a las 12 semanas.

^e EEAM a las 8 semanas.

^f EEAM a las 20 semanas.

Tabla 3
Parámetros del modelo y fuentes

Parámetro	Media (DE calculada)	Mín. (DE calculada); máx. (DE calculada)	Fuente
<i>Probabilidades de transición entre estados de salud</i>			
Pr (supervivencia en el año uno)	0,937	NA	Lazzaro et al. ¹¹
Pr (muerte por ictus en el año uno)	0,054	NA	
Pr (muerte por otras causas en el año uno)	0,009	NA	
Pr (supervivencia en año 2)	0,957	NA	
Pr (muerte por ictus en año 2)	0,033	NA	
Pr (muerte por otras causas en año 2)	0,01	NA	
<i>Costes €</i>			
Costes totales de aboBoNT-A por paciente y año	9.642,98 (10,209,87)	1.251,56 (0,125); 28.681,44 (2868,144) ^a	Costes medios y DE calculada a partir de los resultados de los artículos seleccionados
Coste de aboBoNT-A por paciente y año	1.430,42 (1.156,14)	184,80 (NP); 3.337,03 (NP)	Media calculada a partir de los costes medios de los artículos ^{6,11,23,24,26}
AboBoNT-A Otros gastos médicos	7.862,58 (10.997,97)	409,20 (NP); 26.472,50 (NP)	Media calculada a partir de los costes medios de los artículos ^{6,23,24,26}
aboBoNT-A Otros costes no médicos	3.320,85 (4097,61)	39,06 (NP); 7.913,41 (PN)	Media calculada a partir de los costes medios de los artículos ^{11,24,26}
Costes de TdR por paciente y año	11.143,89 (13.762,24)	833,26 (83,326); 12.148,88 (1.214,888) ^a	Costes medios y DE calculada a partir de los resultados de los artículos seleccionados
TdR Costes sanitarios directos	3.386,48 (5.865,50)	0 (NP); 12.148,88 (NP)	Media calculada a partir de los costes medios de todos los artículos
TdR Otros costes médicos	8.799,47 (16.285,03)	408,00 (NP); 33.224,97 (NP)	Media calculada a partir de los costes medios de todos los artículos
Otros costes no médicos para TdR	2.325,21 (2.621,92)	40,51 (NP); 5.187,91 (NP)	Media calculada a partir de los costes medios de los artículos ^{11,24,26}
<i>Efectividad</i>			
AVAC ganados por año con aboBoNT-A + rehabilitación	0,81 (0,081) ^{a,b}	No proporcionado	Lazzaro et al. ¹¹
AVAC ganados por año con rehabilitación EEAM con aboBoNT-A	0,575 (0,07) ^b 4,12 (0,942)	No proporcionado 2,7 (1); 7,1 (1,2)	Lazzaro et al. ¹¹ Media y DE calculada, basadas en los resultados de los artículos seleccionados
EEAM con rehabilitación	4,59 (0,786)	3,4 (0,8); 6,6 (1,3)	Media y DE calculada, basadas en los resultados de los artículos seleccionados

Se actualizaron todos los gastos extraídos de la bibliografía hasta 2022. AboBoNT-A: abobotulinumtossina; AVAC: años de vida ajustado por calidad; DE: desviación estándar; EEAM: escala de espasticidad de Ashworth modificada; máx.: Máximo; mín.: Mínimo; NA: no aplicable; NP: no proporcionado; Pr: probabilidad; TdR: tratamiento de referencia estándar/mejor tratamiento de apoyo.

^a Media calculada. Se utilizó un coeficiente de variación del 10% como DE.

^b La DE es la media de la DE de 2 años.

Al utilizar la EEAM como medida de efectividad clínica para calcular la RECI, aunque no hubo ninguna regla para discriminar entre las alternativas, el análisis mostró que la reducción de un punto en la puntuación de la EEAM supondría un ahorro en los costes que oscila entre los 5.400 y 6.900 euros, basándose en costes medios y dependiendo de la perspectiva del estudio.

Resultados probabilísticos de coste-efectividad y análisis de sensibilidad

El escenario de costes medios

Cuando se analizó el escenario de coste medio, los costes directos medios por paciente y año de tratamiento con aboBoNT-A más fisioterapia fueron de 7.982,56 euros, cifra inferior al coste medio para el TdR, estimado en 9.748,76 euros. Los costes sociales para aboBoNT-A y TdR se estimaron en 9.642,98 y 11.143,88 euros por paciente y año, respectivamente.

Se generaron curvas de aceptabilidad para el escenario de coste medio para cada año del horizonte temporal considerado, así como para la media de los 10 años (fig. S2, material suplementario).

Cuando el método de medición fueron los costes directos (fig. S2-A del material complementario), los resultados mostraron que, en el análisis de simulación, el tratamiento con aboBoNT-A tenía una elevada probabilidad de situarse en el umbral de costoefectividad y, por tanto, podía considerarse costoefectivo en este escenario, en el que se presuponía la media de costes y efectividad. En concreto, el coste por AVAC ganado fue inferior a 30.000 euros con una probabilidad superior

a 0,9. Con la perspectiva social de los costes (fig. S2-B del material complementario) como método de medición, los resultados fueron casi idénticos.

Asumiendo incertidumbre, también se trazaron las observaciones para comprender el posible rango de AVAC ganados para cada nivel de aumento del coste. La figura S2 del material complementario también representa los resultados bajo incertidumbre obtenidos con las perspectivas de costes directos (A) o de costes sociales (B). Para ambas perspectivas, la mitad de las observaciones del gráfico de incertidumbre se encontraban en la parte superior derecha del gráfico, lo que indica costes incrementales y AVAC incrementales para aproximadamente la mitad de los pacientes con aboBoNT-A. Además, para la mayoría de los pacientes con aboBoNT-A, los costes incrementales y los AVAC incrementales se encontraban en la parte superior derecha del gráfico. Además, para la mayoría de los pacientes, el aumento de costes se mantendría por debajo de 20.000 euros, para todos los valores posibles de AVAC incrementales. A modo de ejemplo, para un aumento de costes de 5.000 euros, la cantidad de AVAC ganados variaba entre 0 y 0,4.

El escenario de costes más bajos

El escenario de los costes más bajos, utilizando los costes directos, supuso unos costes directos medios por paciente y año de 594 euros para aboBoNT-A más fisioterapia y de 408 euros para el tratamiento TdR (fisioterapia sola), y unos costes sociales medios por paciente y año de 1.251,56 y 833,25 euros para aboBoNT-A y el tratamiento TdR,

Tabla 4
Costes medios y resultados de efectividad, por paciente y año

Escenario: costes medios	Costes directos, €	Costes sociales, €	AVAC	EEAM ^b
Media aboBoNT-A	10.254,61	11.025,88	0,733	4.120
Media TdR	13.530,80	13.606,88	0,523	4.593
Incremento	-3.276,19	-2.580,99	0,210	-0,473
RCEI (perspectiva de costes directos)			-15.600,904	6926,40
RCEI (perspectiva de costes sociales)			-12.290,428	5.456,64
Escenario: costes más bajos				
Media aboBoNT-A	526,53	1.111,74	0,735	4.120
Media TdR	363,56	740,60	0,523	4.593
Incremento	162,97	371,14	0,212	-0,473
RCEI (costes directos)			768,73	-344,54
RCEI (costes sociales)			1.750,66	-784,65
Escenario: costes más elevados				
Media aboBoNT-A	25.346,17	25.428,6	0,736	4,12
Media para TdR	30.624,88	30.644,38	0,526	4,59
Incremental	-5.278,71	-5.215,78	0,209	-0,473
RCEI (costes directos)			-25.256,98	11.160,06
RCEI (costes sociales)			-24.867,79	11.027,02

aboBoNT-A: abobotulinumtoxinA; AVAC: años de vida ajustados por calidad; DE: desviación estándar; EEAM: escala de espasticidad de Ashworth modificada; RCEI: razón coste-efectividad incremental; TdR: tratamiento estándar/mejor tratamiento de apoyo.

^a Resultados del modelo de simulación para los diferentes escenarios para un horizonte temporal de 10 años y una tasa de descuento del 5%, es hipótesis de distribución normal para los costes y las medidas de efectividad. Debido al uso de resultados de distribuciones aleatorias, estas medias (para costes y AVAC) no son estables y cambian cada vez que se modifica un parámetro. Sin embargo, la media y la DE de la distribución vienen dadas y, por tanto, permanecen estables.

^b Cuando se utiliza EEAM para la toma de decisiones, no existe un umbral para interpretar la RCEI, pero se podría interpretar una RCEI positiva utilizando EEAM como la disminución de costes para una reducción de un punto en la puntuación EEAM.

respectivamente. Teniendo en cuenta los costes directos o los sociales, los resultados mostraron certeza de que la aboBoNT-A más fisioterapia es un tratamiento costoefectivo, independientemente del método utilizado. Se omiten las curvas de aceptabilidad porque, para todas las observaciones, el coste por AVAC ganado fue inferior a 1.000 euros. La figura S3 del material complementario muestra lo anterior, además de mostrar que, para la mayoría de las observaciones, el resultado sería un coste incremental por AVAC ganado.

El escenario de costes más elevados

De acuerdo con este escenario, los costes directos por paciente y año se estimaron en 28.642,38 euros para aboBoNT-A más fisioterapia y en 34.430,45 euros para el tratamiento con TdR. Se observaron costes similares con la perspectiva social: 28.861,44 y 34.470,96 euros, respectivamente, para aboBoNT-A más fisioterapia y tratamiento con TdR.

Se generaron curvas de aceptabilidad para el escenario de «mayor coste» para cada año del horizonte temporal considerado (fig. S4, arriba en el material suplementario), así como para la media de los 10 años.

Cuando el método de medición fue los costes directos (fig. S4-A del material complementario), los resultados mostraron que aboBoNT-A más fisioterapia tenía una alta probabilidad de estar dentro del umbral de coste-efectividad, y por tanto, podía considerarse un tratamiento costoefectivo en este escenario de costes máximos. En concreto, el coste por AVAC ganado era, con certeza, inferior a 40.000 euros, y la probabilidad de que el coste por AVAC ganado para aboBoNT-A más fisioterapia fuera inferior a 30.000 euros es superior a 0,8 AVAC. Los resultados fueron muy similares cuando se adoptó la perspectiva social (fig. S4-B del material complementario). Cabe destacar que, en el escenario de costes más elevados, el coste por AVAC ganado con aboBoNT-A sería superior a 10.000 euros para todos los individuos.

Asumiendo incertidumbre, también se trazaron las observaciones para comprender el posible rango de AVAC ganados en cada nivel de

aumento de costes. La figura S4 también representa los resultados bajo incertidumbre con costes directos o costes sociales. Para la mayoría de los pacientes, los costes incrementales del tratamiento por AVAC ganado se sitúan en el cuadrante inferior derecho, lo que indica que el tratamiento produce ahorro en comparación con el tratamiento TdR. Además, el aumento de costes se mantendría por debajo de 20.000 euros para todos los pacientes, para todos los valores posibles de AVAC incrementales. Los resultados fueron similares, independientemente de la perspectiva seleccionada.

Discusión

La revisión bibliográfica ayudó a identificar el efecto de los tratamientos para EPI y las medidas de efectividad más utilizadas para determinar la mejoría de dichos pacientes (por ejemplo, en la función motora)²⁷. En segundo lugar, proporcionó la información necesaria para realizar un análisis de coste-efectividad con los datos obtenidos de los ECA y de estudios observacionales con pacientes adultos tratados con aboBoNT-A. A pesar de la heterogeneidad de las dosis recomendadas y de las fechas de inicio del tratamiento, se observaron patrones comunes en dichas investigaciones, ya que la mayoría de los pacientes recibieron 500 o 1.000 unidades de aboBoNT-A cada 4 semanas. Además, la elegibilidad de los candidatos dependía de que hubiesen pasado menos de 6 meses desde el ictus⁹, aunque en algunos casos la condición fue iniciar el tratamiento antes de la semana 12 desde el episodio de ictus¹⁰.

Una revisión publicada sobre la seguridad y efectividad de dosis altas de aboBoNT-A²⁸ concluyó que no había datos que respaldan la inyección de dosis elevadas (1.500 a 2.000 unidades) en la práctica clínica, excepto para algunos pacientes; sin embargo, ninguno de los trabajos revisados en el presente análisis incluía un análisis de coste-efectividad de la aboBoNT-A que apoyase tal conclusión.

Los datos actuales respaldan que, en el tratamiento de la EPI, la aboBoNT-A se asocia a un mayor número de AVAC ganados y de más valor que solo la fisioterapia¹¹. Aunque se ha criticado la medida AVAC porque podría no captar todo el valor en salud para el individuo, y se cuestiona su uso para la evaluación de la efectividad de las nuevas tecnologías sanitarias²⁹, AVAC sigue siendo la medida de calidad de vida más utilizada en los estudios de evaluación económica por las agencias de evaluación de las tecnología sanitaria y del NICE británico.

Hasta la fecha, el análisis de coste-efectividad de los tratamientos para la población EPI se han basado en estudios observacionales, con un número reducido de pacientes y una elevada heterogeneidad en las recomendaciones de tratamiento, algo respaldado por los hallazgos de una revisión sistemática reciente³⁰. La principal contribución de este estudio es ofrecer una revisión sistemática que combinó datos de todos los artículos clave y con datos completos y los sintetizó para desarrollar un modelo probabilístico.

La estrategia de búsqueda presentada incluyó publicaciones de diversos países (Alemania, Australia, Austria, Bélgica, Eslovaquia, España, Estados Unidos, Filipinas, Francia, Hong Kong, Hungría, Italia, Malasia, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa, Rusia, Singapur, Suiza, Tailandia y Turquía) y, por lo tanto, en nuestro análisis están representados diversos sistemas sanitarios. Esto supone que los resultados se pueden utilizar para evaluar la efectividad de aboBoNT-A en adultos con EPI en diferentes países o en un conjunto de países, dependiendo del objetivo de la investigación. Obsérvese que también podría servir para realizar análisis de sensibilidad, en los que el investigador puede filtrar los parámetros del modelo y comparar cómo varían los resultados en función de los desenlaces seleccionados, ya que los valores medios cambiarán en función de la selección de parámetros.

Los costes utilizados en este análisis son el resultado de una síntesis de los costes (media y errores estándar, cuando se facilitaron) extraídos de un conjunto de artículos seleccionados por su relevancia y la calidad de los datos. En la bibliografía se detectaron diferentes

metodologías para medir los costes. Por ejemplo, un sencillo análisis de impacto presupuestario²⁹ concluye que la prescripción de rehabilitación y aboBoNT-A cuesta al servicio nacional de salud italiano 5,39 millones de euros más que solo el tratamiento de rehabilitación, en un periodo de 2 años. Otro estudio de análisis de impacto presupuestario²⁴ realizado en el Reino Unido estimó para aboBoNT-A un coste total medio de 19.800 libras por paciente y año, este estudio incluía los costes de medicación (aproximadamente 1.500 libras por paciente y año), los costes asociados a otros recursos sanitarios (tratamiento fisioterapéutico y medicamentos concomitantes) y los costes no médicos. El estudio concluyó que en comparación con el TdR sin aboBoNT-A se produciría un ahorro de 4.029 libras por paciente y año (o 6.283 millones de libras en total durante un periodo de 5 años). El estudio de Shackley et al.²⁶ incluyó la medicación y otros costes sanitarios y médicos, y concluyó que el coste medio total por participante tratado con aboBoNT-A más una terapia adicional sería de 2.000 euros aproximadamente (debido principalmente a otros costes sanitarios y de servicios sociales más que a los costes de la medicación). Eso supone un pequeño aumento de costes de 374 euros por paciente y año, respecto a solo fisioterapia. El estudio más completo que se tuvo en cuenta para nuestra revisión fue el trabajo de Lazzaro et al.¹¹. En dicho estudio se consideraron los costes directos (medicación y otros recursos médicos y sanitarios), y se incorporaron los gastos a cargo del paciente y los costes por pérdida de productividad y cuidados informales. Los autores estimaron que el coste medio total de proporcionar tratamiento con aboBoNT-A y fisioterapia sería superior a 20.000 euros y el aumento del coste por paciente y año, en comparación con el TdR, sería superior a 11.000 euros. Una gran porción de los costes se debió a los gastos a cargo del paciente, y otra parte, nada desdeñable, estaba relacionada con la pérdida de productividad y de cuidados informales. Estos resultados ilustran la enorme heterogeneidad de los costes de medicación de la aboBoNT-A entre los países, a pesar de que el horizonte temporal no era tan diferente en los distintos estudios. Una observación importante fue que cuando, además de los costes de medicación, se incluyen otros costes, independientemente de si son directos o indirectos, los costes de tratar a los pacientes con aboBoNT-A aumentan de forma muy importante. Por lo tanto, si se excluyen dichos costes, se subestiman los costes del tratamiento con aboBoNT-A para EPI.

Podría ser que la heterogeneidad observada en las recomendaciones sobre la fecha de inicio del tratamiento influya en las estimaciones de los costes. Cuanto más reciente es el estudio, más temprano es el inicio del tratamiento de la EPI con aboBoNT-A. Es posible que un inicio más temprano pueda tener efectos positivos para los pacientes en términos de mejores resultados.

Nuestro análisis consideró todos los costes observados, los estandarizó (mediante la actualización de los costes a precios del 2022 mediante la media de los tipos de cambio de ese año) y los sintetizó según 3 escenarios diferentes: el coste medio, el coste más bajo y el coste más alto del tratamiento. La comparación de los distintos escenarios se presenta como un análisis de sensibilidad. Para complementar el análisis de sensibilidad, se podrían comprobar otros escenarios. Se podría filtrar por el momento de inicio del tratamiento, para comparar cómo variaría el análisis cuando el modelo considera solo los estudios en los que los pacientes recibieron un tratamiento temprano tras el ictus, o alternativamente, las variaciones si se aplica un tratamiento tardío. Otra posibilidad sería filtrar por dosis y periodicidad del tratamiento recomendado.

La literatura disponible sobre la efectividad de aboBoNT-A muestra heterogeneidad en las medidas de coste-efectividad utilizadas. La EEAM parece ser una de las escalas más utilizadas para evaluar los cambios y el deterioro del tono muscular^{8,9,16–19}. Sin embargo, existe gran heterogeneidad en los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Además, algunos estudios utilizaron la EEAM¹⁷ como una medida secundaria de la efectividad en lugar de como una medida de resultados primaria. El EQ-5D es otro instrumento utilizado habitualmente para medir la CdV en pacientes tratados con aboBoNT-A^{7,15,17,18,26}. Es un instrumento genérico de CdV bien aceptado, por lo general, para uso en

los análisis de coste-efectividad. Sin embargo, en el caso de la aboBoNT-A, el EQ-5D se utilizó en ocasiones como medida secundaria de la efectividad, probablemente porque el objetivo principal y el resultado primario del trabajo era evaluar la seguridad del tratamiento y los resultados de la evaluación del EQ-5D no se presentaron en el trabajo^{7,18}. El AVAC (una medida de resultados que expresa la duración y la CdV) es el pilar principal de los análisis de coste-efectividad³¹. El AVAC combina los cambios en morbilidad (calidad y cantidad) en un único indicador³². Un estudio investigó en Italia los AVAC de rehabilitación y aboBoNT-A frente a solo rehabilitación durante un periodo de 2 años y lo combinó con estimaciones de costes para realizar un análisis de coste-utilidad¹¹. Este estudio demostró que la combinación de rehabilitación y aboBoNT-A superaba a la terapia de rehabilitación en cuanto a la cantidad estimada de AVAC ganados (1.620 frente a 1.150), y fue el estudio que utilizamos como referencia para nuestros parámetros de AVAC en el modelo de simulación. Para la medida EEAM, se utilizó la media de todos los estudios.

Al considerar la incertidumbre en los costes, los resultados de coste-efectividad del tratamiento con aboBoNT-A tuvieron una probabilidad muy alta de ser costoefectivos en 2 de los 3 escenarios. El coste por AVAC ganado en el escenario de costes medio osciló entre 20.000 y 30.000 euros, con una probabilidad de 0,8a 0,9. Esta estimación difiere de los hallazgos de Lazzaro et al.¹¹ que notificaron mayores costes asociados a aboBoNT-A más fisioterapia que a solo fisioterapia.

El presente estudio tiene varios puntos fuertes y limitaciones. El principal punto fuerte de la herramienta de simulación es que utiliza información procedente de una revisión bibliográfica sistemática y, por lo tanto, puede actualizarse fácilmente con parámetros adicionales, si se publican nuevas investigaciones relevantes. Entre las limitaciones, cabe mencionar la heterogeneidad de la metodología y de la información de los trabajos incluidos, entre ellos las recomendaciones de dosis y la fecha de inicio del tratamiento, el horizonte temporal estudiado, el país del análisis y las medidas o métodos utilizados para cuantificar los resultados. Los investigadores que deseen utilizar los resultados de nuestro estudio deberán tener en cuenta estas cuestiones.

También constituye una limitación el hecho de que se trate de una simulación basada en parámetros obtenidos de estudios publicados ya que algunos trabajos no proporcionaron toda la información requerida, como las desviaciones estándares de las medias. En estos casos, se utilizó en su lugar un coeficiente de variación del 10%, similar al de un estudio anterior¹¹. No todos los trabajos contabilizaron el mismo tipo de costes y algunos estudiaron años diferentes. El análisis tuvo que encontrar una forma de estandarizar toda la información, esto podría tener algunas implicaciones menores en los resultados finales. En cuanto a los supuestos del modelo, se asumió normalidad en las distribuciones de los costes y de las medidas de efectividad. Aunque se comprobaron otras distribuciones, como la beta o la gamma, el uso de una distribución normal simplificó los cálculos y la interpretación de los resultados.

El modelo de simulación presentado permite estimar los resultados desde diferentes perspectivas, teniendo en cuenta los costes directos frente a los costes sociales, y presenta resultados para diferentes escenarios en función de la magnitud de los costes y su relación con los AVAC ganados. Los resultados muestran una elevada probabilidad de que aboBoNT-A pueda ser costoefectivo incluso cuando en el escenario más conservador de costes más elevados. Los análisis de sensibilidad confirman la solidez de este resultado en los 3 escenarios. En el escenario más conservador, la probabilidad de que aboBoNT-A sea rentable será menor que en los escenarios de costes más bajos y medios. Sin embargo, incluso en este caso, existe la certeza de un coste por AVAC ganado inferior a 50.000 euros y el análisis de sensibilidad mostró cómo, en comparación con el tratamiento TdR, aboBoNT-A estaría dentro de la opción más costoefectiva para la mayoría de los pacientes, e incluso sería una opción predominante para una gran proporción de ellos.

Financiación

Este estudio ha sido patrocinado por Ipsen.

Autoría

Todos los autores han contribuido de forma importante a este trabajo, bien mediante la concepción y el diseño del mismo, bien mediante la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos.

María Fernández es responsable de la concepción del trabajo. María Errea Rodríguez, Juan del Llano y Roberto Nuño-Solinís son responsables del diseño del análisis, elección de los métodos, análisis e interpretación de los datos.

Todos los autores han contribuido a la redacción del artículo, han revisado y aprobado la versión final para su publicación.

Conflicto de intereses

María Errea Rodríguez, investigadora independiente, declara haber recibido financiación de Ipsen para el desarrollo de la modelización del ACE, la interpretación de los resultados y la contribución en la redacción del artículo. Juan del Llano y Roberto Nuño-Solinís declaran haber recibido financiación para su trabajo en este proyecto de Ipsen a través de la Fundación Gaspar Casal. María Fernández declara haber trabajado en Ipsen durante la realización del estudio pero su contribución no ha influido en los resultados del mismo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Dean Spurden (Ipsen UK) y Sandra Argilagué (antigua empleada de Ipsen) sus comentarios y sugerencias que mejoraron la calidad del manuscrito.

Appendix A. Dato suplementario

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.06.008>.

Bibliografía

- World Health Organization. The top 10 causes of death. [consultado 13 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32203-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32203-7).
- Schinwelski M, Ślawek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010;44(4):404–11. doi: [10.1016/S0028-3843\(14\)60300-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60300-5).
- Wissel J. Towards flexible and tailored botulinum neurotoxin dosing regimens for focal dystonia and spasticity – insights from recent studies. *Toxicon*. 2018;147:100–6. doi: [10.1016/j.toxicon.2018.01.018](https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.01.018).
- Egen-Lappe V, Köester I, Schubert I. Incidence estimate and guideline-oriented treatment for post-stroke spasticity: an analysis based on German statutory health insurance data. *Int J Gen Med*. 2013;6:135. doi: [10.2147/IJGM.S36030](https://doi.org/10.2147/IJGM.S36030).
- Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med*. 2005;37(4):252–7. doi: [10.1080/16501970510027312](https://doi.org/10.1080/16501970510027312).
- Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, Hedera P, Kocer S, Rudzinska-Bar M, et al. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity: Repeat AboBoNT-A in Spasticity. *Muscle Nerve*. 2018;57(2):245–54. doi: [10.1002/mus.25721](https://doi.org/10.1002/mus.25721).
- Marque P, Denis A, Gasq D, Chaleat-Valayer E, Yelnik A, Colin C, et al. Botuloscope: 1-year follow-up of upper limb post-stroke spasticity treated with botulinum toxin. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62(4):207–13. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.06.003>.
- McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley I, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: A multi-

centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med*. 2009;41(7):536–44. doi: [10.2340/16501977-0366](https://doi.org/10.2340/16501977-0366).

- Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, Maisonobe P, Goh K, Kumthornthip W, et al. Early AbobotulinumtoxinA (Dysport®) in post-stroke adult upper limb spasticity: ONTIME pilot study. *Toxins*. 2018;10(7):253. doi: [10.3390/toxins10070253](https://doi.org/10.3390/toxins10070253).
- Lazzaro C, Baricich A, Picelli A, Cagliani P, Ratti M, Santamato A. AbobotulinumtoxinA and rehabilitation vs rehabilitation alone in post-stroke spasticity: a cost-utility analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(2):1–9. doi: [10.2340/16501977-2636](https://doi.org/10.2340/16501977-2636).
- Esquenazi A, Novak I, Sheean G, Singer BJ, Ward AB. International consensus statement for the use of botulinum toxin treatment in adults and children with neurological impairments—introduction. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl 2):1–8. doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03125.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03125.x).
- Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, Ali F, Apetauerova D, Bega D, et al. Best practices in the clinical management of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: a consensus statement of the CurePSP centers of care. *Front Neurol*. 2021;12:1123. doi: [10.3389/fneur.2021.694872](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694872).
- Demetriou M. Rehabilitation management of post-stroke spasticity. Doctoral dissertation. The University of Melbourne; 2017 [consultado 13 May 2022]. Disponible en: <http://minerva-access.unimelb.edu.au/handle/11343/191435>.
- Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: randomized trial and extension. *Neurology*. 2017;89(22):2245–53. doi: [10.1212/WNL.0000000000004687](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004687).
- Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VCT, Delgado-De Los Santos MM, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(7):812–21. doi: [10.1177/1545968311430824](https://doi.org/10.1177/1545968311430824).
- Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess*. 2010;14(26):1–113. doi: [10.3310/hta14260](https://doi.org/10.3310/hta14260).
- Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):992–1001. doi: [10.1016/S1474-4422\(15\)00216-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00216-1).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;88, 105906. doi: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Parmar D, Stavropoulou C, Ioannidis JPA. Health outcomes during the 2008 financial crisis in Europe: systematic literature review. *BMJ*. 2016;354. doi: [10.1136/bmj.i4588](https://doi.org/10.1136/bmj.i4588).
- Moore P. PND13 Cost-effectiveness analysis on Dysport: A focus on early intervention to improve barefoot walking speed. *Value Health*. 2021;24:S160. doi: [10.1016/j.jval.2021.04.797](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.04.797).
- de Andrés-Nogales F. Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España. *Farm Hosp*. 2014;3:193–201. doi: [10.7399/fh.2014.38.3.1163](https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.3.1163).
- Neusser S, Kreuzenbeck C, Pahmeier K, Lux B, Wilke A, Wasem J, et al. Budget impact of botulinum toxin treatment for spasticity after stroke—a German perspective. *J Public Health*. 2019;29(4):735–41. doi: [10.1007/s10389-019-01161-6](https://doi.org/10.1007/s10389-019-01161-6).
- Shackley P, Shaw L, Price C, Wijck F, Barnes M, Graham L, et al. Cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A: results from the botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS). *Trial Toxins*. 2012;4(12):1415–26. doi: [10.3390/toxins4121415](https://doi.org/10.3390/toxins4121415).
- Abogunrin S, Hortobagyi L, Remak E, Dinat J, Gabriel S, Bakheit Magid A. Budget impact analysis of botulinum toxin A therapy for upper limb spasticity in the United Kingdom. *Clin Econ Outcom Res*. 2015;7:185. doi: [10.2147/CEOR.S76141](https://doi.org/10.2147/CEOR.S76141).
- Hara T, Momosaki R, Niimi M, Yamada N, Hara H, Abo M. Botulinum toxin therapy combined with rehabilitation for stroke: a systematic review of effect on motor function. *Toxins*. 2019;11(12):707. doi: [10.3390/toxins11120707](https://doi.org/10.3390/toxins11120707).
- Intiso D, Simone V, Bartolo M, Santamato A, Ranieri M, Gatta MT, et al. High dosage of botulinum toxin type A in adult subjects with spasticity following acquired central nervous system damage: where are we at? *Toxins*. 2020;12(5):315. doi: [10.3390/toxins12050315](https://doi.org/10.3390/toxins12050315).
- Pettitt D, Smith J. The limitations of QALY: a literature review. *J Stem Cell Res Ther*. 2016;6(4). doi: [10.4172/2157-7633.1000334](https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000334).
- Wouters OJ, Naci H, Samani NJ. QALYs in cost-effectiveness analysis: An overview for cardiologists. *Heart*. 2015;101(23):1868–73. doi: [10.1136/heartjnl-2015-308255](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308255).
- Neumann PJ, Sanders GD, Russell LB, Siegel JE, Ganiats TG. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press; 2016 [consultado 13 May 2022] Disponible en: <https://academic.oup.com/book/12265>.
- Schnitzler A, Dince C, Freitag A, Iheanacho I, Fahrbach K, Lavoie L, et al. AbobotulinumtoxinA doses in upper and lower limb spasticity: a systematic literature review. *Toxins (Basel)*. 2022;14(11):734. doi: [10.3390/toxins14110734](https://doi.org/10.3390/toxins14110734).