

La profilassi dell'emicrania cronica con
la tossina botulinica di tipo A
(Onabotulinumtoxin A)

Estratto dal
Documento PTR n. 187 relativo a
Tossina botulinica (tipo A e B)

Settembre 2013

TOSSINA BOTULINICA (TIPO A)

Tossina botulinica A - Indicazioni registrate (non tutte le specialità a base di tossina botulinica A possiedono tutte le indicazioni di seguito riportate; per le indicazioni possedute da ciascuna specialità occorre fare riferimento alla Tabella 1)
trattamento:

- del blefarospasmo, dello spasmo emifacciale e delle distonie focali associate;
- della distonia cervicale (torcicollo spasmodico);
- della spasticità focale:
 - ü associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pazienti pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di due anni di età o superiore;
 - ü del polso e della mano in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale.
- Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.
- Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla.
- Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata •15 giorni al mese di cui almeno 8 giorni con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania

ATC M03AX01

Regime di fornitura:

farmaco di esclusivo uso ospedaliero o in struttura assimilabile

Classe di rimborsabilità: H OSP;

Procedura registrazione:

tossina botulinica A: mutuo riconoscimento

Confezioni a carico del SSN e prezzo (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 11 del 29 aprile 2013)

Tossina botulinica A		
Onabotulinumtoxin A (Botox®)	Abobotulinumtoxin A (Dysport®)	Incobotulinumtoxin A (Xeomin®)
Complesso proteico (PM: 900 kDa)	Complesso con emoagglutinina (PM: 300-500 kDa)	Tossina non complessata (PM: 150 kDa)
1 fl 100 U Allergan [§] uso i.m.: € 129,05*	2 fl 500 UI uso i.m.-s.c.: € 385,73 [§]	1 fl 100 U DL50 uso i.m.: € 129,05*

* Prezzo ex factory (IVA esclusa)

[§] non ha prezzo ex factory; il prezzo riportato è quello calcolato come 50% del prezzo al pubblico

[§] è in corso di registrazione la confezione da 200U Allergan

La tossina botulinica (tipo A e tipo B) è già presente in PTR.

Recentemente la specialità Botox® contenente la tossina botulinica di tipo A è stata autorizzata per le indicazioni d'uso nel trattamento dell'emicrania cronica e della vescica neurogena (Suppl. ordinario alla GU n. 35 del 11 febbraio 2013).

Trattamento dell'emicrania cronica

Trattamento di riferimento disponibile

L'emicrania cronica rappresenta una complicanza dell'emicrania ed è caratterizzata da attacchi di cefalea quasi quotidiani (almeno 15 giorni al mese) di cui la

metà circa (almeno 8 giorni al mese) di tipo emicranico.

L'uso di farmaci a scopo profilattico rappresenta una delle strategie di approccio alla prevenzione degli episodi dolorosi nell'emicrania cronica.

I farmaci utilizzati sono di fatto gli stessi che si utilizzano per la profilassi dell'emicrania acuta. I beta-bloccanti (es. propranololo, metoprololo), gli antiepilettici (es. topiramato), i calcio antagonisti e gli antidepressivi triciclici (es. amitriptilina) sono i farmaci raccomandati da tutte le linee guida.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Meccanismo d'azione

Attualmente solo la tossina botulinica A complessata (PM 900 kDa; onabotulinumtoxin A)^a è autorizzata per il trattamento dell'emicrania cronica. Il meccanismo d'azione ipotizzato consiste nel blocco, indotto dalla tossina, dei segnali periferici diretti verso il SNC responsabili dell'innescare della cefalea.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

I principali studi che hanno valutato l'efficacia della tossina botulinica A 900 kDa nel trattamento della emicrania cronica sono 2; si tratta di studi randomizzati controllati verso placebo di disegno simile, della durata di 24 settimane (PREEMPT 1¹ e PREEMPT 2² presentati nelle tabelle delle evidenze allegate). La tossina o il placebo sono stati somministrati per via i.m. secondo uno schema che prevedeva 31 iniezioni in punti della testa e del collo definiti a priori + altre 8 iniezioni opzionali eseguite in punti predefiniti, se a giudizio dello sperimentatore, la sintomatologia algica del paziente lo richiedeva. La somministrazione veniva eseguita al tempo zero immediatamente dopo la randomizzazione e ripetuta a distanza di 12 settimane; alla 24^{ma} settimana terminava la fase randomizzata dello studio, veniva valutato l'esito primario, fatta una terza somministrazione di farmaco e offerta la possibilità ai pazienti che stavano rispondendo al trattamento di proseguire nella fase in aperto dello studio di ulteriori 32 settimane con l'obiettivo di valutare sicurezza ed efficacia di somministrazioni ripetute della tossina.

Non sono disponibili studi di numerosità adeguata che abbiano confrontato la tossina botulinica A alla posologia registrata con altri farmaci per la profilassi dell'emicrania.

Esiti valutati

L'esito primario di efficacia era rappresentato nello studio PREEMPT 1 dalla variazione nella frequenza degli episodi di cefalea negli ultimi 28 giorni di trattamento in cieco rispetto al baseline e nello studio PREEMPT 2 dalla variazione del numero di giorni di cefalea/mese rispetto al baseline mentre la variazione nella frequenza degli episodi di cefalea è stata valutata come esito secondario.

Tra i principali esiti secondari, in entrambi gli studi sono stati valutati: il numero di giorni di emicrania, il numero di episodi di emicrania; il numero di giorni di cefalea moderata/grave; il ricorso ai farmaci per il trattamento acuto della cefalea; la variazione del punteggio HIT-6, una misura del grado di compromissione della vita quotidiana dovuto alla cefalea, e la percentuale di pazienti in cui tale punteggio indicava una compromissione grave.

Risultati degli studi

La tossina botulinica A è risultata più efficace del placebo nel ridurre il numero di episodi di cefalea rispetto al baseline soltanto nel secondo studio, anche se la differenza, in termini assoluti, tra trattamento e controllo è risultata piccola (-5,3 episodi con la tossina vs -4,6 con placebo; • = - 0,7; 95% CI da -1,65 a -0,33). Nel primo studio la differenza rispetto al placebo non è, invece, risultata statisticamente significativa.

Per quanto riguarda il numero di giorni di cefalea, la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa in entrambi gli studi: la riduzione è stata di 7,8 giorni con la tossina vs 6,4 con placebo in PREEMPT 1 e di 9 vs 6,7, rispettivamente, in PREEMPT 2.

La tossina botulinica è risultata più efficace del placebo anche in termini di riduzione del numero di giorni di emicrania e di cefalea moderata/grave; di riduzione del punteggio HIT-6 e di percentuale di pazienti in cui il punteggio è sceso sotto 60 punti.

Analogamente a quanto riscontrato per gli esiti primari, la risposta al placebo è, comunque risultata non trascurabile in entrambi gli studi.

Non è risultata significativa la differenza tra i due bracci in termini di ricorso ai farmaci per il trattamento acuto della cefalea (vedi Allegato 1 – Tabella delle evidenze).

Estensione in aperto dei 2 studi – Risultati a 56 settimane

I risultati della fase di estensione in aperto dei 2 studi PREEMPT sono stati pubblicati sotto forma di unico report.³

Rispetto ai pazienti a cui la tossina è stata somministrata solo durante la fase in aperto, nei pazienti che hanno proseguito il trattamento sono risultati maggiori: la riduzione del numero di giorni di cefalea e di cefalea moderata/grave alla 56^a settimana; la riduzione del numero di giorni di emicrania e del numero cumulativo di ore di cefalea.

^a Negli USA ai fini di distinguere tra loro i preparati di tossina botulinica che differiscono in contenuto proteico è stato assegnato a ciascun prodotto un nome composto che serve ad identificarlo. In particolare, la tossina di tipo A complessata (specialità Botox®) è stata denominata onabotulinumtoxin A. Tale differenziazione non è attualmente utilizzata in UE.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia la differenza tra i 2 gruppi in termini assoluti, pur se statisticamente significativa, è risultata in genere di piccola entità.

Non, sono, invece, state osservate differenze statisticamente significative in termini di: numero di episodi di emicrania; numero di giorni in cui i pazienti hanno utilizzato farmaci per il trattamento acuto della cefalea; né di variazione del punteggio HIT-6 o di numero di pazienti in cui tale punteggio al termine dello studio è risultato pari o superiore a 60 punti.

Sicurezza

Durante la fase in doppio cieco hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, rispettivamente, il 3,2% (nel PREEMPT 1) e il 2,3% (nel PREEMPT 2) dei pazienti trattati con la tossina mentre nel gruppo trattato con placebo, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento per gli eventi

avversi è stata, rispettivamente, dello 0,6% nel primo studio e dello 0,8% nel secondo.^{1,2}

Gli eventi avversi segnalati con la tossina sono stati quelli attesi sulla base del meccanismo d'azione (es. debolezza muscolare, ptosi palpebrale).

Revisioni sistematiche

Una revisione sistematica ha valutato gli studi disponibili sulla tossina botulinica A nella profilassi delle cefalee dell'adulto, in particolare sono stati inclusi gli studi sull'emicrania (acuta o cronica), e quelli sulla cefalea muscolo-tensiva.⁴ per un totale di 27 RCT in cui la tossina botulinica A è stata confrontata con placebo.

Cinque studi per un totale di 1.544 pazienti ne hanno valutato l'efficacia nell'emicrania cronica; fra questi c'erano anche i due studi registrativi PREEMPT);

In 4 RCT la tossina è stata confrontata con un altro trattamento attivo [es. amitriptilina o topiramato (2 studi condotti in pazienti con emicrania cronica), prednisone o valproato (2 studi condotti in pazienti con emicrania mista)].

Solo i 2 RCT registrativi hanno valutato la tossina alla posologia attualmente registrata.

L'esito primario della revisione era rappresentato dalla variazione del numero di episodi di cefalea mensili.

In base ai risultati della revisione non vi sono state differenze statisticamente significative tra la tossina e il placebo per quanto riguarda l'esito primario nell'emicrania acuta, mentre nell'emicrania cronica la frequenza degli episodi di mal di testa è risultata significativamente inferiore con la tossina rispetto al

placebo, anche se la differenza in termini assoluti è risultata piccola (vedi allegato 1 – Tabelle delle evidenze).

Linee Guida

Sono state reperite 4 Linee Guida sulla profilassi della cefalea.⁵⁻⁸ Di queste solo le più recenti prendono in considerazione la tossina botulinica, sulla base dei risultati degli studi PREEMPT.⁵⁻⁸

In particolare:

- SISC 2011:⁶ include la tossina botulinica A (solamente come complesso proteico da 900 kDa) tra le opzioni per la profilassi dell'emicrania cronica;
- NCGC 2012:⁷ fa riferimento alla tossina botulinica A e rimanda per la sua collocazione in terapia al Technology Assessment prodotto dal NICE;
- AGENAS 2011:⁸ la tossina botulinica A rientra tra le opzioni raccomandate per la profilassi dell'emicrania cronica, ma non dell'emicrania episodica in quanto non riduce significativamente la frequenza degli attacchi in questo secondo gruppo di pazienti

Technology Assessment (TA)

Il NICE ha prodotto un TA relativo all'uso della tossina botulinica di tipo A nella profilassi della cefalea in pazienti adulti con emicrania cronica.⁹

La tossina viene raccomandata come opzione da utilizzare nei pazienti con emicrania cronica (definita come la presenza di almeno 15 giorni al mese di cefalea di cui almeno 8 di emicrania) che non hanno risposto ad almeno 3 farmaci per la profilassi e che sono stati gestiti in modo appropriato rispetto ad un precedente uso eccessivo di farmaci.

Tale raccomandazione tiene conto delle seguenti considerazioni:

- anche se negli studi clinici la tossina botulinica A ha dimostrato benefici statisticamente significativi rispetto al placebo su diversi esiti, le differenze in termini assoluti sono state piccole;
- l'effetto placebo è risultato ampio in entrambi gli studi registrativi e per tutti gli esiti valutati

Il TA del NICE inoltre afferma che il trattamento dovrebbe essere interrotto:

- in caso di risposta inadeguata (definita come una riduzione inferiore al 30% del numero di

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

giorni di cefalea/mese dopo 2 cicli di iniezioni
corrispondenti al 6° mese di trattamento)

per 3 mesi consecutivi di osservazione, di meno
di 15 giorni di cefalea/mese)

oppure

- In caso di conversione dell'emicrania cronica ad emicrania episodica (definita come la presenza ,

CONCLUSIONI

Sollievo sintomatico in pazienti adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica e che hanno mostrato una risposta insufficiente o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania

L'efficacia della tossina botulinica tipo A 900 kDa (Onabotulinumtoxin A) nella profilassi delle crisi in pazienti con emicrania cronica è stata studiata vs placebo nei due RCT registrativi (PREEMPT 1 e PREEMPT2). Gli studi prevedevano una fase randomizzata di 24 settimane seguita da una fase in aperto di ulteriori 32 settimane.

Nella fase randomizzata la tossina botulinica A è risultata più efficace del placebo nel ridurre il numero di episodi di cefalea rispetto al baseline (esito primario dello studio PREEMPT 1 e secondario nel PREEMPT 2) soltanto nel 2° studio, anche se la differenza tra trattamento e controllo è risultata piccola (-5,3 episodi con la tossina vs -4,6 con placebo). Per quanto riguarda il numero di giorni di cefalea (esito primario dello studio PREEMPT 2 e valutato tra gli esiti secondari dello studio PREEMPT 1), la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa in entrambi gli studi: la riduzione è stata di 7,8 giorni con la tossina vs 6,4 con placebo in PREEMPT 1 e di 9 vs 6,7 giorni rispettivamente, in PREEMPT 2. Al termine della fase in aperto i confronti rispetto al placebo mostrano un sostanziale mantenimento dell'effetto. In entrambi gli studi e per tutti gli esiti valutati l'effetto placebo è risultato rilevante. Non esistono studi di confronto numericamente adeguati con i regimi di profilassi farmacologica raccomandati dalle linee guida.

La CRF, ritiene che:

- il trattamento debba essere riservato ai pazienti adulti (≥ 18 aa.) che presentano entrambe le condizioni di seguito elencate:
 - § diagnosi di emicrania cronica (definita come cefalea con frequenza $\bullet 15$ gg/mese di cui almeno 8 gg. di emicrania, per almeno 3 mesi) valutata dopo un trattamento di "disassuefazione" rispetto ad un precedente uso eccessivo di farmaci sintomatici e che in ciascuno dei 3 mesi di valutazione siano presenti almeno 4 distinti episodi di cefalea ognuno della durata di almeno 4 ore;
 - § assunzione senza successo di almeno 3 diverse classi di farmaci per la profilassi (in monoterapia e in associazione in dosi adeguate per almeno 4 mesi ciascuna) fra quelle raccomandate dalle LG internazionali sul trattamento dell'emicrania (beta bloccanti, antidepressivi tricyclici, antiepilettici, calcio antagonisti, antiistaminici sia assunti singolarmente che in associazione).
- dopo aver eseguito 2 trattamenti con la tossina e prima di decidere se eseguire il terzo debba essere valutata la risposta clinica nel modo seguente:
 - § se il numero di giorni di cefalea NON si è ridotto di almeno il 30% rispetto ai giorni di cefalea prima di iniziare il trattamento con la tossina botulinica, NON SI ESEGUE NESSUN ULTERIORE TRATTAMENTO;
 - § se l'emicrania è divenuta episodica (meno di 15 gg di cefalea /mese per almeno 3 mesi) NON SI ESEGUE NESSUN ULTERIORE TRATTAMENTO;
 - § se il numero di giorni di cefalea si è ridotto di più del 30% rispetto ai giorni di cefalea prima di iniziare il trattamento con la tossina botulinica, si prosegue con una nuova somministrazione fino a quando l'emicrania da cronica si trasforma in episodica;
 - § il numero massimo di trattamenti consentiti per ogni ciclo è di 6.

Un nuovo ciclo di trattamento con la tossina botulinica sarà possibile per i pazienti che hanno risposto al trattamento qualora si ripresenti la cefalea con le caratteristiche di emicrania cronica.

Considerata la complessità della patologia e in accordo con i contenuti del "Documento di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata al paziente con cefalea "percorso cefalea" di indirizzo per l'organizzazione dell'assistenza integrata al paziente con cefalea "percorso cefalea" della Regione Emilia-Romagna, la CRF affida la prescrizione della tossina botulinica A nella profilassi dell'emicrania cronica, tramite specifica scheda (Doc. PTR n. 188) e la somministrazione del farmaco ai Centri di III° livello (Centri cefalea).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

BIBLIOGRAFIA

1. Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebocontrolled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793–803.
2. Diener HC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804–14.
3. Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache* 2011; 51:1358-73.
4. Jackson JL et al. Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults. A Meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.
5. Evers S et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 968–81.
6. Linee Guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC), 2011.
7. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. National Clinical Guideline Centre. September 2012.
8. Cefalea nell'adulto. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. AGENAS. Settembre 2011.
9. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. NICE technology appraisal guidance 260. Giugno 2012

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 1. Caratteristiche generali delle specialità a base di tossina botulinica OnabotulinumtoxinA

	BOTOX®
Via di somm.	im
Classe ATC	M03AX01
Principio attivo	Tossina botulinica A complessata P.M. 900 kDa Negli USA : OnabotulinumtoxinA
Procedura AIC	Mutuo riconoscimento
Proteine/fiala	5 ng
Rapporto di conversione del dosaggio*	1 : 1 (Botox : Xeomin)
Confezioni disponibili in commercio	polvere per soluz. iniett. im 100 U Allergan (complesso) - 1 flac.no 100 Unità
Erogabilità	H OSP - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile.
Eccipienti	Albumina umana e sodio cloruro
Conservazione	Frigorifero (2° - 8°C) o congelatore (< - 5°C). Periodo di validità: 3 anni.

*utilizzato negli RCT che hanno confrontato le specialità

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabella 2. Posologia di impiego riportate in scheda tecnica

Specialità	Botox® - 1 fl 100 U
Sollievo sintomatico in pz adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata •15 gg. / mese di cui almeno 8 gg. con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insuff. o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania	Dose: 155 - 195 U con iniezioni suddivise tra 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo (vedi figura 1). Nel caso di sede o sedi dolorose predominanti, è possibile somministrare ulteriori iniezioni su uno o entrambi i lati in massimo 3 gruppi muscolari specifici (occipitale, temporale e trapezio), fino alla dose max per muscolo. Intervallo tra le sedute: 12 sett. Via di somm.: i.m. Ago: 30 G/ 0,5 inch (12,7 mm). È possibile che sia necessario utilizzare un ago da 1 inch nella regione cervicale per pazienti che presentano muscoli cervicali estremamente spessi.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Allegato 1. Evidenze disponibili per le nuove indicazioni oggetto della presente valutazione

Tossina botulinica A: evidenze disponibili per l'indicazione nella emicrania cronica

Nome	Tossina botulinica di Clostridium botulinum di tipo A (Onabotulinumtoxin A) BOTOX®
Documenti registrati	UKPAR
Pubmed*	2 RCT (registrativi) + 2 pooled analysis
Cochrane Library*	---
Linee Guida	LG EFNS (aggiornamento marzo 2009); LG SISC 2011; LG AGENAS (aggiornamento settembre 2011); LG NCGC n. 150 (aggiornamento settembre 2012);
Technology Assessment	TA NICE n. 260 (aggiornamento giugno 2012)

*keywords utilizzate per la ricerca in PubMed: Botulinum toxin a AND migraine Limiti: randomized controlled trial, abstract available, humans

keywords utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: botulinum toxin a migraine

NB: sono stati riportati solo i risultati pertinenti alla valutazione oggetto del presente documento

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tabelle delle evidenze – emicrania cronica

Onabotulinumtoxin A - Principali studi per l'indicazione: Sollievo sintomatico in pz adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata •15 gg. / mese di cui almeno 8 gg. con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insuff. o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania

	PREEMPT 1 Arruolati pz con emicrania cronica (cefalea di durata •15 gg/mese di cui almeno 8 con emicrania) n=679	PREEMPT 2 Arruolati pz con emicrania cronica (cefalea di durata •15 gg/mese di cui almeno 8 con emicrania) n=705
P	Età media: 41,6 aa. 87% F; 2/3 hanno già usato almeno un altro farmaco. per la profilassi N. gg. cefalea al baseline (medio): 20 N. gg. emicr. al baseline (medio): 19 N. episodi cefalea al baseline (medio): 13 Punteggio medio HIT-6: 65,6 94,6% dei pz ha un HIT-6 • 60	Età media: 41 aa. 85% F; 65% ha già usato almeno 1 altro farmaco per la profilassi N. gg. cefalea al baseline (medio): 19,8 (18 gg. di cefalea moderata/grave) N. gg. emicr. al baseline (medio): 19 N. episodi cefalea al baseline (medio): 12,4 Punteggio medio HIT-6: 65,3 91,7% dei pz ha un HIT-6 • 60
I	Onabotulinumtoxin A 155-195 U (n= 341) 2 somm. a distanza di 12 sett.	Onabotulinumtoxin A 155-195 U (n= 347) 2 somm. a distanza di 12 sett.
C	Placebo (n=338) 2 somm. a distanza di 12 sett.	Placebo (n=358) 2 somm. a distanza di 12 sett.
O	1rio: variaz. media della frequenza degli episodi di cefalea negli ultimi 28 gg. di trattamento in cieco 2ri: N. giorni di cefalea; N. giorni di emicrania; N. episodi di emicrania; ricorso ai farmaci per il trattamento acuto della cefalea	1rio: N. giorni di cefalea** 2ri principali: N. giorni di emicrania; n. gg cefalea moderata/grave; numero cumulativo di ore di cefalea in un mese; % di pz con score HIT-6 • 60; frequenza episodi di cefalea
T	Pre-trattamento: 4 sett. Trattamento: 24 sett. Estensione in aperto*: 32 sett.	Pre-trattamento: 4 sett. Trattamento: 24 sett. Estensione in aperto*: 32 sett.

*I pz inizialmente trattati con placebo (696 pz) vengono trattati con 3 dosi del trattamento attivo

**dopo emendamento del protocollo dello studio: inizialmente coincideva con quello di PREEMPT 1

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati emicrania cronica – efficacia a 24 settimane

	PREEMPT 1		PREEMPT 2		Pooled analysis a 24 sett.	
	Onabotulinumtoxin A	Placebo	Onabotulinumtoxin A	Placebo	Onabotulinumtoxin A	Placebo
Δ episodi di cefalea negli ultimi 28 gg. di tratt.*	-5,2	-5,3	-5,3	-4,6	-5,2	-4,9
	+0,1 [-1,12 a +0,39] s		-0,7 [-1,65 a -0,33]		-0,3 [-1,17 a -0,17]	
Δ N. giorni di cefalea**	-7,8	-6,4	-9,0	-6,7	-8,4	-6,6
	-1,4 [da -2,40 a -0,40]		-2,3 [-3,25 a -1,31]		-1,8 [-2,52 a -1,13]	
Δ N. giorni di emicrania	-7,6	-6,1	-8,7	-6,3	-8,2	-6,2
	-1,5 [da -2,60 a -0,59]		-2,4 [-3,31 a -1,36]		-2,0 [-2,67 a -1,27]	
Δ N. episodi di emicrania	-4,8	-4,9	---	---	-4,9	-4,5
	+0,1 [-1,21 a +0,26]		---		-0,4 [-1,20 a -0,23]	
Δ ricorso ai farmaci per il tratt. acuto della cefalea (gg.)	-10,3	-10,4	-9,9	-8,4	-10,1	-9,4
	+0,1 [-2,99 a +2,99]		-1,5 [-3,77 a +0,49]		-0,7 [-2,68 a +0,69]	
Δ n. gg cefalea moderata/grave°	-7,2	-5,8%	-8,3	-5,8	-7,7	-5,8
	-1,4 [-2,41 a -0,46]		-2,5 [-3,37 a -1,48]		-1,9 [-2,62 a -1,26]	
Δ numero cumulativo di ore di cefalea°	-106,7	-70,4	-132,4	-90,0	-119,7	-80,5
	-36,3 [-51,6 a -10,94]		-42,4 [-58,23 a -21,05]		-39,2 [-48,40 a -21,04]	
Δ Punteggio HIT-6	-4,7	-2,4	-4,9	-2,4	-4,8	-2,4
	-2,3 [-3,25 a -1,31]		-2,5 [-3,54 a -1,55]		-2,4 [-3,11 a -1,72]	
% pz con score HIT-6 • 60	68,9%	79,9%	66,3%	76,5%	67,6%	78,2%
	-11% [-17,5 a -4,5]		-10,2% [-16,9 a -3,6]		-10,6% [-15,2% a -5,9%]	

*esito 1° in PREEMPT 1, 2° in PREEMPT 2

i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]

**esito 2° in PREEMPT 1, 1° in PREEMPT 2

RA = rischio assoluto

s superiorità non raggiunta

°analisi post hoc

In **rosso** sono riportati i risultati statisticamente significativi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati emicrania cronica – efficacia a 56 settimane

	Pooled analysis a 56 sett. di PREEMPT 1 e PREEMPT 2	
	Onabotulinumtoxin A / Onabotulinumtoxin A n=607	Placebo / Onabotulinumtoxin A n=629
Δ episodi di cefalea vs baseline*	-7,4	-7,5
	+0,1 NS	
Δ N. giorni di cefalea**	-11,7	-10,8
	-0,9 [-1,53 a -0,14]	
Δ N. giorni di emicrania	-11,2	-10,3
	-0,9 [-1,52 a -0,14]	
N. episodi di emicrania	-6,8	-7,0
	+0,2 NS	
ricorso ai farmaci per il tratt. acuto della cefalea (gg.)	-15,4	-15,7
	+0,3 NS	
n. gg cefalea moderata/grave°	-10,7	-9,9
	-0,8 [-1,41 a -0,09]	
Δ numero cumulativo di ore di cefalea°	-169,1	-145,7
	-23,4 [-29,15 a -2,78]	
Δ Punteggio HIT-6	-7,7	-7,0
	-0,6 NS	
% pz con score HIT-6 • 60	50,6%	51,9%
	-1,3% NS	

*esito 1° in PREEMPT 1, 2° in PREEMPT 2

**esito 2° in PREEMPT 1, 1° in PREEMPT 2

i risultati sono espressi come Δ RA [IC 95%]

RA = rischio assoluto

NS=non statisticamente significativo

In **rosso** sono riportati i risultati statisticamente significativi

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Risultati emicrania cronica – sicurezza

	Pooled analysis a 24 sett. n=1.379		Pooled analysis a 56 sett. n=1.205
	Onabotulinumtoxin A	Placebo	Onabotulinumtoxin A
Eventi avversi (EA) correlati al tratt.	29,4%	12,7%	20,3%
EA gravi correlati al tratt.	4,8%	2,3%	0,1%
Interruzioni per EA	3,8%	1,2%	2,6%
Dolore al collo	6,7%	2,2%	4,6%
Debolezza muscolare	5,5%	0,3%	3,9%
Ptosi palpebrale	3,3%	0,3%	2,5%
Rigidezza muscolare	2,3%	0,7%	1,7%
Cefalea	2,9%	1,6%	1,4%

Non è riportata alcuna valutazione statistica dei dati

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Revisioni sistematiche che hanno valutato la tossina botulinica di tipo A nella emicrania

Jackson JL et al. JAMA 2012 – Descrizione revisione	
P	27 RCT vs placebo (5 RCT nell'emicrania cronica; 1.544 pz): + 4 RCT vs trattamento attivo [amitriptilina (emicrania cronica), topiramato (emicrania cronica), prednisone o valproato (forme miste di emicrania)] Criteri di inclusione RCT: studi che hanno valutato l'efficacia della tox botulinica A (usata da sola o in associazione ad altri farmaci per la profilassi/analgesici) nel ridurre frequenza o gravità della cefalea, durati almeno 4 sett. Criteri di esclusione: studi che hanno valutato pz con cefalea associata ad altre patologie
I	Tox botulinica A
C	Placebo / altro trattamento attivo
O	Primario: numero di cefalee / mese

Studi nell'emicrania cronica inclusi nella revisione sistematica di Jackson JL et al. (2012)

Source	Setting	Botulinum Toxin A Maximum Dose, U	Comparison	Duration, d	Sample Size	Dropouts, No. (%)	Outcomes, Mean (SD) ^b	
							Botulinum Toxin A	Placebo
Chronic Migraine (≥15 Headaches per mo)								
Aurora et al, ¹¹ 2010	56 North American study centers	195	Placebo	168	341 Botulinum 338 Placebo	88 (13) [45 botulinum, 43 placebo]	7.1 (13.8)	8.1 (13.7)
PREEMPT 1								
Cady et al, ⁵⁷ 2011	3 North American centers	300	Topiramate (200 mg)	84	29 Botulinum 30 Topiramate	15 (25) [8 botulinum, 7 topiramate]	13.8 (5.5)	12.4 (8.2)
Diener et al, ¹² 2010	50 North American and 16 European study centers	195	Placebo	168	347 Botulinum 358 Placebo	60 (9) [36 botulinum, 24 placebo]	11.2 (7.0)	13.4 (7.0)
PREEMPT 2								
Freitag et al, ³⁶ 2008	US headache center	100	Placebo	112	30 Botulinum 30 Placebo	2 (10) [botulinum] 3 (13) [placebo]	10.1 (4.5)	15.4 (5.4)
Magalhaes et al, ⁵⁵ 2010	Brazilian craniofacial pain clinic	250	Amitriptyline (50 mg)	90	35 Botulinum 37 Amitriptyline	NA	11.8 (7.6)	9.7 (6.8)
Sandrini et al, ⁴⁶ 2011	Italian headache centers	100	Placebo	84	33 Botulinum 35 Placebo	6 Botulinum 6 Placebo	12.0 (9.0)	15.9 (9.5)
Vo et al, ⁵⁴ 2007	US neurology clinic	205	Placebo	90	15 Botulinum 17 Placebo	11 (35)	20.7 (5.7)	20.9 (8.4)

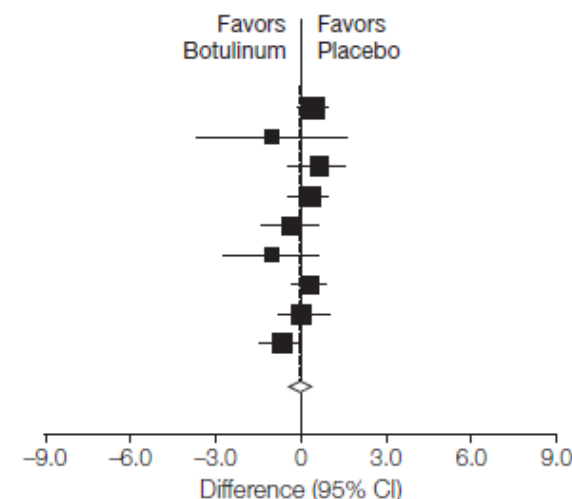
Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Revisione sistematica di Jackson JL et al. (2012) – Risultati: variazione del numero di episodi di cefalea mensili

Emicrania acuta (indicazione NON registrata)

	Sample Size, No.		No. of Headaches per mo, Mean (SD)		Difference (95% CI)
	Botulinum Toxin A	Placebo	Botulinum Toxin A	Placebo	
Episodic migraine					
Aurora et al, ³¹ 2007	187	182	2.87 (2.84)	2.42 (2.28)	0.45 (–0.07 to 0.98)
Cady and Schreiber, ³² 2008	36	18	7.43 (4.71)	8.40 (4.72)	–0.97 (–3.64 to 1.70)
Chankrachang et al, ³³ 2011	86	41	3.20 (2.81)	2.62 (2.62)	0.59 (–0.41 to 1.58)
Elkind et al, ³⁴ 2006	206	50	3.95 (2.46)	3.69 (2.17)	0.26 (–0.43 to 0.95)
Evers et al, ³⁵ 2004	40	20	2.85 (1.90)	3.20 (1.80)	–0.35 (–1.33 to 0.63)
Petri et al, ⁴² 2009	60	62	3.00 (4.60)	4.00 (4.60)	–1.00 (–2.63 to 0.63)
Relja et al, ⁴³ 2007	377	118	2.03 (1.92)	1.86 (1.68)	0.17 (0.22 to 0.56)
Saper et al, ⁴⁷ 2007	187	45	4.20 (2.19)	4.07 (2.81)	0.13 (–0.75 to 1.01)
Silberstein et al, ⁵⁰ 2000	82	41	2.68 (1.90)	3.42 (1.90)	–0.74 (–1.45 to –0.03)
Subtotal	1261	577			0.05 (–0.26 to 0.36)

Test for heterogeneity: $Q = 11.43$, $df = 8$, $I^2 = 30.0\%$; $P = .18$



Emicrania cronica

Chronic migraine					
Aurora et al, ¹¹ 2010	341	338	7.10 (13.80)	8.10 (13.70)	–1.00 (–3.07 to 1.07)
Diener et al, ¹² 2010	347	358	11.20 (7.00)	13.40 (7.00)	–2.20 (–3.23 to –1.17)
Freitag et al, ³⁶ 2008	18	18	10.10 (4.50)	15.40 (5.40)	–5.30 (–8.55 to –2.05)
Sandrini et al, ⁴⁶ 2011	27	29	12.00 (9.00)	15.90 (9.50)	–3.90 (–8.75 to 0.95)
Vo et al, ⁵⁴ 2007	15	17	20.70 (5.70)	20.90 (8.40)	–0.20 (–5.13 to 4.73)
Subtotal	748	760			–2.30 (–3.66 to –0.94)

Test for heterogeneity: $Q = 5.9$, $df = 4$, $I^2 = 32.2\%$; $P = .21$

