

Toxina botulínica tipus A

Tractament simptomàtic del blefarospasme i de la distonia cervical en adults
Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 11 /12 /2008 / Codi 27/08

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Neurologia Àrea General.

Justificació de la sol·licitud: Tractament simptomàtic del blefarospasme i de la distonia cervical en adults. Un 10% dels casos tractats periòdicament amb els preparats comercials de toxina botulínica tipus A disponibles a l'hospital, presenten disminució o pèrdua significativa de la resposta terapèutica. Aquesta pèrdua es relaciona amb la immunogenicitat que genera el pacient en resposta al complex proteic associat a la toxina, i que es troba absent en la presentació sol·licitada.

Data recepció de la sol·licitud: Agost 2008**Autors:** Sònia Terradas, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Neurotoxina botulínica de tipus A**Nom comercial:** Xeomin®**Laboratori:** Merz Pharma Espanya, S.L.**Grup terapèutic. Denominació:** Altres relaxants musculars d'acció perifèrica Codi ATC: M03AX01**Via d'administració:** Intramuscular**Dispensació:** Ús hospitalari**Via de registre:** Reconeixement mutu

| Presentacions i preu | | | | |
|--|--------------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Forma farmacèutica i dosis | Envàs de x unitats | Codi nacional | Cost per unitat PVP amb IVA (€) | Cost per unitat PVL amb IVA (€) |
| 100 unitats DL ₅₀ * pols per a solució injectable | 1 vial | 659908 | 213,23 | 159,12 |

* Una unitat correspon a la dosi letal mitjana (DL50) quan el producte reconstituït s'injecta per via intra-peritoneal a ratolins, en condicions definides.

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

La distonia focal és una afecció neurològica que provoca una contractura muscular, involuntària i mantinguda, en una zona localitzada del cos. Les distonies focals més freqüents afecten els músculs del coll (tortícolis espasmòdica o distonia cervical, DC), i de les parpelles (blefarospasme essencial benigne, BEB).

La neurotoxina botulínica tipus A, bloqueja la transmissió colinèrgica en la unió neuromuscular, mitjançant la inhibició de l'alliberació d'acetilcolina. Això comporta una paràlisi dosi-dependent de la musculatura extrafusar, amb una durada d'uns 3-4 mesos, temps necessari per a la regeneració de noves terminacions nervioses i per tant, de la recuperació de l'activitat muscular.

Dysport® i Botox® són les dues presentacions disponibles actualment a l'hospital de toxina botulínica tipus A. Consten d'un complex proteic que envolta la neurotoxina, i s'ha proposat que la fan més estable i eviten la seva degradació. Ambdues especialitats estan indicades, entre d'altres, en el tractament simptomàtic de la distonia cervical i del blefarospasme, indicacions per a les quals s'ha sol·licitat l'especialitat Xeomin®.

La toxina botulínica nativa es un complex polipeptídic d'alt pes molecular que, a més de la neurotoxina activa (150kD), també conté altres proteïnes no tòxiques

d'origen bacterià.(300kDa). Xeomin®, a diferència de les altres especialitats, conté la neurotoxina en forma lliure, sense proteïnes complexants.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS: Tractament simptomàtic del blefarospasme i de la distonía cervical (DC) predominantment rotacional (tortícolis espasmòdica) en adults. (25/09/2007)

EMA: Tractament simptomàtic del blefarospasme i de la distonía cervical (DC) predominantment rotacional (tortícolis espasmòdica) en adults (31/05/2005)

FDA: No aprovat als Estats Units.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosificació i el nombre de punts d'injecció hauran de ser individualitzats per a cada pacient. El vial de Xeomin® es reconstitueix amb NaCl 0,9% i les dilucions recomanades s'indiquen a la taula següent:

| Dissolvent afegit (NaCl 0,9%) | Dosi resultant en unitats per 0,1 ml |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| 0,5 ml | 20,0 U |
| 1,0 ml | 10,0 U |
| 2,0 ml | 5,0 U |
| 4,0 ml | 2,5 U |
| 8,0 ml | 1,25 U |

- *Blefarospasme*: Després de la reconstitució, la solució de Xeomin®, s'injecta amb una agulla estèril adequada (calibre 27 a 30/0,30 a 0,40 mm). Es recomana un volum d'injecció de 0,05-0,1 ml.
 - o Dosi inicial: 1,25-2,5 unitats (0,05-0,1 ml) en cada punt d'injecció (no superar 25 unitats/ull)
 - o Dosi total del tractament: No superar 100 unitats en 12 setmanes.
- *Tortícolis espasmòdica*: La dosi s'haurà d'ajustar individualment, basant-se en la posició del cap i del coll del pacient, la localització del possible dolor, l'existència d'hipertrofia muscular, el pes corporal del pacient i la resposta a la injecció. Per la injecció del músculs superficials s'utilitza una agulla estèril adequada (calibre 25 a 30/0,30 a 0,50 mm), i per la injecció de la musculatura més profunda s'utilitza una agulla de 22/0,70 mm. Es recomana un volum d'injecció de 0,1-0,5 ml.

Tot i que els estudis fase I demostren que les mateixes unitats de Xeomin® i Botox® tenen un perfil de seguretat i eficàcia comparable, les unitats de les diferents preparacions de toxina botulínica no són intercanviables entre elles. Això es deu a que els mètodes de determinació de la potència de cada especialitat és diferent.

3.4 Farmacocinètica

No poden realitzar-se estudis cinètics i de distribució clàssics amb la neurotoxina botulínica tipus A, perquè el principi actiu s'aplica en quantitats molt petites (picograms per injecció). Es degrada a nivell intracel·lular.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

| Característiques comparades amb altres medicaments semblants | | | |
|--|---------|--------|----------|
| Nom | Xeomin® | Botox® | Dysport® |

| | | | |
|-------------------------------|---|--|---|
| Presentació | pols per a solució injectable, 1 vial amb 100 unitats DL ₅₀ de neurotoxina de <i>Clostridium botulinum</i> tipus A sense proteïnes complexants | pols per a solució injectable, 1 vial amb 100 unitats Allergan de complexe de neurotoxina <i>Clostridium botulinum</i> de tipus A | pols per a solució injectable, 2 vials amb 500 unitats DL ₅₀ de complexe de neurotoxina de <i>Clostridium botulinum</i> de tipus A |
| Posologia | - 1 injecció cada 10-12 setmanes | - 1 injecció cada 10-12 setmanes | - 1 injecció cada 12 setmanes |
| Característiques diferencials | - Toxina pura, lliure de proteïnes complexants. - Conservació a T ^a no superior a 25°C | - Complex proteic de toxina botulínica amb proteïnes hemaglutinines i no hemaglutinines. - Conservació en nevera (2°C-8°C) o congelador (≤ -5°C) | - Complex proteic de toxina botulínica amb proteïnes hemaglutinines i no hemaglutinines. - Conservació en nevera (2°C-8°C) |
| Indicacions aprovades | -Blefarospasme -Distonia cervical | -Blefarospasme -Distonia cervical -Espasme hemifacial -Espasticitat focal 2aria a ictus o paràlisi cerebral -Hiperhidrosi primària resistent | -Blefarospasme -Distonia cervical -Espasme hemifacial -Espasticitat focal 2aria a ictus o paràlisi cerebral |
| Preu unitari (PVL+IVA) * (€) | 159,12 | 159,12 | 347,27 |

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

El programa de desenvolupament clínic del fàrmac consta de 5 estudis realitzats a Europa i Israel. Dos fase I van ser en 46 voluntaris sans, un fase II de determinació de dosi amb 53 pacients amb distonia cervical rotacional i 2 estudis fase III en els que van participar 466 pacients amb distonia cervical i 304 amb blefarospasme.

1. Estudi BTC-9901 (fase I): Josh WH, et al. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (Botox®) in healthy volunteers. *J Neural Transm.* 2005;112:905-13.

2. Estudi MRZ-0113 (fase Ib): Wohlfarth K, et al. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30:86-94.

3. Estudi BTC-9801 (fase II)

4. Estudi MRZ-0013 (fase III): Benecke R, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2005;64:1949-51.

5. Estudi MRZ-0003 (fase III): Rogenkämper P, et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm.* 2006;113:303-12.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

- Els 2 estudis fase I, van demostrar que, amb dosis iguals, Xeomin® era tan eficaç com Botox®, i que els efectes paralítics d'ambdós fàrmacs augmentaven al elevar la dosi. També es va observar aquesta tendència en l'estudi fase II.

- Els paràmetres principals per determinar l'eficàcia clínica de Xeomin® en els estudis en fase III van ser:

- Canvi en l'escala de *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)*, per a l'estudi de Xeomin® en el tractament de la distonia cervical. Aquesta escala consta de 3 subescales (gravetat de la distonia (0-35), grau d'incapacitat (0-30) i dolor (0-20)), amb un rang total de 0-85 punts. Una disminució en la puntuació respecte el valor basal (abans d'iniciar el tractament) significa una millora en la distonia del pacient. En els 2 grups el valor basal de la sub-escala de gravetat de l'escala TWSTRS tenia una mitjana de 18, indicant gravetat moderada.

Per demostrar no-inferioritat respecte el grup control, els pacients que rebien Xeomin® havien de tenir una disminució d'1,3 punts en el límit superior de l'IC95% en l'escala TWSTRS.

- Canvi en l'escala de *Jankovic Rating Scale (JRS)*, per a l'estudi de Xeomin® en el tractament del blefarospasme. Aquesta escala contempla 2 paràmetres: gravetat i freqüència, amb un rang de 0-4 punts per a cadascun. La reducció en la puntuació de l'escala respecte el valor basal significa una millora en la distonia del múscul orbicular.

Per demostrar no-inferioritat respecte el grup control, els pacients que rebien Xeomin® havien de tenir una disminució de 0,8 punts en el límit superior de l'IC95% en l'escala JRS.

En els 2 estudis de fase III es van aleatoritzar els pacients a rebre Xeomin® (n=361) o Botox® (n=359) per determinar la no-inferioritat del fàrmac en estudi, respecte el control actiu, per a cada una de les dues indicacions sol·licitades. Els pacients reclutats en ambdós estudis havien de tenir documentada una resposta terapèutica estable a la toxina botulínica del grup control, i en l'estudi referent a la DC se'ls permetia continuar prenent altres fàrmacs pel tractament de la DC. A la primera visita, se'ls administrava una dosi única de Xeomin®, calculada a partir de les dosis pèvies rebudes de l'altra especialitat de toxina botulínica tipus A. Es realitzava una visita control, i una visita final a les 16 setmanes.

Taula 1.

Referència: Benecke R, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64:1949-51.

- Assaig fase III, multicèntric, paral·lel, doble cec, randomitzat amb control actiu amb 463 pacients
- Aleatorització dels pacients a rebre Xeomin® (grup estudiat) o Botox® (control actiu), amb un rang de dosis entre 70-300U i un període de seguiment de 16 setmanes (112 dies)
- Criteris d'inclusió: pacients diagnosticats de distonia cervical de la forma predominantment rotacional, que prèviament havien respost a Botox®. Se'ls passava l'escala TWSTRS i havien de complir els criteris següents: Puntuació total ≥ 10 ; puntuació de rotació ≥ 2 ; puntuació de rotació superior a la de laterocollis i retrocollis.
- Criteris d'exclusió: Pacients amb patologies concomitants que féssin impossible la injecció
- Pèrdues: 43
- Tipus d'anàlisi: per protocol

Resultats

| Variable avaluada en l'estudi | Xeomin® N (213) | Botox® N (207) | Conclusió |
|---|---------------------------------|---------------------------------|--|
| Resultat principal -Canvi en la sub-escala de gravetat de l'escala TWSTRS mesurada el dia de la visita control (28±7 dies post-injecció) respecte la mesura basal | -6.6 punts ($P < 0,0001$) | -6.4 punts ($P < 0,0001$) | - Eficàcia significativa dels 2 grups ($p < 0,0001$). - No inferioritat de Xeomin® respecte Botox® en el tractament de DC |
| Resultats secundaris d'interès | | | |
| - Puntuació TWSTRS al final del seguiment | -1,8±3,4 punts ($P < 0,0001$) | -1,8±3,8 punts ($P < 0,0001$) | |
| - Puntuació de dolor en l'escala TWSTRS | -0,4±0,8 punts ($P < 0,0001$) | -0,6±1,0 punts ($P < 0,0001$) | |
| - Puntuació de dolor Visual | -0,1±0,9 punts ($P = 0,1239$) | -0,2±1,0 punts ($P = 0,0032$) | |
| - Analogue Scale (VAS) | | | |

DC= distonia cervical

Taula 2.

Referència: Rogenkämper P, et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm.* 2006;113:303-12.

- Assaig fase III, multicèntric, paral·lel, doble cec, randomitzat amb control actiu amb 300 pacients
- Aleatorització dels pacients a rebre Xeomin® (grup estudiat) o Botox® (control actiu), amb una dosi màxima de 35U per ull i un període de seguiment de 16 setmanes (112 dies)
- Criteris d'inclusió:
 - Diagnòstic clínicament confirmat de blefarospasme i requerissin tractament amb toxina botulínica.
 - Pacients que ja s'havien sotmès a tractament amb toxina botulínica, almenys en 2 ocasions anteriors, i havien obtingut una resposta estable.
- Criteris de exclusió:
 - Pacients amb variants atípiques de blefarospasme causades per inhibició del múscul elevador de la parpella, miastenia gravis, síndrome d'Eaton-Lambert, esclerosi lateral amiotròfica o altres malalties neuromusculars.
- Pèrdues: 48
- Tipus d'anàlisi: Per protocol

Resultats

| Variable avaluada en l'estudi | Xeomin® N (129) | Botox® N (127) | Conclusió |
|---|----------------------------|---------------------------|---|
| - Resultat principal - Canvi en l'escala JRS mesurada el dia de la visita control (21±1 dia post-injecció) respecte la mesura basal | -2,90 punts (P<0,0001) | -2,67 punts (P<0,0001) | - Eficàcia significativa dels 2 grups (p<0,0001). - No inferioritat de Xeomin® respecte Botox® en en tractament de BEB |
| Resultats secundaris d'interès | | | |
| - Canvi en l'escala JRS mesurada el dia de la visita final | -0,84 punts (P<0,0001) | -0,66 punts (P<0,0001) | |
| - Canvi en l'escala BDSI mesurada el dia de la visita control | -0,83 punts (P<0,0001) | -0,82 punts (P<0,0001) | |
| - Canvi en l'escala BDSI mesurada el dia de la visita final | -0,36 punts (P<0,0001) | -0,22 punts (P<0,0001) | |

BDSI=blepharospasm disability index; BEB= blefarospasme essencial benigne

Dades d'immunogenicitat

A diferència de les altres especialitats de toxina botulínica, Xeomin® consta de la toxina pura, sense proteïnes complexants d'origen bacterià. Alguns estudis correlacionen la quantitat de proteïnes clostridials amb el títol d'anticossos. Això implicaria una menor capacitat immunogènica de Xeomin® i evitaria la pèrdua de resposta terapèutica del tractament a llarg termini.

- Estudis no clínics: *Blumel et al. Comparative antigenicity of three preparations of botulinum neurotoxin type A in rabbit.* Tot i que en el grup de Xeomin® no es van trobar anticossos neutralitzants detectables, aquest estudi no demostra que Xeomin® sigui més ni menys immunogènica que Botox®.

- Estudis clínics: En els 2 estudis fase III citats anteriorment, es va fer una determinació d'anticossos neutralitzants en el moment basal i a la visita final.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Els dos assajos clínics de fase III demostren la no-inferioritat de Xeomin® respecte Botox® en les indicacions de blefarospasme i distonia cervical. Tot i així, cal tenir en compte que:

- Tots els pacients tractats amb Xeomin® havien estat tractats prèviament amb Botox®, sense període de rentat entre les dues toxines, i no es va considerar cap possible efecte mantingut.
- Els estudis van tenir una duració de només 16 setmanes, i Xeomin® només es va injectar una vegada.
- Per aquests dos motius, no es poden treure conclusions vàlides respecte la immunogenicitat de Xeomin® respecte Botox®.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

- Una revisió de tots els estudis de desenvolupament clínic de Xeomin® publicada el 2007, a la revista *Drugs*, per Jost, conclou que són necessaris futurs estudis per determinar l'eficàcia, seguretat i immunogenicitat a llarg termini en el perfil de Xeomin®.

4.4 Avaluació de fonts secundàries

-Guies de Pràctica clínica:

- Les *guidelines* de la Federació Europea de Societats Neurològiques recullen la següent afirmació: "*Botulinum toxin type A (or type B if there is resistance to type A) can be regarded as first-line treatment for primary cranial (excluding oromandibular) or cervical dystonia and can be effective in writing dystonia*"
- El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* ha publicat 2 guies relacionades amb la distonia.
 - 2004: "*Standard treatment for cervical dystonia includes physiotherapy, drugs to reduce spasm, injections of botulinum toxin and brain surgery*"
 - 2006 : Guia de l'estimulació cerebral pel tremolor i la distonia. Aquesta guia no posa en dubte l'ús de toxina botulínica.

-Avaluacions prèvies per organismes independents

Altres països: Segons una avaluació del Consorci Escocès de Medicaments del National Health System (NHS), Xeomin® s'accepta pel seu ús dins del NHS d'Escòcia, per al tractament simptomàtic del blefarospasme i la distonia cervical de tipus rotacional en adults. Tot i així considera, que no hi ha resultats que demostrin la reducció del potencial immunogènic respecte el complex proteic de toxina botulínica tipus A.

- Durant el procés de reconeixement mutu del procés d'autorització de la comercialització de Xeomin®, alguns països membres interessats, van exposar el seu desacord en qüestions concretes del producte. Per aquest motiu el resum de les característiques del producte avaluat per l'estat membre de referència (Alemanya), es va remetre al Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de la EMEA. Després d'examinar les dades presentades, el Comitè va considerar que la relació benefici-risc és favorable per a Xeomin®, i va recomanar la realització d'un estudi post-comercialització per investigar la immunogenicitat de Xeomin® després de la seva administració repetida (fins a 6 cicles). Aquest estudi serà una assaig obert amb un sol grup, d'uns 74 pacients amb distonia cervical (tractats i no tractats anteriorment).

5. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Referència: Benecke R, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64:1949-51.

Resultats de seguretat

| Variable de seguretat avaluada en el estudi de toxina botulínica pel tractament de la DC | Xeomin® n (%) n=231 | Botox® n (%) n=232 | Conclusió |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| -Disfàgia | 25 (10,8%) | 19 (8,2%) | No hi ha diferències significatives en el perfil de seguretat entre els 2 grups. |
| -Dolor esquelètic | 8 (3,5%) | 5 (2,2%) | |
| -Dolor esquena | 5 (2,2%) | 2 (0,9%) | |
| -Debilitat muscular | 4 (1,7%) | 1 (0,4%) | |
| -Cefalea | 2 (0,9%) | 3 (1,3%) | |
| -Vòmits | 2 (0,9%) | 2 (0,9%) | |
| -Rash eritematós | 2 (0,9%) | 2 (0,9%) | |
| -Diarrea | 1 (0,4%) | 3 (1,3%) | |
| -Fatiga | 1 (0,4%) | 3 (1,3%) | |
| -Artràlgia | 3 (1,3%) | 0 (0,0%) | |
| -Astènia | 2 (0,9%) | 1 (0,4%) | |
| -Miàlgia | 2 (0,9%) | 1 (0,4%) | |
| -Xerostomia | 1 (0,4%) | 2 (0,9%) | |
| -Mareig | 1 (0,4%) | 2 (0,9%) | |
| RA greus | 4 (1,7%) | 5 (2,2%) | |
| Total | 65 (28,1%) | 56 (24,1%) | |

n=nombre de pacients que han patit la reacció adversa (RA). Cada pacient pot haver patit més d'una RA.

Referència: Rogenkämper P, et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*. 2006;113:303-12.

Resultats de seguretat

| Variable de seguretat avaluada en el estudi de toxina botulínica pel tractament del BEB | Xeomin® n (%) n=148 | Botox® n (%) n=155 | Conclusió |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--|
| -Ptosi | 9 (6,08%) | 7 (4,52%) | No hi ha diferències significatives en el perfil de seguretat entre els 2 grups. |
| -Visió anormal | 2 (1,35%) | 5 (3,23%) | |
| -Dolor esquena | 2 (1,35%) | 4 (2,58%) | |
| -Rash | 1 (0,68%) | 2 (1,29%) | |
| -Infecció vies respiratòries altes | 1 (0,68%) | 2 (1,29%) | |
| -Edema facial | 3 (2,03%) | 0 (0,0%) | |
| -Xeroftàlmia | 1 (0,68%) | 1 (0,65%) | |
| -Artràlgia | 2 (1,35%) | 0 (0,0%) | |
| -Mareig | 1 (0,68%) | 1 (0,65%) | |
| -Cefalea | 1 (0,68%) | 1 (0,65%) | |
| -Parestèsia | 0 (0,0%) | 2 (1,29%) | |
| -Depressió | 0 (0,0%) | 2 (1,29%) | |
| -Palpitacions | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| -Fotofòbia | 2 (1,35%) | 0 (0,0%) | |
| -Disnea | 2 (1,35%) | 0 (0,0%) | |
| -Infecció tracte urinari | 2 (1,35%) | 0 (0,0%) | |
| RA greus | 3 (2,03%) | 6 (3,87%) | |
| Total | 56 (37,8%) | 62 (40,0%) | |

n=nombre de pacients que han patit la reacció adversa (RA). Cada pacient pot haver patit més d'una RA.

Xeomin® aporta una relació risc-benefici positiva, amb una incidència d'efectes adversos comparable a Botox®.

5.4. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions en embaràs: Xeomin® no s'ha d'utilitzar en dones embarassades ni lactants, per falta d'estudis en aquest tipus de població.

-Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a la toxina botulínica de tipus A o a algun dels seus excipients.
- Trastorns generalitzats de l'activitat muscular.
- Presència d'infecció en els llocs d'injecció.

-Interaccions: L'efecte de la toxina botulínica pot potenciar-se per altres fàrmacs que intervenen en la transmissió neuromuscular. Cal tenir especial precaució en l'ús concomitant de Xeomin® i aminoglicòsids, espectinomicina i relaxants musculars.

5.5. Seguretat: prevenció d'errors de medicació en la selecció i introducció d'un nou fàrmac

- Xeomin ha de ser administrat per metges especialistes amb experiència en l'aplicació de toxina botulínica, ja que una sobredosi o mala administració, pot comportar la difusió sistèmica de la toxina provocant greus conseqüències.

- Com que les unitats de toxina botulínica no són intercanviables en les diferents especialitats, cal ajustar-se a les recomanacions específiques de posologia per a cada una d'elles.

Com que el preu del producte és idèntic al de la presentació de toxina botulínica amb la qual es compara, aquest factor no influirà en la introducció o no del fàrmac a la guia farmacoterapèutica de l'hospital.

6. ÀREA ECONÒMICA

Com que el preu del producte és idèntic al de la presentació de toxina botulínica amb la qual es compara, aquest factor no influirà en la introducció o no del fàrmac a la guia farmacoterapèutica de l'hospital.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Es considera que Xeomin® no s'ha d'incloure a la GFT pels motius següents:

- Ha demostrat no-inferioritat en el tractament de blefarospasme i distonia cervical respecte Botox®, que té molta més experiència d'ús, i un nombre superior d'indicacions aprovades.
- El potencial avantatge de Xeomin® sobre Botox® és la seva menor capacitat immunogènica. Aquest fet no està demostrat en estudis clínics. Caldria valorar els futurs resultats de l'estudi post-comercialització proposat per la EMEA amb un període mínim de 6 cicles.
- A l'hospital es disposa de la toxina botulínica tipusB (Neurobloc®), per als pacients resistents a la de tipus A. No hi ha dades comparatives de Xeomin® amb la toxina B.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Assessment of Xeomin® by Scottish Medicines Consortium (NHS, Scotland).
2. Benecke R, et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005;64:1949-51.
3. Blumel et al. Comparative antigenicity of three preparations of botulinum neurotoxin type A in rabbit.
4. Dictamen como resultado de una remisión en virtud del apartado 4 del artículo 29, Xeomin. EMEA/CHMP/350251/2007.
5. Estudi BTC-9801 (fase II)
6. Fitxa tècnica Xeomin®, www.agemed.es
7. Fitxa tècnica Botox®, www.agemed.es
8. Fitxa tècnica Dysport®, www.agemed.es
9. Josh WH, et al. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX®) in healthy volunteers. *J Neural Transm*. 2005;112:905-13.
10. Jost WH. Botulinum Neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin) in focal dystonia. *Drugs*, 2007;67(5):669-683.
11. Rogenkämper P, et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*. 2006;113:303-12.
12. Wohlfarth K, et al. Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:86-94.