



## ORIGINALES

## Análisis de costes del uso de toxina botulínica A en España

F. de Andrés-Nogales<sup>1</sup>, A. Morell<sup>2</sup>, J. Aracil<sup>3</sup>, C. Torres<sup>1</sup>, I. Oyagüez<sup>1</sup> y M. A. Casado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. <sup>3</sup>Allergan S. A. Tres Cantos. Madrid.

### Resumen

**Objetivo:** Estimar el coste de tratamiento de blefarospasmo, distonía cervical (DC), espasticidad del brazo del adulto (EBA) y espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil (EPCI) con las presentaciones de neurotoxina botulínica tipo A (NTB-A) en España.

**Método:** Se calculó el coste anual de tratamiento con NTB-A (€, 2013; PVL oficial publicado aplicando deducciones del RDL 8/2010 y RDL 9/2011), en función de la dosis inicial (di), dosis media (dm) y dosis máxima (dmax) en base a los viales por sesión según fichas técnicas de Botox<sup>®</sup> (100U y 50U), Dysport<sup>®</sup> (500U) y Xeomin<sup>®</sup> (100U), considerando los músculos comunes en cada indicación. Adicionalmente, se calculó el coste considerando la población total de pacientes según prevalencia y la reutilización de viales en más de un paciente.

**Resultados:** El coste anual/paciente con NTB-A supondría entre 265€ y 2.120€ con un ahorro entre el 10% y 55% según la NTB-A seleccionada. DC y EBA presentarían el mayor coste/paciente. Botox<sup>®</sup> generaría un menor coste en EBA (di/dm) y DC (di) y en blefarospasmo y EPCI (di/dm/dmax). Dysport<sup>®</sup> tiene el menor coste en DC (dmax) y EBA (dmax) y Xeomin<sup>®</sup> en DC (dm). El coste anual por población según prevalencia supone entre 368.392€ y 13.958.836€ según indicación, dosis y NTB-A seleccionada.

**Conclusiones:** Una selección adecuada de las presentaciones de NTB-A para cada indicación permitiría generar importantes ahorros para el Sistema Nacional de Salud. Botox<sup>®</sup> conseguiría menores costes anuales/paciente frente al resto de NTB-A en 9 de los 12 escenarios considerados.

### PALABRAS CLAVE

Análisis de costes; Toxina botulínica A; Blefarospasmo; Espasticidad del brazo del adulto; Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil; Distonía cervical; España

### Cost analysis of the use of botulinum toxin type A in Spain

#### Abstract

**Objective:** To estimate treatment costs of blepharospasm, cervical dystonia (CD), upper limb spasticity (ULS) and spasticity in children with cerebral palsy (SCCP) with botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) in Spain.

**Method:** Annual BoNT-A treatment costs were calculated (2013 ex-factory price (€) applying RDL 8/2010 and RDL 9/2011 deductions), based on initial dose (id), average dose (ad) and maximum dose (md) according to Summary of Product Characteristics of Botox<sup>®</sup> (100U/50U), Dysport<sup>®</sup> (500U) and Xeomin<sup>®</sup> (100U) and considering the use of complete vials. In addition, annual treatment costs were calculated considering the use of vials in more than one patient and also patient population annual treatment costs based on diseases' prevalence.

**Results:** Annual BoNT-A treatment costs per patient were estimated at between €265 and €2,120 with savings from 10% to 55% according to the selected BoNT-A. CD and ULS treatment provided the greatest cost per patient. Botox<sup>®</sup> provided greater savings in ULS (id/ad), CD (id), and in blepharospasm and SCCP (id/ad/md). Dysport<sup>®</sup> treatment was less costly in CD (md) and ULS (md), while Xeomin<sup>®</sup> was in CD (ad). Based on the estimated treated population in Spain, the annual treatment costs ranged from €368,392 to €13,958,836 depending on indication, dose and BoNT-A considered.

**Conclusions:** The appropriate BoNT-A choice would lead to considerable savings for the National Health System. Botox<sup>®</sup> would generate lower costs per patient than other BoNT-A products in 9 out of 12 scenarios considered.

### KEYWORDS

Cost analysis; Botulinic toxin A; Blepharospasm; Adult arm spasticity; Cerebral palsy-induced pediatric spasticity; Cervical dystonia; Spain

Farm Hosp. 2014;38(3):193-201

Farm Hosp. 2014;38(3):193-201

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fdeandres@porib.com (Fernando de Andrés-Nogales).

## Introducción

La neurotoxina botulínica tipo A (NTB-A) es uno de los serotipos de la neurotoxina producida por bacterias anaerobias, gram positivas, formadoras de esporas del género *Clostridium* como *Clostridium botulinum*<sup>1</sup>.

Las toxinas botulínicas se usan clínicamente para el tratamiento de varios trastornos caracterizados por hiperactividad de las terminaciones nerviosas periféricas y por síndromes hipersecretorios. En función del tejido de aplicación, las toxinas botulínicas bloquean la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas de la unión neuromuscular, y también de glándulas exocrinas y del músculo liso. Este bloqueo es temporal y con el paso del tiempo el axón y la placa neuromuscular recuperan su funcionalidad<sup>2</sup>.

El tratamiento con NTB-A está indicado en trastornos como blefarospasmo, espasmo hemifacial, distonía cervical, espasticidad focal del adulto y espasticidad por parálisis cerebral infantil<sup>3</sup>. Otras indicaciones autorizadas son el manejo de disfunciones vesicales, hiperhidrosis, distonías focales asociadas y migraña crónica, exclusivas de Botox®, y de espasticidad de la pierna en adultos tras accidente cerebrovascular, exclusiva de Dysport®.

El blefarospasmo, caracterizado por el espasmo involuntario de los músculos perioculares, presenta una prevalencia estimada en 5-10 casos/100.000 habitantes<sup>4-6</sup>. La distonía cervical, que provoca la postura involuntaria de la cabeza debido a espasmos, sacudidas o temblores involuntarios, presenta una prevalencia media de unos 9 casos/100.000 habitantes<sup>5-7</sup>. La espasticidad es un trastorno motor que abarca hiperactividad muscular no distribuida regularmente a lo largo de los músculos y a través de las articulaciones, producido tras daños sufridos por el sistema nervioso central, como el ictus. Según la proporción de pacientes supervivientes que tras un ictus inicial presentan espasticidad focal del miembro superior con espasticidad de moderada a severa en la muñeca o dedos susceptibles a ser tratados con NTB-A, se considera una prevalencia de 14,3 casos/100.000 habitantes<sup>8-11</sup>. En el caso de la espasticidad por parálisis cerebral infantil, de cada mil nacimientos vivos, 2-3 niños presentan parálisis cerebral infantil, manifestando espasticidad un 80% de éstos<sup>12</sup>.

Actualmente se comercializan en España tres medicamentos con NTB-A: Botox® (presentaciones de 50 y 100 unidades), Dysport® (presentación de 500 unidades) y Xeomin® (presentaciones de 50 y 100 unidades)<sup>13</sup>.

Los distintos medicamentos, a pesar de contener el mismo serotipo de toxina botulínica, presentan diferencias en las formulaciones y están asociadas a características de eficacia, duración de la acción y seguridad específicas para cada producto. Debido a estas variaciones, estos medicamentos no son intercambiables entre sí y sus unidades de potencia no son equivalentes por presentar diferentes características fisicoquímicas y farmacológicas<sup>3</sup>.

La financiación de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud se ha convertido en un desafío para la asistencia sanitaria. La incorporación de innovaciones terapéuticas puede suponer un incremento en el gasto sanitario. Dado que los recursos son limitados, en las decisiones de financiación, además de los criterios de evidencia de efectividad, resulta de utilidad disponer de resultados de estudios de evaluación económica, como los análisis de costes, estudios coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario<sup>14</sup>.

Este análisis tuvo como objetivo estimar el coste anual por paciente asociado al tratamiento con NTB-A, considerando los tres medicamentos disponibles en España, en las indicaciones que presentan en común.

## Método

Se desarrolló un modelo de análisis de costes utilizando Microsoft Excel 2010, para estimar el coste de tratamiento por paciente con NTB-A en España. El horizonte temporal fue de un año de tratamiento y, por tanto, no se aplicó tasa de descuento. El análisis se elaboró desde la perspectiva de la farmacia hospitalaria, considerándose únicamente el coste de adquisición de los medicamentos, sin tener en cuenta otros posibles costes, como el de preparación y/o administración, asumiendo que estos no difieren según la NTB-A utilizada.

## Alternativas evaluadas

En este análisis se consideraron los medicamentos con NTB-A disponibles en España (Botox®, Dysport® y Xeomin®) y sus presentaciones comercializadas (Tabla 1).

Las indicaciones consideradas en el análisis se restringieron a indicaciones comunes entre los medicamentos: blefarospasmo, distonía cervical, espasticidad del brazo del adulto, autorizadas en los tres medicamentos, y espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil, sólo autorizada en Botox® y Dysport®.

Dado que las distintas NTB-A presentan diferencias respecto a las dosis y a los puntos de administración en el tratamiento del blefarospasmo y la espasticidad del brazo del adulto, para facilitar la comparación entre ellas en las indicaciones mencionadas, se consideraron únicamente los músculos en los que la administración es común para los tres medicamentos. En el tratamiento del blefarospasmo, se consideraron los músculos orbitales del ojo y en el tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto, los músculos flexores profundo y superficial de los dedos y los músculos flexores radial y cubital del carpo (palmar mayor y cubital anterior).

## Posología

Las dosis recomendadas y el número anual de administraciones por paciente para cada indicación se establecie-

**Tabla 1.** Presentaciones de toxina botulínica A comercializadas en España. Precios unitarios

Producto	Unidades por vial/ presentación	PVL envase	Deducción* (7,5% o 15%)	PVL envase (RDL 8/2010, RDL 9/2011)	PVL vial
Botox®	100 U (1 vial)	159,12€	15%	135,25€	135,25€
	100 U (10 viales) EC	1.432,08€	7,5%	1.324,67€	132,47€
	50 U (10 viales) EC	716,04€	7,5%	662,34€	66,23€
Dysport®	500 U (2 viales)	347,27€	15%	295,18€	147,59€
Xeomin®	100 U (1 vial)	159,12€	7,5%	147,19€	147,19€
	100 U (4 viales) EC	572,83€	7,5%	529,87€	132,47€
	50 U (2 viales)	159,12€	7,5%	147,19€	73,60€

EC: Envase clínico, RDL: Real Decreto-ley, PVL: Precio de venta del laboratorio oficial publicado.

\*El descuento del RDL para los medicamentos de más de 10 años es el 15%, siendo del 7,5% para el resto.

ron según las fichas técnicas de los tres medicamentos<sup>13</sup>. En la tabla 2, se muestran las dosis y frecuencias de administración consideradas en este análisis.

Debido a la gran variabilidad de posibles posologías en función de la necesidad de cada paciente, en el presente análisis, se optó por establecer tres dosis fijas (dosis inicial, dosis media y dosis máxima). A partir de la dosis inicial y máxima se establecieron los extremos mínimos y máximos del rango de coste de cada tratamiento para cada indicación y medicamento utilizado. Dicho rango comprende, por tanto, cualquier posible coste asociado a las necesidades individuales de cada paciente. Las dosis iniciales se establecieron según lo reflejado en las fichas técnicas, coincidiendo con la dosis o el promedio del rango de dosis recomendado para la primera administración. Las dosis máximas consideradas fueron aquellas correspondientes a la máxima dosis a administrar por sesión expresamente descritas en las fichas técnicas.

La dosis media, se definió con la finalidad de reflejar un coste de tratamiento intermedio comprendido entre las necesidades máximas y mínimas de dosis. Para establecer esta dosis media, se seleccionó la dosis recomendada para la continuación de tratamiento con NTB-A, cuando estaba disponible, o el promedio del intervalo de las dosis utiliza-

das mencionadas en ficha técnica, considerando como límite la dosis mínima y máxima a administrar.

Para el cálculo de las dosis, se consideraron únicamente las dosis utilizadas en la administración en los músculos comunes a los tres medicamentos. Para el tratamiento de blefarospasmo, las dosis se expresaron por ojo tratado, considerando los 5 puntos de administración en el músculo orbicular. En el tratamiento de la distonía cervical con Botox®, de las dosis expresadas en ficha técnica se consideraron aquellas utilizadas en los estudios más recientes, que reflejan dosis más ajustadas al tratamiento habitual. En el tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto, se consideraron las dosis correspondientes a la administración en los cuatro músculos comunes a los tres medicamentos. Para esta indicación, entre las dosis expresadas en la ficha técnica de Botox®, se consideraron las dosis recomendadas correspondientes a estos músculos utilizadas en ensayos clínicos controlados. Finalmente, las dosis en espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil se establecieron mediante promedio del tratamiento en hemiplejía y diplejía y se expresaron en función del peso del paciente, considerando un peso medio de los pacientes de 25 kg. La frecuencia de administración anual se seleccionó en

**Tabla 2.** Dosis recomendadas (inicial, media y máxima) y número de sesiones anuales por indicación y presentación comercial de toxina botulínica A

Indicación	Botox®				Dysport®				Xeomin®			
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Sesiones anuales
Blefarospasmo	9,4 U	25 U	50 U	4	40 U	80 U	120 U	4	9,4 U	25 U	50 U	4
Distonía cervical	95 U	240 U	300 U	4	500 U	750 U	1.000 U	4	200 U	200 U	300 U	4
Espasticidad del brazo del adulto	55 U	132,5 U	240 U	4	600 U	650 U	1.000 U	4	170 U	285 U	400 U	4
Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil	125 U	125 U	200 U	2	375 U	500 U	1.000 U	3	-	-	-	-

**Tabla 3.** Estimación del número de pacientes en España por indicación según prevalencia (proyección de población 2013)

Indicación	Prevalencia	Número de pacientes (proyección 2013)*
Blefarospasmo	– 5-10/100.000 habitantes	3.457
Espasticidad del brazo del adulto	– Ictus al año: 364/100.000 hombres y 169/100.000 mujeres – 74% supervivencia a los 6 meses – 30-40% pacientes con espasticidad a los 3-12 meses tras ictus – 69% de los pacientes con espasticidad focal del miembro superior tras el ictus inicial – 30% de pacientes al año con espasticidad de moderada a severa en la muñeca y/o en los dedos tras un ictus y que son susceptibles de ser tratados con NTB-A	6.586
Espasticidad del niño por PCI	– 2-3/1.000 nacidos vivos con parálisis cerebral infantil – 80% con espasticidad	927
Distonia Cervical	– 9/100.000 habitantes	4.149

NTB-A: Neurotoxina botulínica A.

\*Proyección de la población residente en España a 1 de enero de 2013 (46.096.871 habitantes).

función del intervalo aproximado de administración de una nueva dosis, reflejado en las fichas técnicas.

### Costes

El cálculo del coste anual de tratamiento por paciente se realizó en función del mínimo número entero de viales necesario para cubrir la dosis a administrar por paciente en cada sesión, sin permitir la reutilización de viales en otros pacientes. Se consideraron las presentaciones de cada dosis disponible que aportaban menor coste por vial y por unidad administrada.

El coste se calculó en base al precio de venta de laboratorio (PVL) de las presentaciones de los medicamentos considerados<sup>15</sup>, aplicando las deducciones<sup>16</sup> (7,5% o 15%) correspondientes a los Reales Decreto-ley 8/2010<sup>17</sup> y 9/2011<sup>18</sup>. En la tabla 1 se especifican los precios por vial y unidad de cada presentación considerada. Todos los costes incluidos en el análisis se expresaron en euros del año 2013.

### Análisis

En el caso base del análisis, se estimaron los costes de las tres toxinas para cada dosis recomendada en cada indicación. Para obtener una visión global de las diferencias de los costes por indicación y del ahorro obtenido con las tres NTB-A comercializadas en conjunto, se obtuvieron las diferencias porcentuales de los costes anuales de tratamiento. La NTB-A de referencia sobre la que se expresaron estas diferencias fue siempre la de menor coste para cada dosis para observarse el ahorro que se generaría utilizando ese medicamento frente a las otras opciones disponibles.

Se realizó un análisis alternativo considerando la optimización de los viales mediante la reutilización de los mismos en más de un paciente, en base al RDL 16/2012<sup>14</sup>,

asumiendo la ausencia de pérdidas de unidades de NTB-A de cada vial durante la administración. El coste anual de tratamiento por paciente se calculó a partir del coste por unidad de dosis de cada presentación disponible. Al utilizar más de una presentación, el coste por unidad de dosis considerado fue el promedio de los costes por unidad de dosis de estas presentaciones.

Finalmente, se realizó un análisis poblacional para estimar el coste anual de tratamiento para el total de la población española teniendo en cuenta la prevalencia de las indicaciones. El número de pacientes susceptibles de tratamiento se estimó aplicando la prevalencia de cada indicación a la población residente en España<sup>19</sup> (Tabla 3).

### Resultados

En cada indicación, los costes anuales de tratamiento por paciente presentarían diferencias según la presentación utilizada y la dosis recomendada administrada (dosis inicial, media o máxima).

Según las condiciones descritas para el caso base, el coste anual por paciente del tratamiento oscilaría entre 264,93 € y 2.119,47 € (Fig. 1).

Seleccionando como referencia el medicamento con menor coste anual por paciente, se obtendrían diferencias de costes del 10,00% al 55,12%. Botox® sería el medicamento que generaría más ahorro en el tratamiento de blefarospasmo y espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil, con diferencias de hasta un 55,12% y 40,16% respectivamente. Además, sería la NTB-A de menor coste a dosis inicial y media en espasticidad del brazo del adulto y a dosis inicial en el tratamiento de la distonía cervical. El tratamiento con Dysport® obtendría mayor ahorro a dosis máximas en distonía cervical y espasticidad del brazo del adulto, con diferencias de hasta un 44,29%. Finalmente,

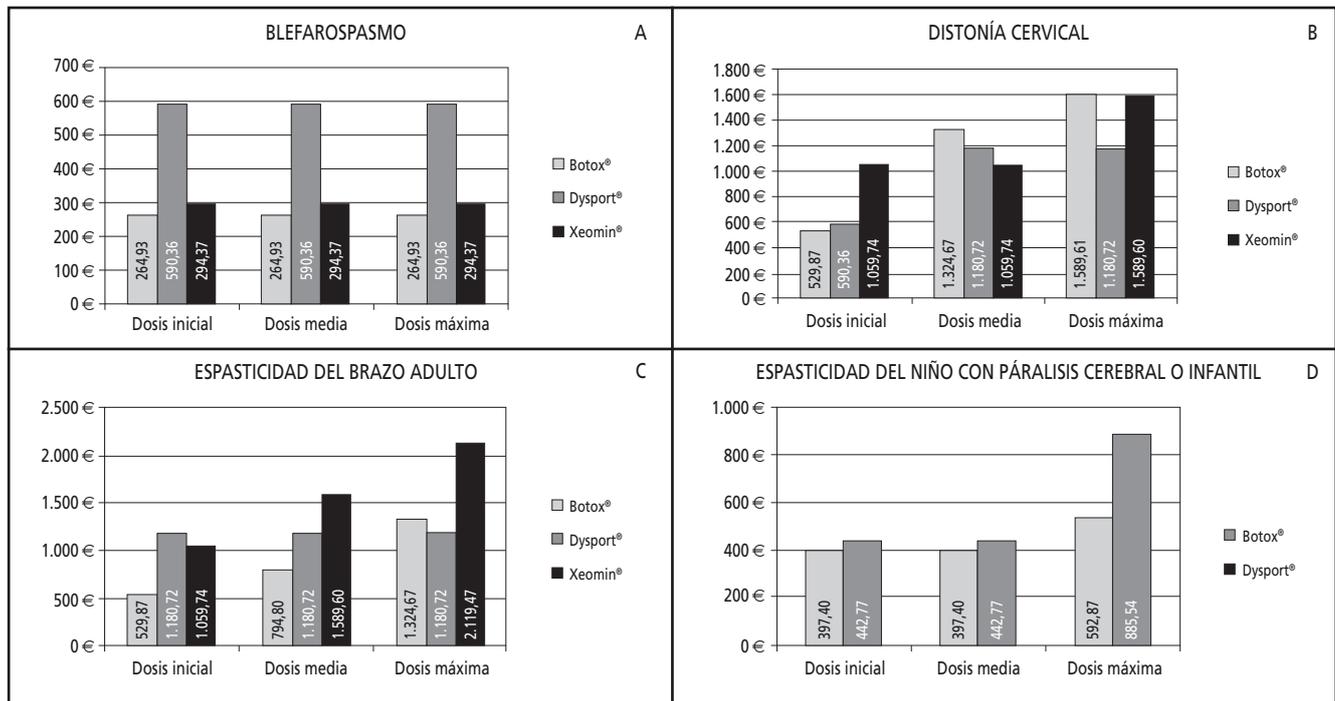


Figura 1. Costes anuales de tratamiento por indicación, dosis recomendada y toxina botulínica A.

Xeomin® sería el medicamento con menor coste en el tratamiento de la distonía cervical a dosis media, con diferencias del 10,25% y 20,00% frente a Dysport® y Botox®, respectivamente (Tabla 4).

Considerando la reutilización de viales, el coste anual de tratamiento con NTB-A por paciente estaría comprendido entre 47,23 € y 2.237,22 €. Los costes por indicación, dosis y NTB-A se representan en la tabla 5.

Considerando la población de pacientes estimada en función de los datos de prevalencia de las indicaciones, el tratamiento anual con NTB-A por población de

pacientes supondría un coste estimado de entre 368.391,84 € y 13.958.836,01 €. Cuando existe la posibilidad de reutilizar los viales de NTB-A, los costes de tratamiento anual para el total de la población de pacientes en estas indicaciones comprenderían un rango de 163.269,69 € a 14.734.353,97 €. La indicación que generaría mayor coste anual de tratamiento debido a su mayor prevalencia corresponde a la espasticidad del brazo del adulto. En la tabla 6, se especifican en detalle los costes anuales de tratamiento según la dosis y NTB-A utilizada para cada una de las indicaciones.

Tabla 4. Diferencias de coste anual por paciente del tratamiento con toxina botulínica A según la opción de menor coste

Indicación	NTB-A de menor coste	Diferencias de coste anual de tratamiento según la opción de menor coste (sin reutilización de viales)		
		Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
Blefarospasmo	NTB-A de menor coste	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)	Botox® = 264,93 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-10,00%)
Distonía cervical	NTB-A de menor coste	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-10,25%) vs Xeomin® (-50,00%)	Xeomin® = 1.059,74 € vs Dysport® (-10,25%) vs Botox® (-20,00%)	Dysport® = 1.180,72 € vs Botox® (-25,72%) vs Xeomin® (-25,72%)
Espasticidad del brazo del adulto	NTB-A de menor coste	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-55,12%) vs Xeomin® (-50,00%)	Botox® = 794,80 € vs Dysport® (-32,68%) vs Xeomin® (-50,00%)	Dysport® = 1.180,72 € vs Xeomin® (-25,72%) vs Botox® (-25,72%)
Espasticidad del niño con parálisis cerebral infantil	NTB-A de menor coste	Botox® = 397,40 € vs Dysport® (-10,25%)	Botox® = 397,40 € vs Dysport® (-10,25%)	Botox® = 529,87 € vs Dysport® (-40,16%)

**Tabla 5.** Coste anual por paciente del tratamiento con toxina botulínica A según indicación (reutilización de viales)

	Coste anual de tratamiento por paciente (con reutilización de viales)		
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
<i>Blefarospasmo</i>			
Botox®	49,81 €	132,47 €	264,93 €
Dysport®	47,23 €	94,46 €	141,69 €
Xeomin®	52,57 €	139,83 €	279,65 €
<i>Distonía cervical</i>			
Botox®	503,38 €	1.271,69 €	1.589,61 €
Dysport®	590,36 €	885,54 €	1.180,72 €
Xeomin®	1.118,61 €	1.118,61 €	1.677,92 €
<i>Espasticidad del brazo del adulto</i>			
Botox®	291,43 €	702,08 €	1.271,69 €
Dysport®	708,43 €	767,47 €	1.180,72 €
Xeomin®	950,82 €	1.594,02 €	2.237,22 €
<i>Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil*</i>			
Botox®	331,17 €	331,17 €	529,87 €
Dysport®	332,08 €	442,77 €	885,54 €

\*Indicación autorizada solo en Botox® y Dysport®.

**Tabla 6.** Coste anual del tratamiento por población de pacientes en España según indicación (proyección año 2013)

€ (año 2013)	Coste anual de tratamiento por población de pacientes (sin reutilización de viales)			Coste anual de tratamiento por población de pacientes (con reutilización de viales)		
	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima	Dosis inicial	Dosis media	Dosis máxima
<i>Blefarospasmo</i>						
Botox®	915.879,60 €	915.879,60 €	915.879,60 €	172.185,37 €	457.939,80 €	915.879,60 €
Dysport®	2.040.871,06 €	2.040.871,06 €	2.040.871,06 €	163.269,69 €	326.539,37 €	489.809,06 €
Xeomin®	1.017.644,00 €	1.017.644,00 €	1.017.644,00 €	181.750,92 €	483.380,10 €	966.760,20 €
<i>Distonía cervical</i>						
Botox®	2.198.428,97 €	5.496.072,43 €	6.595.286,91 €	2.088.507,52 €	5.276.229,53 €	6.595.286,91 €
Dysport®	2.449.399,49 €	4.898.798,98 €	4.898.798,98 €	2.449.399,49 €	3.674.099,24 €	4.898.798,98 €
Xeomin®	4.396.842,59 €	4.396.842,59 €	6.595.263,88 €	4.641.120,15 €	4.641.120,15 €	6.961.680,23 €
<i>Espasticidad del brazo del adulto</i>						
Botox®	3.489.721,19 €	5.234.581,78 €	8.724.302,96 €	1.919.346,65 €	4.623.880,57 €	8.375.330,85 €
Dysport®	7.776.208,75 €	7.776.208,75 €	7.776.208,75 €	4.665.725,25 €	5.054.535,69 €	7.776.208,75 €
Xeomin®	6.979.418,00 €	10.469.127,00 €	13.958.836,01 €	6.262.100,44 €	10.498.227,20 €	14.734.353,97 €
<i>Espasticidad del niño por parálisis cerebral infantil*</i>						
Botox®	368.391,84 €	368.391,84 €	€ 491.189,12 €	306.993,20 €	306.993,20 €	491.189,12 €
Dysport®	410.447,09 €	410.447,09 €	820.894,19 €	307.835,32 €	410.447,09 €	820.894,19 €

\*Indicación autorizada solo en Botox® y Dysport®.

## Discusión

El tratamiento terapéutico con NTB-A en España, a pesar de no suponer un importante gasto por paciente para el Sistema Nacional de Salud, presenta margen suficiente para permitir la generación de ahorros. Según la

opción terapéutica seleccionada, los ahorros generados serían especialmente relevantes, oscilando entre el 10% y el 55%. La reutilización de los viales podría aumentar esas diferencias de costes.

La disponibilidad de estudios de evaluación económica del tratamiento con NTB-A en España es limitada y las

comparaciones con otros estudios realizados resultan difíciles por diferencias en la metodología, años de referencia y país de realización.

Recientemente, se ha publicado un análisis de impacto presupuestario del uso de NTB-A en España<sup>20</sup>, que analizaba la repercusión en el presupuesto del Sistema Nacional de Salud de un incremento de prescripción de Dysport® según datos de prevalencia y la estimación de las cuotas de mercado para los años 2012-2015. A pesar de ser un análisis de impacto presupuestario, este trabajo proporciona datos del coste anual por tratamiento calculado para las mismas indicaciones que las consideradas en el presente análisis. El coste anual de tratamiento por paciente, calculado con el PVL-IVA para el año 2012, osciló entre 422€ y 2.449€. La distinta metodología utilizada impide la comparación directa de los resultados, ya que las presentaciones consideradas, la selección de las dosis recomendadas y los datos de prevalencia utilizados difieren en ambos análisis<sup>20</sup>.

A nivel europeo, se identificaron tres estudios<sup>21-23</sup> con datos de costes del manejo y tratamiento con NTB-A. En Alemania, el coste del manejo de los pacientes con parálisis cerebral infantil se estimó en 16.665 € anuales (año 2001/2002), de los cuales 808,40 € correspondieron al tratamiento con NTB-A<sup>21</sup>. Una revisión sobre el valor farmacoeconómico y farmacoterapéutico del tratamiento con NTB-A de la distonía focal reveló un coste anual por paciente de entre 347 € y 3.633 € (Países Bajos, año 2009)<sup>22</sup>. En un estudio de coste-efectividad realizado en Francia, los resultados mostraron unos costes por sesión de tratamiento, con Botox® y Dysport® respectivamente, de 112 € y 95 € para blefarospasmo, 243 € y 369 € para espasticidad del miembro superior y 289 € para distonía cervical en el tratamiento con Dysport® (año 2010)<sup>23</sup>.

La interpretación de los resultados obtenidos debe hacerse con cautela y entenderse como una aproximación a los costes de tratamiento con NTB-A, dado que el presente análisis no está exento de limitaciones. Teniendo en cuenta la gestión de la adquisición de medicamentos en los centros hospitalarios, estos resultados podrían no reflejar la situación actual debido a la posible existencia de descuentos adicionales en la compra de estos medicamentos.

En ciertas indicaciones, se consideraron los músculos donde la administración de las dosis es común para los tres medicamentos. En el tratamiento del blefarospasmo, esta consideración se debe a que el resto de zonas de aplicación distintas a los músculos orbiculares sólo se administran en caso de que esta patología interfiera en la visión. Además, estas zonas y puntos de administración pueden variar según las necesidades del paciente y la NTB-A utilizada<sup>13</sup>. El tratamiento de la espasticidad del brazo del adulto requirió también una aproximación considerando los músculos comunes. En este caso, los tres medicamentos difieren ampliamente en los músculos donde es posible aplicar la toxina. Además, en el tratamiento con Xeomin®, la suma de las dosis indicadas a administrar en cada uno

de los músculos supera la dosis máxima permitida en la ficha técnica. La selección de los músculos comunes entre toxinas permitió no sobrepasar esta dosis máxima<sup>13</sup>.

La selección de dosis y frecuencia de administración de NTB-A, estableciendo dosis e intervalos de administración fijos según lo indicado en las fichas técnicas, puede no resultar un reflejo de la práctica clínica habitual, debido a la variabilidad en función de las necesidades del paciente y su respuesta al tratamiento<sup>13</sup>. Los resultados de coste anual estimados, se verían afectados por la utilización de valores alternativos a los empleados en el caso base. En ausencia, en conocimiento de los autores, de publicaciones con información de uso en práctica clínica de las NTB-A consideradas que pudiera ser empleada en el presente análisis, los autores recurrieron a las fichas técnicas con la finalidad de obtener datos homogéneos y referenciables. De la situación planteada se deduce fácilmente el interés de considerar la realización de estudios observacionales prospectivos que reflejen adecuadamente las necesidades de NTB-A en los pacientes en práctica clínica.

Las estimaciones de coste de tratamiento en base a la población prevalente de cada indicación, se realizaron asumiendo tratamiento con NTB-A en la totalidad de los pacientes. Sin embargo, es probable que no todos los pacientes susceptibles de tratamiento en cada indicación reciban finalmente dicho tratamiento, lo que se traduciría en una reducción de los costes totales estimados en cada una de las indicaciones.

A pesar de existir publicaciones que sugieren una posible correlación entre las dosis de los distintos medicamentos con NTB-A<sup>24</sup>, estos no son equivalentes, ya que, aunque deriven de la misma sustancia activa biológica, fueron desarrolladas independientemente a partir de cepas únicas de *Clostridium botulinum*, usando diferentes métodos de fabricación. De hecho, presentan propiedades farmacodinámicas y fisicoquímicas únicas que impiden su comparación al aportar diferentes perfiles de eficacia y seguridad<sup>3</sup>. Así mismo, el ensayo de determinación de potencia utilizado, ensayo DL50 en ratones, no permite hacer comparaciones debido a diferencias en los productos y en los métodos utilizados en el ensayo<sup>25</sup>. Por ello, las unidades de potencia en las que se expresan sus dosis son específicas para cada medicamento y no pueden compararse ni convertirse unas unidades en otras. Esta falta de bioequivalencia queda expresamente reflejada en las fichas técnicas<sup>13</sup>.

La no reutilización de viales está indicada en las fichas técnicas<sup>13</sup> así como por recomendaciones de no utilizar viales de un solo uso para múltiples pacientes<sup>26</sup>. Esto se justificaría con la finalidad de obtener una mayor garantía en el mantenimiento de las condiciones de conservación y asepsia que requieren los productos y por el mayor riesgo de problemas de seguridad que podría conllevar la utilización de un vial para más de un paciente. Sin embargo, conociendo la actual situación económica y la necesidad de una optimización del gasto farmacéutico y sanitario en general y considerando el cumplimiento de los estándares

de seguridad en técnicas de inyección se podría mantener la seguridad de los pacientes, es frecuente la tendencia al aprovechamiento máximo de los viales mediante la agrupación de los pacientes para su cita en un mismo día de administración de NTB-A y permitir la utilización de un mismo vial en varios pacientes<sup>27</sup>. Sin embargo, debe recordarse que esta práctica no está respaldada en las fichas técnicas actuales.

Cuando se permite la reutilización de viales, el coste de tratamiento en ciertos escenarios es mayor que en el caso base, cuando no se reutilizan. Esto es debido a que, en este análisis, el precio por unidad de dosis considerado corresponde al promedio de los precios por unidad de las presentaciones utilizadas, evitando limitar el análisis a una sola presentación por NTB-A. Por ello, en el caso base el coste será menor cuando las dosis necesarias a administrar correspondan a un número completo de viales, al considerar sus presentaciones de menor coste. Si se considerara únicamente el menor precio por unidad de dosis de cada NTB-A, no habría cambios en las NTB-A que presentan el menor coste de tratamiento, pero este coste siempre sería inferior o igual al obtenido en el caso base.

Como contrapartida a las limitaciones, cabe mencionar que el presente modelo de análisis de costes aporta la fortaleza de una gran versatilidad, permitiendo la combinación de diferentes presentaciones de los medicamentos con NTB-A disponibles y su utilización con varias posologías diferentes. Esta característica permite cubrir una gran amplitud de escenarios y aportar mayor información sobre los costes farmacológicos asociados al tratamiento de estas indicaciones.

El presente análisis aporta un mayor conocimiento del coste de los tratamientos y resulta de utilidad para los agentes decisores en la selección de las NTB-A más adecuadas para su inclusión dentro de las Guías Farmacoterapéuticas, considerando las indicaciones más prevalentes y el número de indicaciones autorizadas dentro de la selección de NTB-A disponibles. Los resultados obtenidos en el escenario en el que se permite la reutilización de viales permiten además ajustar los resultados de costes adaptándose a la realidad de muchos centros sanitarios españoles. Así mismo, la presentación de los costes a nivel poblacional, en función de la prevalencia de las indicaciones, aporta datos relevantes en el gasto global que el uso terapéutico de NTB-A podría suponer para el Sistema Nacional de Salud.

## Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente análisis evidencian la necesidad de seleccionar la NTB-A más adecuada para el tratamiento de cada paciente individualizado en función de la patología y los requerimientos de dosis. De acuerdo con los resultados obtenidos, la selección de la presentación de NTB-A permitiría generar un ahorro superior al 40% en todas las indicaciones llegando hasta el 55%, en función de la dosis y presentación seleccionada,

siendo Botox® el medicamento con NTB-A que presenta el mayor ahorro en la mayoría de las dosis e indicaciones. Cuando se permite la reutilización de viales, en base a la aplicación del RDL 16/2012<sup>14</sup>, Botox® y Dysport® presentan los mayores ahorros favoreciéndose este ahorro en ciertas indicaciones y dosis. El coste farmacológico por indicación que el uso de NTB-A podría generar en España anualmente en función de la prevalencia comprendería desde los 163.269,69 € hasta superar los 14,7 millones de euros, según la indicación y utilización de los viales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores de Farmacia Hospitalaria, los comentarios aportados durante la revisión de este manuscrito.

## Bibliografía

1. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: Mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology*. 2013;306C:124-146.
2. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>
3. Wenzel R, Jones D, Borrego JA. Comparing two botulinum toxin type A formulations using manufacturers' product summaries. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):387-402.
4. Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord*. 2002;17(1):7-12.
5. Duarte J, Mendoza A, García MT. Epidemiología de la distonía primaria. *Rev Neurol*. 1999;29(9):884-6.
6. García-Ruiz PJ, Martínez-Castrillo JC, Burguera JA, Mendoza A, Sesar A, Linazasoro G et al. Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología. *Distonía: Guía de práctica clínica*. *Neurol Supl*. 2007;3(6):1-64
7. Benecke R, Moore P, Dressler D, Naumann M. Cervical and axial dystonia. In: Moore P, Naumann M (editores) *Handbook of botulinum toxin treatment* Blackwell Publishing Company, Oxford, UK, 2003, pp. 158-94.
8. Medrano Alberto MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y Prevalencia de Cardiopatía Isquémica y Enfermedad Cerebrovascular en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(1):5-15.
9. Alvarez Sabín J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J et al. Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21(10):717-26.
10. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75(4):394-8.
11. Spasticity in Adults; management using botulinum toxin (2009). UK Royal College of Physicians. National Guidelines. Disponible en: <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/spasticity-in-adults-management-botulinum-toxin.pdf> (Acceso 29 Abril 2013)
12. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodríguez F, de Miguel-León I, Martínez-Garre MC et al. Grupo Español de Espasticidad. Guía del tratamiento integral de la espasticidad. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-75.
13. Fichas técnicas de Botox®, Dysport® y Xeomin®. Centro de Información Online de Medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. (Acceso 29 de abril de 2013).

14. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de 24 de Abril de 2012:98. Disponible en URL: <http://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf> (acceso 26 marzo 2013).
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. Consejo Plus 2013. Madrid. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/> (Acceso 20 de marzo de 2013)
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Relación informativa de medicamentos afectados por las deducciones establecidas en el Real Decreto Ley 8/2010 de 20 de Mayo por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público (Abril 2013). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/deduccionesAbr2013.pdf>. (Acceso 29 de abril de 2013).
17. Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de Mayo 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf> (Acceso 20 de marzo de 2013).
18. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE de 20 de Agosto de 2011:200. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf> (acceso 20 de marzo de 2013).
19. Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. Año 2013. Proyecciones de población a corto plazo. Serie 2012-2022 (Actualizado 04 diciembre 2012). Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es). (Acceso 29 abril 2013).
20. 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. *Pharmacoecon Span Res Artic.* 2013;10(4):119-29.
21. Ruiz FJ, Guest JF, Lehmann A, Davie AM, Güttler K, Schlüter O et al. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany. *Eur J Health Econ.* 2004;5(3):227-35.
22. Zoons E, Dijkgraaf MG, Dijk JM, van Schaik IN, Tijssen MA. Botulinum toxin as treatment for focal dystonia: a systematic review of the pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic value. *J Neurol.* 2012; 259(12):2519-26.
23. Burbaud P, Ducerf C, Cugy E, Dubos JL, Muller F, Guehl D et al. Botulinum toxin treatment in neurological practice: how much does it really cost? A prospective cost-effectiveness study. *J Neurol.* 2011; 258(9):1670-5.
24. Sampaio C, Costa J, Ferreira JJ. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Movement Disorders.* 2004;19 (Suppl. 8):129-36.
25. Sesardic D, Leung T, Gaines Das R. Role for standards in assays of botulinum toxins: international collaborative study of three preparations of botulinum type A toxin. *Biologicals.* 2003;31(4):265-76.
26. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control.* 2007;35(10 Suppl. 2):S65-164.
27. Liu A, Carruthers A, Cohen JL, Coleman WP 3rd, Dover JS, Hanke CW et al. Recommendations and current practices for the reconstitution and storage of botulinum toxin type A. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):373-8.