

TOXINA BOTULINICA A

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Cabueñes)
Fecha 16/01/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Toxina botulínica tipo A

Indicación clínica solicitada: Disonías cervicales en pacientes no respondedores a Botox®

Autores: Ana Lozano Blázquez/ Eva M^a Fernández López de Vicuña

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Neurología

Justificación de la solicitud: pacientes a tratamiento con Botox® desde hace años se detecta una pérdida de eficacia y necesidad de progresivo aumento de dosis con escasa respuesta, por lo que probablemente se debe a producción de anticuerpos contra Botox®.

Fecha recepción de la solicitud: 24/08/2007

Petición a título: Consenso + Jefe de Sección

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO T¹

Nombre genérico: Toxina botulínica tipo A

Nombre comercial: Dysport ®

Laboratorio: Ipsen Pharma

Grupo terapéutico. Otros agentes relajantes musculares de acción periférica.

Código ATC: M03AX01

Vía de administración: Intramuscular

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Autorizada en España desde diciembre 1997. Suecia julio 99. Reconocimiento mutuo enero 2003. No está comercializada en USA.

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 500 Unidades/3 ml	2 viales	6785997	203,93 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ¹

4.1 Mecanismo de acción.

Anticolinérgico, relajante muscular. La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*. Es un inhibidor específico de la liberación de acetilcolina. Actúa en la terminación nerviosa presináptica impidiendo la acción de los iones Ca⁺⁺ en el proceso de exocitosis, necesario para la liberación de acetilcolina, disminuyendo en consecuencia el potencial de placa y causando parálisis muscular. Por su forma de administración, sólo interfiere la transmisión neuromuscular en el lugar de aplicación. La recuperación de la transmisión del impulso tiene lugar gradualmente, a medida que las nuevas terminaciones nerviosas se regeneran, proceso que dura de 6 a 8 semanas en animales de experimentación.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Adultos, tratamiento de:

- - Espasmo del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus).
- - Blefaroespasma
- - Parálisis facial
- - Tortícolis espasmódica.

Niños, tratamiento de:

- - Espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral, de dos o más años de edad, no encamados.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

- Tortícolis espasmódica (adultos, vía im): inicialmente, 500 unidades (U) (1 ml) por paciente, en dosis divididas en los dos o tres músculos más activos del cuello. En tortícolis giratoria: 500 U, distribuidas 350 U en el músculo splenius capitis ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 U en el esternomastoideo, contralateral a la rotación. En el laterocollis: 500 U, distribuidas 350 U en el splenius capitis ipsilateral y 150 U en el esternomastoideo ipsilateral. Si fuera necesario inyectar en 3 músculos, distribuir 500 U de la siguiente forma: 300 U en el splenius capitis, 100 U en el esternomastoideo y 100 U en el tercer músculo. En retrocollis: 500 U (250 U en cada uno de los músculos splenius capitis), seguido de hasta 250 U en cada trapecio bilateral si a las seis semanas no hubiera habido respuesta suficiente. En administraciones posteriores se puede ajustar la dosis a 250-1000 U. Dosis superiores aumentan considerablemente el riesgo de toxicidad, en especial la disfagia.

En ancianos y adultos con peso bajo, las dosis en tortícolis se reducirán debido a su menor masa muscular.

El alivio de los síntomas suele ocurrir a la semana. Las inyecciones se repetirán cada 2-3 meses.

En tortícolis se administrará por vía im, añadiendo 1 ml de CINA 0.9% a la ampolla para obtener una solución de 500 U/ml.

Eliminación de los viales: Los viales usados, jeringas o cualquier material utilizado con el fármaco, deben ser sometidos a autoclave, o cualquier resto del mismo debe ser inactivado con una solución de hipoclorito (0.5%). Toda cantidad derramada debe enjuagarse con un paño adsorbente empapado en hipoclorito.

4.4 Farmacocinética.

Vía sc, im: El tiempo preciso para que aparezca la acción es de 2-3 días, con efectos máximo a los 5-6 días de la inyección. La duración de la misma, medida como cambio en la alineación ocular y la parálisis muscular variaron entre 2 semanas y 8 meses. Tiempo atribuido al proceso de unión, internalización y regeneración de la unión neuromuscular.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos similares disponibles en el Hospital.

Nombre	Botox®	Dysport®
Presentación	Vial 100 unidades	Vial 500 Unidades
Posología	240 U/sesión	500 U/sesión
Características diferenciales	Las unidades de los distintos preparados no son intercambiables	

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Después de realizar una búsqueda en MEDLINE, EMBASE y COCHRANE no se ha encontrado ningún ensayo clínico, ni series de casos publicados en los que se investigue el uso de Dysport® en casos de aparición de resistencias a Botox®.

Existen algunos estudios que comparan ambos preparados comerciales:

² Artículo de revisión en el que se repasa la antigenicidad de los distintos preparados de toxina botulínica. Las conclusiones son que no se han encontrado diferencias en antigenicidad entre las distintas marcas de toxina botulínica tipo A (TB-A).

³ Revisa la farmacología de las toxinas botulínicas y concluye, en cuanto a su inmunogenicidad que la antigenicidad viene determinada por la carga protéica y la frecuencia de administración. La carga protéica depende a su vez de la dosis y el contenido protéico. La carga protéica asociada al uso de Botox® es menor que en los otros preparados comerciales, ya que el número

de unidades biológicas es menor, aunque la cantidad de proteína por unidad biológica de Botox es intermedia entre Dysport® y Myobloc® (Toxina botulínica tipo B TB-B).

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- IECS⁴: después del uso repetido de altas dosis de toxina, anticuerpos pueden desarrollarse en algunos individuos, haciendo el tratamiento ulterior ineficaz indefinidamente. Debido a la antigenicidad diferente de Myobloc®, el mismo puede ser eficaz en pacientes con distonía cervical que han desarrollado anticuerpos o que no han respondido al Botox®.
- Cochrane⁵: las comparaciones indirectas no mostraron diferencias entre Dysport® y Botox® en cuanto a beneficios o efectos adversos.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones por organismos independientes

- ⁶ CADIME: En caso de resistencia a la TB-A, la sustitución por otra de distinto serogrupo podría ser de utilidad potencial, toda vez que los mecanismos específicos por los que las distintas neurotoxinas ejercen su efecto son diferentes (al actuar sobre proteínas distintas); habiéndose observado que los anticuerpos de la TB-A no presentan efecto cruzado con la TB-B. En algunos estudios frente a placebo, la TB-B se ha mostrado eficaz y bien tolerada en pacientes con tortícolis espasmódica, incluyendo aquellos que habían desarrollado resistencia a la TB-A, presentando un perfil de efectos adversos similar al de ésta. Así, la TB-B podría considerarse una alternativa de tratamiento útil en pacientes con tortícolis espasmódica resistente a la TB-A; pero, dado que la duración de su efecto parece ser más corta, probablemente se necesiten dosis más altas y/o más frecuentes para alcanzar un efecto comparable. Por el momento no se ha establecido su utilidad como tratamiento de primera elección en pacientes sin resistencia previa a la TB-A, toda vez que no se dispone de estudios comparativos directos entre ambos serogrupos, así como por la escasa información disponible sobre el desarrollo de resistencias a la misma.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.¹

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

Las reacciones adversas que fueron generales a todas las indicaciones fueron las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Amiotrofia neurálgica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Picor

Raros: Rash

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Debilidad generalizada, fatiga, síndrome gripe-like, dolor y/o hematoma en el lugar de inyección

Además de las generales, las reacciones adversas específicas a cada indicación fueron las siguientes:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Disfonía

Poco frecuentes: Cefalea

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopia, Visión borrosa

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raros: Trastornos respiratorios

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Disfagia

Poco frecuentes: Sequedad de boca

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad de los músculos del cuello

La disfagia (29% frente a 10% con placebo) pareció estar relacionada con la dosis y se presentó con más frecuencia después de inyectar en el músculo esternocleidomastoideo. Puede ser necesaria una alimentación blanda hasta que se resuelvan los síntomas. Los efectos adversos suelen remitir a las 2-4 semanas.

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 toxina⁷:

“El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. 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. Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas relacionados con la diseminación de la toxina: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos tuvo 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 administrarse 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.”

Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras Europeas, desea recomendar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos:

- Los medicamentos a base de toxina botulínica sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.
- Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.
- Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos.
- Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).

6.4. Precauciones de empleo¹

- Precauciones:

Pacientes con alteración respiratoria durante el tratamiento de la tortícolis debido al riesgo de aspiración.

Se ha detectado la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en algunos pacientes tratados con inyecciones múltiple de forma repetida, manifestada por disminución de la respuesta clínica.

En pacientes con disfagia se aconseja dieta blanda hasta remisión de los síntomas.

La seguridad y eficacia de la toxina botulínica en blefaroespasmos, espasmo hemifacial y tortícolis espasmódica no han sido establecidas en niños. Uso no recomendado en niños.

- Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes alérgicos al medicamento, así como en trastornos generalizados de la función muscular (ej: miastenia grave, inflamación o infección en el punto de

inyección, administración de dosis elevadas de antibióticos aminoglucósidos (especialmente en pacientes con insuficiencia renal).

- Interacciones:

No se han comunicado interacciones de importancia clínica.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Botox®	Dysport®
Precio unitario (PVL+IVA)	165,48 €	407,86 €
Posología	240 U/sesión	500 U/sesión
Coste sesión (fraccionando los viales)	397,15 €	407,86 €
Nº sesiones/año	3	3
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	1191,45€	1223,58€

Se han cogido los datos de los ensayos clínicos, asumiendo una media de administración cada 12 semanas.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En la actualidad son tres los pacientes para los que se solicita este tratamiento.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

No se ha encontrado ninguna evidencia científica que demuestre que en pacientes con resistencia por aparición de anticuerpos frente a la TB-A especialidad Botox sea efectivo el uso de este mismo serotipo de otra casa comercial. Toda la bibliografía encontrada recomienda el cambio a otro serotipo. Pese a que es práctica en algún hospital no se puede recomendar el cambio de especialidad, siendo la propuesta que no sea incluido en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹Ficha técnica Dysport®

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61155&formato=pdf&formulario=FICHAS>

² Dressler D, Hallett M . Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. [*Eur J Neurol* 2006; 13 (s1):11-5.

³ Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm*.2004; 61: S5-S10

⁴ Pichon Riviere A, Augustovski F. Uso de toxina botulínica en la práctica clínica: Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS). Buenos Aires, Agosto 2003.

http://www.iecs.org.ar/file_consortio/Uso%20de%20Toxina%20Botulinica%20en%20la%20Practica%20Clinica.pdf

⁵ Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Tratamiento con toxina botulínica tipo B para la distonía cervical]. *The Cochrane Library* , octubre2004.

http://212.169.42.7/newgenClibPlus/ASP/logina.asp?product=CLIBPLUS&username=_USERNAME_&grou

p=2660&server=UpdateUK&authcode=124095037005972618&country=ES&quest=GUEST_&SearchFor=searchfor

⁶ Usos terapéuticos de la toxina botulínica. Boletín Terapéutico Andaluz. CADIME, 2001; 17 (6):5-6.

⁷ http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-11.pdf

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 16/01/2008

Fecha de notificación: 21/ 01/08

“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 de este informe, Ana Lozano Blázquez y Eva M^a Fernández López de Vicuña 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.