

GGG congres - 7 april 2016

Geneesmiddelen bij kinderen: kansen en afwegingen

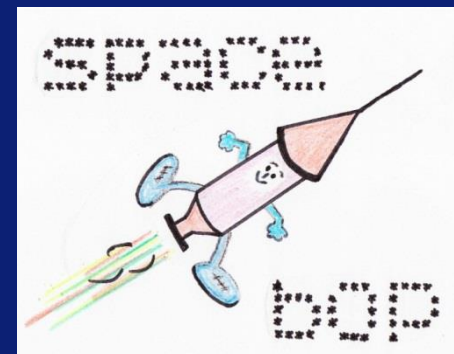
‘SPACE BOP’ studie

**SPAstic cerebral palsy: Cost Effectiveness of
BOtulinum toxin and Physiotherapy**

Fabienne Schasfoort (PhD)

Hans Bussmann (PhD)

Afdeling Revalidatiegeneeskunde, Erasmus MC



Disclosure belangen spreker

Spreker:

Fabienne Schasfoort

Potentiële belangenverstrengeling:

geen, spreker heeft geen
relaties met bedrijven

SPACE BOP studie



Officiële titel project

Grof motorisch functioneren, niveau van dagelijkse fysieke activiteit en kwaliteit van leven bij kinderen met spastische Cerebrale Parese: kosten-effectiviteit van multi-level botulinetoxine behandeling en intensieve functionele fysiotherapie

Subsidie

ZonMW - doelmatigheidsonderzoek ronde 2009

Achtergrond (1)



- Spastische Cerebrale Parese (CP) grote groep kinderrevalidatie
- Kinderen ernstig beperkt in (dagelijks) functioneren
- Behandeldoelen: verminderen spasticiteit
 verbeteren van (dagelijks) functioneren
- Laatste 20-25 jaar combinatiebehandeling:
 - multiple botuline toxine type A injecties (**BoNT-A**)
 - periode intensieve functionele fysiotherapie (**iFT**)
 - eventueel* gips en/of spalk(en)



Achtergrond (2)



- **Rationale:**

BoNT-A → tijdelijke blokkade neuro-musculaire overgang

iFT → functionele kracht- en oefentherapie

- **Nadelen BoNT-A+iFT**

belastend, toxine, narcose, herhaling, duur



- **Eerdere studies:**

effectiviteit BoNT-A+iFT combinatie → meerwaarde BoNT-A onduidelijk

- qua effectiviteit

- qua kosten-effectiviteit



Doel SPACE BOP studie



■ Onderzoeksvragen:

- kosten-effectiviteit BoNT-A+iFT versus alleen-iFT ?
- meerwaarde BoNT-A injecties ?



■ Behandel onderdelen

- BoNT-A en *eventueel* gips en/of spalken → reguliere zorg
- iFT periode (12 wkn 3x pw) → SPACE bop richtlijn

■ Brede set uitkomstmaten, primair:

- grof motorisch functioneren
- dagelijkse fysieke activiteit
- gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven

■ Economische evaluatie maatschappelijk perspectief



Oorspronkelijk design



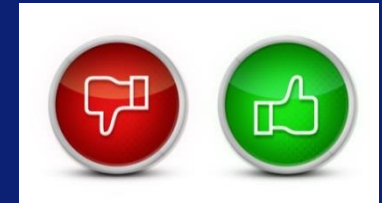
- Multicenter trial (RCT)
 - n=60 kinderen
 - 2 interventies: BoNT-A+iFT (n=30)
 alleen-iFT (n=30)
 - randomisatie per meetlocatie
 - stratificatie ernst aandoening
 - ‘single’ blind

- Meetmomenten:
 - baseline
 - 12 weken, primary end-point
 - 24 weken, follow-up

Onverwacht inclusie probleem

Instroom bleef enorm achter, vooral randomisatie probleem:

- combinatiebehandeling algemeen geaccepteerd
- veel PR rondom BoNT-A in verleden
- met moeite in verzekeringspakket
- eerdere combinatie behandeling succesvol
- effectiviteit (onbewust) toegeschreven aan BoNT-A (?)
- discussie in media over gevaren BoNT-A



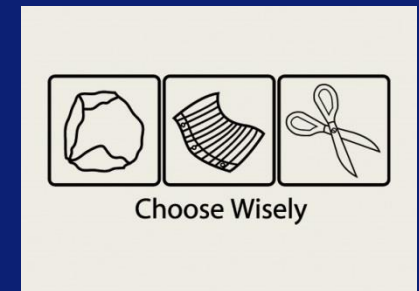
→ GEVOLG was sterke voorkeur **wel** / **niet** BoNT-A

Herzien design



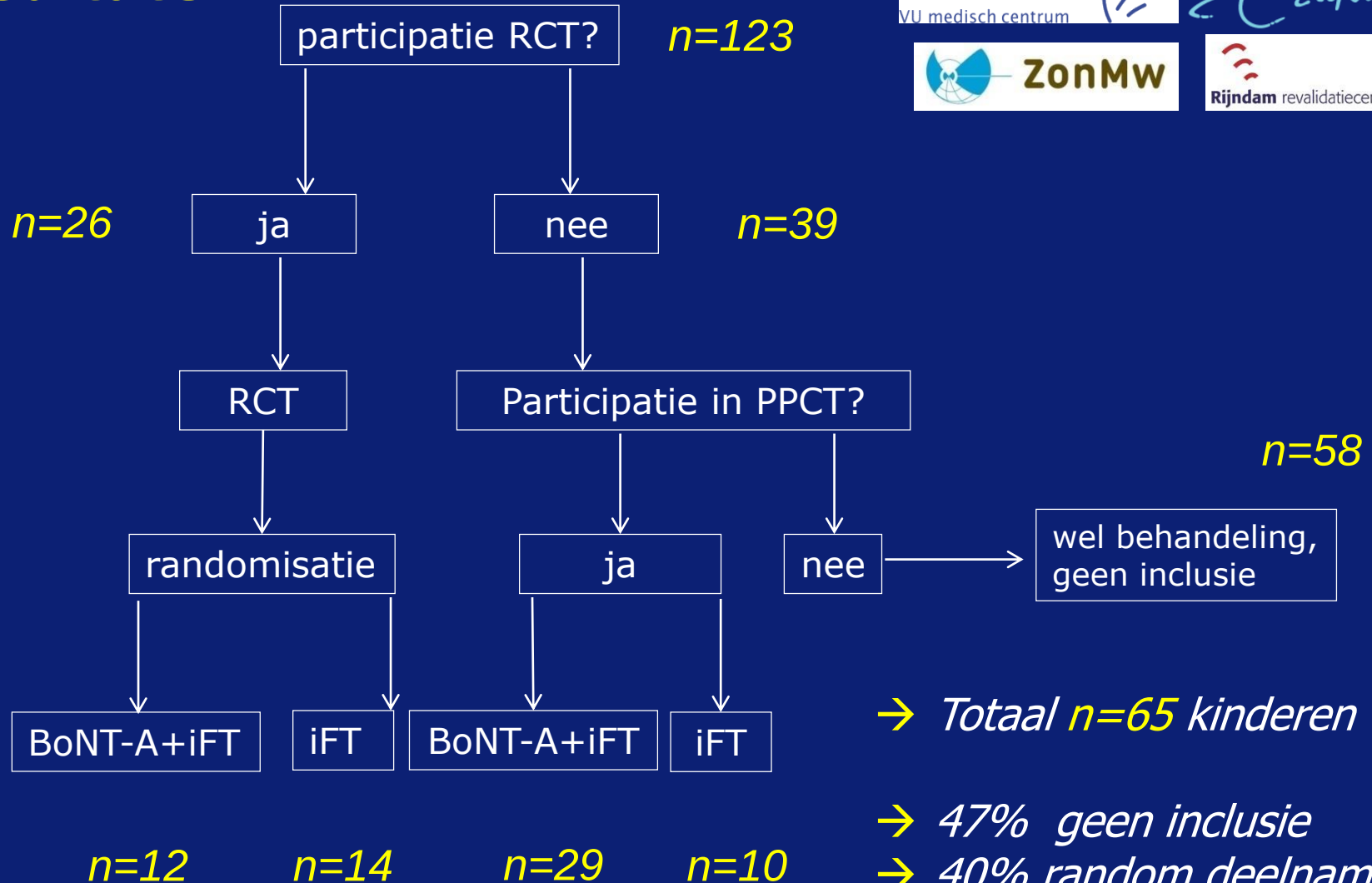
DUS na overleg ZonMW:

- partly randomized / partly patient preference trial
- 80 ipv 60 kinderen
- 50% gerandomiseerde inclusie



→ verder ongewijzigd protocol, ITT analyses linear mixed models

Resultaten



→ Totaal **n=65** kinderen

→ 47% geen inclusie

→ 40% random deelname

→ Geen drop outs

→ Weinig missing data

Resultaten primary end-point



BASELINE- 12 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 12wks	Only- iFT 12wks	Main comparison between interventions	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean	p-value		
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	69.6	72.1	0.092	1.25	[-0.21 – 2.70]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	553	559	541	621	0.089	73.7	[-11.6 – 158.9]
Counts per Minute	808	846	803	916	0.222	76.4	[-47.6 – 200.5]
% Sedentary	72.3	71.1	72.7	68.0	0.038*	3.42	[0.20 – 6.64]
Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-Physical	35.4	39.2	37.7	38.1	0.303	-3.48	[-10.19 – 3.22]
CHQ-PF28-Psychological	48.6	50.2	48.8	49.1	0.603	-1.25	[-6.05 – 3.55]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.4	66.7	67.6	0.499	-2.45	[-9.65 – 4.75]
Smileys-proxy	70.1	73.6	67.4	75.1	0.174	4.18	[-1.90 – 10.25]
Smileys-child	64.3	74.1	61.6	74.9	0.394	3.44	[-4.58 – 11.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.59	0.58	0.870	-0.009	[-0.120 – 0.101]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.75	0.74	0.881	-0.005	[-0.078 – 0.067]

Resultaten primary end-point

BASELINE- 12 WEEKS COMPARISON

Effectiviteit totale groep n=65

Grof motorisch functioneren

	BoNT-A +iFT	Only- iFT	BoNT-A +iFT	Only- iFT	Main comparison	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	553	559	541	621	0.089	73.7	[-11.6 – 158.9]
Counts per Minute	808	846	803	916	0.222	76.4	[-47.6 – 200.5]
% Sedentary	72.3	71.1	72.7	68.0	0.038*	3.42	[0.20 – 6.64]
Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-Physical	35.4	39.2	37.7	38.1	0.303	-3.48	[-10.19 – 3.22]
CHQ-PF28-Psychological	48.6	50.2	48.8	49.1	0.603	-1.25	[-6.05 – 3.55]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.4	66.7	67.6	0.499	-2.45	[-9.65 – 4.75]
Smileys-proxy	70.1	73.6	67.4	75.1	0.174	4.18	[-1.90 – 10.25]
Smileys-child	64.3	74.1	61.6	74.9	0.394	3.44	[-4.58 – 11.46]
HR-QoL, HUI2+HUI3	0.50	0.50	0.59	0.58	0.870	-0.009	[-0.120 – 0.101]
HOI-ut-mark	0.70	0.70	0.75	0.74	0.881	-0.005	[-0.078 – 0.067]

Resultaten primary end-point



BASELINE- 12 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 12wks	Only- iFT 12wks	Main comparison between interventions p-value	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean			
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	69.6	72.1	0.092	1.25	[-0.21 – 2.70]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	553	559	541	621	0.089	73.7	[-11.6 – 158.9]
Counts per Minute	808	846	803	916	0.222	76.4	[-47.6 – 200.5]
% Sedentary	72.3	71.1	72.7	68.0	0.038*	3.42	[0.20 – 6.64]
Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-Physical	35.4	39.2	37.7	38.1	0.303	-3.48	[-10.19 – 3.22]
CHQ-PF28-Psychological	48.6	50.2	48.8	49.1	0.603	-1.25	[-6.05 – 3.55]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.4	66.7	67.6	0.499	-2.45	[-9.65 – 4.75]
Smileys-proxy	70.1	73.6	67.4	75.1	0.174	4.18	[-1.90 – 10.25]
Smileys-child	64.3	74.1	61.6	74.9	0.394	3.44	[-4.58 – 11.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.59	0.58	0.870	-0.009	[-0.120 – 0.101]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.75	0.74	0.881	-0.005	[-0.078 – 0.067]

Resultaten primary end-point

BASELINE- 12 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 12wks	Only- iFT 12wks	Main comparison between interventions p-value	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean			
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	69.6	72.1	0.092	1.25	[-0.21 – 2.70]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	553	559	541	621	0.089	73.7	[-11.6 – 158.9]
Counts per Minute	808	846	803	916	0.222	76.4	[-47.6 – 200.5]

Afname % objectief gemeten sedentaire activiteit

Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-	35.4	39.2	37.7	38.1	0.303	-3.48	[-10.19 – 3.22]
CHQ-PF28-	48.6	50.2	48.8	49.1	0.603	-1.25	[-6.05 – 3.55]
DISABKIDS							
CP-impact	63.0	66.4	66.7	67.6	0.499	-2.45	[-9.65 – 4.75]
Smileys-pr	70.1	73.6	67.4	75.1	0.174	4.18	[-1.90 – 10.25]
Smileys-child	64.3	74.1	61.6	74.9	0.394	3.44	[-4.58 – 11.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.59	0.58	0.870	-0.009	[-0.120 – 0.101]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.75	0.74	0.881	-0.005	[-0.078 – 0.067]



Resultaten primary end-point

BASELINE- 12 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 12wks	Only- iFT 12wks	Main comparison between interventions p-value	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean			
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	69.6	72.1	0.092	1.25	[-0.21 – 2.70]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	553	559	541	621	0.089	73.7	[-11.6 – 158.9]
Counts per Minute	808	846	803	916	0.222	76.4	[-47.6 – 200.5]
Afname % objectief gemeten sedentaire activiteit					0.038*	3.42	[0.20 – 6.64]

Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-	35.4			38.1	0.303	-3.48	[-10.19 – 3.22]
CHQ-PF28-	48.6			49.1	0.602	1.25	[-6.05 – 3.55]
DISABKIDS							
CP-impact	63.0			67.6			[-9.65 – 4.75]
Smileys-pr	70.1			75.1			[-1.90 – 10.25]
Smileys-child	64.3			74.9			[-4.58 – 11.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50			0.58			[-0.120 – 0.101]
HUI-uti-mark2	0.70			0.74			[-0.078 – 0.067]



Ten gunste van alleen periode iFT

Geen significante verschillen tussen de twee interventies

Resultaten follow-up

BASELINE- 24 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 24wks	Only- iFT 24wks	Main comparison between interventions	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean	p-value		
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	70.8	72.6	0.530	0.63	[-1.37 – 2.63]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	549	556	586	539	0.172	-54.2	[-133 – 24.3]
Counts per Minute	803	841	868	815	0.098	-89.6	[-196 – 17.1]
% Sedentary	72.5	71.2	71.6	71.5	0.412	-1.17	[-1.69 – 4.01]
Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-Physical	35.3	39.2	37.2	39.0	0.325	-2.80	[-8.45 – 2.85]
CHQ-PF28-Psychological	48.5	50.3	50.6	52.0	0.877	-0.32	[-4.44 – 3.80]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.2	66.9	69.5	0.867	-0.62	[-8.03 – 6.79]
Smileys-proxy	70.1	73.5	67.0	76.2	0.099	5.73	[-1.11 – 12.57]
Smileys-child	64.2	74.3	66.1	73.6	0.527	-2.54	[-10.54 – 5.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.55	0.57	0.771	0.017	[-0.098 – 0.131]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.74	0.73	0.980	0.001	[-0.080 – 0.078]

Resultaten follow-up

BASELINE- 24 WEEKS COMPARISON

Effectiviteit totale groep n=65

Grof motorisch functioneren

	BoNT-A +iFT	Only- iFT	BoNT-A +iFT	Only- iFT	Main comparison	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	549	556	586	539	0.172	-54.2	[-133 – 24.3]
Counts per Minute	803	841	868	815	0.098	-89.6	[-196 – 17.1]
% Sedentary	72.5	71.2	71.6	71.5	0.412	-1.17	[-1.69 – 4.01]
HR-QoL, CHQ-psychological	35.3	39.2	37.2	39.0	0.325	-2.80	[-8.45 – 2.85]
CHQ-PF20-Psychological	48.5	50.3	50.6	52.0	0.877	-0.32	[-4.44 – 3.80]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
HR-QoL, DISABKIDS CP impact	63.0	66.2	66.9	69.5	0.867	-0.62	[-8.03 – 6.79]
Smileys-child	70.1	73.5	67.0	76.2	0.099	5.73	[-1.11 – 12.57]
Health Utility Index (0-1)	64.2	74.3	66.1	73.6	0.527	-2.54	[-10.54 – 5.46]
HR-QoL HUI3	0.50	0.50	0.55	0.57	0.771	0.017	[-0.098 – 0.131]
	0.70	0.70	0.74	0.73	0.980	0.001	[-0.080 – 0.078]

Resultaten follow-up

BASELINE- 24 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 24wks	Only- iFT 24wks	Main comparison between interventions p-value	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean			
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	70.8	72.6	0.530	0.63	[-1.37 – 2.63]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	549	556	586	539	0.172	-54.2	[-133 – 24.3]
Counts per Minute	803	841	868	815	0.098	-89.6	[-196 – 17.1]
% Sedentary	72.5	71.2	71.6	71.5	0.412	-1.17	[-1.69 – 4.01]
Child Health Questionnaire (0-100)							
CHQ-PF28-Physical	35.3	39.2	37.2	39.0	0.325	-2.80	[-8.45 – 2.85]
CHQ-PF28-Psychological	48.5	50.3	50.6	52.0	0.877	-0.32	[-4.44 – 3.80]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.2	66.9	69.5	0.867	-0.62	[-8.03 – 6.79]
Smileys-proxy	70.1	73.5	67.0	76.2	0.099	5.73	[-1.11 – 12.57]
Smileys-child	64.2	74.3	66.1	73.6	0.527	-2.54	[-10.54 – 5.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.55	0.57	0.771	0.017	[-0.098 – 0.131]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.74	0.73	0.980	0.001	[-0.080 – 0.078]

Resultaten follow-up

BASELINE- 24 WEEKS COMPARISON	BoNT-A +iFT base	Only- iFT base	BoNT-A +iFT 24wks	Only- iFT 24wks	Main comparison between interventions p-value	Estimated group difference in effect^	95% Confidence Interval
	mean	mean	mean	mean			
Gross Motor Function Measure (0-100)							
GMFM-IS score	69.0	70.2	70.8	72.6	0.530	0.63	[-1.37 – 2.63]
AM- actual everyday physical activity level							
Total-counts (*1000)	540	556	586	539	0.172	-54.2	[-133 – 24.3]
Counts per Minute			868	815	0.098	-89.6	[-196 – 17.1]
% Sedentary			71.6	71.5	0.412	-1.17	[-1.69 – 4.01]
Child Health Questionnaire							
CHQ-PF28-Physical			37.2	39.0	0.325	-2.80	[-8.45 – 2.85]
CHQ-PF28-Psychological			50.6	52.0	0.877	-0.32	[-4.44 – 3.80]
DISABKIDS Questionnaires (0-100)							
CP-impact	63.0	66.2	66.9	69.5	0.867	-0.62	[-8.03 – 6.79]
Smileys-proxy	70.1	73.5	67.0	76.2	0.099	5.73	[-1.11 – 12.57]
Smileys-child	64.2	74.3	66.1	73.6	0.527	-2.54	[-10.54 – 5.46]
Health Utility Index (0-1)							
HUI-uti-mark3	0.50	0.50	0.55	0.57	0.771	0.017	[-0.098 – 0.131]
HUI-uti-mark2	0.70	0.70	0.74	0.73	0.980	0.001	[-0.080 – 0.078]

GEEN significante verschillen tussen BoNT-A+iFT en alleen iFT

Economische evaluatie

Kosten categorie	iFT	BoNT-A+iFT
	n=24	n=41
Doorverwijzing naar spreekuur	8	8
BoNT-A gangbeeld analyse lab tbv spreekuur	400	400
Spasticiteitspreekuur	407	422
Pre-anesthesie	0	79
BoNT-A medicatie	0	740
BoNT-A behandeling	0	698
na BoNT-A gangbeeld analyse lab	0	400
iFT behandeling	4096	4448
Gips (aanpassen en aanmeten)	35	62
Gips (wisselen en verwijderen)	130	230
Spalk (aanpassen en aanmeten)	639	778
Extra controle RA problemen gips en spalk	19	12
Controle (nabehandeling incl gipscheck)	68	306
Arbeidsverlies	323	323
Reiskosten	57	57
Totale kosten per patient	6182	8963

Gemiddelde kosten per kind:

BoNT-A+iFT € 8963,-

alleen-iFT € 6182,-

verschil € 2781,-



→ kosten-minimalisatie

Conclusie

- Geen bewijs voor meerwaarde BoNT-A injecties:
 - korte en lange termijn
 - primaire en ook secundaire uitkomstmaten

BoNT-A+iFT behandeling op groepsniveau niet doelmatig



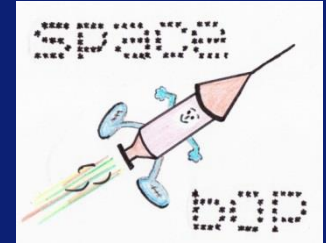
- Maar hoe zit het met individueel kind ?
 - responders versus non-responders
 - subgroep waarbij BoNT-A mogelijk wel van toegevoegde waarde?
 - vooral secundaire uitkomstmaten



→ Terughoudend en kritisch op indicatie BoNT-A behandeling

Afwegingen en kansen

- **SPACE BOP** studie beperkingen:
 - partly randomised design
 - ongelijke grootte groepen (n=29 voorkeur BoNT-A+iFT)
 - grote standaard deviaties en brede CI's
 - effect (problemen met) co-interventies gips en/of spalk ?
 - effect natuurlijke ontwikkeling ?
- **MAAR** tegelijkertijd:
 - 1^e keer meerwaarde BoNT-A
 - grote behoefte in werkveld (hiaten behandelrichtlijn CP)
 - geen drop outs en nauwelijks missing data
 - generaliseerbaar naar huidige praktijk
 - best beschikbare bewijs



Implementatiestatus



- project 2009-2013 (incl. budgetneutrale verlenging), rapportage ZonMW 2014, presentatie op (inter)nationale congressen in 2014/2015
- ZonMW-VIMP implementatie impuls toegekend 2015
- behandelrichtlijn spastische CP herzien 2014, SPACE BOP resultaten niet opgenomen want nog geen publicaties
- vooralsnog moeilijk publiceerbaar vanwege genoemde limitations

WAT IS NODIG ?

→ nationale consensus behandelaars direct betrokken bij indicatiestelling BoNT-A behandeling (revalidatieartsen, neurologen) en daarna overige stakeholders

Vervolgonderzoek



- inzicht in kenmerken responders versus non-responders
- CP register, dr Annet Dallmeijer VUMC
"Patient register for botulinum toxin-A treatment in children with cerebral palsy", GGG nr: 80-83600-98-31007
- optimaliseren inrichting en inhoud iFT periode
- verkenning van waarde van Goal Attainment Scaling (GAS) als uitkomstmaat voor economische evaluatie in de kinderrevalidatie

Succesfactoren en leerpunten



- sterke punten al benoemd bij afwegingen
- investeren in relatie/communicatie deelnemers en behandelaars
- relevante dataset en brede set uitkomstmaten

Leerpunten:

- eerder afstemmen 'concurrerende' projecten
- onderschat belang lokale trekkers / motiveerders
- pilot ter inschatting effect wet van Lasagna
- randomisatie probleem:
"Botox spreekuur", overtuiging van artsen, bereikbaarheid groep 'voorkeur alleen iFT'
- alternatief RCT design verkennen bij aanvraag
- optimaliseren processen en infrastructuur

SPACE BOP studie



Fabienne Schasfoort

f.schasfoort@erasmusmc.nl

<http://survey.erasmusmc.nl/botox/>