

Public Assessment Report

XEOMIN

INFORMASI PRODUK

- Nama obat : Xeomin
- Bentuk sediaan : Serbuk Injeksi
- Zat aktif : Tiap vial mengandung:
Botulinum toxin type-a 50 U
Botulinum toxin type-a 100 U
- Kemasan : Dus, 1 vial @ 50 unit dan Dus, 1 vial @ 100 unit
- Pendaftar : PT. Pyridam Farma, Tbk, Cianjur
- Produsen : Diproduksi Oleh Merz Pharma GmbH & Co. Kgaa, Dessau Rossau, Federal Republic Of Germany Dirilis Oleh Merz Pharma GmbH & Co. Kgaa, Reinheim, Federal Republic Of Germany
- Kategori Registrasi : Registrasi produk biologi yang sudah terdaftar dengan indikasi dan posologi baru
- Indikasi yang diajukan : *XEOMIN is indicated in adults of 18 years of age or above for the treatment of :*
Aesthetic indication:
Upper facial lines in adults:
 - *Glabellar frown lines*
 - *Lateral periorbital lines (crow's feet)*
 - *Horizontal forehead lines**Neurological indications:*
 - *Cervical dystonia (spasmodic torticollis) in adults*
 - *Blepharospasm and hemifacial spasm in adults*
 - *Post stroke spasticity of the upper limb*
- Posologi yang diajukan : **Aesthetic indications**
Injection volume per injection site: approximately 0.04 to 0.1 ml, depending on dilution.
Possible dilutions of XEOMIN for the treatment of aesthetic indications are indicated in the following table:
Table 1: Diluent Volumes for Reconstitution of XEOMIN for the Treatment of Aesthetic Indications

Resulting dose (in units per 0.1 ml)	Solvent added (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection)	
	Vial with 50 units	Vial with 100 units
4 units	<i>1.25 ml</i>	<i>2.5 ml</i>
5 units	<i>1 ml</i>	<i>2 ml</i>

Repeat treatment should generally be no more frequent than every 3 months.

Glabellar frown lines

Dose per injection sites:

4 units into each of the 5 injection sites (two injections in each corrugator muscle and one injection in the procerus muscle).

Total dose: 20 to 30 units may be given according to the individual needs of the patient.

Improvement in the glabellar frown lines: usually within 2 to 3 days.

Duration of effect: up to 4 months after the injection, however, it may last longer or shorter in individual parties.

Lateral periorbital lines (crow's feet)

3-point injection scheme

Dose per injection sites: 4 units bilaterally into each of the 3 injection sites

- *one injection approximately 1 cm lateral from the bony orbital rim*
- *two injections approximately 1 cm above and below the area of the first injection.*

4-point injection scheme

Dose per injection sites: 3 units bilaterally into each of the 4 injection sites

- *Mark the 1 cm lateral from the bony orbital rim.*
- *First two injections approximately 0.5 cm above and below this point*
- *Two injections approximately 1 cm above and below the first marked point.*

Total dose: 24 units (12 units per side) may be given.

Improvement in the lateral periorbital lines: usually within 6 days.

Duration of effect: up to 4 months after the injection, however, it may last longer or shorter in individual patients.

Horizontal forehead lines

Total dose: 10 to 20 units may be given according to the individual needs of the patients.

Dose per injection sites:

- *10 to 20 units into the frontalis muscle in five horizontally aligned injection sites at least 2 cm above the orbital rim*
- *2 units, 3 units, or 4 units per injection point, respectively.*

Improvement in the horizontal forehead lines: usually within 7 days.

Duration of effect: up to 4 months after injection, however, it may last longer or shorter in individual patients.

Neurological indications

General

The optimum dose and number of injection sites in the treated muscle(s) should be individualised for each patient and determined by the physician.

Possible dilutions for the treatment of neurological indications are indicated in the following table:

Table 2: Diluent Volumes for Reconstitution of XEOMIN for the Treatment of Neurological Indications

Resulting dose (in units per 0.1 ml)	Solvent added (sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection)	
	Vial with 50 units	Vial with 100 units
40 units	0.125 ml	0.25 ml
20 units	0.25 ml	0.5 ml
10 units	0.5 ml	1 ml
8 units	0.625 ml	1.25 ml
5 units	1 ml	2 ml
4 units	1.25 ml	2.5 ml
2.5 units	2 ml	4 ml
2 units	2.5 ml	5 ml
1.25 units	4 ml	Not applicable

Cervical dystonia (spasmodic torticollis)

Injection volume per injection site: approximately 0.1 to 0.5 ml.

Total dose: should not exceed 200 units per treatment session. Dose: up to 300 units may be given.

No more than 50 units should be given at any single injection site.

XEOMIN is usually injected into the sternocleidomastoid, levator scapulae, splenius capitis, scalenus, and/or the trapezius muscle(s). This list is not exhaustive as any of the muscles responsible for controlling head position may require treatment.

Median time to first onset of effect: usually within seven days after injection.

Duration of effect: up to 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter.

Treatment intervals and doses should be determined based on the actual clinical need of the individual patient. Improved patient benefit may be achieved by retreating when symptoms return to a clinically significant level of discomfort and severity. Duration of action is dependent on dosing, injection technique, and other variables. Generally the patient should be treated using the lowest effective dose at the longest clinically indicated intervals between injections.

If in individual cases the duration of effect is shorter than 12 weeks, the next injection can be given earlier, upon consideration of the risk-benefit ratio. Repeat treatment should generally be no more frequent than every 6 weeks, and one single injection given earlier than 12 weeks does not indicate a general need for regular earlier re-injection. If an injection interval reduction is necessary, the following recommendations should be followed:

- 1. Active request from the patient*
- 2. An objective confirmation of the necessity for an injection*
- 3. Absence of adverse reactions to the previous injection*

The dose should not be increased when the interval is reduced. In case of intervals reduction below 12 weeks, a close monitoring of adverse reaction should be performed. In a controlled clinical trial XEOMIN has been efficacious and well-tolerated when injected in intervals between 6 and 20 weeks (median: 12 weeks).

Blepharospasm and hemifacial spasm

Initial dose and injection volume per injection site: 1.25 to 2.5 units (0.05-0.1 ml).

Dosing:

- *The initial dose should not exceed 25 units per eye.*
- *Generally, total dose should not exceed 100 units per treatment session and 50 units per eye*

XEOMIN is injected into the medial and lateral orbicularis oculi muscle of the upper lid and the lateral orbicularis oculi muscle of the lower lid. Additional sites in the brow area, the lateral orbicularis oculi muscle and in the upper facial area may also be injected if spasms here interfere with vision.

In cases of unilateral blepharospasm the injections should be confined to the affected eye. Patients with hemifacial spasm should be treated as for unilateral blepharospasm.

Median time to first onset of effect: usually within four days after injection.

Duration of effect: up to 3-4 months, however, it may last significantly longer or shorter in individual patients.

Treatment intervals and doses should be determined based on the actual clinical need of the individual patient. Improved patient benefit may be achieved by retreating when symptoms return to a clinically significant level of discomfort and severity. Duration of action is dependent on dosing, injection technique, and other variables. Generally the patient should be treated using the lowest effective dose at the longest clinically indicated intervals between injections.

If in individual cases the duration of effect is shorter than 12 weeks, the next injection can be given earlier, upon consideration of the risk-benefit ratio. Repeat treatment should generally be no more frequent than every 6 weeks, and one single injection given earlier than 12 weeks does not indicate a general need for regular earlier

re-injection. If an injection interval reduction is necessary, the following recommendations should be followed:

1. Active request from the patient
2. An objective confirmation of the necessity for an injection
3. Absence of adverse reactions to the previous injection

The dose should not be increased when the interval is reduced. In case of intervals reduction below 12 weeks, a close monitoring of adverse reaction should be performed. In a controlled clinical trial XEOMIN has been efficacious and well-tolerated when injected in intervals between 6 and 20 weeks (median: 12 weeks).

Post stroke spasticity of the upper limb

Injection volume per injection site: approximately 0.2 to 1 ml (can be exceeded to 1.5 ml in selected cases).

The exact dosage and number of injection sites should be tailored to the individual patient based on the size, number and location of involved muscles, the severity of spasticity, and the presence of local muscle weakness.

Table 3: Standard treatment doses per muscle

<u>Clinical Pattern</u> Muscle	Units (Range)	Number of Injection Sites per Muscle
<u>Clenched Fist:</u>		
Flexor digitorum superficialis	25-100	2
Flexor digitorum profundus	25-100	2
<u>Flexed Wrist:</u>		
Flexor carpi radialis	25-100	1-2
Flexor carpi ulnaris	20-100	1-2
<u>Flexed Elbow:</u>		
Brachioradialis	25-100	1-3
Biceps	50-200	1-4
Brachialis	25-100	1-2
<u>Pronated Forearm:</u>		
Pronator quadratus	10-50	1
Pronator teres	25-75	1-2
<u>Thumb-in-Palm:</u>		
Flexor pollicis longus	10-50	1
Adductor pollicis	5-30	1
Flexor pollicis brevis/ Opponens pollicis	5-30	1
<u>Internally Rotated/Extended/Adducted Shoulder:</u>		
Deltoides, pars clavicularis	20-150	1-3
Latissimus dorsi	25-150	1-4
Pectoralis major	20-200	1-6
Subscapularis	15-100	1-4
Teres major	20-100	1-2

No more than 250 units should be administered to the shoulder muscles.

The recommended total dose for upper limb treatment is up to 500 units per treatment session.

Median time to first onset of effect: usually within 4 days after injection.

Maximum effect: usually within 4 weeks.

Duration of effect: up to 12 weeks, however, it may last longer or shorter in individual patients.

Repeat treatment should generally be no more frequent than every 12 weeks. Treatment intervals should be determined based on the actual clinical need of the individual patient.

PENGANTAR

Xeomin adalah produk yang sudah terdaftar di Indonesia dan disetujui di beberapa negara antara lain USA, United Kingdom dan beberapa negara di Eropa. Saat ini, mengajukan registrasi variasi penambahan indikasi dan posologi baru.

Xeomin merupakan sediaan serbuk injeksi yang diproduksi dengan freeze dried, bebas dari protein pengompleks. Produk tiap vial mengandung Botulinum toxin type-a 50 U atau Botulinum toxin type-a 100 U, yang disintesis sebagai polipeptida rantai tunggal, menggunakan galur tipe bakteri anaerob *Clostridium botulinum*, yang belum diseleksi atau dimodifikasi secara genetik dengan cara apa pun. Neurotoksin diproduksi sebagai bagian dari kompleks dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari setidaknya 5 protein tambahan (protein pengompleks). Selama proses pembuatan zat obat, neurotoksin dimurnikan dari protein pengompleks. Zat aktif maupun produk jadi yang dihasilkan telah melalui evaluasi keamanan, mutu dan khasiat.

ASPEK MUTU

Tidak ada Evaluasi terkait Aspek Mutu pada registrasi variasi ini

Zat aktif

Tidak ada Evaluasi terkait Aspek Mutu pada registrasi variasi ini

Obat Jadi

Tidak ada Evaluasi terkait Aspek Mutu pada registrasi variasi ini

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Tidak ada Evaluasi terkait Data Non Klinik

Studi Klinik

1. Diserahkan 3 studi klinik untuk mendukung pengajuan registrasi penambahan indikasi Lateral periorbital lines (Crow's feet) dan Horizontal forehead lines (studi MRZ60201_3076_1, MRZ60201_3076_1 OLEX dan MRZ60201_3100_1), 1 studi klinik untuk mendukung pengajuan registrasi indikasi Lateral periorbital lines (Crow's feet) (MRZ60201-0617/1), dan 2 studi klinik untuk pengajuan registrasi indikasi Lower and Upper Limb Spasticity (MRZ60201_3053_1 dan MRZ 60201 – 0607 / 1) berserta hasil analisis post-hoc dari 2 studi tersebut.
2. **Indikasi Lateral periorbital lines (crow's feet/LPL) dan Horizontal forehead lines (HFL).**
 - a. Studi MRZ60201_3076_1, MRZ60201_3076_1 OLEX dan studi MRZ60201-0617/1) sudah pernah dievaluasi saat pengajuan sebelumnya (tahun 2018)
 - b. 4 studi klinik yang diserahkan merupakan studi tanpa pembandingan aktif, dengan jumlah subjek masih relatif terbatas (n=111-156), umumnya terbagi dalam 2 kelompok, kelompok treatment atau placebo).
 - c. Pada hasil uji klinis yang diserahkan (terutama studi MRZ60201_3076_1), responders rate untuk Lateral periorbital lines dan Horizontal forehead lines (indikasi yang diajukan) relatif lebih rendah dibandingkan dengan Glabellar frown lines (indikasi yang telah disetujui).
3. **Indikasi hemifacial spasm.** Uji klinik yang diserahkan secara umum menunjukkan bahwa ada kemungkinan perbedaan respon dan keamanan untuk indikasi dan masalah otot yang berbeda.
4. **Indikasi Upper Limb Spasticity.**
 - Pada dua uji klinis dengan indikasi *upper limb spasticity*, penyakit primer pasien terbanyak adalah stroke (iskemik atau hemoragik), sedangkan jumlah pasien yang mengalami spasticity

akibat penyebab lain (bukan stroke) sekitar 15%. Tidak ada analisis efikasi khusus untuk pasien yang mengalami spasticity akibat penyebab lain (selain stroke).

- Berdasarkan data yang diserahkan, baik dari hasil analisis post-hoc maupun justifikasi/tambahan informasi, tidak terlihat adanya peningkatan masalah keamanan pada pasien dengan etiologi spastisitas non-stroke. Namun, tidak cukup bukti klinis untuk menunjukkan efikasi pada pasien dengan etiologi non-stroke:
 - Hasil post-hoc analysis menunjukkan bahwa response rate pada pasien non-stroke maupun stroke hampir mirip, baik secara keseluruhan, maupun pada bagian-bagian tubuh yang spesifik. Pada beberapa kasus, response rate pada pasien non-stroke lebih tinggi daripada pada kelompok pasien stroke. Namun, yang menjadi perhatian adalah jumlah pasien non-stroke yang sangat rendah dibandingkan dengan pasien dengan etiologi spastisitas stroke. Hanya sekitar 15% atau kurang pasien yang memiliki etiologi spastisitas non-stroke, sehingga memungkinkan untuk terjadi bias (misalnya selection bias) pada hasil ini.
 - Terdapat dua studi klinik single-arm dengan jumlah subjek yang sangat terbatas, yang menguji efektivitas Xeomin untuk spastisitas pada pasien non-stroke (multiple sclerosis dan amyotrophic lateral sclerosis). Tidak ada masalah keamanan yang berarti untuk pasien dengan etiologi non-stroke, dan tercatat adanya perbaikan kondisi pasien.
 - Uji observasional di 19 pusat pengobatan di Italia menunjukkan penggunaan Botulinum Toxin untuk mengatasi spastisitas pada pasien Multiple Sclerosis. Sebanyak 29% pengobatan menggunakan incobotulinumtoxinA yang merupakan zat aktif Xeomin. Namun, hasil studi hanya berupa deskripsi penggunaan obat (drug utilization), dan tidak ada data terkait efikasi/komparasi efikasi.
- 5. **Indikasi Cervical dystonia (spasmodic torticollis).** Tidak tersedia studi yang menyelidiki penggunaan produk untuk indikasi *Cervical dystonia (spasmodic torticollis)*, namun pada uji klinis dengan indikasi cervical dystonia (CD) mayoritas subjeknya menderita CD bentuk rotasional, yaitu spasmodic torticollis.
- 6. **Indikasi Glabellar Frown Lines (GFL),** perubahan klim posologi. Perubahan klaim pada posologi untuk indikasi *glabellar frown lines (GFL)* didukung oleh studi klinik MRZ60201_3076_1, MRZ60201-0724/1 dan MRZ60201-0741/1:
 - Dosis yang digunakan adalah 20 Unit dibagi pada lima titik
 - Hasil studi MRZ60201_3076_1 menunjukkan *responders rate* pada kelompok treatment GFL berbeda bermakna secara statistik hingga 90 hari (3 bulan) dan menjadi tidak bermakna pada hari ke 120.
 - Hasil studi MRZ60201_3076_1 menunjukkan 25.7% pasien dengan *GFL* melaporkan onset pada hari ketiga, median onset adalah 4 hari; pada studi MRZ60201-0724/1, median onset adalah 2 hari; dan pada studi MRZ60201-0741/1 median onset adalah 3 hari.
- 7. **Posologi untuk indikasi Blepharospasm,** perubahan klim posologi. Uhasil studi MRZ 60201-0433 dan MRZ60201_3074_1 menunjukkan:
 - Rata-rata dosis yang diberikan adalah 66.9 U untuk kedua mata. Hampir lebih dari setengah subjek di kelompok treatment menerima dosis di atas nilai tengah (61.25 U) dan total dosis maximum yang diberikan adalah 100 unit dan 50 unit per mata (studi MRZ 60201-0433).
 - Interval antara injeksi pertama dengan last visit pada main period meningkat seiring peningkatan dosis, dimana pada 50 U (25 U per mata), median interval adalah 20 minggu (studi MRZ60201_3074_1).

- Efek treatment dapat diamati pada rentang 43-134 hari (studi MRZ 60201-0433) sehingga tidak dapat mendukung perubahan klim "Duration of effect: up to 28 weeks".
8. **Posologi untuk Indikasi Post stroke spasticity of the upper limb.** Untuk perubahan klim pada posologi untuk indikasi post stroke spasticity of the upper limb, hasil studi MRZ60201_3053_1 dan MRZ 60201-0607 / 1 menunjukkan:
- Jarak penyuntikan antara satu siklus dengan siklus lainnya adalah 12-16 minggu (studi MRZ60201_3053_1).
 - Hasil pengamatan pada minggu ke 4, ke 12 dan follow up (minggu ke 20), menunjukkan bahwa puncak respon terdapat pada minggu ke-4 dan jumlah responder menurun pada minggu-minggu berikutnya (MRZ 60201-0607/1).
 - Hasil tersebut di atas tidak dapat mendukung perubahan klim menjadi "Duration of effect: up to 28 weeks".
9. **Keamanan**
- Xeomin secara umum dapat ditoleransi, termasuk saat penggunaan berulang hingga beberapa siklus penyuntikan. *Serious adverse event* yang berhubungan dengan treatment tidak ditemukan pada uji-uji klinik yang diserahkan.
 - *Adverse event* yang sering dan menjadi *special interest* seperti mata kering, *eyelid ptosis*, *dysphagia*, dsb.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, produk Xeomin memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan pada registrasi variasi penambahan indikasi baru, sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
- Hasil studi MRZ60201_3076_1, MRZ60201-0724/1 dan MRZ60201-0741/1; studi MRZ 60201-0433 dan MRZ60201_3074_1; dan studi MRZ60201_3053_1 dan MRZ 60201 – 0607 / 1 menunjukkan adanya respon perbaikan untuk indikasi glabellar frown lines (GFL), blepharospasm, dan post stroke spasticity of the upper limb.
 - Profil kemanan dapat ditoleransi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
- Efek samping yang dialami yaitu mata kering, *eyelid ptosis*, *dysphagia*.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
- Tidak cukup bukti klinis untuk menunjukkan efikasi pada pasien upper limb spasticity dengan etiologi non-stroke.
 - **Indikasi hemifacial spasm.** Uji klinik yang diserahkan secara umum menunjukkan bahwa ada kemungkinan perbedaan respon dan keamanan untuk indikasi dan masalah otot yang berbeda.

Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko:

Secara keseluruhan xEOMIN menunjukkan kemanfaatan sebagai untuk indikasi

XEOMIN is indicated in adults of 18 years of age or above for the treatment of :

Aesthetic indication:

Upper facial lines in adults:

- *Glabellar frown lines*
- *Lateral periorbital lines (crow's feet)*
- *Horizontal forehead lines*

Neurological indications:

- *Cervical dystonia (spasmodic torticollis) in adults*

- *Blepharospasm and hemifacial spasm in adults*
- *Post stroke spasticity of the upper limb*

dan tidak ada issue keamanan baru. Dengan demikian dipertimbangkan manfaat lebih besar daripada risikonya, sehingga dapat digunakan sebagai terapi untuk indikasi tersebut di atas.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan, diputuskan registrasi penambahan indikasi dan posologi baru Xeomin serbuk injeksi diterima sesuai indikasi sebagai berikut:

Indikasi

XEOMIN is indicated in adults of 18 years of age or above for the treatment of :

Aesthetic indication:

Upper facial lines in adults:

- *Glabellar frown lines*
- *Lateral periorbital lines (crow's feet)*
- *Horizontal forehead lines*

Neurological indications:

- *Cervical dystonia (spasmodic torticollis) in adults*
- *Blepharospasm and hemifacial spasm in adults*
- *Post stroke spasticity of the upper limb*