



## (20033) XEOMIN, Merz Pharma (Schweiz) AG

### Änderung/Erweiterung der Limitierung von (20033) XEOMIN per 01. April 2020

#### 1 Zulassung Swissmedic

XEOMIN wurde von Swissmedic per 14. Juni 2019 mit folgenden Indikationen zugelassen:

„Xeomin wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von

- *Blepharospasmus bei Erwachsenen,*
- *zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (Torticollis spasmodicus) bei Erwachsenen,*
- *Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen,*
- ***Chronische, beeinträchtigende Sialorrhoe bei Erwachsenen.“***

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkungsmechanismus: Botulinumtoxin Typ A blockiert die cholinerge Signalübertragung an den neuromuskulären Verbindungen und Speicheldrüsen, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Dadurch kommt es u.a. zur Muskelrelaxation. Der Sialorrhö oder Hypersalivation liegt in der Regel eine Störung der Schluckfähigkeit zugrunde. Diese wiederum kann neurologische oder onkologische Ursachen (z.B. head and neck tumours) haben. Rund 3/4 der Parkinsonpatienten leiden unter Sialorrhö.

Für die Behandlung der chronischen Sialorrhoe bei Erwachsenen gibt es derzeit in der Schweiz keine zugelassenen Arzneimittel. In Europa ist, neben XEOMIN, das Arzneimittel SIALANAR (Wirkstoff: Glycopyrroniumbromid, Lösung zum Einnehmen) zur symptomatischen Behandlung von schwerer Sialorrhö (chronischer krankhaft gesteigerter Speichelfluss) bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit chronischen neurologischen Erkrankungen zugelassen. In den USA ist, neben XEOMIN, das Arzneimittel MYOBLOC (Wirkstoff Rimabotulinumtoxin B, in Europa wird der Wirkstoff unter dem Handelsnamen NEUROBLOC in der Indikation zervikale Dystonie vertrieben) zur Behandlung der chronischen Sialorrhoe bei Erwachsenen zugelassen. Im off-label-use werden (bisher) zur Behandlung der chronischen Sialorrhö anticholinergische Muskarinrezeptorantagonisten eingesetzt (Atropin, Scopolamin, Glycopyrrolate; letzteres passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht oder kaum). Neben der medikamentösen Intervention können *chirurgische Interventionen* (z.B. Submandibulektomien, Gangunterbrechungen, Gangligaturen, Verlagerung der Ausführungsgänge der grossen Speicheldrüsen) oder eine externe *Bestrahlung der Speicheldrüsen* (die Wirksamkeit und die lange dauernde Wirkung sind gemäss Literatur unbestritten, jedoch sind die möglichen Nebenwirkungen zu berücksichtigen) in Betracht kommen.

XEOMIN wurde als erstes Arzneimittel in der Schweiz zur Behandlung der chronischen Sialorrhoe bei Erwachsenen zugelassen. Nach Behandlung (Injektion) mit Botulinumtoxin Typ A wird die Durchführung von therapeutischen Schluckübungen empfohlen.

#### Studie 1

SIAXI Studie – Jost WH, Placebo-controlled, randomized, double-blind study of incobotulinumtoxin A for sialorrhoea, in: Neurology 2019 Apr 23; 92(17): e1982-e1991

### Design:

Im Rahmen dieser doppelblinden, dreiarmligen, randomisierten Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Incobotulinumtoxin A zur Behandlung der chronischen Sialorrhoe bedingt durch M. Parkinson, atypischem Parkinson-Syndrom oder posttraumatischer Hirnverletzung im Vergleich zu Placebo untersucht.

Der Vergleich wurde nach einem Behandlungszyklus (4 Wochen nach Applikation) evaluiert.

Der co-primäre Endpunkt setzte sich aus der unstimulierten Änderung der Speichelflussrate (uSFR) in Woche 4 im Vergleich zu Baseline und der Global Impression of Change Scale Score in Woche 4 zusammen. In einer Verlängerungsphase bis Woche 64 konnten 3 weitere Behandlungen (im Abstand von 16 Wochen) vorgenommen werden.

### Sekundäre Endpunkte:

- Änderung in uSFR zwischen Baseline und Woche 8 und Woche 12
- GICS Score in Woche 1, 2, 8 und 12

### Andere Endpunkte:

Prüfarztbeurteilte Veränderung der Drooling Severity and Frequency zwischen Baseline und allen Visits nach Behandlung (mittels Drooling Severity and Frequency Scale, DSFS)

### Intervention:

Total 184 Patienten wurden auf folgende Studienarme randomisiert:

- Incobotulinumtoxin A **75 U** (N=74)
- Incobotulinumtoxin A **100 U** (N=74)
- Placebo (N=36)

Die ultraschallgesteuerte Applikation erfolgte beidseitig intraglandulär bis zu einem definierten Dosisverhältnis von 3:2 in die Glandula parotidea bzw. Glandula submandibularis (entsprechend insgesamt 4 Injektion pro Applikationszeitpunkt bzw. Zyklus). Die Injektionen erfolgen in der Regel transkutan direkt in die Speicheldrüsen. Um sowohl die Ruhe- als auch die Reizsekretion der Speicheldrüsen zu mindern, ist die kombinierte Injektion der Unterkiefer- und Ohrspeicheldrüse notwendig. Die sonographische Kontrolle ist insbesondere bei der Behandlung der Unterkieferspeicheldrüse sinnvoll, da so Schluckstörungen durch ungewollte Diffusion in die Mundboden- und Schlundmuskulatur vermieden werden können. Der gleichzeitige Einsatz von Anticholinergika war nicht erlaubt.

### Einschlusskriterien:

- Dokumentierte Diagnose der zugrundeliegenden neurologischen Erkrankung welche mit Sialorrhoe assoziiert ist, mit einem onset von mindestens 6 Monaten vor Studienscreening
- Chronische, beeinträchtigende Sialorrhoe bedingt durch Parkinsonerkrankung, Schlaganfall oder posttraumatische Hirnverletzung (während mindestens 3 Monaten) mit folgenden Kriterien:
  - 1) Drooling Severity and Frequency Scale (DSFS) Summenwert von mindestens 6 Punkten
  - 2) Ein Score von mindestens 2 Punkten für jedes DSFS-Item
  - 3) Ein Score von mindestens 3 Punkten bezüglich modifiziertem Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's disease (mROMP), Section „III Drooling“, Item A)
- Ein Score von mindestens 2 Punkten auf mROMP, Section „II Swallowing Symptoms“, Item A und ein Score von mindestens 3 Punkten auf Item C

### Ausschlusskriterien:

- Nicht-neurologische, sekundäre Ursachen der Sialorrhoe
- Instabile gleichzeitige Medikation, die die Sialorrhoe beeinflussen könnte.

### Baselinecharakteristika:

Von 146 Patienten mit (teils atypischer) Parkinsonerkrankung bzw. -syndrom war lag der mittlere (mean) Unified Parkinson's Disease Rating Scale section III „motor examination“ Score at baseline bei 31.2, was einer moderaten bis schweren Beeinträchtigung entspricht. Die uSFR lag bei 0.4 g/min und der mittlere (mean) DSFS Score lag bei 6.86, was einer moderaten bis schweren beeinträchtigenden Sialorrhoe entspricht. Bei 56.5% der Patienten erfolgte die Applikation ultraschallgesteuert. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 65.

## Resultate

Die Resultate beziehen sich auf die Hauptperiode (16 Wochen, 1 Applikation).

Die Analyse der coprimären Endpunkte (nicht stimulierte Speichelflussrate (uSFR) und Skala zur Einschätzung der Veränderung des klinischen Gesamtzustands (GICS) in einem Range von +3 bis -3 in Woche 4 nach der Injektion) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Behandlungsgruppe mit 100 Einheiten im Vergleich zu Placebo (Reduktion der uSFR um 0.09 g/Minute ( $p=0.004$ , MMRM-Analyse), sowie Zunahme des GICS um 0.58 ( $p=0.002$ , MMRM-Analyse)). Zum Vergleich: bei Baseline lag die uSFR im Mittel bei 0.4 g/min. Die Behandlungsgruppe mit 75 Einheiten zeigte eine numerische Reduktion der uSFR von 0.02 g/Minute ( $p=0.542$  MMRM-Analyse), sowie eine Verbesserung des GICS um 0.35 (LS-mean,  $p=0.055$ , MMRM Analyse) gegenüber Placebo, *also ohne statistische Signifikanz*. Statistisch signifikante Verbesserungen bezüglich uSFR und des GICS in Woche 8 und 12 nach der Injektion konnten in beiden aktiven Behandlungsgruppen gezeigt werden (es ist unklar, inwiefern Anpassungen für multiples Testen vorgenommen wurden und inwiefern es sich hierbei um nominale p-Werte handelt). Am letzten Beobachtungspunkt der Hauptperiode in Woche 16 war die Wirksamkeit deutlich geringer, respektive statistisch nicht mehr signifikant für die Behandlungsgruppe mit 75 Einheiten. Bezüglich DSFS Summenwert (weiterer Endpunkt) konnte für beide Behandlungsgruppen (75 Einheiten und 100 Einheiten) im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen zum Zeitpunkt Woche 4 festgestellt werden: Unterschied von -0.88 (LS-mean,  $p=0.002$ , MMRM-Analyse) bzw. -1.17 (LS-mean,  $p<0.001$ , MMRM-Analyse). Diese konnten für Woche 8 und 12 nach Behandlung aufrechterhalten werden.

## Medizinische Leitlinien

### AWMF Leitlinie Hypersalivation:

Aufgrund unterschiedlicher zugrundeliegender Erkrankungen bei gleichzeitig wenig belastbarer Studiendaten kann kein allgemein verbindlicher Therapiealgorithmus erstellt werden. Bei Dysphagie kann eine funktionelle Dysphagietherapie durchgeführt werden. Wird die Hypersalivation aufgrund zentraler oder peripherer neurologischer Erkrankungen von einem reduzierten Hustenstoss begleitet, ist das Risiko für eine tracheobronchiale Sekretretention sowie Pneumonien erhöht. Hier können atmungstherapeutische Methoden zum Einsatz kommen sowie Inhalationen mit isotoner oder hypotoner Kochsalzlösung. Als medikamentöse Behandlungsmassnahmen werden primär anticholinerg wirksame Substanzen genannt. Die Studienlänge ist beschränkt und auf eine dauerhafte medikamentöse Behandlung mit diesen Substanzen sollte wegen dem Nebenwirkungsspektrum und der möglichen langfristigen Folgen der zentral wirksamen Substanzen verzichtet werden. Die sonographisch kontrollierte Injektion von Botulinumtoxin in die großen Speicheldrüsen kann als effektive und sichere Behandlungsform mit einer lang andauernden Speichelreduktion für ein breites Alters- und Krankheitsspektrum empfohlen werden. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist die Strahlentherapie. Eine Bestrahlung kann auch nach zuvor erfolgloser Behandlung mit Botulinumtoxin die Hypersalivation mindern. Die Wirksamkeit ist grundsätzlich nicht umstritten, jedoch sollten die Nebenwirkungen (inkl. eines möglichen karzinogenen Potentials) berücksichtigt werden.

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie**, aus der Leitlinie für neurogene Dysphagien:

*Da ausgeprägte **Sialorrhö** in der Regel gut auf Anticholinergika anspricht, empfehlen wir 72 Stunden wirkendes transkutanes Scopolamin-Pflaster oder Medikamente mit anticholinergen (Neben-)Wirkungen als Therapieversuch über wenige Tage, der bei guter Verträglichkeit fortgesetzt werden kann. Alternativ können Injektionen von Botulinum-Neurotoxin (BoNT) in die Parotiden, evtl. zusätzlich in die Submandibulardrüsen, erfolgen (beste Datenlage für Patienten mit IPS und ALS; Stone u. O'Leary 2009); zu Nebenwirkungen siehe Hagenah et al. (2005).*

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Direktvergleichende Studien zu anderen Arzneimitteln, welche in der beantragten Indikation eingesetzt werden liegen nicht vor. Auch wenn für die Dosierung von 100 Einheiten Botulinumtoxin A bezüglich dem co-primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte, stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz der Reduktion der Speichelflussrate um 0.09 g/Min. im Vergleich zu Placebo.

Der häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen waren trockener Mund und Dysphagie.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Mit XEOMIN konnte für die Dosierung mit 100 Einheiten im co-primären Endpunkt (unstimulierte Änderung der Speichelflussrate und Global Impression of Change Scale Score) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt werden. In der Studie zur Publikation lassen sich keine Angaben zur minimalen klinischen Differenz finden, was die Einschätzung der klinischen Relevanz der Resultate erschwert. Ausserdem stellt sich die Frage, wie ein Therapieversagen festgestellt werden kann und was für Kriterien für die Fortsetzung, bzw. für den Abbruch der Therapie relevant sind, insbesondere bei PatientInnen, welche sich nicht mehr adäquat äussern können.

Das BAG hat hierzu die Meinung von Experten eingeholt. Ausserdem wurde die Zulassungsinhaberin aufgefordert Stellung zu diesen Fragen zu nehmen. Die Experten sowie der Zulassungsinhaberin konnten die Fragen bezüglich klinischer Relevanz und Abbruchs-, bzw. Fortsetzungs-Kriterien klären. Das BAG folgt den Argumentationen der Zulassungsinhaberin und der Experten: XEOMIN wird gemäss Fachinformation Ultraschall-gesteuert an vier Stellen im Unterkieferbereich appliziert (pro Injektion 0.4 – 0.6 ml). Injektionen im Gesichtsbereich und die Verwendung relativ hoher Volumina seien sehr unangenehm. Die Fortführung einer Behandlung, im Falle eines Therapieversagens oder bei ungenügender Wirkung sei unwahrscheinlich.

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

XEOMIN wird in Vials mit 50 Einheiten und Vials mit 100 Einheiten angeboten. Angesichts der Dosierungsempfehlung in vorliegender Indikation, erscheinen diese Packungen zweckmässig.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

Sowohl in Europa als auch in den USA ist XEOMIN zur Behandlung der chronischen Sialorrhö zugelassen, in den USA sogar unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung.

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

##### **NICE**

##### Recommendations:

*Xeomin (botulinum neurotoxin type A) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic sialorrhoea caused by neurological conditions in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement. [...] Repeat treatment more frequent than every 16 weeks is not recommended. [...]*

*The committee therefore considered it as:*

- *an alternative first-line treatment to non-pharmacological management such as bibs, speech and language therapy and occupational therapy (referred to as standard care by the company) and to anticholinergics and*
- *as an alternative second-line treatment to standard care (in line with the 3 NICE guidelines). [...]*

#### **Medizinischer Bedarf**

Der medizinische Bedarf ist gegeben, da Anticholinergika oft nicht vertragen werden oder bei älteren Patienten nur begrenzt oder intermittierend zum Einsatz kommen können. Inwiefern mit XEOMIN dieser Bedarf gedeckt werden kann, ist aufgrund der Datenlage schwer zu beurteilen.

#### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit von XEOMIN in der Behandlung der chronischen beeinträchtigenden Sialorrhoe bei Erwachsenen mit zugrundeliegender neurologischer Indikation wird durch medizinische Leitlinien, ausländische Institute, sowie durch Expertenmeinungen als positiv bewertet. Erforderliche Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
  - „Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei Spastik der oberen Extremitäten.  
Blepharospasmus bei Erwachsenen, Torticollis spasmodicus bei Erwachsenen.  
Chronische beeinträchtigende Sialorrhoe bei Erwachsenen:
    - Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei chronischer Sialorrhoe, welche seit mindestens 6 Monaten besteht.
    - Der DSFS Summenwert beträgt  $\geq 6$ .
    - Der Sialorrhoe liegt eine neurologische Indikation zugrunde und eine medikamentöse Ursache konnte ausgeschlossen werden.
    - Einsatz als medikamentöse Monotherapie.
    - Die Injektion darf nur nach einer Abklärung durch einen Neurologen und unter Ultraschallführung durch Neurologen oder HNO-Ärzte erfolgen.“
- ohne Auflagen:
  - aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation „Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen“ für XEOMIN/Trockensubstanz 100 E/1 Vial:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosisäquivalenz	Kosten / Äquivalent [Fr.]
DYSPORT	300 E / Vial	209.49	3	209.49
BOTOX	100 E / Vial	237.38	1	237.38
			<b>TQV-Preis (FAP)</b>	<b>223.435</b>

XEOMIN	100 E / Vial	234.78	1	234.78
--------	--------------	--------	---	--------

- ohne Innovationszuschlag,
- Ein therapeutischen Quervergleich (TQV) in der neuen Indikation kann nicht durchgeführt werden, da es keine Vergleichsarzneimittel in der vorliegenden Indikation gibt.
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 17. Februar 2020, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro, Fr. 1.27/GBP, Fr. 0.1490/DKK und Fr. 0.1051/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise/resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Trockensubstanz 50 E 1 Vial	Fr. 117.98
Trockensubstanz 100 E 1 Vial	Fr. 230.49

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosierungen sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensubstanz 50 E 1 Vial	Fr. 114.85	Fr. 148.25
Trockensubstanz 100 E 1 Vial	Fr. 226.96	Fr. 276.95