

# XEOMIN® (Toxina botulínica tipo A)

Xeomin® 100 U C/1 vial

VVP: 133,10€

Laboratorio: Merz

Solicitado por: ----- (Rehabilitación)

Fecha solicitud: 17/03/2014

**para:** Pacientes con espasticidad en miembro superior secundaria a ictus.  
Pacientes con distonía cervical.  
Pacientes con dichas patologías, que han recibido previamente tratamiento con otras toxinas botulínicas y que han dejado de responder, probablemente por aparición de anticuerpos neutralizantes a dicha toxinas.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 18/11/2014

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

**Comentario:** En el hospital ya se dispone de otras marcas comerciales de toxina botulínica: Botox®, la toxina botulínica con mayor número de indicaciones en su ficha técnica y la única que utilizan otros servicios del hospital y de Dysport®, para uso exclusivo del Servicio de Rehabilitación. Se considera que la eficacia de Xeomin® es similar a la de Botox® en dosis única, aunque faltan ensayos que corroboren la igualdad de eficacia a largo plazo y que se carece de evidencia clínica robusta que permita afirmar que la formación de anticuerpos sea menor con Xeomin® que con el resto de marcas con toxina botulínica tipo A. No obstante, podrá adquirirse, a nivel puntual, para pacientes en los que se haya documentado resistencia tras el tratamiento con otras toxinas botulínicas. El coste por unidad es el mismo y no se observan diferencias relevantes en seguridad o conveniencia.

## GENERALIDADES<sup>1</sup>

Actualmente se dispone en España de varias marcas comerciales de toxina botulínica tipo A entre las que destacan Botox®, Dysport® y Xeomin®. La denominación de cada una de ellas es diferente (onabotulinum para Botox®, abobotulinum para Dysport®, incobotulinum para Xeomin®) ya que la determinación de potencia de cada una se ha cuantificado por métodos diferentes y las unidades no son equivalentes.

Botox® es la marca de toxina botulínica con más experiencia de uso, mayor número de indicaciones autorizadas en ficha técnica (nueve) y es la única que se utiliza en distintos servicios del hospital (oftalmología, maxilofacial, neurología, pediatría, dermatología, urología...). En el servicio de rehabilitación, además de Botox®, se dispone de Dysport®, incluida en el hospital en 2011, para el tratamiento de la espasticidad de miembros inferiores en adultos, debido a que era la única con esta indicación terapéutica autorizada en ficha técnica en ese momento y a la opinión de Dr Rioja, que argumentaba que de acuerdo a la experiencia de otros centros, difundía mejor que Botox® y eran necesarios menos pinchazos para obtener el mismo efectos terapéutico.

La justificación de la solicitud de inclusión de Xeomin® se basa en que en esta formulación, la neurotoxina botulínica se ha aislado de las proteínas complejantes que la rodean y se presupone que posee menos inmunogenicidad que el resto. Se ha solicitado para el tratamiento de pacientes con espasticidad en miembro superior secundaria a ictus, pacientes con distonía cervical o pacientes con dichas patologías que han recibido previamente tratamiento con otras toxinas botulínicas y que han dejado de responder, probablemente por aparición de anticuerpos neutralizantes a dicha toxinas.

La ficha técnica de Xeomin® incluye tres indicaciones terapéuticas: tratamiento sintomático del blefarospasmo, la distonía cervical predominantemente rotacional (tortícolis espasmódica) y la espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, manifestada con un patrón clínico de flexión de muñeca y puño cerrado, en adultos. Respecto a la formación de anticuerpos, en la ficha técnica se indica que la administración demasiado frecuente de toxina botulínica puede dar lugar a la formación de anticuerpos que pueden conducir a una resistencia al tratamiento y que no se ha investigado si la falta de respuesta secundaria debida al desarrollo de anticuerpos es menos frecuente en la terapia con Xeomin® que en el tratamiento con preparaciones convencionales que contienen el complejo de toxina botulínica tipo A.

## ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Botox® y Dysport®

## ENSAYOS CLÍNICOS

### Eficacia

Se han localizado 5 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que comparan la eficacia y seguridad de Xeomin® y Botox® en distintas indicaciones<sup>2-6</sup>. En cuatro de ellos<sup>2-5</sup> se comparan las mismas dosis de ambas toxinas y en otro la relación de dosis es de 30 U de Xeomin frente a 20 U Botox<sup>6</sup>. En ninguno de ellos se encuentran diferencias significativas de eficacia. La no inferioridad de Xeomin frente a Botox sólo se podría inferir de dos ensayos con este diseño específico, ya que en el resto, la falta de diferencias podría deberse a un insuficiente tamaño muestral. Por otro lado, es importante destacar que en todos se compara una dosis única y no se han localizado ensayos comparativos de dosis múltiple, por lo que no se puede aportar datos comparativos sobre eficacia a largo plazo, intervalo terapéutico óptimo (duración del efecto) o formación de anticuerpos neutralizantes.

### Relación de ensayos localizados de Xeomin® frente a Botox®.

- Disonía cervical:
  - Un ensayo clínico doble ciego de no inferioridad que compara las mismas dosis de ambas toxinas en 463 pacientes con distonía cervical en el que se demuestra la no inferioridad a los 28 días de administrar la dosis<sup>2</sup>.
- Blefaroespasmos:
  - Un ensayo clínico doble ciego de no inferioridad, en 304 pacientes con blefaroespasmos<sup>3</sup>. Se demuestra la no inferioridad de Xeomin® frente a Botox® a la misma dosis. La variable utilizada puede no ser sensible para detectar diferencias en los tratamientos<sup>7</sup>.
  - Un ensayo clínico doble ciego piloto, con 65 pacientes en el que se comparan las mismas dosis de ambas toxinas no encuentra diferencias significativas, sin embargo se observa una tendencia a una mayor eficacia con Botox que con Xeomin a las 4 y 8 semanas del tratamiento<sup>4</sup>.
- Hiperhidrosis:
  - Un ensayo doble ciego en 25 pacientes a los que se administra la misma dosis de Botox® y de Xeomin® a cada mano<sup>5</sup>. No se observan diferencias en eficacia o duración del efecto hasta las 24 semanas.
- Estética facial (líneas glabellares).
  - Un ensayo clínico doble ciego en 224 pacientes que compara 20 U de Botox® frente a 30 U de Xeomin® no encuentra diferencias significativas el día 28 ni hasta el día 112 postinyección, pero observa una tendencia hacia una mayor eficacia con 20 U de Botox® en las mediciones consecutivas<sup>6</sup>.

### Inmunogenicidad

La toxina botulínica producida por *Ci Botulinum* está formada por un complejo de una neurotoxina central y otras proteínas no tóxicas asociadas que ayudan a estabilizar y proteger a la neurotoxina de cambios de pH, temperatura y degradación enzimática<sup>8</sup>. Todas las toxinas botulínicas comercializadas contienen todo el complejo proteico, excepto Xeomin®, ya que durante el proceso de fabricación se retiran las proteínas complejantes. Contra las proteínas se pueden formar anticuerpos neutralizantes (principalmente frente a la neurotoxina central) o no neutralizantes (principalmente frente al complejo proteico). La prevalencia en la formación de anticuerpos neutralizantes depende de múltiples factores, como la indicación, dosis administradas, método de medición, terapia previa o duración del tratamiento<sup>9</sup>.

La frecuencia de formación de anticuerpos con Botox® es baja y no siempre conlleva una disminución de la respuesta terapéutica. En un meta-análisis<sup>10</sup> que evalúa la formación de anticuerpos neutralizantes con Botox® con datos de 16 estudios clínicos prospectivos y 3.006 pacientes, con una duración de tratamiento entre 4 meses y más de dos años, se observa una incidencia global del 0,49%, que varía en las distintas indicaciones (entre el 0% en vejiga hiperactiva y el 1,28% en distonía cervical). En sólo 3 de los 11 pacientes en los que se desarrollaron anticuerpos neutralizantes, se observó falta de respuesta clínica.

No hay estudios clínicos concluyentes que demuestren que la formación de anticuerpos neutralizantes sea menor con Xeomin® que con el resto de preparados de toxina botulínica<sup>9,11</sup>. Para apoyar la hipótesis de que la respuesta a Xeomin® puede ser diferente a la de otras toxinas botulínicas, el laboratorio presenta dos referencias: un estudio de seguimiento de pacientes con anticuerpos neutralizantes<sup>12</sup> y una carta al director publicada recientemente con una serie de 18 pacientes con blefaroespasmos que refieren mejor respuesta al cambiar el tratamiento a Xeomin®<sup>13</sup>. En esta serie no se analizan si los pacientes presentan anticuerpos neutralizantes. En el estudio de seguimiento<sup>12</sup>, se cambia el tratamiento a Xeomin® a 37 pacientes con anticuerpos neutralizantes a toxina botulínica y los niveles de anticuerpos disminuyen tras un periodo de 50 meses. La variabilidad interindividual de este descenso es elevada, la única variable del estudio son los niveles de anticuerpos y no se aportan datos clínicos relevantes, salvo la definición de los pacientes

incluidos como “parcialmente no respondedores a tratamientos previos”. Se ha publicado recientemente el caso de un paciente que desarrolla anticuerpos neutralizantes tras el tratamiento con Xeomin®<sup>14</sup>.

## **Seguridad**

En los ensayos clínicos descritos no se encuentran diferencias relevantes en la incidencia de efectos adversos relacionados con la medicación, aunque numéricamente son algo más elevado con Xeomin® que con Botox® (16,5% vs 11,6% en distonía cervical y 12,1% vs 8,4% en blefaroespasmos)<sup>1</sup>.

## **COSTE**

La orden SSI/1225/2014 de 10 de julio de 2014 de actualización de precios de referencia de medicamentos en el SNS, incluye a todas las marcas de toxina botulínica (tipo A y tipo B) en un mismo grupo homogéneo con un precio equivalente dependiendo de la potencia de la toxina. Tanto Botox® como Xeomin® tiene el mismo precio por UI, por lo que el coste de ambos es el mismo utilizado a igualdad de dosis.

## **CONCLUSIONES**

- En los ensayos clínicos no se han detectado diferencias de eficacia entre Xeomin® y Botox®, aunque presentan la limitación de que sólo se han comparado dosis únicas y no hay datos comparativos de tratamiento a largo plazo.
- Se carece de evidencia clínica que permita afirmar que la falta de respuesta secundaria al tratamiento debida al desarrollo de anticuerpos sea menos frecuente con Xeomin® que con otras especialidades. La diferencia de inmunogenicidad entre las especialidades de toxina botulínica con o sin complejo proteico parece responder más a una estrategia comercial que a una diferencia clínica real de estos productos.
- El precio establecido para Botox® y Xeomin® es el mismo, por lo que el uso de estas toxinas a igualdad de dosis no supondría mayor coste.

## **REFERENCIAS**

- 1- Ficha técnica y EPAR de Xeomin®. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Xeomin\\_29/WC500008796.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Xeomin_29/WC500008796.pdf)
- 2- 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 Jun 14;64(11):1949-51.
- 3- Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S; NT 201 Blepharospasm Study Team. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*. 2006 Mar;113(3):303-12.
- 4- Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm*. 2011 Feb;118(2):233-9.
- 5- Campanati A, Giuliodori K, Martina E, Giuliano A, Ganzetti G, Offidani A. Onabotulinumtoxin type A (Botox®) versus Incobotulinumtoxin type A (Xeomin®) in the treatment of focal idiopathic palmar hyperhidrosis: results of a comparative double-blind clinical trial. *J Neural Transm*. 2014 Jan;121(1):21-6.
- 6- Moers-Carpi M, Dirschka T, Feller-Heppt G, Hilton S, Hoffmann K, Philipp-Dormston WG, Rütter A, Tan K, Chapman MA, Fulford-Smith A. A randomised, double-blind comparison of 20 units of onabotulinumtoxinA with 30 units of incobotulinumtoxinA for glabellar lines. *J Cosmet Laser Ther*. 2012 Dec;14(6):296-303.
- 7- Wabbels B, Jost WH, Roggenkämper P. Difficulties with differentiating botulinum toxin treatment effects in essential blepharospasm. *J Neural Transm*. 2011 Jun;118(6):925-43.
- 8- Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, Gallagher CJ. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2013 Feb;120(2):275-90.
- 9- Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs*. 2012 Apr 1;26(2):e1-9.
- 10- Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S, Boodhoo T, Miller-Messana MA, Demos G, James L, Beddingfield F, VanDenburgh A, Chapman MA, Brin MF. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord*. 2010 Oct 15;25(13):2211-8.
- 11- Pickett A. Immunogenicity issues related to botulinum toxins in clinical use cannot be answered by speculation about product characteristics. *BioDrugs*. 2013 Feb;27(1):83-4.
- 12- Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins—a single cohort 4-year follow-up study. *BMJ Open*. 2012 Aug 4;2(4). pii: e000646.
- 13- Ricciardi L, Ialongo T, Guidubaldi A, Di Giacomo R, Bentivoglio AR. Blepharospasm with non-satisfactory response to treatment: our experience with IncobotulinumtoxinA. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jun;20(6):665-7.
- 14- Dressler D, Adib Saberi F, Bigalke H. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) can produce antibody-induced therapy failure in a patient pretreated with abobotulinumtoxinA (Dysport®). *J Neural Transm*. 2014 Jul;121(7):769-71.