TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 01/07/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Toxina botulínica tipo A
Indicación clínica solicitada: Distonías en general, especialmente blefaroespasmo y torticoli, sialorrea, hipersudoración, espasticidad.
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Neurología
Justificación de la solicitud: En estudios comparativos se ha observado la misma eficacia que el Botox®. Se diferencia del Botox® en su menor capacidad antigénica y, por lo tanto, menor o nula capacidad de generar anticuerpos neutralizantes de la toxina que a la larga conduce a una pérdida de eficacia del producto. No precisa cadena de frío y por lo tanto, no es necesaria su conservación en nevera. Mismo precio que Botox®.
Fecha recepción de la solicitud: 05/03/2009
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO[1]

Nombre genérico: Toxina botulínica tipo A
Nombre comercial: Xeomin®
Laboratorio: Merz Pharma España SL
Grupo terapéutico. Denominación: Otros miorrelajantes de acción periférica
Código ATC: M03AX01
Vía de administración: intramuscular
Tipo de dispensación: Hospitalaria
Vía de registro: Reconocimiento mutuo. País de referencia: Alemania

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
100 UI vial	1	659908		165,49 €

(1)Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción mediante el cual la neurotoxina botulínica de tipo A ejerce su acción sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas puede describirse mediante un proceso secuencial, que consiste en los siguientes tres pasos:
a) unión a las terminaciones nerviosas colinérgicas
b) entrada o internalización en la terminación nerviosa e
c) inhibición de la liberación de acetilcolina mediante la intoxicación intracelular dentro de la terminación nerviosa.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
AEMyPS: Tratamiento sintomático de blefaroespasmo y de la distonía cervical predominantemente rotacional (torticolis espasmódica) en adultos (Octubre 2007)
EMEA:No procede
FDA: No comercializada

4.3 Posología, forma de preparación y administración.
Se reconstituye antes de usar con Suero Fisiológico.
Deberá desecharse cualquier solución inyectable que se haya conservado más de 24 horas y cualquier solución inyectable sin usar.
Para una eliminación segura, los viales sin usar deberán reconstituirse con una pequeña cantidad de agua y posteriormente ser sometidos a un proceso de esterilización en autoclave. Todos los viales sin usar, jeringas y vertidos, etc. deberán someterse a un proceso de esterilización en autoclave y los residuos de toxina botulínica deberán inactivarse con solución de hidróxido de sodio diluida.

Blefaroespasmo:
La dosis inicial recomendada es de 1,25 a 2,5 unidades (0,05 a 0,1 ml) en cada punto de inyección. La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades en cada ojo. En el tratamiento del blefarospasmo, la dosificación total no deberá sobrepasar 100 unidades en 12 semanas. En sesiones repetidas de tratamiento, la dosis puede aumentarse hasta el doble, si la respuesta al tratamiento inicial se considera insuficiente (definido generalmente cuando el efecto no dura más de dos meses). Sin embargo, no parece obtenerse ningún beneficio adicional al inyectar una dosis superior a 5,0 unidades en cada punto de administración.

Tortícolis espasmódica:
Se inyecta generalmente en el músculo (s) esternocleidomastoideo, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el trapecio(s) la dosis total máxima no supera generalmente las 200 unidades. Pueden administrarse dosis de hasta 300 unidades. No deberán administrarse más de 50 unidades en un solo punto de inyección.
El efecto inicial se manifiesta con una media de siete días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento dura aproximadamente de tres a cuatro meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta. El período entre cada sesión de tratamiento deberá ser por lo menos de 10 semanas.

4.4 Farmacocinética.
No pueden realizarse estudios cinéticos y de distribución clásicos con la neurotoxina botulínica de tipo A porque el principio activo se aplica en cantidades muy pequeñas (picogramos por inyección) y porque se une rápida e irreversiblemente a las terminaciones nerviosas colinérgicas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	Xeomin®	Botox®
Presentación	Polvos para solución inyectable, 1 vial con100 unidades DL_{50} de neurotoxina de Clostridium botulinum tipo A sin proteínas complejantes	Polvos para solución inyectable, 1 vial con 100 unidades. Allergan de complejo de Neurotoxina de Clostridium Botulinum tipo A
Posología	1 inyección cada 10-12 semanas	1 inyección cada 10-12 semanas
Indicaciones aprobadas	Blefaroespasmo Distonía Cervical	Blefaroespasmo Distonía Cervical Espasmo hemifacial Espasticidad focal secundaria a ictus o parálisis cerebral Hiperhidrosis primaria resistente

Características diferenciales	Toxina pura, libre de proteínas complejantes Conservación a Tª no superior a 25ºC	Complejo proteico de toxina botulínica con proteínas hemaglutininas y no hemaglutininas Conservación en nevera (2ºC-8ºC) o congelador (<-5ºC)
Precio unitario(PVL+IVA)	165,49 €	165,49 €

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para este fármaco se solicitó reconocimiento mutuo basándose en la autorización de comercialización otorgada en Alemania en 2005[2]. Varios de los Estados miembros no estaban de acuerdo en cuanto a cuestiones relativas a la eficacia por lo que se solicitó una revisión por parte de la EMEA. Se dispone de esa revisión[3] donde constan 2 estudios en Fase I, uno en Fase II y dos en Fase III.
Haciendo una búsqueda en Medline con los términos: "botulinun toxin type A free of complexing proteins" se encuentran estos mismos estudios publicados.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Los dos estudios en Fase I[4,5] demuestran que idénticas unidades de Xeomin® y Botox® son igualmente efectivas, de ahí que las unidades a administrar son similares, estableciéndose una relación entre ambas 1:1.

Tabla 1.
Referencia: Benecke R. ef al[6]. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia

-Nº de pacientes: 463
-Diseño: Fase III, multicéntrico, paralelo, doble ciego, randomizado y con control activo
-Tratamiento grupo activo (Xeomin®) y tratamiento grupo control (Botox®):1 dosis de entre 70 y 300 UI y seguimiento a las 16 semanas
-Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de distonía cervical de la forma predominante rotacional, que previamente han respondido a Botox®. Se les aplica la escala TWSTRS y han de cumplir los siguientes criterios: Puntuación total ≥10; puntuación de rotación ≥2; puntuación de rotación superior a la de laterocollis y retrocollis
-Criterios de exclusión: Pacientes con patologías concominantes que hacen imposible la inyección
-Pérdidas: 43
-Tipo de análisis: Por protocolo

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Xeomin® N (213)***	***Botox® N (207)***
Resultado principal *-Cambios en la sub-escala de gravedad de la escala TWSTRS medida el día de la visita control (28±7 días post-inyección) respecto a la medida basal*	*-6.6 puntos (P<0.0001)*	*-6.4 puntos P(<0.0001)*
Resultados secundarios de interés *- Puntuación TWSTRS al final del seguimiento* *- Puntuación de dolor en la escala TWSTRS* *- Puntuación de dolor visual (Escala Análoga (VAS))*	*-1.8±3.4 puntos (P<0.0001)* *-0.4±0.8 puntos (P<0.0001)* *-0.1±0.9 puntos (P=0.1239)*	*-1.8±3.8 puntos (P<0.0001)* *-0.6±1.0puntos (P<0.0001)* *-0.2±1.0 puntos (P=0.0032)*

TWSTRS: Toronto Werstern Spasmodic Torticollis Rating Scale

Tabla 2.
Referencia: Rogenkämper P, et al[7]. Efficay and safety of a new botulinum toxin type A free of complexing proteins in the
treatment of blepharospasm.

-Nº de pacientes:300
-Diseño: Fase III, multicéntrico, paralelo, doble ciego, randomizado y con control activo
-Tratamiento grupo activo (Xeomin®) y tratamiento grupo control (Botox®):1 dosis máxima de 35 UI por ojo y seguimiento a las 16 semanas
-Criterios de inclusión: Pacientes diagnosticados de blefaroespasmo, que previamente han respondido a Botox®.
-Criterios de exclusión: Pacientes con variantes atípicas de blefaroespasmo causadas por inhibición del músculo

elevador del párpado, miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, esclerosis lateral amniotrófica u otras enfermedades neuromusculáres. -Pérdidas: 48 -Tipo de análisis: Por protocolo		
Resultados		
Variable evaluada en el estudio	***Xeomin® N (129)***	***Botox® N (127)***
Resultado principal *-Cambios en la escala de gravedad JRS medida el día de la visita control (21±1 días post-inyección) respecto a la medida basal*	*-2,90 puntos (P<0.0001)*	*-2,67 puntos P(<0.0001)*
Resultados secundarios de interés *- Cambios en la escala JRS el día de la visita final (16 semanas)* *- Cambios en la escala BDSI el día de la visita control* *- Cambios en la escala BDSI el día de la visita final*	*-0,84 puntos (P<0.0001)* *-0,83 puntos (P<0.0001)* *-0,36puntos (P<0.0001)*	*-0,66 puntos (P<0.0001)* *-0,82 puntos (P<0.0001)* *-0,22 puntos (P<0.0001*
JRS: Jankovic Rating Scale *BDSI: blepharoespasm disability index*		

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-En ambos ensayos solo se evalúa a pacientes que previamente respondían a Botox® y que habían recibido 1-2 dosis de este fármaco.
-No se hace un período de lavado entre la administración de este Botox® previo y los fármacos del ensayo ni se considera el posible efecto mantenido de estas administraciones.
-Solo se administra una dosis de Xeomin® y se evalúa la respuesta a las 16 semanas, con lo que no es posible saber qué ocurriría en tratamientos prolongados.
-Los ensayos son de no inferioridad, no se evalúa la formación de anticuerpos. La supuesta menor antigenicidad se basa en ensayos anteriores[8] con Botox sin purificar y purificado donde se concluye que a menor número de proteínas complejantes se produce menos antigenicidad y en ensayos con Xeomin® en animales. Estos resultados no se han demostrado en la práctica clínica.
-En la reevaluación que realizó la EMEA por discordancias entre distintos países en el procedimiento de reconocimiento mutuo se recomienda realizar un estudio postcomercialización tras administración repetida y remitir las pruebas de PHD (parámetro para determinar la presencia de anticuerpos) de 2 ensayos clínicos que están actualmente en curso en distonía cervical y espasticidad de miembro superior.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones previas por organismos independientes

- *London New Drugs Group*[9]: Los dos ensayos clínico en Fase III que comparan Xeomin® y Botox® para torticolis espasmódica y blefaroespasmo se realizan con una dosis única en pacientes no naive al tratamiento. En ellos no se muestra evidencia de no respuesta o desarrollo de inmunogenicidad. Se requieren ensayos clínicos de larga duración y con test de anticuerpos para confirmar esta cuestión.
- *Scottish Medicines Consortium*[10]*:* Xeomin® está libre de proteínas complejantes, por lo que se puede suponer que el potencial antigénico será bajo. Sin embargo, no hay resultados que demuestren esto, además de que los estudios se realizaron con dosis únicas, por lo que no se puede atribuir una significación clínica a esta suposición.
- *Drugs*[11]*:* Xeomin® es efectivo, bien tolerado y no inferior a Botox® en el tratamiento de estas dos patologías. No se han encontrado diferencias entre las dos especialidades en téminos de inicio de acción duración o disminución del efecto. Se necesita más investigación para determinar la eficacia a largo plazo, la inmunogenicidad y el perfil de seguridad de este fármaco.

-Otras fuentes

- Asociación para la Autorregulación de la Comunicación Comercial[12],: Condena al laboratorio fabricante de Xeomin® a retirar la publicidad de este fármaco y a una multa de 50.000 € por dar a entender en dicha publicidad el mensaje de baja antigenicidad cuando estos estudios se hicieron con animales y la evidencia científica no ha acreditado la baja

tasa de generación de anticuerpos neutralizantes cuando el medicamento se administra en humanos.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

- Las reacciones adversas pueden producirse por inyecciones mal colocadas de la neurotoxina, que paralizan temporalmente grupos musculares cercanos. Las dosis altas pueden causar parálisis en los músculos distantes al punto de inyección. Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Pueden restringirse a la zona circundante al punto de inyección (por ejemplo, dolor local, dolor a la palpación en el punto de inyección y hemorragia en el punto de inyección).
- En muy raras ocasiones se dan reacciones adversas relacionadas con la distribución de la toxina en lugares distantes del punto de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, neumonía por aspiración con desenlace fatal en algunos casos). Se ha notificado disfagia tras la inyección en lugares distintos a la musculatura cervical y casos raros de reacciones adversas relacionadas con alteraciones cardiovasculares, como arritmia e infarto de miocardio, algunos de ellos con un desenlace mortal. No está claro si estas muertes fueron inducidas por preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A o si fueron causadas por una enfermedad cardiovascular preexistente.
- Se han notificado eritema multiforme, urticaria, erupción de tipo psoriásico, prurito y reacciones alérgicas tras el empleo de preparaciones convencionales que contenían el complejo de toxina botulínica de tipo A, pero su relación causal no está clara.
- Las dosis aumentadas pueden causar una parálisis neuromuscular pronunciada, distante del lugar de inyección. Los síntomas de sobredosis no se observan inmediatamente después de la inyección y pueden consistir en debilidad muscular, ptosis, diplopía, dificultades en la deglución, dificultades en el habla o parálisis de los músculos respiratorios que causa una neumonía por aspiración.

En el caso de sobredosis, debe monitorizarse al paciente durante varios días. Si aparecen signos de intoxicación, se requiere la hospitalización con medidas generales de apoyo. Si se produce una parálisis de los músculos respiratorios, la intubación y la ventilación asistida son necesarias hasta la mejoría.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

- En el estudio en pacientes con blefaroespasmo, la ptosis fue el efecto adverso más frecuente, ocurriendo en el 6,1% de los pacientes que recibían el fármaco comparado con el 4,5 % en los de Botox®. Otros efectos adversos fueron:

	Xeomin®	Botox®
- Xeroftalmia	0,68%	0,65%
- visión anormal	1,4%	3,2%
- fotofobia	1,4%	0%
- dolor de espalda	1,4%	2,6%

- En el de la distonía cervical el más frecuente fue la disfagia en el 10,8% de los pacientes con Xeomin® frente a 8,2% con Botox®. Otros efectos adversos fueron:

	Xeomin®	Botox®
- Dolor esquelético	3,5%	2,2%
- dolor de espalda	2,2%	0,9%
- debilidad muscular	1,7%	0,4%

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En julio de 2007 La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta sobre la aparición de efectos adversos graves por diseminación de la toxina[13]:

"Se han notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de sufrir estas reacciones adversas, por lo que en estos pacientes solo debería administrase toxina botulínica después de una cuidadosa valoración del balance beneficio/riesgo en cada caso individual, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración."

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones
Deberá emplearse con precaución en los siguientes casos:

- Si existe un trastorno hemorrágico de cualquier tipo.
- En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante.
- En pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica u otras enfermedades que produzcan disfunción neuromuscular periférica.
- Si los músculos que son objeto de la acción del medicamento muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

Pediatría
No hay experiencia de uso en niños, indicación no autorizada en este grupo de edad.
Embarazo
Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, no debe utilizarse en embarazo al menos que fuese claramente necesario y el beneficio supere al riesgo.
Lactancia
Se desconoce si se excreta por la leche materna, por lo que no se puede recomendar su uso.
-Contraindicaciones:
Trastornos generalizados de la actividad muscular (por ejemplo, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton).
Presencia de infección en el lugar propuesto para la inyección.
-Interacciones:
El empleo concomitante de Xeomin® con aminoglucósidos o espectinomicina requiere especial precaución. Los relajantes musculares periféricos deberán usarse con precaución, si es necesario, reduciendo la dosis inicial del relajante, o empleando una sustancia de acción intermedia (por ejemplo, vecuronio o atracurio) en lugar de relajantes con efectos más prolongados.
Las 4-aminoquinolinas (cloroquina) pueden reducir su efecto.

7. AREA ECONÓMICA

Puesto que las unidades son equivalentes y el coste es el mismo no procede hacer una comparación económica.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Xeomin® posee una eficacia similar a Botox® en blefaroespasmo y tortícolis espasmódica en adultos. No hay estudios en otras patologías ni en otros grupos de población (p.ej. niños). Los ensayos clínicos evalúan la eficacia tras una administración única.
-Estos ensayos clínicos no demuestran menor antigenicidad, este supuesto se basa en ensayos anteriores con otras marcas comerciales.
-El coste de ambos fármacos es similar.
-No sería posible, debido a la falta de estudios en muchas patologías, sustituir la especialidad incluida en la Guía por Xeomin®.

-Hasta que no haya más estudios a largo plazo y que demuestren la menor antigenicidad, la propuesta es de NO INCLUIR EN LA GFT.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

[1] Ficha técnica Xeomin®. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69292&formato=pdf&formulario=FICHAS

[2] CMP. Dictamen como resultado de una revisión en virtud del apartado 4 del artículo 29: Xeomin. EMEA, Londres octubre 2007. disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/xeomin/xeomin_bi_es.pdf

[3] Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto presentados por la EMEA. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/xeomin/xeomin_annex%20I_III_es.pdf

[4] Jost W H; Kohl A; Brinkmann S; Comes G **E**fficacy 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. Journal of neural transmission 2005;112(7):905-13.

[5] Wohlfarth K, Muller C, Sassin I, Comes G, Grafe S (2007) Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. Clin Neuropharmacol 30:86–94.

[6] Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005; 64(11): 1949-51.

[7] Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, 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(3):303-12.

[8] Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. Neurology 2003; 60: 1186-8.

[9] Botulinum Toxin type A (Xeomin). Briefing Document. London New Drugs Group. December 2008. Disponible en: http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Botulinum-toxin-type-A---Xeomin/

[10] Clostridium botulinum neurotoxin type A, 100 unit powder for solution for injection (Xeomin). No. 464/08. Scottish Medicines Consortium. Disponible en: www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/botulinum%20neurotoxin%20Type%20A%20%20Xeomin%20FINAL%20May%202008%20revised%20030608%20for%20website.pdf

[11] Jost WH. Botulimun Neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin) in focal dystonia. Drugs, 2007;67(5):669-683.

[12] http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/c%C3%B3digoresoluci%C3%B3n/farma_096275.pdf

[13] http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-11.pdf

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 29/07/09 Fecha de notificación: 10/08/2009

"Decisión adoptada por la CFyT" :No incluir en la Guía Farmacoterapéutica

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma**:**

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales
-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas