



## (20033) XEOMIN, Merz Pharma Schweiz AG

### Erweiterung der Limitierung von XEOMIN per 1. August 2024

#### 1 Zulassung Swissmedic

XEOMIN wurde von Swissmedic erstmals per 12. April 2013 zugelassen. Das Arzneimittel wird bisher in folgenden Indikationen vergütet:

*Bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von*

- Blepharospasmus,
- Zervikaler Dystonie mit überwiegend rotatorischer Komponente (*Torticollis spasmodicus*),
- Spastik der oberen Extremitäten,
- Chronischer, beeinträchtigender Sialorrhoe

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

*Bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung von*

- Spastik der oberen **und unteren** Extremitäten,

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen analog zu den anderen bereits in der SL aufgeführten Botulinumtoxin - Präparaten mit der unten aufgeführten Limitierung wirksam:

#### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

„[...] Botulinumtoxin Typ A blockiert die cholinerge Signalübertragung an den neuromuskulären Verbindungen und Speicheldrüsen, indem es die Freisetzung von Acetylcholin hemmt. Die Nervenendigungen der neuromuskulären Verbindungen reagieren nicht länger auf Nervenimpulse, und die Sekretion des Neurotransmitters an den motorischen Endplatten wird verhindert (chemische Denervation). Die vollständige Wiederherstellung der Endplattenfunktion/Impulsübertragung nach einer Injektion erfolgt normalerweise innerhalb von 3-4 Monaten durch neugebildete Nervenendigungen und deren Wiederverbindung mit den motorischen Endplatten. [...] Die inhibitorische Wirkung des Neurotoxins auf die präsynaptische Freisetzung von Acetylcholin ist nachgewiesen. Bei der Speicheldrüse bleibt unklar, ob auch die postsynaptischen Zellen direkt betroffen sind. Nach Neurotoxingabe in die Glandula submandibularis von Ratten wird ein Aquaporin auf der Drüsenzellmembran herunterreguliert, dies kann jedoch auch ein sekundärer Effekt der funktionellen Denervierung sein.[...]"

---

<sup>1</sup> Fachinformation, Stand Januar 2024

## **Standard of Care<sup>2</sup>**

In der Schweiz sind mit BOTOX und DYSPORT, zwei weitere Therapien zur symptomatischen Behandlung der fokalen Spastizität der oberen und unteren Extremität bei Erwachsenen zugelassen und vergütet. Gemäss der S2k-Leitlinie «Therapie des spastischen Syndroms» (vgl. medizinische Leitlinien) haben Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A ein besseres Nutzen Risiken-Verhältnis und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden.

## **Studienlage**

Die Zulassungsinhaberin hat zwei doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von XEOMIN bei Erwachsenen sowie eine offenen, unkontrollierten, einarmigen (Dosistitrations-) Studie zur Sicherheit von XEOMIN bei Erwachsenen vorgelegt, auf deren Grundlage die Zulassung erteilt wurde.

## **Abkürzungsverzeichnis**

aboBoNT-A	AbobotulinumtoxinA	LITP	Lead-in tolerability period
AEs	Adverse events	LL	Lower limb
AESI	AEs of special interest	LS	Least Square
AS	Ashworth Scale	MAS	Modified Ashworth Scale
AUC	Area Under the Curve	MASPF	MAS für Plantarflexoren
BoNT	Botulinum-Neurotoxin	MP	Main Period
BTX	Botulinumtoxin	OLEX	Open-label extension
CGI	Clinical global impression	PRS	Physician's rating scale
DAS	Disability Assessment Scale	REPAS	Resistance to passive movement scale
E	Einheit	rimaBoNT-B	rimabotulinumtoxinB
FI	Fachinformation		

## **Studie 1**

**Masakado Y et al. (2022) Efficacy and Safety of Incobotulinumtoxin A in the Treatment of Lower Limb Spasticity in Japanese Subjects. Front. Neurol. 13:832937. doi: 10.3389/fneur.2022.832937**

### Studiendesign

Doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Phase-III-Studie

### Intervention & Studienpopulation

Diese multizentrische Studie bestand aus drei Phasen:

- 1) **Lead-in-Toleranzphase (LITP):** Sicherheit und Verträglichkeit einer 400-E-Dosis von IncobotulinumtoxinA in den Pes equinus-Muskeln (M. gastrocnemius (medial und lateral), M. tibialis posterior und falls erforderlich einschliesslich der Zehenmuskel (M. flexor digitorum longus und M. flexor hallucis longus) bei mindestens 10 Probanden während eines Beobachtungszeitraums von 12 Wochen.
- 2) **Main Period (MP):** Wirksamkeit und Sicherheit eines einzelnen Injektionszyklus von IncobotulinumtoxinA 400U im Vergleich zu Placebo bei den Pes equinus-Muskeln während eines Beobachtungszeitraums von 12 Wochen bestätigen. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.
- 3) **Open-label extension (OLEX):** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter IncobotulinumtoxinA-Injektionen bei Probanden, die MP oder LITP abgeschlossen und ein klinischer Bedarf für eine Pes equinus-Reinjektion bestand (Gesamtbehandlungsdauer von bis zu 52 Wochen).

<sup>2</sup> Platz, T. (2019). S2k-Leitlinie: Therapie des spastischen Syndroms. DGNeurologie, 2(4), 258-279.

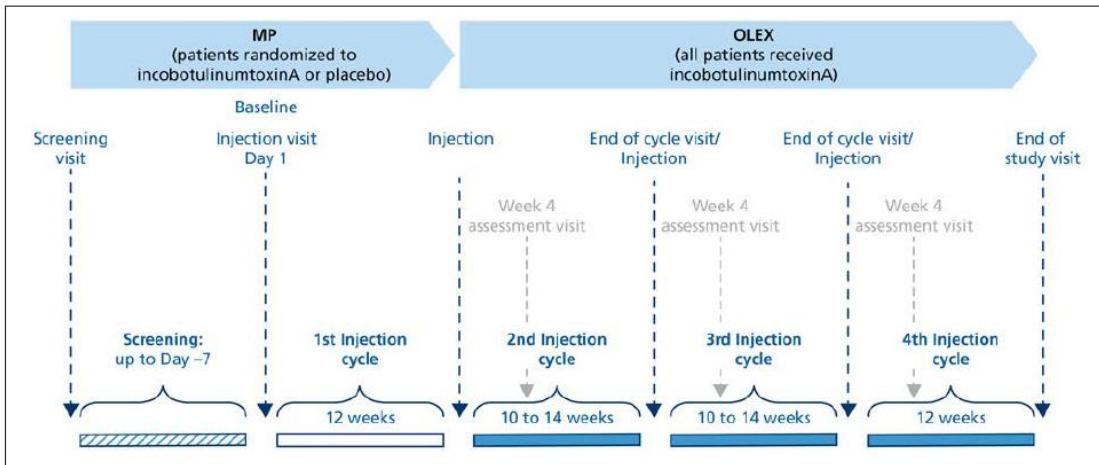


Abbildung 1: Schematische Darstellung der zweiten und dritten Phase der Studie [Zulassungsstudie]

#### Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter von 20 bis 80 Jahren
- Ostasiatischer Herkunft (rekruiniert in Japan)
- Mindestens 6 Monate vor Screening an einer einseitigen LL-Spastik mit Gleichgewichtsfussdeformität infolge eines Schlaganfalls litten
- Körpergewicht von mindestens 50 kg
- Spastik-Summenscore der Modified Ashworth Scale (MAS) für die Plantarflexoren (MASPF) von  $\geq 3$  beim Screening und bei der Baseline-Injektion hatten
- Botulinumtoxin-naiv oder vorbehandelt
- Zwischen der Vorbehandlung mit einem beliebigen BoNT für eine beliebige Indikation und dem Screeningbesuch für diese Studie war ein Washout-Zeitraum von mindestens 16 Wochen erforderlich
- Einen klinischen Bedarf an einer Gesamtdosis von IncobotulinumtoxinA 400 E

#### Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Fixierte Kontrakturen (definiert als starke Einschränkung des Bewegungsumfangs der Gelenke bei passiver Dehnung)
- Andere Arten von Muskelhypertonie (z. B. Steifheit) in den betroffenen Gelenken die behandelt werden sollten;
- Nicht durch Schlaganfall bedingte Spastizität
- Beidseitige LL-Parese,
- Lähmung
- Tetraparese
- Frühere und geplante chirurgische Behandlung der Spastizität in den Zielmuskeln
- Geplante gleichzeitige Behandlung mit BoNT-A in einer anderen Körperregion während des Studienzeitraums

#### Zulässigen Begleittherapien:

Orale, zentral wirkende Muskelrelaxantien, Antidepressiva, Antikoagulantien, Physiotherapie, Beschäftigungstherapie und andere Rehabilitationsmaßnahmen zur Behandlung von Spastizität. Krankengymnastik, Beschäftigungstherapie oder andere Rehabilitationsmaßnahmen zur Behandlung der Spastik der Zielgliedmaße mussten während des MP stabil bleiben.

#### Verbotenen Begleittherapien

Andere BoNTs als IncobotulinumtoxinA, Antibiotika oder parenteral verabreichte Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen, Phenol- oder Alkoholinjektionen, antispastische Medikamente mit peripheren Muskelrelaxantien und Operationen an der Zielgliedmaße innerhalb von 8 Wochen vor der Untersuchung.

Bei der LITP wurden 11 japanische Probanden (8 Männer und 3 Frauen) aufgenommen, davon nahmen 8 an der OLEX teil. In die MP wurden 208 japanische Probanden (von 48 Zentren) aufgenommen, davon brachen 14 die Studie ab. An der OLEX-Phase wurden 202 Probanden aufgenommen, die bis zu drei Injektionen erhielten, 20 Probanden brachen ab.

Insgesamt waren drei Viertel der aufgenommenen Probanden Männer, das Durchschnittsgewicht der Probanden betrug ca. 67 kg. Die demografischen und klinischen Merkmale waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Etwa die Hälfte der Probanden in der MP (52,4 %) und der OLEX (53,0 %) war mit BoNT-A vorbehandelt worden.

Im OLEX-Zeitraum hatten 57,9 % der Probanden (117/202) ein Injektionsintervall von 10 Wochen für die Injektionszyklen 2 und 3. Insgesamt 137 Patienten erhielten die OLEX-Injektionszyklen 2 und 3 im gleichen Zeitintervall und lieferten Daten für die Analysen der Veränderung des MAS-PF und des Auftretens von Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Länge des Injektionszyklus.

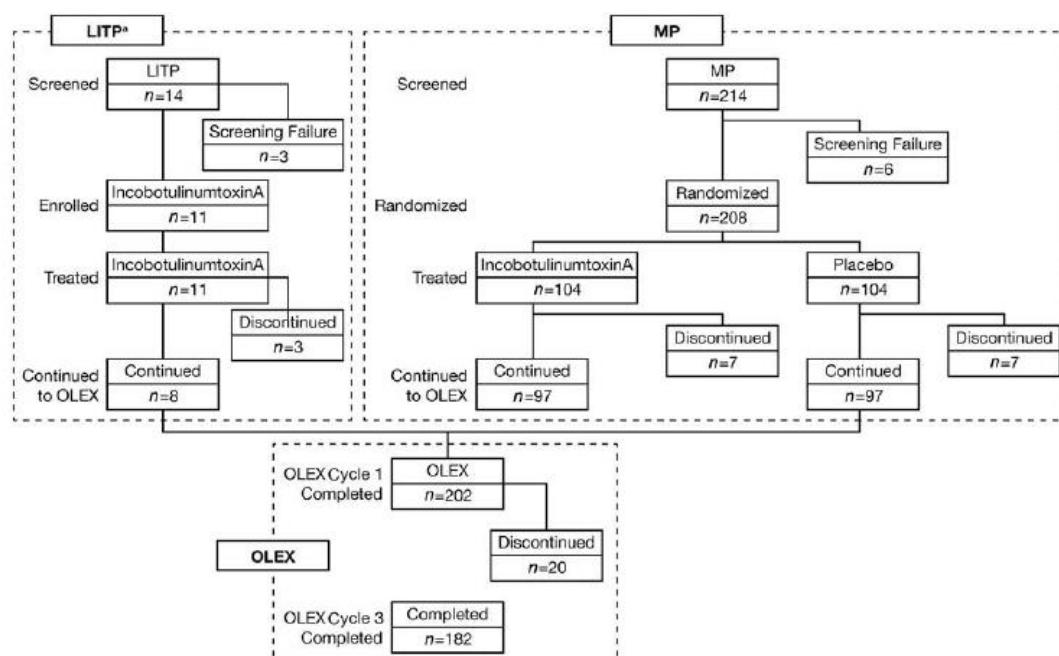


Abbildung 2: Probanden Anordnung [Zulassungsstudie]

### Primärer Endpunkt

Veränderungen gegenüber Baseline in den Punktewerten auf der Modifizierten Ashworth Skala (MAS) für die Plantarflexoren, berechnet AUC bis zum Ende der MP (Woche 12).

Der primäre Endpunkt, die AUC für die Veränderung des MAS-PF vom Ausgangswert bis zur 12. Woche der MP, zeigte statistisch signifikant grössere Verbesserungen der LL-Spastik in der IncobotulinumtoxinA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Tabelle 1: Zusammenfassende Statistiken und ANCOVA der AUC für die Veränderung von der Baseline im MAS-PF bis zum Ende des MP

	IncobotulinumtoxinA (N = 104)	Placebo (N = 104)
Mean AUC ± SD	−7.74 ± 7.01	−4.76 ± 5.84
LS mean AUC ± SE	−8.40 ± 0.661	−5.81 ± 0.713
LS mean AUC difference (incobotulinumtoxinA-placebo) ± SE	−2.59 ± 0.892	
95% CI	−4.35; −0.83	
p-value	0.0041	

ANCOVA, analysis of covariance; AUC, area under the curve; BOCF, baseline observation carried forward; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; LS, least squares; MAS-PF, Modified Ashworth Scale spasticity score for the plantar flexors; MP, main period; N, number of subjects in each group; SD, standard deviation; SE, standard error.

## Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Veränderungen des MAS-PF vom Ausgangswert bis zu den Wochen 4, 6 und 8 im MP und die Besuche in Woche 4 und am Ende des Zyklus im OLEX
- Ansprechraten des MAS-PF in den Wochen 4, 6 und 8 im MP und in Woche 4 und am Ende des Zyklus im OLEX (Responder = Probanden mit einer Reduktion von  $\geq 1$  Punkt gegenüber dem Ausgangswert)
- Weitere Wirksamkeitsendpunkte, die in den Wochen 4 und 12 in der MP und in Woche 4 und am Ende des Zyklus in der OLEX untersucht wurden,
  - Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im MAS-Score für Knöchelinversion/Fussupination
  - Dauer des Ansprechens (der Zeitraum zwischen der ersten Injektion und dem Datum, an dem ein Proband erstmals nicht mehr als Responder eingestuft wurde)
  - Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (CGI) des Prüfers
  - Veränderung der Zeit (Sekunden) im 10-Meter-Gehtest
  - Veränderung des Gesamtergebnisses der PRS
  - Schmerzen im betroffenen Knöchel in den letzten 7 Tagen, gemessen anhand der Bewertung von Spastizität, Schmerzen und Spasmen durch die Patienten (11-stufige numerische Bewertungsskala).

Tabelle 2: Sekundärer Endpunkt: Mittlere Änderung im MAS-Ausgangswert der Plantarflexor gegenüber Baseline zu den Wochen 4, 6, und 8 der MP (Fachinformation, Stand Januar 2024)

		XEOMIN (N = 104)	Placebo (N = 104)
Woche 4	Mittlere Änderung	- 0.75	- 0.48
	LS mittlere Änderung	- 0.81	- 0.57
Woche 6	Mittlere Änderung	- 0.85	- 0.51
	LS mittlere Änderung	- 0.91	- 0.62
Woche 8	Mittlere Änderung	- 0.73	- 0.41
	LS mittlere Änderung	- 0.81	- 0.52

$p = 0.0125$

$p = 0.0042$

$p = 0.0033$

LS= Least Square (kleinstes Quadrat)

- Die MAS-PF-Ansprechraten im MP waren in der IncobotulinumtoxinA-Gruppe im Vergleich zu Placebo in den Wochen 4, 6 und 8 durchweg höher (Unterschied in den Wochen 6 und 8 statistisch signifikant)
- Die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, war in der IncobotulinumtoxinA-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe während des MP mindestens 1,5-fach höher.
- Die Ansprechraten vom Studienbeginn bis zur Woche 4 der Zyklen 2, 3 und 4 im OLEX betrugen 150/201 (74,6 %), 150/188 (79,8 %) bzw. 147/182 (80,8 %) und bis zum Ende des OLEX 108/182 (59,3 %)
- Die Dauer des Ansprechens für 1-Punkt-Responder war bei Probanden, die IncobotulinumtoxinA erhielten, bei den Plantarflexoren ( $p = 0,1055$ ) und der Knöchelinversion/Fussupination ( $p = 0,1410$ ) im MP, länger als bei denen, die Placebo erhielten.
- Das Ansprechen von  $\geq 1$  Punkt für die Plantarflexoren und die Knöchelinversion/Fussupination hielt in der OLEX-Periode mehr als 10 Wochen nach jedem Injektionszyklus an und nahm mit jedem Injektionszyklus leicht zu.
- Im MP wurden keine nennenswerten Unterschiede in den Ansprechprofilen zwischen mit BoNTA vorbehandelten und nicht vorbehandelten Probanden festgestellt.
- Beim den CGI Scores, der 10-m-Gehzeiten, den PRS und den Knöchelschmerz-Scores wurden leichte numerische (aber nicht statistisch signifikante) Unterschiede zugunsten der IncobotulinumtoxinA -Gruppe beobachtet

„[...] Die Ergebnisse der OLEX-Phase bestätigten die Ergebnisse der MP, indem ein anhaltender Behandlungserfolg gezeigt wurde [...]“ (Fachinformation, Stand Januar 2024)

## Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit während der MP durch den Prüfer war bei

- IncobotulinumtoxinA: 97/104 (93,3 %) "sehr gut" oder "gut und "mäßigt" bei 6/104 (5,8 %)
- Placebo: 94/104 (90,4%) "sehr gut" oder "gut", bei 7/104 (6,7%) "mäßigt" und bei 2/104 (1,9%) "schlecht".

In der MP wurden bei fast der Hälfte der Probanden in beiden Behandlungsarmen Nebenwirkungen (AE) beobachtet. Eine behandlungsbedingte schwerwiegende AE (schwere Zellulitis, abgeklungen) wurde bei einem Probanden im IncobotulinumtoxinA-Arm gemeldet. Die übrigen behandlungsbedingten AE waren nicht schwerwiegend und von leichtem oder mittlerem Schweregrad. Behandlungsbedingte AESIs traten bei drei (2,9%) bzw. zwei (1,9%) Probanden auf, die IncobotulinumtoxinA bzw. Placebo erhielten. Die häufigste behandlungsbedingte AESI war Muskelschwäche (je zwei Patienten (1,9%).

In den drei OLEX-Zyklen wurden bei 131/202 (64,9 %) Patienten eine AE gemeldet. Die Zahl der AE nahm mit jedem Zyklus leicht ab. Es traten keine Todesfälle auf. Wie in der MP-Studie war die häufigste behandlungsbedingte AESI Muskelschwäche (drei Probanden, 1,5 %).

## Studie 2

**Prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study with an open-label extension period to investigate the efficacy and safety of NT 201 in the treatment of post-stroke spasticity of the lower limb (siehe Study Report MRZ 60201/SP/3002)**

Bemerkung BAG: Studie 2 ist nicht publiziert (Stand Mai 2024).

### Studiendesign

Prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie

Durchgeführt in der Tschechischen Republik (4 Standorte), Nordamerika (13 Standorte), Polen (13 Standorte), Russland (4 Standorte) und Westeuropa (17 Standorte).

### Intervention & Studienpopulation

Die Studie wurde in zwei aufeinanderfolgenden Phasen wie folgt durchgeführt:

- Hauptphase (MP): Prospektives, randomisiertes, doppelblindes, placebokontrolliertes Parallelgruppendesign. Es gab zwei Behandlungsgruppen (Randomisierung 1:1):
  - Aktive Behandlung (400 Einheiten IncobotulinumtoxinA)
  - Placebo
- Umfasste eine einzige Injektion in die betroffenen Muskeln zu Beginn (Baseline), gefolgt von 12 Wochen Beobachtung und Bewertung.
- Offene Verlängerungsphase (OLEX): Alle Probanden, die für eine Verlängerungsbehandlung in Frage kamen, erhielten IncobotulinumtoxinA. In der Verlängerungsphase gab es drei Behandlungszyklen: Jeder Zyklus begann mit einer Injektion (400 E IncobotulinumtoxinA), gefolgt von einer zwölfwöchigen Beobachtung und Bewertung.

### Wichtigste Einschlusskriterien

- Alter von 28 bis 80 Jahren
- Zeitraum von  $\geq 3$  Monaten seit dem letzten Schlaganfall
- Der Proband ist in der Lage, mindestens 10 m zu gehen
- Spastik mit  $\geq 2$  Punkten auf der Ashworth-Skala (AS) in den Plantarflexoren mit dem Krankheitsbild Pes equinovarus
- Spastik im klinischen Muster Pes equinovarus, die zur Beeinträchtigung des Gangbildes des Probanden beiträgt
- Klinischen Bedarf für eine Gesamtdosis von 400 E IncobotulinumtoxinA in die betroffene untere Extremität
- Behandlungsnaiver Proband, definiert als mindestens 12 Monate ohne Botulinumtoxin (BTX) in der Indikation Spastizität der unteren Gliedmaßen oder vorbehandelter Proband mit der letzten BTX-Injektion mindestens 16 Wochen vor der Untersuchung
- Wenn der Proband vorbehandelt ist: Bei der letzten Injektion in der Indikation Spastik der unteren Gliedmaßen muss die Dosis von BOTOX, Dysport oder Neurobloc / Myobloc \* vergleichbar mit 300-400 E XEOMIN sein

### Wichtigste Ausschlusskriterien

- Die Ausschlusskriterien wurden so gestaltet, dass keine Probanden aufgenommen wurden, deren Sicherheit durch die Teilnahme an der Studie hätte gefährdet werden können oder deren Teilnahme die Validität der Ergebnisse der Studie hätte beeinträchtigen können.

### Hauptkriterium für die Fortsetzung der Behandlung in der offenen Verlängerungsphase [OLEX]

- Fortgesetzte klinische Notwendigkeit der Behandlung mit 400 E XEOMIN in der betroffenen unteren Extremität
- Sicherheitskriterien (Körpergewicht, Schwangerschaftstest, Infektionsfreiheit im Behandlungsbe-reich) wurden angewandt

Insgesamt wurden in der MP 289 Patienten behandelt (144 Probanden IncobotulinumtoxinA vs. 145 Placebo). In der OLEX wurden noch 269 Probanden, alle mit IncobotulinumtoxinA behandelt, eingeschlossen. In der Studie sind 21 Probanden in der MP und 51 Probanden in der OLEX-Phase dauerhaft (vorzeitig) ausgeschieden.

### Primärer Endpunkt

Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 400 Einheiten IncobotulinumtoxinA im Vergleich zu Placebo im ersten doppelblinden Behandlungszyklus

Veränderung des AS-Scores für die Plantarflexoren bei Besuch in der Woche 4 im Vergleich zum Ausgangswert.

### Ko-primäre Endpunkte

Globale Bewertung der Wirksamkeit durch den Prüfarzt bei Besuch in der Woche 12.

Beide primären Endpunkte zeigten keine statistische Signifikanz, mit  $p = 0,777$  für das Ashworth-Kriterium und  $p = 0,804$  für den Gesamteindruck ("sehr gut" / "gut" / "mäßig" / "schlecht" jeweils 3,5% / 28,5% / 22,2% / 45,8% und 4,8% / 22,8% / 26,9% / 45,5%).

*„[...] In einer weiteren randomisierten, placebokontrollierten Studie an 290 Patienten mit Spastik der unteren Extremitäten konnte unter der Behandlung mit Xeomin im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis in der primären Wirksamkeitsvariable gezeigt werden. [...]“* (Fachinformation, Stand Januar 2024)

### Sekundäre Endpunkte

- Ansprechrate für die Plantarflexoren bei allen Nachuntersuchungen in der Hauptphase bei Probanden mit einer Verbesserung (Verringerung) von mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert in der AS.
- Veränderung des AS-Scores für die Plantarflexoren vom Ausgangswert bis zum Besuch in der Woche 8 und dem letzten Besuch der Hauptphase (Woche 12)

Die Sekundärvariablen im Hauptzeitraum der Studie, wie oben aufgeführt, ergaben ähnliche Ergebnisse.

### Sicherheitsrelevante Aspekte

- Unerwünschte Ereignisse, die bei der Behandlung auftreten
- Globale Bewertung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt
- Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz).
- Klinische Standardchemie (einschliesslich alkalischer Phosphatase und Blutzucker), Hämatologie und Gerinnung
- Häufigkeit von Personen mit Antikörpern gegen Botulinumtoxin A
- Häufigkeit von Stürzen

In der MP war die Zahl der Probanden mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen ungefähr gleich hoch (28,5 % XEOMIN und 29,0 % Placebo). In der XEOMIN-Gruppe traten mehr unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf als in der Placebo-Gruppe (6 Personen, 4,2 % gegenüber 3 Personen, 2,1 %). Bei allen tödlichen (2 Fälle) und nicht tödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (21 Ereignisse in MP und 35 Ereignisse im OLEX-Zeitraum) wurde davon ausgegangen, dass sie in keinem Zusammenhang mit der Studienbehandlung standen. Nach der Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit durch den Prüfarzt wurden die aktive und die Placebobehandlung

gleichermaßen gut vertragen, und es konnte keine unerwünschte Langzeitwirkung der Behandlung festgestellt werden. Vitalparameter, Laborwerte, Häufigkeit von Stürzen und Messungen der Konzentration neutralisierender Antikörper ergaben keinen Anlass zur Besorgnis hinsichtlich der Sicherheit der Studienbehandlung.

### Studie 3

**Wissel J. et al. (2017). Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity. Neurology 2017;88:1321–1328**

#### Studiendesign

In dieser offenen, unkontrollierten, einarmigen (Dosistitrations-)Studie wurde die Sicherheit (primärer Endpunkt) und Wirksamkeit von höheren Dosen (400 E bis 800 E) von Botulinumtoxin A bei Patienten mit chronischer Spastik (Muskeltonus  $\geq 2$  gemäß Ashworth Scale, DAS Score  $\geq 2$ ) der oberen Extremität und unteren Extremität untersucht.

#### Intervention & Studienpopulation

Diese Studie war primär auf die Untersuchung der Sicherheit aufsteigender Dosierungen (400 E, 600 E, 800 E) von Xeomin ausgelegt, wobei die im Zyklus 2 und im Zyklus 3 verabreichten höheren Dosen mit Zyklus 1 bezüglich untenstehender Scores (Ashworth, REPAS, DAS) verglichen wurden. Nur 23 Patienten hatten eine andere Ursache der Spastik als Schlaganfall (non-stroke), wovon 11 eine traumabedingte Hirnverletzung hatten, 4 einen Hirntumor, 2 eine zerebrale Lähmung (4 Patienten hatten «other cerebral vascular disorders»).

Im Rahmen der Studie wurden 3 Injektionen in steigenden fixen Dosen (total body doses) von Botulinumtoxin A in dieselben Körperstellen appliziert:

Zyklus 1: 400 E nur in die oberen Extremitäten, nur in die unteren Extremitäten oder an obere und untere Extremitäten

Zyklus 2: 600 E nur in die oberen Extremitäten, nur in die unteren Extremitäten oder an obere und untere Extremitäten

Zyklus 3: 800 E in die oberen und unteren Extremitäten, wobei eine max. Dosis von 600 E pro Extremität erlaubt war:

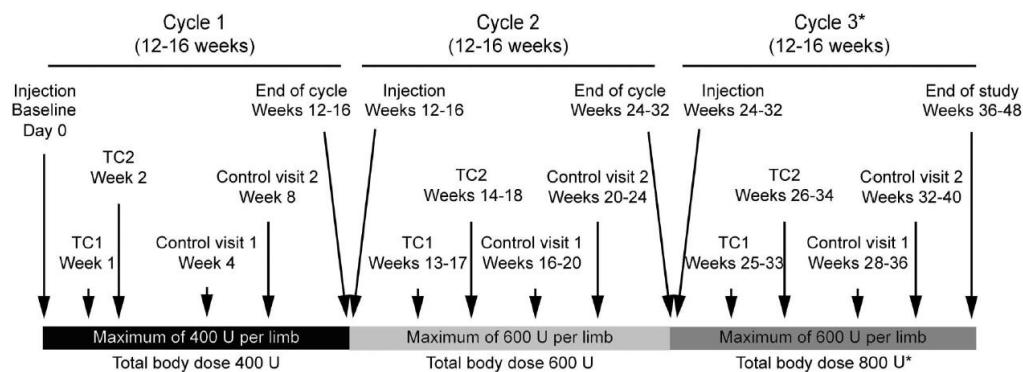


Abbildung 3: Studiendesign [Zulassungsstudie]

Auf jede Behandlung (Injektion) folgte eine 12-16-wöchige Beobachtungsperiode

Die Wirksamkeitsbeurteilung erfolgte über die Bestimmung des Muskeltonus (gemäß Ashworth Scale AS<sup>1</sup>) und den REPAS Score für alle Muskelgruppen einer Körperseite.

Global Assessment der Wirksamkeit wurde mittels einer 4-Punkte-Likert-Skala vorgenommen (vgl. Grafik unterhalb der Tabelle).

Die Studie hat explorativen Charakter und die Wirksamkeitsvariablen wurden lediglich deskriptiv ausgewertet. Die Studie war nicht dazu angelegt, die Stroke-bedingte Spastik mit Nicht-Stroke-bedingter Spastik zu vergleichen.

### Primärer Endpunkt

	N	Stroke Mean ± SD	N	Non-stroke Mean ± SD
Ashword Scale score <sup>3</sup>				
Cycle 1 <sup>4</sup> Control – Study baseline	131	-0.8±0.9	23	-0.7±0.8
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	129	-0.8±0.8	22	-0.6±0.9
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	123	-1.0±0.9	11	-0.6±0.9
REPAS <sup>5</sup> (Score von 0-52)				
Cycle 1 Control – Study baseline	132	-4.8±3.7	23	-3.8±4.7
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	130	-5.8±4.2	22	-5.8±5.2
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	123	-7.2±4.8	17	-5.2±4.9
DAS <sup>6</sup>				
<i>Single Int. Effect<sup>7</sup> (4 weeks)</i>				
Cycle 1 Control – Study baseline	121	-0.6±0.7	22	-0.5±0.7
Cycle 2 Control – Cycle 2 baseline	123	-0.7±0.7	20	-0.7±0.7
Cycle 3 Control – Cycle 3 baseline	112	-0.7±0.8	16	-0.9±0.7
<i>Single Int. Effect (long-term= 12-16 weeks)</i>				
Cycle 2 Baseline – Study baseline	129	-0.2±0.6	22	-0.2±0.6
Cycle 3 Baseline – Cycle 2 baseline	122	-0.2±0.6	17	-0.1±0.7
End of Cycle 3 – Cycle 3 baseline	111	-0.6±0.8	16	-0.7±0.7

### B. Investigators' and patients' global assessments of efficacy

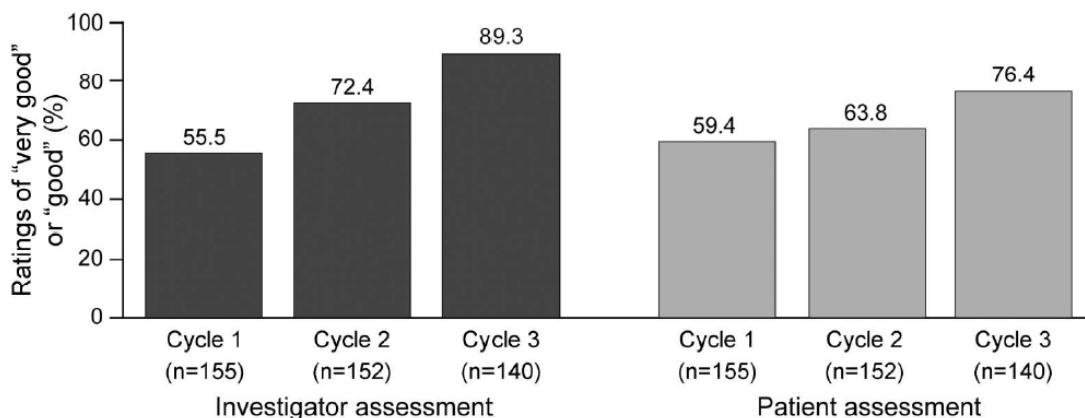


Abbildung 4: Gesamtbewertung der Wirksamkeit [Zulassungsstudie]

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Insgesamt berichteten 36,1 % (56/155), 37,5 % (57/152) und 25,7 % (36/140) der Patienten über unerwünschte Ereignisse in den Zyklen 1, 2 bzw. 3. Die Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen, behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen, schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen oder AESIs nahm mit steigender Dosis oder wiederholten Injektionen nicht zu.

### Sicherheit / Verträglichkeit

Studien: Es wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Fachinformation (Fachinformation, Stand April 2024)

„[...] Folgende andere unerwünschte Ereignisse wurden nach Verabreichung von herkömmlichen Präparaten mit dem Botulinumtoxin-Typ-A-Komplex berichtet: Anorexie, Schläfrigkeit, Paralyse des Ge-

<sup>3</sup> Ashworth Scale: 4-Punkte-Skala von 0=no increase in tone bis 4=limb rigid in flexion or extension.

<sup>4</sup> Im Cycle 1 wurden 400 E verabreicht, in Cycle 2 und 3 dann eine höhere Dosis (400 E bis 800 E)

<sup>5</sup> REPAS (Resistance to passive movement scale): muscle tone and resistance to passive movements scale (Summe von von AS Score in verschiedenen Muskelgruppen)

<sup>6</sup> DAS: Disability Assessment Scale, 4-Punkte-Skala

<sup>7</sup> Single interventions effect

sichtes, Dysarthrie, Ektropium, Entropium, Photophobie, Keratitis superficialis punctata, Ulcus cornae, Tinnitus, Hypoakusis, Bauchschmerzen, Hyperhidrose, psoriasiformes Exanthem, Erythema multiforme und Radikulopathie.

Selten wurden nach Verabreichung des Botulinumtoxin-Typ-A-Komplexes unerwünschte Wirkungen des kardiovaskulären Systems berichtet, wie Arrhythmie oder Myokardinfarkt, einige davon mit letalem Ausgang. Es ist unklar, ob diese Todesfälle durch den Botulinumtoxin-Typ-A-Komplex oder durch vorbestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht wurden. [...]"

### Medizinische Leitlinien

#### Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinie vom Mai 2019:<sup>8</sup>

„[...] Bei der fokalen Spastik hat in der Regel eine fokale medikamentöse Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A (BoNT A) ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis (s.u.) und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden (starker Konsens) [...]“

#### American Academy of Neurology<sup>9</sup>

„[...] AboBoNT-A and onaBoNT-A are established as safe and effective for the reduction of adult lower limb spasticity (multiple Class I studies). [...]“

#### Nationale Guideline UK 2018: Spasticity in adults: management using botulinum toxin<sup>10</sup>

„[...] Botulinum toxin type A (BoNT-A) is a safe and effective treatment for upper and RA E1 E2 Strong lower limb spasticity, resulting in both passive and active functional gains [...]“

#### RCP<sup>11</sup>

„[...] Local intramuscular injection of botulinum toxin (BoNT) is an established, well-tolerated treatment in the pharmacological management of focal spasticity. There is a strong body of Level I evidence for its effectiveness in the management of both upper and lower limb spasticity. [...]“

#### UpToDate (last update: 08. November 2022)

„[...] Botulinum toxin — [...] Injections must be repeated every three to eight months to maintain the effect. The potency of the different BoNT preparations (abobotulinumtoxinA, incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, rimabotulinumtoxinB) differs, and they should not be used interchangeably. Most reports suggest that these drugs are generally safe, but there have been case reports of life-threatening systemic toxicity. [...]“

### Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine direktvergleichenden Studien zwischen IncobotulinumtoxinA und einer aktiven Vergleichssubstanz vor.

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die eingereichte Studie 1 zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung für IncobotulinumtoxinA gegenüber Placebo. Diese Resultate konnten in der Studie 2 nicht reproduziert werden. Die Behandlung mit XEOMIN zeigt im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikantes Ergebnis in der primären Wirksamkeitsvariable. Ein Wirksamkeitsnachweis kann durch die offene, unkontrollierte Studie 3 nicht erbracht werden. Alle drei Studien zeigen, dass die Sicherheit unter der Behandlung mit XEOMIN gegeben ist. In verschiedenen medizinischen Leitlinien wird Botulinumtoxin A zur symptomatischen Behandlung der Spastik der unteren Extremitäten empfohlen.

Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten.

Direktvergleichende Studien zu einem aktiven Komparator liegen nicht vor.

<sup>8</sup> AWMF (S2k) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Therapie des spastischen Syndroms

<sup>9</sup> Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2016 May 10;86(19):1818-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27164716; PMCID: PMC4862245.

<sup>10</sup> Royal College of Physicians. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin: National Guidelines, 2nd edn. (2018).

<sup>11</sup> Royal College of Physicians, Spasticity in adults: management using botulinum toxin National guidelines, 2018, 2nd edition

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen und der fehlenden Packung nur befristet zweckmässig:

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

XEOMIN wird in Packungen zu 50 E und 100 E pro Durchstechflasche angeboten. Die Dosierung von XEOMIN wird bei Erstbehandlungen sowie bei Folgebehandlungen individuell angepasst. Gemäss provisorischer Fachinformation von XEOMIN liegen die empfohlenen einzelnen Injektionen für einzelne Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten zwischen 5 E bis 200 E. Für die Behandlung der oberen Extremitäten wird eine Maximaldosis von 500 E empfohlen, für die Behandlung der unteren Extremitäten eine Maximaldosis von 400 E.

#### **Beurteilung BAG:**

In den Referenzländern sind die Dosisstärken 50 E, 100 E und 200 E verfügbar.

Angesichts der üblichen Dosierungen (max. Gesamtdosis pro Sitzung 400 E bzw. 500 E) ist das BAG der Ansicht, dass für eine zweckmässige Behandlung der beantragten Indikation alle drei Dosisstärken verfügbar sein müssen.

#### **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

##### **Swissmedic**

Es liegt zurzeit nur ein Vorbescheid Gutheissung vor, der Evaluationsbericht ist noch nicht verfügbar. Gemäss Vorbescheid Gutheissung akzeptiert Swissmedic dem Wortlaut ohne Limitation auf Ätiologie (z.B Schlaganfall) und das in den klinischen Studien untersuchte Spastizitätsmuster (pes equinus).

##### **EMA**

XEOMIN ist nicht zur symptomatischen Behandlung von fokaler Spastik der **unteren** Extremitäten zugelassen.

##### **FDA**

XEOMIN ist in den USA nicht zur symptomatischen Behandlung von fokaler Spastik der **unteren** Extremitäten zugelassen.

Sowohl FDA als auch EMA haben XEOMIN für die Indikation «*Spastik der oberen Extremitäten*» unabhängig von der Ätiologie zugelassen.

##### **MHRA:<sup>12</sup>**

Die Indikation wurde am 02.06.2023 vom MHRA im Vereinigten Königreich zugelassen.

*«[...] Whilst the pivotal study was conducted in subjects with LL spasticity post stroke, the proposal by the MAH to seek an indication in adults in LL SP irrespective of the underlying posology, in-line with the approved indication in UL SP, can be accepted. [...]»*

*The proposed posology in terms of the maximum total dose of 400 units per treatment session and the recommended treatment dose per muscle as set out in section 4.2 of the SmPC is acceptable. However, the MAH are proposing a minimum interval between treatment cycles of 10 weeks, this is not accepted and should be amended to 12 weeks. [...]»*

*[...] The safety database is considered adequate to support this extension of indication of a well-known product. No new or unexpected safety concerns were identified in the pivotal study 3098 or the supportive studies 3002 and 3053. However, based on events reported across all 3 clinical studies and the known safety profile of the active substance, unless otherwise justified, the following additional adverse drug reactions should be included in section 4.8 of the SmPC: 'pain in extremity' and 'fall'. [...]»*

---

<sup>12</sup> Public Assessment Report, National Procedure, PL 29978/0001, 0003 & 0004, Merz Pharmaceuticals GmbH

## **Beurteilung ausländischer Institute**

### **NICE**

„[...] Xeomin (botulinum neurotoxin type A) for treating lower limb spasticity TS ID 11902 Expected publication date: TBC [...]“

### **NIHR**

NIHR HTA Briefing Dokument for Xeomin® (Botulinum neurotoxin type A) for lower limb and/or upper limb spasticity. 2023:

„[...] It is important to treat spasticity to improve comfort, mobility, and independence. Without therapy, spasticity can result in pain, permanent joint deformity, urinary tract infection, chronic constipation, and pressure sores. Available treatments include muscle relaxants and anxiolytics and physiotherapy.

*Botulinum toxin type A is recommended as a safe and effective treatment for upper and lower limb spasticity, resulting in both passive and active functional gains.*

*There are currently limited treatment options for spasticity affecting the lower and/or upper limb region. Xeomin® (Botulinum neurotoxin type A), Botox (Botulinum toxin type A), and Dysport (Botulinum toxin type A) are all licensed for the treatment of adults with lower limb spasticity mainly targeting the ankle, and foot (Botox only) and upper limb spasticity. If licensed, Xeomin® will be an additional treatment option for lower limb spasticity and/or upper limb spasticity.” INESS: Clinical Practice Guideline for the rehabilitation of adults with moderate to severe TBI 2016 (p.15) [...]“*

### **NCPE**

Es liegt keine Beurteilung für diese Indikation vor. (15. Juli 2024)

### **HAS**

Es liegt keine Beurteilung für diese Indikation vor. (15. Juli 2024)

### **IQWIG/G-BA**

Es liegt keine Beurteilung für diese Indikation vor. (15. Juli 2024)

### **SMC<sup>13</sup> (07. Juli 2014)**

„[...] in the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: botulinum toxin type A [...] is not recommended for use within NHS Scotland. [...]“

### **TGA<sup>14</sup> (28. November 2023)**

XEOMIN ist bei Erwachsenen nur zur Behandlung der Spastik der oberen Gliedmassen zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 – 17 Jahren ist die Behandlung von Spastiken der oberen und unteren Gliedmassen zugelassen.

## **Expertengutachten**

Von der Zulassungsinhaberin wurden Expertengutachten zur Notwendigkeit der Dosisstärke 200 E vorgelegt. Die konsultierten Experten sehen keinen Zusatznutzen in einer höheren Dosisstärke. Aus Sicht des BAG ist hier der Vertriebsanteil relevant, da ungerechtfertigte Mehrkosten im Vergleich zu den Vergleichsarzneimittel durch fehlende Packungen oder Dosisstärken entstehen. Die beiden Vergleichspräparate bieten in der Schweiz grössere Packungen bzw. Dosisstärken an. Zudem vertreibt die Zulassungsinhaberin im Ausland die Dosisstärke 200 E.

## **Medizinischer Bedarf**

Gemäss S2k-Leitline hat in der Regel bei der fokalen Spastik, eine fokale medikamentöse Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin A (BoNT A) ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden (starker Konsens). Bis anhin sind

<sup>13</sup> [botulinum toxin type A \(Botox\) \(scottishmedicines.org.uk\)](http://www.scottishmedicines.org.uk)

<sup>14</sup> [XEOMIN \(Merz Australia Pty Ltd\) | Therapeutic Goods Administration \(TGA\)](http://www.tga.gov.au)

mit DYSOPORT und BOTOX zwei Botulinumtoxin-A-Präparate zur Behandlung der Spastik der oberen und unteren Extremitäten zugelassen und auf der SL aufgeführt. Aufgrund des gleichen Wirkmechanismus geht das BAG davon aus, dass die Wirksamkeit und Verträglichkeit für alle drei Botulinumtoxin A Präparate vergleichbar sind.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Gemäss S2k-Leitline stellt Botulinumtoxin eine Behandlungsoption zur Therapie der Spastik der oberen und unteren Extremitäten da. Aus Sicht des BAG werden nicht alle erforderlichen Dosisstärken und Packungsgrössen angeboten. Analog der Referenzländern soll auch die 200 E Dosisstärke auf dem Schweizer Markt erhältlich sein.

Angesichts einer zweckmässigen Behandlung (max. Gesamtdosis pro Sitzung 400 E bzw. 500 E) müssen zusätzliche Dosisstärken (200 E) angeboten werden (vgl. Auflagen).

### **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für XEOMIN 100 E:

Präparat	Packungsgröße / Dosisstärke	FAP	Äquivalenz U	Kosten/ Äquivalent
Botox	100 U	Fr. 220.25	1	Fr. 220.25
Dysport	300 U	Fr. 192.31	3	Fr. 192.31
			TQV-Niveau	Fr. 206.28
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 206.28

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 5. Juli 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Trockensubstanz, 50 E, 1 Durchstechflasche	Fr. 94.18
Trockensubstanz, 100 E, 1 Durchstechflasche	Fr. 186.47

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet, es wird jedoch ein maximal linearer Preis ausgehend von der kleinsten Packung mit der tiefsten Dosisstärke berücksichtigt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgröße	Fr. 98.66	Fr. 123.70
Galenische Form, Dosisstärke, Packungsgröße	Fr. 196.38	Fr. 230.00

- ohne/mit einer Limitierung:

„Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei **fokaler 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.“*

Befristete Limitation bis 31.08.2026

„Maximal 4 Behandlungen pro Jahr bei **fokaler Spastik** der unteren Extremitäten.“,

- mit folgender Auflage:

Das BAG sieht vor, dass die Dosisstärke Trockensubstanz, 200 E, 1 Durchstechflasche oder eine Packung mit 100 E, 2 Durchstechflasche angeboten werden muss. Ein Gesuch um Aufnahme dieser Packungsgrößen (APD) muss innerhalb von 18 Monaten beim BAG eingereicht werden. Wird diese Auflage nicht erfüllt, wird die neue Indikation (untere Extremitäten) per 01. September 2026 aus der SL gestrichen.

**5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. August 2026.**