



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 17 NOVEMBRE 2021

#### *Toxine botulinique de type A*

**BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable**  
**BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable**  
**BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire la fréquence des crises.

Les molécules utilisées dans le traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise. Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées précisent la stratégie thérapeutique préférentielle selon le caractère épisodique ou chronique de la migraine et positionnent le topiramate comme traitement de première intention dans la migraine chronique, celui-ci disposant de données d'efficacité dans des études spécifiques dans cette forme clinique.

Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment. D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C, à l'exception du valproate et divalproate de sodium ayant un grade A) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

Les anticorps anti-CGRP (erenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [AJOVY] évalués récemment par la Commission constituent des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire

Des thérapies alternatives telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients.

### **Place du médicament**

BOTOX (toxine botulinique A) constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine, conformément aux caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

En l'absence de donnée comparative par rapport aux antiCGRP, le choix du traitement devra se faire selon les caractéristiques des patients, l'efficacité des molécules et leur profil de tolérance associé à différentes contre-indications.

## ► Recommandations particulières

La Commission rappelle, compte-tenu des spécificités de la procédure d'injection et conformément au RCP, la nécessité d'administration de BOTOX (toxine botulinique A) dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine. »
SMR	<b>MODÉRÉ</b>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de la toxine botulinique A, seulement à court terme, par rapport au placebo au cours d'une seule étude sur deux, randomisées en double-aveugle dans la migraine chronique sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>o la réduction du nombre de jours avec céphalées par mois à 24 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modérée (différence de -2,3 jours par rapport au placebo chez des patients présentant en moyenne 20 jours de céphalées par mois à l'inclusion)</li> <li>o les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés suivants évalués à 24 semaines avec une quantité d'effet modérée : variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois, variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois, variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois et variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois</li> </ul> </li> <li>- de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo au cours de cette même étude sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de qualité de vie de pourcentage de patients ayant obtenu un score d'impact des céphalées HIT-6 sévère (<i>i.e.</i>, <math>\geq 60</math>),</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de comparaison par rapport aux traitements de recours dont les anticorps anti-CGRP,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>BOTOX (toxine botulinique A) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.</b></p>
ISP	BOTOX (toxine botulinique A) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des données d'efficacité ayant démontré la supériorité de la toxine botulinique A par rapport au placebo au cours d'une seule étude sur deux randomisée en double-aveugle dans la migraine chronique, et avec une quantité d'effet modérée et à court terme ;</li> <li>- des données disponibles uniquement après traitements prophylactiques oraux (deux-tiers des patients inclus dans les études), les anti-CGRP n'étant pas autorisés lors de la réalisation de l'étude,</li> <li>- de l'absence de comparaison par rapport aux traitements de recours, dont les anticorps anti-CGRP,</li> </ul> <p>la Commission considère que BOTOX (toxine botulinique A) constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.</p> <p>En l'absence de donnée comparative par rapport aux anti-CGRP, le choix du traitement devra se faire selon les caractéristiques des patients, l'efficacité des molécules et leur profil de tolérance associé à différentes contre-indications.</p>
Population cible	Au maximum de l'ordre de 17 000 patients.
Recommandations	La Commission rappelle, compte-tenu des spécificités de la procédure d'injection et conformément au RCP, la nécessité d'administration de BOTOX (toxine botulinique A) dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par

des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande extension d'indication des spécialités BOTOX 50, 100 et 200 UI ALLERGAN, poudre pour solution injectable (toxine botulinique A) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

Les spécialités BOTOX sont actuellement agréées aux Collectivités dans l'ensemble de leurs indications (cf. rubrique « 02. Indications » de cet avis). Elles ont obtenu l'AMM dans l'extension d'indication de prophylaxie de la migraine chronique (faisant l'objet du présent avis) le 11 mai 2021.

Concernant l'indication spécifique de prophylaxie de la migraine faisant l'objet de cet avis, il est à noter que l'ANSM avait refusé l'octroi d'une première demande d'AMM dans cette indication en 2010 ainsi qu'une demande de recommandation temporaire d'utilisation (RTU) émise par la Société Française d'étude des migraines et céphalées (SFEMC) en 2013<sup>1</sup>.

## 02 INDICATIONS

---

### « Adultes

#### Dysfonctions vésicales

Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :

- 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours,
- et
- fréquence urinaire définie par un nombre de mictions  $\geq 8$  par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.

Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :

- les patients blessés médullaires,
- les patients atteints de sclérose en plaques.

#### Troubles neurologiques

**Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.**

#### Adultes et enfants de plus de 12 ans

- Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.
- Blépharospasme.
- Spasme hémifacial.
- Torticolis spasmodique.
- Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînant un retentissement psychologique et social important.

#### Adultes et enfants de 2 ans et plus

- Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.

---

<sup>1</sup> Lantéri-Minet M., Demarquay G., Alchaar H et al. [Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society)]. Rev Neurol (Paris). 2014 ; 170 : 162-76

## 03 POSOLOGIE

---

### « Recommandations générales

BOTOX doit être administré dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

Les doses recommandées de BOTOX ne sont pas interchangeables avec les autres préparations de toxines botuliniques. Elles sont exprimées en UNITÉS ALLERGAN (voir rubrique 4.4 du RCP) et sont différentes des autres préparations de toxine botulinique.

Si différentes présentations de BOTOX sont utilisées dans le cadre d'une procédure d'injection, une attention doit être apportée à l'utilisation de la bonne quantité de solvant en reconstituant le nombre d'unités par 0,1 ml déterminé. La quantité de solvant varie entre BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN et BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN. Chaque seringue sera étiquetée en conséquence.

En cas d'antécédents d'atteinte neurogène de la face, il est recommandé de réduire la posologie lors de la première séance d'injections (voir rubrique 4.4).

[...]

### Intervalle minimum entre 2 séances d'injection

La présence d'anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l'efficacité du traitement par BOTOX. En conséquence, par mesure de prudence, un intervalle minimum entre 2 séances d'injection doit être respecté : [...]

**- Pour l'indication dans la migraine chronique chez l'adulte : 3 mois.**

[...]

### ADULTES : MIGRAINE CHRONIQUE

#### 1) Préparation du produit

Préparer une solution dont la dilution est adaptée à la posologie.

#### 2) Posologie et mode d'administration

Utiliser une aiguille de 30 gauges longue de 13 mm.

Les injections doivent être réparties sur 7 zones musculaires spécifiques de la tête / du cou, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Une aiguille de 25 mm peut être nécessaire dans la région du cou pour les patients dont les muscles du cou sont extrêmement épais.

À l'exception du muscle procerus, qui doit être injecté en 1 site (ligne médiane), tous les muscles doivent être injectés bilatéralement avec la moitié des sites d'injection administrés du côté gauche et l'autre moitié du côté droit de la tête et du cou. Si une ou plusieurs localisations sont plus douloureuses, des injections supplémentaires peuvent être administrées unilatéralement ou bilatéralement dans un maximum de 3 groupes musculaires spécifiques (occipitalis, temporalis et trapezius), sans toutefois dépasser la dose maximale par muscle indiquée dans le tableau ci-dessous.

**L'intervalle recommandé entre les traitements est de 12 semaines.**

[...]

La dose recommandée est comprise entre 155 unités et 195 unités administrées par voie intramusculaire sous forme d'injections de 0,1 ml (5 unités) pratiquées dans 31 à 39 sites d'injection (cf. RCP pour les posologies par muscle injecté). »

## 04 BESOIN MEDICAL

La prévalence de la migraine est estimée à environ 12 % des adultes de la population française<sup>2</sup> avec une prédominance féminine de trois femmes pour un homme (entre 15 et 18 % des femmes affectées contre seulement 6 % d'hommes)<sup>2,3</sup>. Elle débute avant l'âge de 40 ans dans 90% des cas et est le plus fréquemment observée chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans<sup>2</sup>.

Le diagnostic de la migraine est établi selon la classification de l'International Headache Society (IHS)<sup>4</sup> actualisée en 2018 permettant de distinguer les sous-types de migraine suivants : migraine sans aura (environ 80 % des crises<sup>5</sup>) et migraine avec aura (20 % des crises<sup>5</sup>), correspondant aux deux principaux sous-types existants et les autres sous-types plus rares.

Le diagnostic de migraine repose sur la triade symptomatique suivante<sup>3</sup> :

- une évolution par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur ;
- des caractéristiques sémiologiques propres ;
- un examen clinique normal

La migraine sans aura est caractérisée par au moins 5 crises de céphalées durant entre 4 et 72 heures et avec au moins deux des caractéristiques suivantes<sup>4</sup> :

- unilatérales
  - pulsatiles
  - modérées ou sévères
  - aggravées par des activités physiques de routine
- et associées à au moins une des manifestations cliniques suivantes :
- nausées et/ou vomissement
  - photophobie et phonophobie.

La migraine avec aura est caractérisée par des symptômes visuels, sensitifs et/ou des troubles de l'élocution et du langage apparaissant progressivement sur plusieurs minutes et durant chacun moins d'une heure<sup>4</sup>.

La **forme chronique de la migraine** a été individualisée dans la deuxième édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-2) publiée en 2004<sup>6</sup>. Cette première version définissait la migraine chronique par la survenue d'une céphalée durant au moins 15 jours par mois depuis plus de 3 mois en l'absence d'abus médicamenteux de crise<sup>6</sup>. L'abus médicamenteux est défini par le nombre de jours avec consommation d'un traitement de crise évalué sur trois mois consécutifs avec des seuils définis selon les différentes classes médicamenteuses<sup>7</sup>.

Depuis, les critères diagnostiques ont été plusieurs fois révisés, aboutissant aux critères de référence de la version bêta de la troisième édition de la classification internationale des céphalées (ICHD-3)<sup>4</sup> publiée en 2018. La migraine chronique a ainsi été redéfinie par la survenue d'une

<sup>2</sup> <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/migraine> [consulté le 12/10/2021]

<sup>3</sup> Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Headache Pain*. 2014 ; 15:2. doi: 10.1186/1129-2377-15-2.

<sup>4</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition Cephalgia 2018 38 : 1–211

<sup>5</sup> Société Française d'Etudes des migraines et céphalées (SFEMC) : <https://www.sfemc.fr/maux-de-tete/la-migraine/4-c-est-quoi-la-migraine.html> [consulté le 16/07/2020]

<sup>6</sup> Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition. [https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477\\_ichd-iir1final-1.pdf](https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477_ichd-iir1final-1.pdf) [consulté le 12/10/2021].

<sup>7</sup> Les seuils considérés d'abus médicamenteux sont selon la classe :

- l'utilisation de triptans, de dérivés d'ergot de seigle, d'opioïdes ou de spécialités antalgiques associant plusieurs principes actifs plus de 10 jours par mois
- l'utilisation d'antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens - AINS) plus de 15 jours par mois

céphalée durant plus de 15 jours par mois depuis plus de 3 mois avec au moins 8 jours de migraines<sup>4,8</sup>. La notion d'absence d'abus médicamenteux a ainsi été supprimée de la définition.

En France, une étude en population générale adulte a estimé la prévalence de la migraine chronique à 1,7%<sup>8</sup>. Il est à noter que la migraine est une maladie sous-diagnostiquée avec 30 à 45 % des patients n'ayant jamais consulté pour leurs migraines et ayant recours à l'automédication<sup>9,10</sup>.

De par sa symptomatologie clinique, la migraine est une maladie douloureuse et invalidante qui peut se traduire par un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie notamment pour les patients souffrant de migraine sévère. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe par ailleurs la migraine au 6<sup>ème</sup> rang mondial des causes d'années de vie perdues pour incapacité (YLD - years lost due to disability)<sup>11</sup> en 2016.

La migraine chronique est en particulier associée à une incapacité plus sévère et à des comorbidités plus nombreuses (anxiété, dépression, douleur chronique) que dans la forme épisodique<sup>12,13</sup>.

La prise en charge de la migraine repose sur le traitement des crises par des molécules non spécifiques (antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou spécifiques de la migraine (triptans principalement). Selon la symptomatologie des crises (fréquence et sévérité) et leur impact sur la vie quotidienne, un traitement de fond peut être instauré. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate<sup>10</sup>. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées<sup>14</sup> précisent la stratégie thérapeutique préférentielle selon le caractère épisodique ou chronique de la migraine et positionnent le topiramate comme traitement de première intention de la migraine chronique, celui-ci disposant de données d'efficacité dans des études spécifiques dans cette forme clinique.

D'autres traitements disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment<sup>10</sup>.

Les anticorps anti-CGRP (érenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [AJOVY] évalués récemment par la Commission constituent des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire<sup>15, 16, 17</sup>. Il est à noter qu'à ce jour, ces trois spécialités sont uniquement inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVIG (érenumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanézumab). Aucune spécialité n'est en revanche inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

---

<sup>8</sup> Lanteri-Minet M, Demarquay G, Alchaar H. et al. Management of chronic daily headache in migraine patients: medication overuse headache and chronic migraine. French guidelines (French Headache Society, French Private Neurologists Association, French Pain Society). Rev Neurol. 2014 ; 170 : 162-76

<sup>9</sup> <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/migraine/symptomes-facteurs-declenchants-evolution> [consulté le 16/11/2018]

<sup>10</sup> ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant : aspects cliniques et économiques – Recommandations. Octobre 2002

<sup>11</sup> Organisation mondiale de la santé (OMS) - <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders> [consulté le 19/11/2018]

<sup>12</sup> Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. Pain. 2003 ; 102 : 143-9.

<sup>13</sup> Lipton RB, Manack Adams A, Buse DC et al. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. Headache. 2016;56 : 1280-9.

<sup>14</sup> Ducros A, de Gaalon S, Roos C et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. Rev Neurol (Paris). 2021 ; 177 : 734-52.

<sup>15</sup> Avis de la Commission du 27 février 2019. AIMOVIG. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2908652/fr/aimovig-erenumab](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908652/fr/aimovig-erenumab) [accédé le 12/10/2021]

<sup>16</sup> Avis de la Commission du 24 juin 2020. EMGALITY. Site HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3191463/fr/emgality-galcanezumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality-galcanezumab) [accédé le 12/10/2021]

<sup>17</sup> Avis de la Commission du 16 septembre 2020. AJOVY Site HAS [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3202357/fr/ajovy](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3202357/fr/ajovy) [accédé le 12/10/2021]

Une méta-analyse récente (Jackson et al. 2015)<sup>18</sup> a suggéré l'efficacité des traitements de fond de la migraine par rapport au placebo sans toutefois établir de différence entre ces traitements. Les conclusions suggèrent une adaptation du traitement selon les caractéristiques du patient et les effets indésirables attendus.

**Compte tenu du caractère invalidant de la migraine chronique avec un impact sévère sur la qualité de vie et des molécules disponibles limitées, il persiste un besoin de disposer d'alternatives en traitement de fond de la migraine chronique ayant une meilleure efficacité et dont les effets indésirables sont moindres. Le besoin médical actuel est donc considéré comme partiellement couvert.**

---

<sup>18</sup> Jackson J.L., Cogbill E., Santana-Davila R. et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. 2015; 10 (7): e0130733

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. L'AMM de BOTOX (toxine botulinique A) ayant été restreinte aux situations d'échec ou d'intolérance aux autres traitements prophylactiques de la migraine, BOTOX (toxine botulinique A) est ainsi considéré comme un traitement de recours. Par ailleurs, les études pivot de BOTOX (toxine botulinique A) ayant inclus une majorité de patients (65 %) ayant reçu des traitements prophylactiques antérieurs oraux, dans un contexte où les antiCGRP n'étaient encore pas autorisés à la date de réalisation des études, BOTOX (toxine botulinique) constitue ainsi une option médicamenteuse chez les patients en échec ou intolérants aux autres traitement prophylactique oraux de la migraine.

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de BOTOX (toxine botulinique A) sont les traitements prophylactique indiqués chez les patients en échec ou intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine et sont par conséquent les traitements de recours injectables de la classe des antiCGRP réservés spécifiquement à des populations restreintes (i.e. patients atteints de migraine avec au moins 8 jours de migraine par mois, **en échec à au moins deux traitements prophylactiques** et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien) ; il est à noter qu'à ce jour, ces trois spécialités sont uniquement inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Journal Officiel du 2 octobre 2019 pour AIMOVI (érénumab), du 20 janvier 2021 pour EMGALITY (galcanézumab) et du 7 avril 2021 pour AJOVY (frémanézumab). Aucune spécialité n'est en revanche inscrite sur les listes sécurité sociale limitant leur disponibilité.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
AIMOVIG (érénumab) Novartis Pharma	Non	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	27/02/2019 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Modéré</b> uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, <b>en échec à au moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).</li> <li>- <b>Insuffisant</b> pour une prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'indication de l'AMM.</li> </ul>	<b>ASMR V</b> chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, <b>en échec à au moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, AVC, AIT, angor instable ou pontage coronarien).	Oui (Collectivités uniquement)
EMGALITY (galcanézumab) Lilly	Non	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au	24/06/2020 (Inscription)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Important</b> uniquement chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, <b>en échec à au</b></li> </ul>	<b>ASMR V</b> chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de	Oui (Collectivités uniquement)

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
		moins 4 jours de migraine par mois.		<b>moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave). - <b>Insuffisant</b> pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.	migraine par mois, <b>en échec à au moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor instable, pontage coronarien, intervention coronarienne percutanée, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde ou à autre risque cardiovasculaire grave).	
AJOVY (Frémanezumab) Teva	Non	Prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.	16/09/2020 (Inscription)	- <b>Modéré</b> uniquement chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, <b>en échec à au moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique). - <b>Insuffisant</b> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.	<b>ASMR V</b> chez les patients adultes atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, <b>en échec à au moins deux traitements prophylactiques</b> et sans atteinte cardiovasculaire (maladie cardiovasculaire ou ischémie vasculaire cliniquement significatives, ou événement thromboembolique).	Oui (Collectivités uniquement)

\*classe pharmaco-thérapeutique, Rééval. : réévaluation, RI : renouvellement d'inscription

\*\* A noter que la Commission a rendu un avis défavorable le 18 septembre 2019 à la radiation de NOCERTONE (oxétorone) de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour commercialisation en non remboursable.

D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont citées dans les recommandations nationales<sup>3</sup> avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C, à l'exception du valproate et divalproate de sodium ayant un grade A) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

Il existe d'autres spécialités (agréées aux collectivités) à base de toxine botulinique de type A (DYSPORT et XEOMIN) ou de toxine botulinique de type B (NEUROBLOC). Ces spécialités n'étant pas indiquées dans la prophylaxie de la migraine, elles ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Certaines thérapies telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être utilisées chez certains patients.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de BOTOX (toxine botulinique A) sont les traitements de recours injectables de la classe des antiCGRP cités dans le tableau. Il convient de rappeler la disponibilité actuelle limitée des anti-CGRP en ville.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité BOTOX (toxine botulinique A) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint « *en prophylaxie des céphalées chez les patients adultes atteints de migraines chroniques (≥ 15 jours par mois avec des céphalées d'une durée ≥ 4 heures par jour)* ».

### ► AMM en Europe

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : BOTOX (toxine botulinique A) a obtenu sa première AMM en Europe *via* une procédure nationale (juillet 2010 au Royaume-Uni) dans le traitement prophylactique des céphalées chez les adultes atteints de migraines chroniques (céphalées présentes au moins 15 jours par mois, dont au moins huit jours de migraine).

Une procédure de reconnaissance mutuelle a ensuite été mise en place en août 2011 date à laquelle l'Agence de régulation Irlandaise des médicaments et des produits de santé (HPRA) a autorisé BOTOX (toxine botulinique A) dans cette indication. L'Irlande était l'état membre de référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle en Europe, qui incluait notamment l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. L'AMM actuellement en vigueur en Europe concerne l'indication suivante : « *Traitement symptomatique des adultes répondant aux critères de la migraine chronique (céphalée sur 15 jours ou plus par mois, dont au moins 8 jours de migraine) ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance aux médicaments prophylactiques de la migraine* ».

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	<u>Restreinte</u> : chez les adultes atteints de migraine chronique (c'est-à-dire qui ont des céphalées au moins 15 jours par mois, dont au moins 8 jours de migraine) et qui n'ont pas répondu à au moins trois traitements médicamenteux prophylactiques antérieurs. <sup>19</sup>

<sup>19</sup> Plus spécifiquement :  
**NICE :**

<b>Allemagne</b>	Oui	Celle de l'AMM.
<b>Pays-Bas</b>	Oui	Celle de l'AMM
<b>Belgique</b>	Oui	La spécialité BOTOX entre en ligne de compte pour un remboursement pour une période d'essai de 6 mois si elle est utilisée dans le traitement de la migraine chronique chez l'adulte (migraine chronique selon ICDH-3 bêta), chez des patients sans abus médicamenteux, si les conditions suivantes sont remplies : après échec d'au moins 2 autres traitements préventifs et traitement non-pharmacologique additionnel à cause d'une efficacité limitée, c'est-à-dire réduction de 50% du nombre de jours avec céphalées par 4 semaines pendant le traitement comparé aux 4 semaines de traitement avant le début du traitement et/ou intolérance.
<b>Espagne</b>	Oui	Celle de l'AMM.
<b>Italie</b>	Oui	Celle de l'AMM.

---

La toxine botulinique de type A est recommandée comme option pour la prophylaxie des céphalées chez les adultes atteints de migraine chronique (définis comme des céphalées sur au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine) :

- qui n'ont pas répondu à au moins trois traitements pharmacologiques prophylactiques antérieurs et
- l'abus médicamenteux est convenablement traité.

Le traitement par la toxine botulinique de type A doit être arrêté chez les personnes dont l'état :

- ne répond pas de manière adéquate au traitement (défini comme une réduction de moins de 30% du nombre de jours de céphalées par mois après deux cycles de traitement), ou,
- est passé à une migraine épisodique (définie comme moins de 15 jours de céphalées par mois) pendant trois mois consécutifs.

**Scottish Medicines Consortium :**

La toxine botulique de type A est recommandée pour les adultes atteints de migraine chronique n'ayant pas répondu à  $\geq 3$  traitements prophylactiques oraux antérieurs et chez lesquels l'abus médicamenteux est convenablement traité.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'extension d'indication de BOTOX (toxine botulinique A) repose principalement sur les données suivantes :

- deux études pivots de phase III (PREEMPT 1<sup>20</sup> et PREEMPT 2<sup>21</sup>) de schémas similaires multicentriques, contrôlées versus placebo, randomisées en double-aveugle en groupes parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX (toxine botulinique A) en traitement prophylactique chez des patients adultes atteints de migraine chronique ;
- une revue systématique et méta-analyse (non publiée) dont l'objectif a été de synthétiser les données d'efficacité « en vie réelle » de BOTOX (toxine botulinique A) dans la migraine chronique

Le laboratoire a également fourni les données suivantes qui ne seront pas décrites :

- une analyse combinée des deux études PREEMPT-1 et PREEMPT-2<sup>22</sup> ; cette analyse ne sera pas détaillée compte-tenu de son caractère post-hoc et par conséquent exploratoire
- une étude de phase IV (COMPEL)<sup>23</sup> prospective, multicentrique, non comparative, en ouvert dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX (toxine botulinique A) à 2 ans (108 semaines) en traitement prophylactique des patients adultes atteints de migraine chronique ; cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu des principales limites suivantes : étude non comparative, taux important d'arrêt d'étude (48 % à 108 semaines (évaluation du critère de jugement principal), 32 % à un an et 18 % à 6 mois), population incluse (19 % des patients n'ayant jamais reçu de traitement prophylactique antérieur et ne correspondant donc pas à l'indication AMM de BOTOX (toxine botulinique), transposabilité (12 % des patients étant d'origine asiatique), biais d'estimation de l'effet réel du traitement (dû à la possibilité d'ajout de traitement prophylactique en cours d'étude à partir de 24 semaines pour 6,1% des patients)
- une étude de phase IV (FORWARD)<sup>24</sup> prospective, multicentrique, contrôlée versus topiramate, randomisée en ouvert dont l'objectif a été de comparer l'efficacité et la tolérance de BOTOX (toxine botulinique A) chez des patients adultes atteints de migraine chronique ; cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu de ses principales limites méthodologiques : étude en ouvert avec possibilité de switch uniquement du groupe topiramate au groupe BOTOX (toxine botulinique)<sup>25</sup> pouvant induire une surestimation de l'effet réel du traitement (d'autant que plus de la moitié des patients (56 %) du groupe topiramate ont été concernés par ce switch), non atteinte du nombre de sujets nécessaires prédéfini dans l'étude avec seuls 71 % (n=282/400) des patients prévus ayant été recrutés.

---

<sup>20</sup> Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine : results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010; 30 : 793-803.

<sup>21</sup> Diener HC, Dodick DW, Aurora SK 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.

<sup>22</sup> Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2010 ; 50 : 921-36.

<sup>23</sup> Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC et al. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain*. 2018 ; 19 :13.

<sup>24</sup> Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB et al. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache*. 2019 ; 59 (10) :1700-13.

<sup>25</sup> La réciproque (passage des patients du groupe BOTOX au groupe topiramate) n'était pas autorisée.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etudes PREEMPT 1 et PREEMPT 2

Référence	PREEMPT 1 <sup>20</sup>	PREEMPT 2 <sup>21</sup>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT00156910	N° d'enregistrement : NCT00168428
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX (toxine botulinique A) comme traitement prophylactique chez les adultes atteints de migraine chronique.	
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III de supériorité multicentrique randomisée en double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo L'étude a été stratifiée sur l'abus médicamenteux <sup>26</sup> durant la période d'inclusion de 4 semaines (oui/non)	
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 22/02/2006 – 16/07/2008 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/11/2008 Etude conduite dans 56 centres dans 2 pays (Etats-Unis et Canada)	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 09/03/2006 – 11/08/2008 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19/11/2008 Etude conduite dans 66 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Canada, Allemagne, Croatie, Royaume-Uni et Suisse)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge de 18 à 65 ans inclus</li> <li>- Antécédents de migraine d'après les critères ICHD-2 (2004)<sup>27</sup></li> <li>- ≥ 4 épisodes de céphalée distincts par mois d'une durée ≥ 4 heures/épisode au cours de la phase d'inclusion</li> <li>- ≥ 15 jours avec céphalée par mois d'une durée ≥ 4 heures/jour au cours de la phase d'inclusion</li> <li>- ≥ 50% de jours avec céphalée au cours de la phase d'inclusion étant des migraines ou des migraines probables (selon la définition ICHD-2 2004<sup>28</sup>).</li> </ul>	
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation antérieure de toxine botulinique de tout sérotype ou immunisation contre tout sérotype de toxine botulinique.</li> <li>- Diagnostic selon les critères ICHD-2 (2004) de migraine compliquée, de céphalée de tension chronique, de céphalée hypnique, d'hémicrania continua, ou de nouvelle céphalée persistante et quotidienne.</li> <li>- Céphalée attribuée à une autre pathologie (dystonie cervicale, craniotomie, traumatisme crânien et/ou cervical).</li> <li>- Utilisation de médicaments prophylactiques contre les céphalées dans les 28 jours précédant l'inclusion.</li> <li>- Inventaire de Dépression de Beck<sup>29</sup> &gt; 24 au début de la phase d'inclusion (semaine -4)</li> <li>- Le patient n'était pas présent dans la phase d'inclusion (semaine -4 à J0) pendant au moins 28 jours ou n'a pas déclaré un minimum de 20 jours de données journalières.</li> </ul>	

<sup>26</sup> L'abus médicamenteux a été défini comme la prise par le patient d'un ou de plusieurs médicaments de la crise de migraine au moins 2 fois par semaine au cours d'une semaine avec au moins 5 jours renseignés durant la période d'inclusion :

- au moins 15 jours de prise d'antalgiques simples, ou au moins 10 jours de prise d'autres médicaments de type : dérivés ergotés, triptans, opioïdes, association d'antalgiques

<sup>27</sup> correspondant à la section [1. Migraine] de la classification internationale des céphalées ICHD-2 à l'exception de migraine compliquée (i.e. migraine hémiplégique [1.2.4, 1.2.5], migraine basilaire [1.2.6], migraine ophtalmoplégique [13.17] ou infarctus migraineux [1.5.4]). [https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477\\_ichd-ii1final-1.pdf](https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477_ichd-ii1final-1.pdf) [consulté le 12/10/2021].

<sup>28</sup> correspondant aux sections [1.1. Migraine sans aura], [1.2. Migraine avec aura] et [1.6. Migraine probable] de la classification internationale des céphalées ICHD-2, [https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477\\_ichd-ii1final-1.pdf](https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2020/05/1477_ichd-ii1final-1.pdf) [consulté le 12/10/2021].

<sup>29</sup> L'inventaire de dépression de Beck est un auto-questionnaire de mesure de la sévérité de la dépression chez les patients ≥ 13 ans. Il comporte 21 items évaluant les domaines cognitif, affectif, les symptômes somatiques et végétatifs observés au cours des deux semaines précédentes. Le score total est coté de 0 à 63 points (un score ≤ 13 étant considéré comme une absence de dépression, 14 à 19 comme une dépression légère, 20 à 28 comme une dépression modérée et ≥ 29 comme dépression sévère).

<b>Schéma de l'étude</b>	<p>L'étude a comporté 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une phase d'inclusion (correspondant aux 28 premiers jours de sélection [semaine – 4 à J0] au cours de laquelle ont été recueillies les données sur les crises migraineuses et les traitements médicamenteux par des calendriers électroniques tenus par les patients</li> <li>- une phase en double-aveugle de 24 semaines comparative par rapport au placebo</li> <li>- une phase d'extension en ouvert de 32 semaines au cours de laquelle tous les patients ont reçu le traitement par BOTOX (toxine botulinique A)</li> </ul>	
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir durant la phase en double-aveugle de 24 semaines :</p> <p><u>Groupe BOTOX :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxine botulinique A à la dose entre 155 et 195 U par voie IM à J0 et à la semaine 12</li> </ul> <p><u>Groupe placebo :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo à la dose entre 155 et 195 U par voie IM à J0 et à la semaine 12</li> </ul> <p>Les doses ont été injectées par voie IM dans 31 à 39 sites d'injection à doses fixes réparties sur 7 zones musculaires spécifiques de la tête / du cou.</p> <p>Au cours de la phase d'extension en ouvert, tous les patients ont reçu 3 administrations de BOTOX (toxine botulinique A) aux semaines 24, 36 et 48 respectivement.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> les traitements de la crise de migraine ont été autorisés au cours de l'étude. L'utilisation concomitante ou dans les 28 jours précédant l'inclusion de tout traitement prophylactique de la migraine a été interdite.</p>	
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Variation moyenne de la fréquence des <u>épisodes avec céphalée</u><sup>30</sup> par mois entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double aveugle de 24 semaines<sup>31</sup></b></p>	<p><b>Variation moyenne du nombre de <u>jours avec céphalée</u><sup>32</sup> par mois entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle de 24 semaines<sup>31</sup></b></p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement non hiérarchisés (considérés comme étant donc exploratoires) évalués entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle de 24 semaines<sup>31</sup> :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Variation du nombre de jours avec céphalée<sup>32</sup> par mois</b></li> <li>- Variation du nombre de jours de migraine/migraine probable<sup>33</sup> par mois</li> </ul>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés évalués entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle de 24 semaines<sup>31</sup> :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation du nombre de jours de migraine/migraine probable<sup>33</sup> par mois</li> <li>- Variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère<sup>36</sup> par mois</li> <li>- Variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois</li> </ul>

<sup>30</sup> Un épisode avec céphalée a été défini comme une céphalée rapportée par le patient avec une heure de début et de fin indiquant que la douleur a duré au moins 4 heures continues.

<sup>31</sup> Les analyses principales (et secondaires) ont évalué les variations moyennes des critères de jugement principaux (et secondaires) entre la phase d'inclusion de 28 jours précédant la première dose et la dernière période de 28 jours à la fin de la phase en double-aveugle de 24 semaines.

<sup>32</sup> Un jour avec céphalée a été défini comme une journée (de 00h00 à 23h59) au cours de laquelle le patient a reporté au moins 4 heures continues de céphalées.

<sup>33</sup> Un jour de "migraine/migraine probable" correspondait à un jour de migraine et/ou un jour probable de migraine défini comme suit :

- un jour de migraine a été défini comme une journée (de 00h00 à 23h59) avec 4 heures continues ou plus de céphalée migraineuse (selon les critères ICHD-2 critère 1.1 Migraine sans aura ou 1.2 Migraine avec aura) selon l'agenda du patient.
- un jour probable de migraine a été défini comme une journée (de 00h00 à 23h59) avec 4 heures continues ou plus de céphalées migraineuses probables (ICHD-2 critère 1.6) selon l'agenda du patient.

<sup>36</sup> Un jour avec céphalée d'intensité modérée/sévère a été défini comme une journée au cours de laquelle le patient a reporté au moins 4 heures continues de céphalées et une sévérité maximale de modérée ou sévère parmi tous les épisodes de céphalée reporté ce jour quelque soit la durée. Un seul jour de céphalée a été compté quel que soit le nombre d'épisodes de céphalée au cours de cette journée.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de la fréquence des épisodes de migraines/migraines probables<sup>34</sup> par mois</li> <li>- Variation de la fréquence de prise de traitement spécifique de la crise migraineuse<sup>35</sup> par mois</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients ayant obtenu un résultat définissant un impact majeur (<math>\geq 60</math>) au questionnaire sur l'impact des céphalées (HIT-6<sup>37</sup>)</li> <li>- Variation de la fréquence des épisodes avec céphalée<sup>30</sup> par mois</li> </ul>																															
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Environ 1 000 patients devaient être identifiés dans les 50 centres pour en recruter 650, afin de garantir qu'un minimum de 480 patients (240 par groupe) atteignent la visite d'évaluation du critère de jugement principal (semaine 24) et un minimum de 300 patients complètent l'étude.</p> <p>L'estimation de la taille de l'échantillon supposait un seuil d'erreur bilatéral alpha de 0,05 pour l'analyse principale avec une puissance de 90%. Le calcul de la puissance a été effectué à l'aide d'un logiciel pour un test t à deux groupes de moyennes égales, avec une variance égale.</p> <p>Le tableau ci-dessous indique la puissance à N = 240 par groupe pour des différences de 1,5 à 2,0 entre les groupes sur la variation de la fréquence des céphalées par rapport à l'inclusion. Les puissances sont affichées pour des estimations d'écart type de 5,2, 5,7 et 5,5.</p> <table border="1" data-bbox="467 1111 935 1301"> <thead> <tr> <th colspan="4">Puissance (%) à N=240 par groupe</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Différence entre groupes</th> <th colspan="3">Estimation d'écart type</th> </tr> <tr> <th>5,2</th> <th>5,5</th> <th>5,7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,5</td> <td>88%</td> <td>84%</td> <td>82%</td> </tr> <tr> <td>1,75</td> <td>95%</td> <td>93%</td> <td>91%</td> </tr> <tr> <td>2,0</td> <td>98%</td> <td>97%</td> <td>96%</td> </tr> </tbody> </table>	Puissance (%) à N=240 par groupe				Différence entre groupes	Estimation d'écart type			5,2	5,5	5,7	1,5	88%	84%	82%	1,75	95%	93%	91%	2,0	98%	97%	96%	<p>Environ 1 000 patients devaient être identifiés dans les 50 sites pour en recruter 650.</p> <p>L'estimation de la taille de l'échantillon supposait un niveau d'erreur bilatéral alpha de 0,05 pour l'analyse principale. Le calcul de la puissance a été effectué à l'aide d'un logiciel pour un test t à deux groupes de moyennes égales, avec une variance égale.</p> <p>Le tableau ci-dessous indique la puissance à N = 325 par groupe pour des différences de 1,25 à 1,75 entre les groupes sur la variation moyenne de nombre de jours avec céphalée par mois entre l'inclusion et la semaine 24. Les puissances sont affichées pour une estimation d'écart type de 6,7 issue de l'étude de phase III PREEMPT 1.</p> <table border="1" data-bbox="962 987 1406 1093"> <thead> <tr> <th>Différence entre groupes</th> <th>Puissance (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,25</td> <td>66%</td> </tr> <tr> <td>1,5</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>1,75</td> <td>91%</td> </tr> </tbody> </table>	Différence entre groupes	Puissance (%)	1,25	66%	1,5	81%	1,75	91%
Puissance (%) à N=240 par groupe																																	
Différence entre groupes	Estimation d'écart type																																
	5,2	5,5	5,7																														
1,5	88%	84%	82%																														
1,75	95%	93%	91%																														
2,0	98%	97%	96%																														
Différence entre groupes	Puissance (%)																																
1,25	66%																																
1,5	81%																																
1,75	91%																																
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Mesure des données d'efficacité au cours des études</u> : les mesures des variables d'efficacité ont été enregistrées par les patients à l'aide d'un journal électronique des céphalées renseigné quotidiennement tout au long de l'étude<sup>38</sup>.</p>																																

<sup>34</sup> Un épisode de "migraine/migraine probable" correspondait à un épisode de migraine et/ou un épisode probable de migraine défini comme suit :

- un épisode de migraine a été défini comme une céphalée rapportée par le patient avec une heure de début et de fin indiquant que la douleur a duré au moins 4 heures continues et répondant aux critères ICHD-2 1.1 Migraine sans aura ou 1.2 Migraine avec aura selon l'agenda du patient.

- un épisode probable de migraine a été défini comme une céphalée rapportée par le patient avec un début et une fin indiquant que la douleur a duré au moins 4 heures continues et qu'elle répondait aux critères ICHD-2 1.6 (*Probable Migraine criteria*) selon l'agenda du patient.

<sup>35</sup> La prise de traitement de crise a été définie comme a fréquence des prises de traitement de la crise migraineuse, indépendamment de la dose ou du type/nombre de médicaments pris en même temps.

<sup>37</sup> Le questionnaire patient HIT-6 (6-items *Headache Impact Test*) est une échelle mesurant l'impact fonctionnel lié à la migraine. Il est composé de 6 items : un item évaluant la sévérité de la douleur pendant les crises, 2 autres évaluant le caractère handicapant des crises, et les 3 derniers items évaluant de façon globale l'impact de la maladie migraineuse sur des aspects aussi divers que la fatigue, le ressenti émotionnel et la capacité de travail. Le score obtenu est gradué de 36 (impact nul) à 78 (impact maximal) ; un impact > 60 étant considéré comme un impact majeur

<sup>38</sup> Ont été enregistrés par les patients : les heures de début/arrêt des céphalées, leur sévérité, la localisation (unilatérale ou bilatérale), la sensation de pression ou de douleur pulsatile, l'effet de l'activité physique sur chaque céphalée, l'impact sur les fonctions quotidiennes, la présence de symptômes associés (nausées, vomissements, photo/phonophobie) et l'utilisation de traitement aigu de la crise.

Analyse des critères de jugement : Pour les critères de jugement principaux et secondaires, les comparaisons entre les groupes ont été faites à l'aide d'une analyse de covariance (ANCOVA) de la variation moyenne par rapport à l'inclusion en utilisant la dernière observation modifiée reportée (mLOCF) comme méthode d'imputation, avec comme covariable le nombre **d'épisodes de céphalées (étude PREEMPT1) ou le nombre de jours de céphalées (PREEMPT-2)** à l'inclusion. En plus du groupe de traitement et de la covariable à l'inclusion, l'ANCOVA incluait la strate de l'abus médicamenteux. Un test bilatéral rejetant l'hypothèse nulle avec une valeur  $p \leq 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif, à l'exception de l'analyse des interactions par sous-groupes pour laquelle le seuil était considérée à  $\leq 0,10$ .

Analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires (uniquement pour l'étude PREEMPT 2) : Afin de gérer l'inflation du risque alpha dans l'étude PREEMPT 2, une approche de type « gate-keeping » à séquence fixe a été utilisée pour les 5 critères secondaires à la semaine 24. Les 5 critères ont été analysés selon la séquence hiérarchique suivante : fréquence du nombre de jours de migraine/migraine probable, fréquence du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère, nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée, pourcentage de patients ayant obtenu un résultat définissant un impact très marqué ( $\geq 60$ ) au questionnaire HIT-6, fréquence des épisodes avec céphalée.

Chaque critère a été évalué au seuil de significativité alpha de 0,05. Si la valeur  $p$  d'un critère secondaire n'était pas  $\leq 0,05$ , les tests de tout critère secondaire de rang inférieur n'étaient pas considérés comme significatifs, quelle que soit la valeur  $p$ .

Méthode d'imputation des données manquantes : Les scores mensuels contenant des données journalières  $\geq 20$  jours ont été convertis proportionnellement à l'équivalent de 28 jours.

Les valeurs manquantes (pour avoir déclaré moins de 20 jours de données sur les céphalées sur une période de 28 jours) ont été imputées à l'aide des méthodes suivantes :

(1) Si un patient a déclaré des données journalières  $< 10$  jours sur une période de 28 jours, le score de la période a été imputée par la méthode de la dernière observation modifiée (mLOCF). Plus précisément, la substitution a été faite sur la base du score de la période précédente de 28 jours (c'est-à-dire la dernière observation) ajustée proportionnellement à la variation de la moyenne de tous les groupes de traitement de la période de 28 jours dans laquelle les données étaient manquantes, arrondi au nombre entier le plus proche.

(2) Si un patient a déclaré des données journalières  $\geq 10$  jours mais  $< 20$  jours sur une période de 28 jours, le score de la période a été imputé en prenant la moyenne de deux scores estimés, résultant respectivement de la méthode de calcul au prorata simple et de la méthode mLOCF, comme expliqué dans la section précédente (1) et arrondi au nombre entier le plus proche.

Pour chaque méthode d'imputation, la substitution a été itérative par période de 28 jours, en ce sens l'imputation d'une période donnée de 28 jours (par exemple, la semaine 8) a suivi l'imputation de la période précédente (par exemple, la 4<sup>ème</sup> semaine).

Analyses de sensibilité : Des analyses de sensibilité de la variation du critère de jugement principal (fréquence **d'épisodes de céphalée (PREEMPT 1) ou fréquence des jours de céphalées (PREEMPT 2)**) par rapport à l'inclusion, ont été effectuées en utilisant :

(1) le test de la somme des rangs de Wilcoxon, où le score de classement a été déterminé après avoir appliqué l'imputation

(2) ANCOVA, en utilisant les données observées (sans imputation pour les valeurs manquantes lorsqu'il y a moins de 20 jours des données déclarées dans le journal des céphalées)

(3) ANCOVA sur les variations par rapport à l'inclusion avec les valeurs initiales non classées servant comme covariable, là où le score de classement est déterminé après imputation.

Des analyses de sensibilité supplémentaires ont été réalisées sur le critère de fréquence des jours de céphalées avec mLOCF par ANCOVA pour les jours de céphalées qui ont (1) au moins 6 heures et (2) au moins 2 heures de céphalées continues pendant la journée calendaire.

Analyses en sous-groupe : des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole : centre investigateur, groupe d'âge (< 40 vs ≥ 40 ans), sexe, origine ethnique, abus médicamenteux (oui/non) (critère de stratification à la randomisation) et antécédents d'utilisation de médicaments prophylactiques de la céphalée (oui/non). **En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha, ces analyses en sous-groupe sont considérées comme exploratoires.**

Population d'analyse

- population ITT (population utilisée pour les analyses d'efficacité) : correspondant à l'ensemble des patients randomisés
- population de tolérance : correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement

Principal amendement au protocole (13 juin 2007)

La majorité des centres d'investigation ont recruté un petit nombre de patients, et de ce fait la notion de centre investigateur a été retirée de l'analyse des covariables des modèles de variance.

Principal amendement au protocole (5 août 2008 – avant la clôture de la base de données)

les changements par rapport au plan d'analyse statistique ont été les suivants :

1) La majorité des centres d'investigation ont recruté un petit nombre de patients, et de ce fait la notion de centre investigateur a été retirée de l'analyse des covariables des modèles de variance.

2) le critère de jugement principal a été modifié en reclassant le nombre de jours avec céphalée par mois (critère secondaire) comme critère de jugement principal tandis que la fréquence des épisodes avec céphalée est devenue un critère de jugement secondaire<sup>39</sup>.

- Le nombre de jours de migraine/probable migraine par mois a toujours été maintenu comme critère secondaire.
- Les deux autres critères secondaires (la fréquence des épisodes de migraine et la fréquence des céphalées aiguës) ont été remplacés par trois nouveaux critères secondaires : le nombre de jours avec céphalées modérées/graves, nombre total d'heures cumulées de céphalées pendant les jours avec céphalées, et le pourcentage de patients ayant obtenu un score de HIT-6 ≥60.

→ Ce changement a entraîné une **révision des estimations de puissance pour la taille de l'échantillon.**

<sup>39</sup> Cette modification du critère de jugement principal a été réalisée au regard de différents facteurs : disponibilité des données de l'étude PREEMPT 1, actualisation des recommandations de l'IHS d'évaluation des études cliniques dans la prophylaxie de la migraine chronique et échanges avec la Food and Drug Administration (FDA)

	3) Une approche « gate-keeping » pour contrôler le taux d'erreurs de type 1 a été déterminée pour les critères de jugement secondaires.
--	---

## Résultats :

### ► Effectifs

Au total, selon l'étude :

- PREEMPT 1 : 679 patients ont été randomisés parmi lesquels 341 dans le groupe BOTOX et 338 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)
- PREEMPT 2 : 705 patients ont été randomisés parmi lesquels 347 dans le groupe BOTOX et 358 dans le groupe placebo (correspondant à la population ITT)

Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude :

- PREEMPT 1 : de 87 % dans les deux groupes de traitement (n=296/341 dans le groupe BOTOX et 295/338 dans le groupe placebo) ; les principales causes d'arrêt du traitement durant cette période ont été : les raisons personnelles (3,5 % dans le groupe BOTOX *versus* 3,3 % dans le groupe placebo), la perte de vue (1,8 % *versus* 4,4 %), d'autres raisons (3,8 % *versus* 3,3 %) ou des événements indésirables (3,2 % *versus* 0,6 %)
- PREEMPT 2 : de 90 % dans le groupe BOTOX *versus* 93 % dans le groupe placebo ; les principales causes d'arrêt du traitement durant cette période ont été : les raisons personnelles (2,0 % dans le groupe BOTOX *versus* 1,4 % dans le groupe placebo), la perte de vue (2,0 % *versus* 2,2 %), d'autres raisons (2,3 % *versus* 1,7 %) ou des événements indésirables (2,3 % *versus* 0,8 %)

Le pourcentage de patients ayant complété la période de traitement en ouvert de 56 semaines a été selon l'étude :

- PREEMPT 1 : de 74 % dans le groupe BOTOX *versus* 68 % dans le groupe placebo avec comme principales causes d'arrêt du traitement durant cette période : les raisons personnelles (2,6 % dans le groupe BOTOX *versus* 3,8 % dans le groupe placebo), la perte de vue (2,3 % *versus* 4,4 %), d'autres raisons (3,8 % *versus* 5,3 %) ou des événements indésirables (2,1 % *versus* 1,8 %).
- PREEMPT 2 : de 75 % dans le groupe BOTOX *versus* 73 % dans le groupe placebo avec comme principales causes d'arrêt du traitement durant cette période : les raisons personnelles (3,7 % dans le groupe BOTOX *versus* 2,2 % dans le groupe placebo), la perte de vue (0,9 % *versus* 3,9 %), d'autres raisons (3,5 % *versus* 5,6 %), des événements indésirables (3,5 % *versus* 4,2 %) ou le manque d'efficacité (1,7 % *versus* 3,9 %).

Les répartitions des populations dans les deux études sont présentées ci-dessous (cf. figure 1 et figure 2)

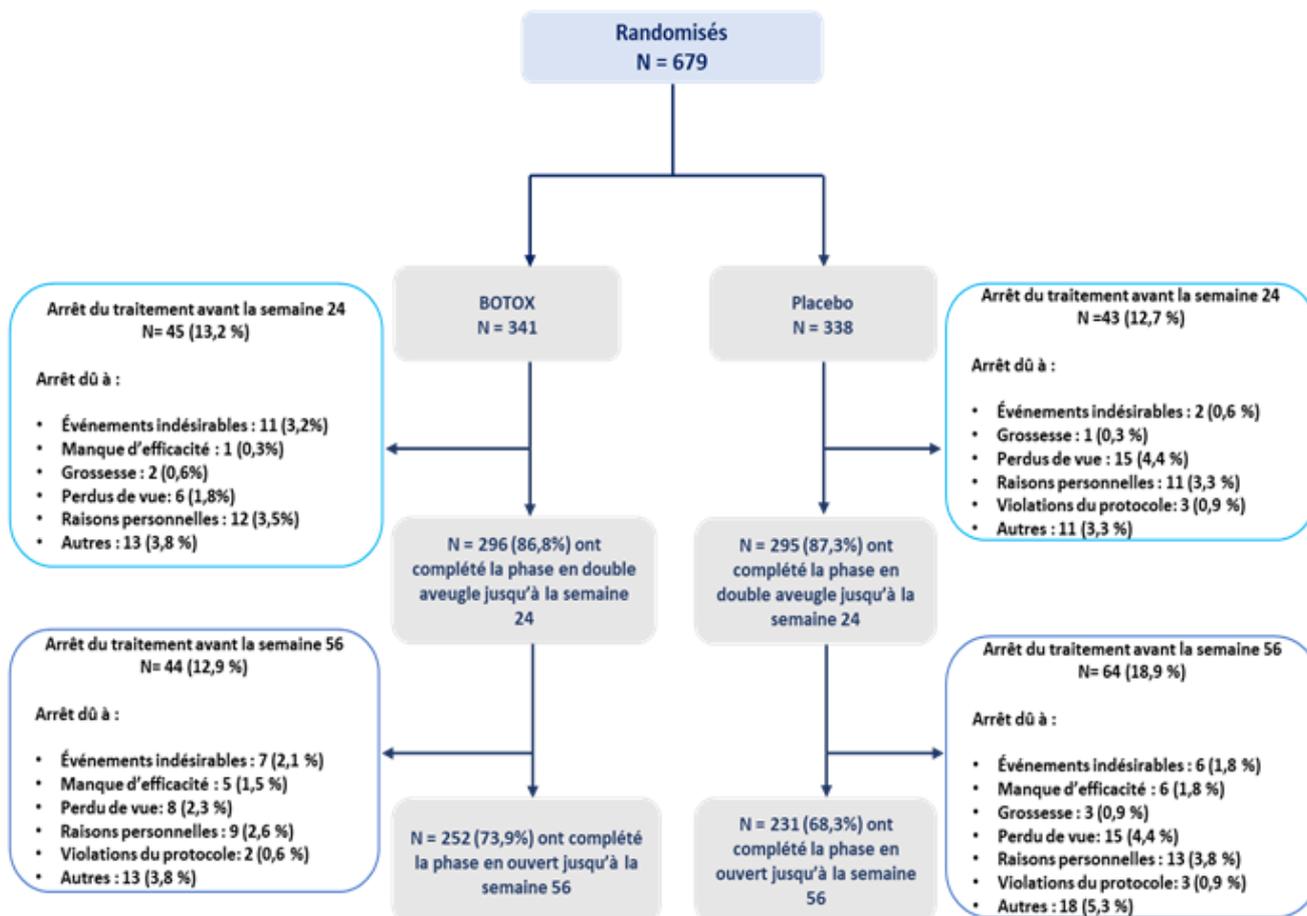


Figure 1. Répartition des patients dans l'étude PREEMPT 1

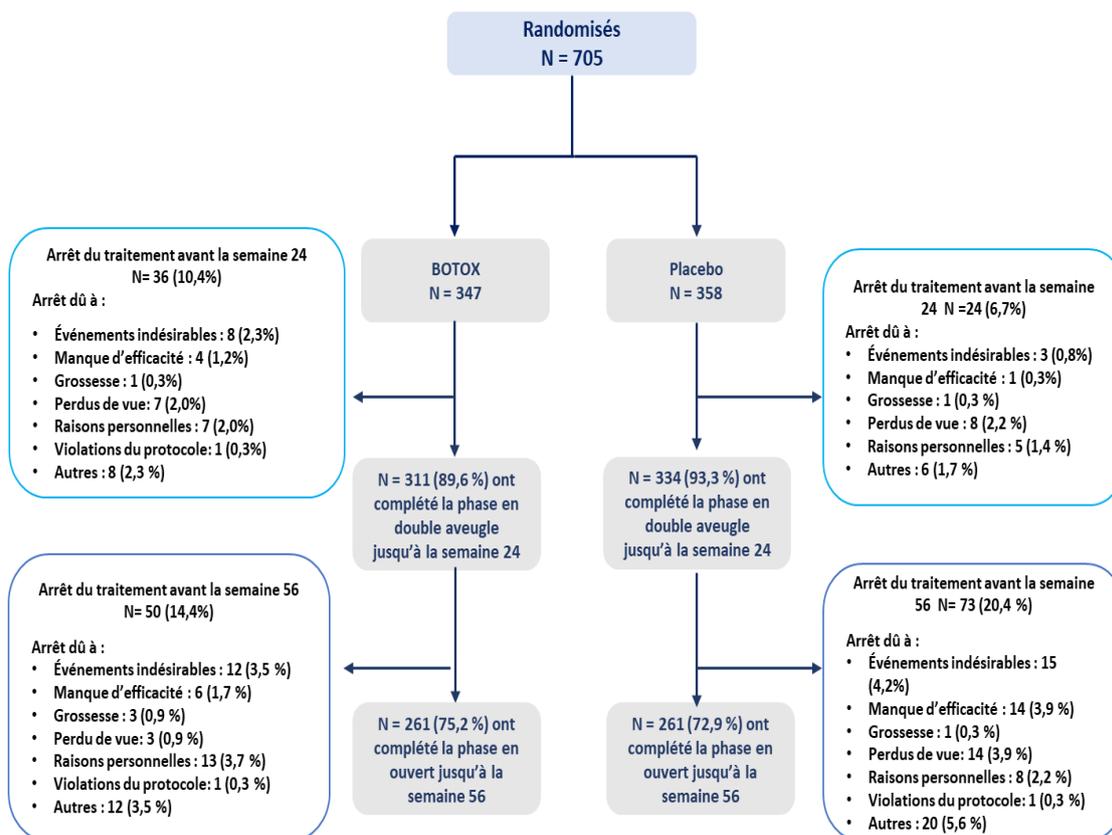


Figure 2. Répartition des patients dans l'étude PREEMPT 2

## ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion – Etudes PREEMPT 1 et PREEMPT 2

Les caractéristiques démographiques des patients étaient homogènes à l'inclusion dans l'étude PREEMPT 1 et dans l'étude PREEMPT 2. L'âge médian des patients inclus a été de 41 à 42 ans (min-max : 18 – 65) selon l'étude dont 56 à 60 % des patients âgé de 40 ans et plus. La grande majorité des patients étaient des femmes (85 à 88 % selon l'étude). Le délai médian depuis le début de la migraine chronique était de 20 ans (min-max : 0-55) dans l'étude PREEMPT 1 et 17 ans (min-max : 0 – 57) dans l'étude PREEMPT 2.

Concernant l'étude PREEMPT 1, les différences suivantes ont été notées en termes de caractéristiques de la maladie à l'inclusion : le nombre moyen d'épisodes de céphalées, d'épisodes de migraine/migraine probable et d'heures cumulées de céphalées pendant les jours avec céphalée à l'inclusion a été moins élevé dans le groupe BOTOX que dans le groupe placebo : respectivement 12,3 ( $\pm$  5,23) *versus* 13,4 ( $\pm$  5,71) épisodes de céphalées ( $p = 0,02$ ), 11,5 ( $\pm$  5,06) *versus* 12,7 ( $\pm$  5,72) épisodes de migraine/migraine probable ( $p = 0,006$ ) et 295,7 ( $\pm$  116,8) *versus* 274,9 ( $\pm$  110,9) heures cumulées de céphalées pendant les jours avec céphalée ( $p = 0,02$ ). Aucune différence n'a en revanche été observée concernant ces caractéristiques pour l'étude PREEMPT 2.

En termes de traitements aigu de la migraine, un peu plus de deux tiers des patients (66 % et 63 % dans les groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 70 % et 63 % dans les groupes placebo respectifs) avaient un abus médicamenteux de traitement de crise à l'inclusion.

Concernant les traitements prophylactiques de la migraine, environ deux tiers des patients (60 % et 64 % dans les groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 64 % et 66 % dans les groupes placebo respectifs) avaient reçu des médicaments prophylactiques antérieurs ; le nombre total de traitements prophylactiques antérieurs était de :

- 1 pour 15 % et 18% des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 18 % et 19 % des patients des groupes placebo respectifs
- 2 pour 14 % et 10 % des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 14 % et 9 % des patients des groupes placebo respectifs
- $\geq 3$  pour 31 % et 36 % des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 32 % et 39 % des patients des groupes placebo respectifs ;

Les principales causes d'arrêts des traitements prophylactiques antérieurs ont été le manque d'efficacité (55 % dans les deux groupes de l'étude PREEMPT 1 et 59 % dans les deux groupes de l'étude PREEMPT 2) et les effets indésirables (33 % dans les deux groupes de l'étude PREEMPT 1 et 38 % dans les deux groupes de l'étude PREEMPT 2)

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études PREEMPT 1 et PREEMPT 2**

	Etude PREEMPT 1		Etude PREEMPT 2	
	Groupe BOTOX (n = 341)	Groupe placebo (n = 338)	Groupe BOTOX (n=347)	Groupe placebo (n=358)
<b>Age, ans</b>				
Moyenne ± ET	41,2 ± 10,5	42,1 ± 10,5	41,0 ± 10,4	40,9 ± 10,8
Médiane (min-max)	42,0 (19 – 65)	42,0 (18 – 64)	42,0 (18 – 65)	41,0 (18 – 65)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Homme	37 (10,9)	48 (14,2)	48 (13,8)	55 (15,4)
Femme	304 (89,1)	290 (85,8)	299 (86,2)	303 (84,6)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>				
Nombre d'épisodes par mois, moyenne (ET) :				
- avec migraine/migraine probable	11,5 ± 5,1	12,7 ± 5,7	11,3 ± 5,0	11,7 ± 5,1
- avec céphalées	12,3 ± 5,2	13,4 ± 5,71	12,0 ± 5,3	12,7 ± 5,3
Nombre de jours par mois, moyenne (ET) :				
- avec migraine/migraine probable	19,1 ± 4,0	19,1 ± 4,1	19,2 ± 3,9	18,7 ± 4,1
- avec céphalées	20,0 ± 3,7	19,8 ± 3,7	19,9 ± 3,6	19,7 ± 3,7
- avec céphalée d'intensité modérée/sévère	18,1 ± 4,2	18,3 ± 4,2	18,1 ± 4,0	17,7 ± 4,3
Nombre total d'heures cumulées de céphalée pendant les jours avec céphalée, moyenne (ET)	295,7 ± 116,8	274,9 ± 110,9	296,2 ± 121,0	287,2 ± 118,1
Patients ayant un score HIT-6 ≥60, n (%)	322 (94,4)	320 (94,7)	321 (92,5)	325 (90,8)
<b>Prise de traitement de crise à l'inclusion, n (%)</b>				
Oui, n (%)	335 (98,2)	327 (96,7)	337 (97,1)	351 (98,0)
<b>Abus médicamenteux de traitement de crise à l'inclusion, n (%)</b>				
Oui, n (%)	226 (66,3)	236 (69,8)	220 (63,4)	224 (62,6)
Antalgiques simples (≥ 15 jours)	43 (12,6)	51 (15,1)	52 (15,0)	36 (10,1)
Dérivés ergotés (≥ 10 jours)	2 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,6)	1 (0,3)
Triptans (≥ 10 jours)	78 (22,9)	81 (24,0)	83 (23,9)	85 (23,7)
Opioides (≥ 10 jours)	7 (2,1)	10 (3,0)	3 (0,9)	4 (1,1)
Association d'antalgiques (≥ 10 jours)	87 (25,5)	98 (29,0)	55 (15,9)	69 (19,3)
Classes thérapeutiques associées (≥ 10 jours)	165 (48,4)	174 (51,5)	143 (41,2)	150 (41,9)
<b>Médicaments prophylactiques antérieurs reçus, n (%)</b>				
Non, n (%)	138 (40,5%)	121 (35,8%)	125 (36,0)	121 (33,8)
Oui, n (%)	203 (59,5)	217 (64,2)	222 (64,0)	237 (66,2)
<b>Nombre de traitements reçus, n (%)</b>				
- 1	50 (14,7)	62 (18,3)	62 (17,9)	67 (18,7)
- 2	46 (13,5)	46 (13,6)	36 (10,4)	31 (8,7)
- 3	27 (7,9)	28 (8,3)	24 (6,9)	26 (7,3)
- 4	25 (7,3)	29 (8,6)	31 (8,9)	30 (8,4)
- 5	11 (3,2)	18 (5,3)	24 (6,9)	27 (7,5)
- > 5	44 (12,9)	34 (10,0)	45 (13,0)	56 (15,6)
<b>Types de molécules, n (%)</b>				
- Bêtabloquants	94 (27,6)	95 (28,1)	108 (31,1)	123 (34,4)
- Inhibiteurs calciques	46 (13,5)	45 (13,3)	56 (16,1)	50 (14,0)
<i>Dont vérapamil</i>	41 (12,0)	40 (11,8)	44 (12,7)	27 (7,5)
- Antiépileptiques	149 (43,7)	163 (48,2)	162 (46,7)	178 (49,7)
<i>Dont topiramate</i>	126 (37,0)	139 (41,1)	143 (41,2)	159 (44,4)
- Antidépresseurs	120 (35,2)	110 (32,5)	129 (37,2)	139 (38,8)
<i>Dont amitriptyline</i>	79 (23,2)	67 (19,8)	90 (25,9)	101 (28,2)
<i>Dont nortriptyline</i>	40 (11,7)	43 (12,7)	40 (11,5)	33 (9,2)
<i>Dont venlafaxine</i>	18 (5,3)	16 (4,7)	5 (1,4)	17 (4,7)
- Autres	79 (23,2)	72 (21,3)	99 (28,5)	101 (28,2)
<b>Raison de l'arrêt des traitements prophylactiques antérieurs, n (%)</b>				
n (%)	202	214	222	237
Arrêt dû à l'inclusion dans l'essai	13 (3,8)	9 (2,7)	14 (4,0)	11 (3,1)
Manque d'efficacité	185 (54,3)	188 (55,6)	204 (58,8)	210 (58,7)
Effet indésirable	115 (33,7)	113 (33,4)	131 (37,8)	133 (37,2)
Autre	14 (4,1)	30 (8,9)	18 (5,2)	25 (7,0)

ET : écart-type

L'inclusion correspondait à la phase d'inclusion de 28 jours précédant la première injection à J0.

## ► Résultats d'efficacité – Etude PREEMPT 1 (analyse en population ITT)

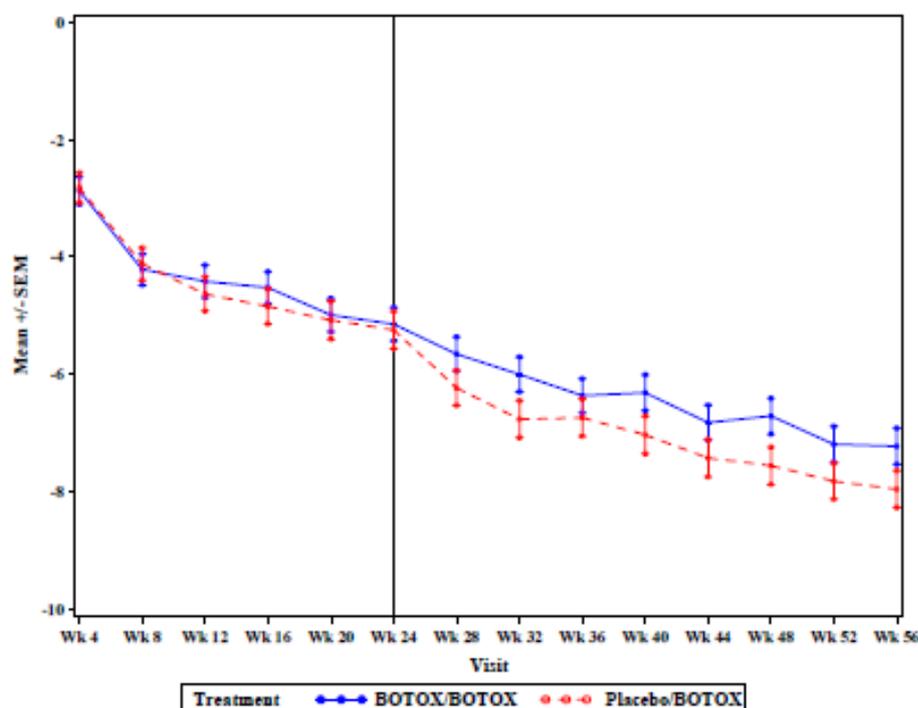
Aucune différence n'a été démontrée entre le groupe BOTOX et le groupe placebo sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des **épisodes avec céphalée** par mois à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : variation moyenne de  $-5,2 \pm 5,27$  versus  $-5,3 \pm 5,85$  (NS) (cf. tableau 2, Figure 3).

**Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude PREEMPT 1 (population ITT)**

Critère de jugement principal : Fréquence des épisodes avec céphalées	Groupe BOTOX (n=341)	Groupe Placebo (n=338)	Valeur de p*
<b>Inclusion</b>			0,023
Moyenne $\pm$ ET	12,3 $\pm$ 5,23	13,4 $\pm$ 5,71	
Médiane	12,0	13,0	
Min ; max	4 ; 30	4 ; 43	
<b>Variation entre l'inclusion et la semaine 24</b>			NS
Moyenne $\pm$ ET	<b>-5,2 <math>\pm</math> 5,27</b>	<b>-5,3 <math>\pm</math> 5,85</b>	
Médiane	-4,0	-5,0	
Min, max	-21 ; 12	-36 ; 37	

ET : écart-type, NS : non significatif

\* la valeur de p pour les comparaisons entre les traitements provient de l'analyse ANCOVA avec comme covariable le nombre d'épisodes de céphalées à l'inclusion. Les principaux effets de l'ANCOVA comprenaient le traitement et la strate d'abus médicamenteux, où la somme des carrés de type III a été utilisée. Les valeurs manquantes ont été estimées à l'aide de la méthode mLOCF.



**Figure 3. Variation moyenne du nombre d'épisodes avec céphalée par mois par rapport à l'inclusion jusqu'à la semaine 56, (population ITT), PREEMPT 1**

## ► Résultats d'efficacité – Etude PREEMPT 2 (analyse en population ITT)

### Critère de jugement principal

La supériorité de BOTOX a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du nombre de **jours avec céphalée** par mois à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : variation moyenne de  $-9,0 \pm 6,54$  jours versus  $-6,7 \pm 6,67$  jours ( $p < 0,001$ ) (cf. tableau 3)

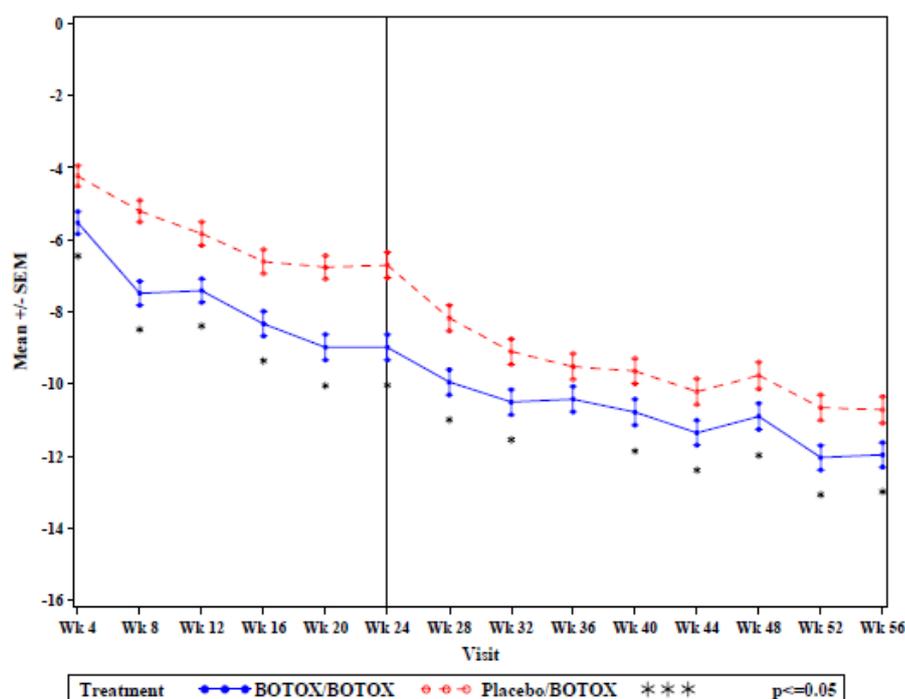
**Tableau 3. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal dans l'étude PREEMPT 2 (population ITT)**

Critère de jugement principal : Fréquence des jours avec céphalées	Groupe BOTOX (n=347)	Groupe Placebo (n=358)	Valeur de p*
<b>Inclusion</b>			
Moyenne ± ET	19,9 ± 3,63	19,7 ± 3,65	0,682
Médiane	19,0	19,0	
Min ; max	15 ; 28	13 ; 28	
<b>Variation entre l'inclusion et la semaine 24</b>			
Moyenne ± ET	<b>-9,0 ± 6,54</b>	<b>-6,7 ± 6,67</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Médiane	-9,0	-7,0	
Min, max	-27 ; 6	-28 ; 9	

ET : écart-type, NS : non significatif

L'inclusion correspondait à la phase d'inclusion de 28 jours précédant la première injection à J0.

\*la valeur de p pour les comparaisons entre les traitements provient de l'analyse ANCOVA avec comme covariable le nombre de jours de céphalées à l'inclusion. Les principaux effets de l'ANCOVA comprenaient le traitement et la strate d'abus médicamenteux, où la somme des carrés de type III a été utilisée. Les valeurs manquantes ont été estimées à l'aide de la méthode mLOCF.



**Figure 4. Variation moyenne du nombre de jours avec céphalée par mois par rapport à l'inclusion jusqu'à la semaine 56, (population ITT), PREEMPT 2**

Les analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal ont rapporté des résultats de même ordre que ceux rapportés lors de l'analyse principale.

**Critères de jugement secondaires hiérarchisés (avec gestion de la multiplicité des analyses)**

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les cinq critères de jugement secondaire d'efficacité hiérarchisés suivants évalués à 24 semaines :

- Variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois
- Variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois
- Variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois
- Pourcentage de patients ayant obtenu un score HIT-6 (≥ 60)
- Variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois

La supériorité de BOTOX a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble de ces critères (cf. tableau 4)

**Tableau 4. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires dans l'étude PREEMPT 2 (population ITT)**

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Groupe BOTOX (n=347)	Groupe Placebo (n=358)	Valeur de p
<b>1. Variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois</b>			
<b>Inclusion</b>			
Moyenne ± ET	19,2 ± 3,94	18,7 ± 4,05	0,156*
Médiane (Min ; max)	18,0 (9 ; 28)	18,0 (10 ; 28)	
<b>Variation à la semaine 24</b>			
Moyenne ± ET	<b>-8,7 ± 6,64</b>	<b>-6,3 ± 6,71</b>	<b>&lt; 0,001*</b>
Médiane (Min ; max)	-9,0 (-27 ; 8)	-6,0 (-28 ; 12)	
<b>2. Variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée ou forte par mois</b>			
<b>Inclusion</b>			
Moyenne ± ET	18,1 ± 4,03	17,7 ± 4,26	0,333*
Médiane (Min ; max)	18,0 (4 ; 28)	17,0 (8 ; 28)	
<b>Variation à la semaine 24</b>			
Moyenne ± ET	<b>-8,3 ± 6,37</b>	<b>-5,8 ± 6,59</b>	<b>&lt; 0,001*</b>
Médiane (Min ; max)	-8,0 (-25 ; 8)	-5,0 (-28 ; 13)	
<b>3. Variation du nombre total d'heures cumulées de céphalées par mois pendant les jours avec céphalée</b>			
<b>Inclusion</b>			
Moyenne ± ET	296,18 ± 121,04	287,20 ± 118,09	0,311*
Médiane (Min ; max)	275,50 (68,09 ; 632,57)	270,03 (75,50 ; 637,45)	
<b>Variation à la semaine 24</b>			
Moyenne ± ET	<b>-132,41 ± 130,22</b>	<b>-90,01 ± 133,76</b>	<b>&lt; 0,001*</b>
Médiane (Min ; max)	-123,61 (-546,00 ; 264,74)	-83,38 (-555,86 ; 305,57)	
<b>4. Pourcentage des patients ayant obtenu un score HIT-6 ≥ 60</b>			
<b>Inclusion, n (%)</b>	321 (92,5%)	325 (90,8%)	0,408**
<b>Semaine 24, n (%)</b>	<b>230 (66,3%)</b>	<b>274 (76,5%)</b>	<b>0,003**</b>
<b>5. Variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois</b>			
<b>Inclusion</b>			
Moyenne ± ET	12,0 ± 5,27	12,7 ± 5,29	0,067*
Médiane (Min ; max)	11,0 (4 ; 35)	12,0 (4 ; 30)	
<b>Variation à la semaine 24</b>			
Moyenne ± ET	<b>-5,3 ± 5,12</b>	<b>-4,6 ± 4,84</b>	<b>0,003*</b>
Médiane (Min ; max)	-5,0 (-26 ; 8)	-5,0 (-18 ; 17)	

ET : écart-type

L'inclusion correspondait à la phase d'inclusion de 28 jours précédant la première injection à J0.

\*la valeur de p pour les comparaisons entre les traitements provient de l'analyse ANCOVA avec la valeur à l'inclusion comme covariable. Les principaux effets de l'ANCOVA comprenaient le traitement et la strate d'abus médicamenteux, où la somme des carrés de type III a été utilisée. Les valeurs manquantes ont été estimées à l'aide de la méthode mLOCF.

\*\* la valeur de p pour les comparaisons entre les traitements a été déterminée par un test des sommes des rang de Wilcoxon. Les catégories de score total HIT-6 (<50 vs ≥50 and <60 vs ≥60) ont été déterminées par le test du chi carré de Pearson ou le test exact de Fisher (si ≥ 25% du nombre de cellules attendu < 5).

### 7.1.2 Autres données

Le laboratoire a fourni les données issues d'une revue systématique et méta-analyse (non publiée) dont l'objectif a été de synthétiser les données d'efficacité « en vie réelle » de BOTOX (toxine botulinique A) dans la migraine chronique. Cette méta-analyse a été réalisée dans un objectif de mettre en perspective l'effet moyen de BOTOX (toxine botulinique A) observé en pratique clinique courante à celui observé dans les études PREEMPT.

La revue systématique de la littérature a inclus les publications sur la période de janvier 2010 à janvier 2021 issues des sources MEDLINE, Embase et Cochrane Central. Ont été incluses dans cette méta-analyse les études observationnelles (à l'exception des case reports, séries de cas et des études de phase IV non randomisée) évaluant la toxine botulinique A (BOTOX) chez des patients atteints de migraine chronique ou migraine non spécifiée avec un effectif  $\geq 40$  patients.

Au total, 7 critères issus des études PREEMPT et 6 critères issus de la liste de la revue Cochrane<sup>40</sup> ont été évalués :

Critères des études PREEMPT :

- Variation de la fréquence des jours de céphalées par rapport à l'inclusion
- Variation de la fréquence des jours de migraine par rapport à l'inclusion
- Variation de la fréquence des jours de céphalées modérés/sévères par rapport à l'inclusion
- Variation de la fréquence des prises de traitement aigus de la crise par rapport à l'inclusion
- Variation des scores totaux HIT-6 par rapport à l'inclusion
- Pourcentage de patients avec un score HIT-6 sévère ( $\geq 60$ )
- Variation du score MSQ par rapport à l'inclusion

Critères de la revue Cochrane :

- Fréquence des jours de migraine par mois
- Sévérité de la migraine, EVA (considéré comme utilisé, mais finalement aucune donnée pertinente identifiée)
- Durée de la migraine
- Taux de réponse  $\geq 50$  % de réduction des jours de migraine
- Mesures de la qualité de vie selon le score MSQ considéré comme utilisé, mais finalement aucune donnée pertinente identifiée)
- Score d'évaluation du handicap migraineux (MIDAS)

Deux scénarios de méta-analyse ont été réalisés :

- Scénario 1 : Méta-analyse sur l'ensemble des études identifiées (tous types de design, 44 études sélectionnées).
- Scénario 2 : Méta-analyse sur les études prospectives uniquement et ayant une durée de suivi minimale similaire aux essais PREEMPT ( $\geq 24$  semaines, 15 études sélectionnées).

Les analyses ont été réalisées selon deux modèles à effets fixes et aléatoires. Le modèle à effet aléatoire (méthode de DerSimonian-Laird) a été appliqué en raison de l'hétérogénéité des études. Des analyses de sensibilité ont été également effectuées, utilisant les données de résumés (sans mesure de qualité), avec analyse en sous-groupes (avec ou sans promoteur), excluant les études avec imputation de données manquantes.

Pour les critères de variation de la fréquence des jours de céphalées et de la fréquence des jours de migraine par rapport à l'inclusion, une méta-analyse de la variation moyenne à  $\pm 6$  mois et  $\pm 12$  mois par rapport à l'inclusion a été réalisée avec un résultat exprimé par la valeur moyenne du critère avec un intervalle de confiance à 95%.

Les résultats issus de cette méta-analyse ne seront pas décrits compte-tenu des principales limites suivantes :

- une importante hétérogénéité des résultats a été rapportée entre les études ( $I^2 \geq 90$  % pour la grande majorité des analyses),
- les critères d'efficacité ont été évalués à  $\pm 6$  mois,  $\pm 12$  mois et  $\pm 24$  mois, sans prise compte des durées de suivis différentes des études et de l'échelle des temps,
- l'évaluation des critères portant uniquement sur des variations de type avant-après, ces estimations apportent un niveau de preuve faible sur l'effet du traitement, l'effet mesuré incluant en effet, outre un potentiel effet du traitement, un effet de régression à la moyenne et un effet placebo,

---

<sup>40</sup> Herd CP, Tomlinson CL, Rick C et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open*. 2019 ; 9 (7) : e027953-e

- de nombreuses estimations ne reposent que sur une seule étude (réduction du nombre de jours avec migraine, à 6 ou 12 mois, ou des jours de céphalées modérés/sévères à 12 mois, variation du score total HIT à 6 mois, variation à 6 et 12 mois du score MSQ...), ou 2 études (études (diminution de la fréquence des jours de maux de tête modérés/sévères à 6 mois, proportion de patients à 6 et 12 mois avec score HIT de 60 ou plus),
- l'ensemble des études ont été retenues avec un score sur l'échelle de Newcastle–Ottawa minimal de 4 sur 9 ou plus

Par conclusion, aucune conclusion robuste ne peut être rendue sur ces résultats.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé dans l'étude PREEMPT 2 à l'aide du score HIT-6<sup>37</sup>. Les résultats ont été décrits dans la rubrique « 7.1.1. Résultats d'efficacité – Etude PREEMPT 2 (analyse en population ITT) » de cet avis.

La qualité de vie a également été évaluée à l'aide de différents questionnaires (parmi lesquels MIQ<sup>41</sup>, MSQ<sup>42</sup>, EQ-5D<sup>43</sup>) de façon exploratoire en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha ; les résultats sur les questionnaires précités ne seront par conséquent pas décrits.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques PREEMPT 1 et PREEMPT 2

#### ▸ Données évaluées *versus* placebo au cours des phases en double-aveugle (24 semaines)

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude :

- étude PREEMPT 1 : 60 % dans le groupe BOTOX *versus* 47 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI :
  - des douleurs cervicales : 8,2 % dans le groupe BOTOX *versus* 3,3 % dans le groupe placebo
  - une faiblesse musculaire : 5,9 % *versus* 0 %
  - des céphalées : 4,4 % *versus* 3,0 %
  - une sinusite : 4,4 % *versus* 5,1 %
  - une infection des voies respiratoires supérieures : 3,8 % *versus* 6,0 %
  - une rhinopharyngite : 3,5 % *versus* 4,8 %
  - une ptose palpébrale : 3,8 % *versus* 0,3 %
- étude PREEMPT 2 : 65 % dans le groupe BOTOX *versus* 56 % dans le groupe placebo avec comme principaux EI :
  - des douleurs cervicales : 9,8 % dans le groupe BOTOX *versus* 2,2 % dans le groupe placebo
  - une faiblesse musculaire : 5,2 % *versus* 0,6 %
  - des raideurs musculosquelettiques : 4,6 % *versus* 0,8 %
  - une myalgie : 4,3 % *versus* 0,8 %
  - des céphalées : 4,6 % *versus* 3,4 %

<sup>41</sup> Le questionnaire sur l'impact de la migraine (MIQ) mesure l'impact de la migraine sur l'utilisation par le patient des ressources de santé et la productivité au cours des 12 dernières semaines.

<sup>42</sup> Le questionnaire MSQ (Migraine-specific quality-of-life questionnaire) est un auto-questionnaire composé de 14 items répartis en 3 domaines (le domaine restrictif, le domaine préventif et le domaine émotionnel) évaluant l'impact des migraines sur le fonctionnement physique et émotionnel du patient.

<sup>43</sup> Le questionnaire EQ-5D (EuroQoL-5D) une échelle de qualité de vie européenne qui comprend une échelle visuelle analogique, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer l'évaluation de son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur.

- une migraine : 4,0 % *versus* 3,9 %
- une rhinopharyngite : 4,6 % *versus* 3,9 %
- une infection des voies respiratoires supérieures : 4,0 % *versus* 4,7 %
- une ptose palpébrale : 3,2 % *versus* 0,3 %
- une douleur au site d'injection : 4,6 % *versus* 2,8 %

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour EI au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude :

- étude PREEMPT 1 : 4,1 % dans le groupe BOTOX *versus* 0,9 % dans le groupe placebo ; les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe BOTOX ont été les céphalées (n=3 patients ( 0,9 %)) et les douleurs cervicales (n=2 patients (0,6 %))
- étude PREEMPT 2 : 3,5 % dans le groupe BOTOX *versus* 1,4 % dans le groupe placebo ; les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe BOTOX ont été la migraine (n= 3 patients, 0,9 %), le cancer du sein, la fatigue musculaire et les douleurs cervicales (n= 2 patients (0,6 %) pour chaque EI)

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude :

- étude PREEMPT 1 : 5,3 % dans le groupe BOTOX *versus* 2,4 % dans le groupe placebo ; un EI grave a été rapporté chez plus d'un patient dans le groupe BOTOX : le léiomyome utérin (n= 2 patients (0,6 %)) ; cet EI n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.
- étude PREEMPT 2 : 4,3 % dans le groupe BOTOX *versus* 2,2 % dans le groupe placebo ; les EI graves rapportés chez plus d'un patient ont été la migraine (n= 3 patients), une pneumonie (n=2 patients) et un cancer du sein (n=2 patients), tous dans le groupe BOTOX ; un EI grave de type exacerbation de migraine (n=1 patient) a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur avec des symptômes débutant 7 jours après l'injection de la première dose de BOTOX.

Aucun décès n'a été rapporté durant ces périodes.

#### ► **Données évaluées au cours de la phase d'extension en ouvert sous BOTOX (toxine botulinique A) (32 semaines)**

Durant les phases d'extension en ouvert de 32 semaines, l'incidence globale des événements indésirables a été de 56,0 % dans l'étude PREEMPT 1 et 60,4 % dans l'étude PREEMPT-2.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a été de 4,9 % dans l'étude PREEMPT 1 et 2,8 % dans l'étude PREEMPT-2.

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 1,6 % dans l'étude PREEMPT 1 et 3,5 % dans l'étude PREEMPT-2.

Les EI rapportés ont été similaires à ceux rapportés durant les phases en double-aveugle.

Aucun décès n'a été rapporté durant ces périodes.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BOTOX (toxine botulinique A) (version 8.3 du 17/04/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

	<b>Toutes les indications</b>
<b>Risques importants identifiés</b>	Maladie neuromusculaire préexistante. Immunogénicité, résistance aux médicaments et formation d'anticorps. Diffusion à distance de la toxine botulinique.
	<b>Indications neurologiques</b>
	Dysphagie chez les patients atteints de dystonie cervicale <b>et de migraine chronique.</b>

	<b>Toutes les indications</b>
	Erreur médicamenteuse (reconstitution avec de la lidocaïne).
<b>Risques importants potentiels</b>	<b>Indications urologiques</b>
	Pyélonéphrite chez les patients souffrant de troubles de la vessie avec incontinence urinaire.
<b>Informations manquantes</b>	Sans objet

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issue du PSUR n°27 couvrant la période du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2018. Durant cette période, les cas de pharmacovigilances les plus fréquemment rapportés ont été des cas de ptôse des sourcils, d'effets indésirables de type affections cutanées graves, des cas d'utilisation hors AMM, sècheresse oculaire/xérophtalmie, des contractions musculaires/involontaires et de subluxation articulaire.

### 7.3.4 Données issues du RCP

« [...] Dans les études cliniques conduites **dans la migraine chronique**, l'incidence des événements indésirables était de 26% après le premier traitement et diminuait à 11% après le deuxième traitement.

En général, les effets indésirables surviennent dans les tous premiers jours suivant l'injection, et, bien que généralement transitoires, ils peuvent durer plusieurs mois voire plus longtemps dans de rares cas.

Une faiblesse musculaire locale correspond à l'action pharmacologique attendue de la toxine botulinique sur les tissus musculaires. Cependant, une faiblesse musculaire des muscles adjacents et/ou à distance du site d'injection a été rapporté.

Comme on peut s'y attendre lors de toute procédure d'injection, la survenue d'une douleur localisée, d'une inflammation, de paresthésie, d'une hypoesthésie, d'une sensibilité douloureuse, d'un gonflement / œdème, d'un érythème, d'une infection locale, d'un saignement et/ou d'une ecchymose a été associée à l'injection. La douleur liée à l'injection et/ou l'anxiété ont entraîné des réactions vasovagales, incluant une hypotension symptomatique transitoire et une syncope. Des cas de fièvre et de syndrome pseudo-grippal ont également été rapportés après des injections de toxine botulinique. [...]

#### **Migraine chronique**

Les données sur la tolérance de BOTOX ont été évaluées dans deux essais cliniques en double aveugle, contrôlées versus placebo, impliquant 687 patients traités avec 155 à 195 UNITÉS ALLERGAN de BOTOX. Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

##### Affections du système nerveux

Fréquents : Céphalées, migraine, parésie faciale.

##### Affections oculaires

Fréquent : Ptosis palpébral.

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : Prurit, éruption cutanée.

Peu fréquent : Douleur cutanée.

##### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : Douleur cervicale, myalgie, douleur musculo-squelettique, raideur musculosquelettique, contracture musculaire, tension musculaire, faiblesse musculaire.

Peu fréquent : Douleur dans la mâchoire.

##### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : Douleur au site d'injection.

##### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Dysphagie.

Une migraine, incluant une aggravation de la migraine, a été rapportée dans 3,8% des patients sous BOTOX et 2,6% des patients sous placebo, survenant généralement dans le premier mois du traitement. Ces effets ne se sont pas reproduits systématiquement au cours des cycles suivants de traitement, et l'incidence globale a diminué lors de traitements répétés.

Le taux d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables dans ces essais cliniques de phase III était de 3,8% pour le groupe BOTOX contre 1,2% pour le groupe placebo. » [...]

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de BOTOX (toxine botulinique A) dans l'extension d'indication de traitement prophylactique de la migraine repose principalement sur les données issues de 2 études de phase III (PREEMPT 1 et PREEMPT 2) réalisées entre 2006 et 2008 de schémas similaires multicentriques, contrôlées versus placebo, randomisées en double-aveugle en groupes parallèles dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BOTOX (toxine botulinique A) en traitement prophylactique chez des patients adultes atteints de migraine chronique.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les principaux critères d'inclusion relatifs à la migraine ont été :  $\geq 4$  épisodes de céphalée distincts par mois d'une durée  $\geq 4$  heures/épisode et  $\geq 15$  jours avec céphalée par mois d'une durée  $\geq 4$  heures/jour dont  $\geq 50\%$  de jours avec céphalée par mois étant des migraines ou des migraines probables (selon la définition ICHD-2 2004).

Les patients ont été randomisés en 2 groupes pour recevoir durant la phase en double-aveugle de 24 semaines :

- Groupe BOTOX : Toxine botulinique A à la dose entre 155 et 195 U par voie IM à J0 et à la semaine 12
- Groupe placebo : Placebo à la dose entre 155 et 195 U par voie IM à J0 et à la semaine 12

Les patients ont ensuite tous reçu 3 administrations de BOTOX (toxine botulinique A) au cours d'une phase d'extension en ouvert de 32 semaines.

Le critère de jugement principal évalué a été selon l'étude :

- PREEMPT1 : la variation moyenne de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double aveugle de 24 semaines
- PREEMPT 2 : la variation moyenne du nombre de jours avec céphalée par mois entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle de 24 semaines ; à noter que ce critère de jugement principal a été défini suite à un amendement au protocole au cours de l'étude PREEMPT 2 (le critère de jugement initial était le nombre d'épisodes avec céphalées).

Les critères de jugement secondaires évalués ont été selon l'étude :

- PREEMPT 1 : aucun critère de jugement secondaire hiérarchisé n'a été défini, rendant ceux-ci exploratoires
- PREEMPT 2 : les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été les suivants évalués entre la phase d'inclusion et la fin de la phase en double-aveugle à 24 semaines : variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois, variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois, variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois, pourcentage de patients ayant obtenu un résultat définissant un impact majeur ( $\geq 60$ ) au questionnaire sur l'impact des céphalées (HIT-6) et variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois

Au total, l'étude PREEMPT 1 a randomisé 679 patients dans deux groupes (341 dans le groupe BOTOX et 338 dans le groupe placebo) et l'étude PREEMPT 2 a randomisé 705 patients dans deux groupes (347 dans le groupe BOTOX et 358 dans le groupe placebo)

L'âge médian des patients inclus a été de 41 à 42 ans (min-max : 18 – 65) selon l'étude dont 56 à 60 % âgé de 40 ans et plus. La grande majorité des patients étaient des femmes (85 à 88 % selon

l'étude). Le délai médian depuis le début de la migraine chronique était de 20 ans (min-max : 0-55) dans l'étude PREEMPT 1 et 17 ans (min-max : 0 – 57) dans l'étude PREEMPT 2.

A noter que les différences suivantes ont été notées en termes de caractéristiques de la maladie à l'inclusion entre les groupes BOTOX (toxine botulinique A) et placebo pour l'étude PREEMPT 1 :

- le nombre moyen d'épisodes de céphalées : respectivement 12,3 ( $\pm$  5,23) dans le groupe BOTOX (toxine botulinique) *versus* 13,4 ( $\pm$  5,71) dans le groupe placebo ( $p = 0,02$ )
- le nombre moyen d'épisodes de migraine/migraine probable : 11,5 ( $\pm$  5,06) *versus* 12,7 ( $\pm$  5,72) ( $p = 0,006$ )
- le nombre moyen d'heures cumulées de céphalées pendant les jours avec céphalée à l'inclusion : 295,7 ( $\pm$  116,8) *versus* 274,9 ( $\pm$  110,9) ( $p = 0,02$ )

Un peu plus de deux tiers des patients (66 % et 63 % dans les groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 70 % et 63 % dans les groupes placebo respectifs) avaient un abus médicamenteux de traitement de crise à l'inclusion.

Concernant les traitements prophylactiques de la migraine, environ deux tiers des patients (60 % et 64 % dans les groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 64 % et 66 % dans les groupes placebo respectifs) avaient reçu des médicaments prophylactiques antérieurs ; le nombre total de traitements prophylactiques antérieurs était de :

- 1 pour 15 % et 18% des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 18 % et 19 % des patients des groupes placebo respectifs
- 2 pour 14 % et 10 % des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 14 % et 9 % des patients des groupes placebo respectifs
- $\geq 3$  pour 31 % et 36 % des patients des groupes BOTOX respectifs des études PREEMPT 1 et PREEMPT 2 *versus* 32 % et 37 % des patients des groupes placebo respectifs ;

En termes de résultats :

- étude PREEMPT 1 : aucune différence n'a été démontrée entre le groupe BOTOX et le groupe placebo sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des **épisodes avec céphalée** par mois à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans la population ITT : **variation moyenne de -5,2  $\pm$  5,27 *versus* -5,3  $\pm$  5,85 (NS)**
- étude PREEMPT 2 : la supériorité de BOTOX a été démontrée par rapport au placebo sur le critère de jugement principal de variation du nombre de **jours avec céphalée** par mois à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : variation moyenne de **-9,0  $\pm$  6,54 jours *versus* -6,7  $\pm$  6,67 jours ( $p < 0,001$ )**

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur les cinq critères de jugement secondaire d'efficacité hiérarchisés. La supériorité de BOTOX a été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble de ces critères :

- Variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois : variation moyenne à 24 semaines par rapport à l'inclusion **de -8,7  $\pm$  6,64 jours *versus* -6,3  $\pm$  6,71 jours ( $p < 0,001$ )**
- Variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois : variation moyenne à 24 semaines par rapport à l'inclusion **de -8,3  $\pm$  6,37 jours *versus* -5,8  $\pm$  6,59 jours ( $p < 0,001$ )**
- Variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois : variation moyenne à 24 semaines par rapport à l'inclusion **de -132,41  $\pm$  130,22 *versus* -90,01  $\pm$  133,76 ( $p < 0,001$ )**
- Pourcentage de patients ayant obtenu un score HIT-6 ( $\geq 60$ ) : **66,3 % *versus* 76,5 % ( $p=0,003$ )**
- Variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois : variation moyenne à 24 semaines par rapport à l'inclusion de **-5,3  $\pm$  5,12 *versus* -4,6  $\pm$  4,84 ( $p=0,003$ )**

## ► Tolérance

Le pourcentage de patients ayant présenté des événements indésirables (EI) au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude :

- étude PREEMPT 1 : 60 % dans le groupe BOTOX *versus* 47 % dans le groupe placebo

- étude PREEMPT 2 : 65 % dans le groupe BOTOX *versus* 56 % dans le groupe placebo  
Les principaux EI ont été les suivants : des douleurs cervicales, une faiblesse musculaire, une myalgie, des céphalées, des migraines, une rhinopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures et une ptose palpébrale.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour EI au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude de 3,5 à 4,1 % dans les groupes BOTOX *versus* 0,9 à 1,4 % dans les groupe placebo ; les principaux EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe BOTOX ont été les céphalées (n=3 patients ( 0,9 %)), les douleurs cervicales (n=2 patients dans chaque étude (0,6 %)), la migraine (n= 3 patients, 0,9 %), le cancer du sein, la fatigue musculaire (n= 2 patients (0,6 %) pour chaque EI).

Le pourcentage de patients ayant présenté des EI graves au cours des phases en double-aveugle de 24 semaines a été selon l'étude de 4,3 % à 5,3 % dans les groupes BOTOX *versus* 2,2 à 2,4 % dans les groupes placebo ; le principaux EI graves rapportés dans les groupes BOTOX ont été le léiomyome utérin (n= 2 patients), la migraine (n= 3 patients), une pneumonie (n=2 patients) et un cancer du sein (n=2 patients) ; seul un EI grave de type exacerbation de migraine (n=1 patient) a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur avec des symptômes débutant 7 jours après l'injection de la première dose de BOTOX.

Les EI rapportés au cours des périodes en ouvert de 32 semaines ont été similaires à ceux rapportés au cours des périodes en double-aveugle.

## ► Discussion

Au total, la supériorité de BOTOX (toxine botulinique A) a été démontrée versus placebo au cours d'une seule étude sur deux sur la réduction du nombre de jours avec céphalées par mois entre l'inclusion et à 24 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet modérée (différence de -2,3 jours par rapport au placebo chez des patients présentant 20 jours de céphalées par mois à l'inclusion). La supériorité de BOTOX (toxine botulinique A) a été également démontrée versus placebo au cours de cette même étude sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants évalués à 24 semaines avec une quantité d'effet modérée : variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois, variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois, variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois, pourcentage de patients ayant obtenu un résultat définissant un impact majeur ( $\geq 60$ ) au questionnaire sur l'impact des céphalées (HIT-6 ) et variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées *versus* placebo, alors qu'une comparaison à un traitement de recours parmi les traitements prophylactiques oraux étaient réalisables ; les anti-CGRP n'étaient pas autorisés à la date de réalisation de l'étude
- plus d'un tiers des patients (34 à 41 % selon l'étude) étaient naïfs de traitement ne correspondant pas à l'AMM validée de BOTOX (toxine botulinique A) ;
- aucune donnée robuste n'est disponible sur le critère de jugement de taux de répondeurs à 50 % (i.e. présentant une réduction d'au moins 50 % du nombre de crise), critère cliniquement pertinent, en l'absence de hiérarchisation de ce critère ; de même le critère de réduction du nombre de traitements de crises a été également évalué de façon exploratoire au cours des études,
- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à un recul maximal de 24 semaines correspondant à l'administration de 2 injections selon la posologie établie par le RCP (une administration toutes les 12 semaines)
- les données de tolérance dans la migraine chronique ont rapporté davantage d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et d'EI graves de type migraine (n=3 patients au total des groupes BOTOX *versus* n=1 patient au total des groupes placebo ayant présenté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et n=5 patients au total des groupes BOTOX *versus* n=1 patient au total des groupes placebo ayant présenté un EI grave) dont un EI grave d'exacerbation de la migraine lié au traitement dans le groupe BOTOX pouvant suggérer une moindre efficacité du traitement

- les données de tolérance dans cette extension d'indication de prophylaxie de la migraine chronique sont limitées à un recul maximal de 56 semaines dans les études PREEMPT

Compte tenu des données d'efficacité versus placebo et des données de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de BOTOX (toxine botulinique A) sur la morbidité dans cette extension d'indication de prophylaxie de la migraine chronique.

Il est néanmoins attendu un impact potentiel de BOTOX (toxine botulinique A) sur la qualité de vie. Aucune donnée sur un éventuel impact de BOTOX (toxine botulinique A) sur le parcours de soins n'est disponible.

En conséquence, BOTOX (toxine botulinique A) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans cette extension d'indication.

## 07.5 Programme d'études

Sans objet.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La prise en charge de la migraine repose à la fois sur le traitement de la crise, et le cas échéant, sur la mise en place d'un traitement de fond prophylactique afin de réduire la fréquence des crises.

Les molécules utilisées dans le traitement de la crise sont les traitements non spécifiques de la migraine (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements spécifiques (triptans principalement et dérivés ergotés).

La prévention de la survenue des crises va tenir compte en premier lieu de l'identification et de l'éviction des facteurs déclenchants de la crise. Par la suite, la mise en place d'un traitement de fond sera fonction notamment de la fréquence et de l'intensité des crises, du handicap causé en termes de qualité de vie mais également afin de pallier un risque éventuel d'abus médicamenteux de traitements de crise. Le choix du traitement prophylactique repose sur les effets indésirables, les contre-indications, les interactions et les éventuelles pathologies associées du patient. Les molécules ayant l'AMM en traitement prophylactique de la migraine et étant utilisées en première intention sont les bêta-bloquants (métoprolol et propranolol) et le topiramate<sup>10</sup>. Les récentes recommandations 2021 de la Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées<sup>14</sup> précisent la stratégie thérapeutique préférentielle selon le caractère épisodique ou chronique de la migraine et positionnent le topiramate comme traitement de première intention dans la migraine chronique, celui-ci disposant de données d'efficacité dans des études spécifiques dans cette forme clinique.

Trois autres molécules disposent également d'une AMM en traitement de fond de la migraine (pizotifène, oxetorone, flunarizine) mais sont utilisés en traitement de recours uniquement en raison de leur profil de tolérance notamment. D'autres molécules ne disposant pas d'une AMM dans le traitement de fond de la migraine sont également citées dans les recommandations nationales<sup>5</sup> avec un niveau de preuve d'efficacité moindre (grade B ou C, à l'exception du valproate et divalproate de sodium ayant un grade A) : antiépileptiques (valproate et divalproate de sodium, gabapentine), antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), autres bêta-bloquants (aténolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxène sodique.

Les anticorps anti-CGRP (erenumab [AIMOVIG], galcanézumab [EMGALITY] et frémanézumab [AJOVY] évalués récemment par la Commission constituent des alternatives chez les patients atteints de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire<sup>15,16,17</sup>.

Des thérapies alternatives telles que la relaxation et les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent également être utilisées chez certains patients.

### **Place de BOTOX (toxine botulinique A) dans la stratégie thérapeutique :**

#### **Compte-tenu :**

- des données d'efficacité ayant démontré la supériorité de la toxine botulinique A par rapport au placebo au cours d'une seule étude sur deux randomisée en double-aveugle dans la migraine chronique et avec une quantité d'effet modérée et à court terme ;
- des données disponibles uniquement après traitements prophylactiques oraux (deux-tiers des patients inclus dans les études), les anti-CGRP n'étant pas autorisés lors de la réalisation de l'étude,
- de l'absence de comparaison par rapport aux traitements de recours, dont les anticorps anti-CGRP,

la Commission considère que BOTOX (toxine botulinique A) constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

En l'absence de donnée comparative par rapport aux anti-CGRP, le choix du traitement devra se faire selon les caractéristiques des patients, l'efficacité des molécules et leur profil de tolérance associé à différentes contre-indications.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

► La migraine est une pathologie chronique invalidante qui de par la fréquence et la sévérité des crises peut entraîner une dégradation sévère de la qualité de vie.

► Les spécialités BOTOX (toxine botulinique A) sont des médicaments à visée préventive de la migraine chronique.

► Compte-tenu :

- de l'efficacité démontrée avec une quantité d'effet modérée, à court terme, et uniquement versus placebo au cours d'une seule étude sur deux, dans la migraine chronique, alors que des études versus comparateurs actifs étaient réalisables,
- de la supériorité démontrée en termes de qualité de vie versus placebo, et de l'intérêt de ce résultat dans cette maladie chronique,

- des données de tolérance dans cette indication de prophylaxie de la migraine chronique

le rapport efficacité/effets indésirables de BOTOX (toxine botulinique A) est moyen en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

► Il existe des alternatives indiquées en recours en traitement de fond de la migraine chronique.

► BOTOX (toxine botulinique A) constitue une option médicamenteuse en traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques oraux de la migraine.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence
  - du besoin médical partiellement couvert avec la nécessité de disposer d'alternatives en traitement de fond plus efficaces et présentant moins d'effets indésirables,
  - de l'absence de réponse partielle au besoin identifié avec :
    - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité avec une supériorité démontrée uniquement versus placebo, dans une étude sur 2, en termes d'efficacité en traitement prophylactique dans la migraine chronique et avec une quantité d'effet modérée à court terme,
    - un impact supplémentaire sur la qualité de vie avec une supériorité démontrée versus placebo sur la qualité de vie dans une maladie chronique invalidante,
    - l'absence d'impact attendu sur le parcours de soins faute de donnée,
- BOTOX (toxine botulinique A) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BOTOX (toxine botulinique A) est modéré dans l'indication de traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine et aux posologies de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la toxine botulinique A, seulement à court terme, par rapport au placebo au cours d'une seule étude sur deux, randomisées en double-aveugle dans la migraine chronique sur :
  - o la réduction du nombre de jours avec céphalées par mois à 24 semaines (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet toutefois modérée (différence de - 2,3 jours par rapport au placebo chez des patients présentant en moyenne 20 jours de céphalées par mois à l'inclusion)
  - o les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés suivants évalués à 24 semaines avec une quantité d'effet modérée : variation du nombre de jours de migraine/migraine probable par mois, variation du nombre de jours avec céphalée d'intensité modérée/sévère par mois, variation du nombre cumulé total d'heures de céphalées pendant les jours avec céphalée par mois et variation de la fréquence des épisodes avec céphalée par mois
- de la démonstration de la supériorité par rapport au placebo au cours de cette même étude sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de qualité de vie de pourcentage de patients ayant obtenu un score d'impact des céphalées HIT-6 sévère (*i.e.*,  $\geq 60$ ), mais au regard :
- de l'absence de comparaison par rapport aux traitements de recours, dont les anticorps anti-CGRP,

la Commission considère que BOTOX (toxine botulinique A) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle en traitement prophylactique de la migraine chronique chez des patients adultes qui n'ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine

## 09.3 Population cible

La population-cible de BOTOX (toxine botulinique A) est représentée par les patients adultes atteints de migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) et n'ayant pas répondu ou étant intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine.

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients atteints de migraine chronique et étant en échec des autres traitements prophylactiques de la migraine. Néanmoins, ce pourcentage peut être approché à partir d'une étude non publiée rétrospective réalisée sur la base EGB<sup>15</sup> (Échantillon généraliste des bénéficiaires) a identifié le pourcentage de patients sous traitement prophylactique parmi les patients adultes recevant au moins un traitement aigu de la migraine. Les données ont été répertoriées sur l'année 2014 hormis les données relatives aux traitements prophylactiques de la migraine (période 2012-2015).

D'après cette étude la prévalence des patients ayant eu une délivrance de traitements aigus de la crise de la migraine est estimée à 1,8 %, soit environ 923 100 patients, après extrapolation à la population française âgée de plus de 20 ans ( $n= 51\ 283\ 237$ )<sup>44</sup>.

Parmi ces patients, le pourcentage d'abus de traitement aigu de type triptans et étant donc susceptible d'avoir recours à une instauration ou un ajustement du traitement de fond a été de 3,4 % correspondant à 31 386 patients.

Le pourcentage de patients en échec à l'ensemble des traitements prophylactiques n'est pas connu mais est approché par le pourcentage de patients en abus de triptans ayant reçu au moins deux lignes de traitement prophylactique qui a été estimé dans cette étude à 54 %, soit 16 949 patients

<sup>44</sup> <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474> [accédé le 13/10/2021]

Au total, la population cible de BOTOX (toxine botulinique A) serait au maximum de l'ordre de 17 000 patients.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autres demandes

La Commission rappelle, compte-tenu des spécificités de la procédure d'injection et conformément au RCP, la nécessité d'administration de BOTOX (toxine botulinique A) dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l'utilisation de la toxine dans ces indications et avec un plateau technique adapté.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 23 juin 2021 Date d'examen : 27 octobre 2021 Date d'adoption : 17 novembre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association La Voix des Migraineux)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>BOTOX 50 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable</u> B/1 flacon (CIP : 34009 370 831 4 0) <u>BOTOX 100 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable</u> B/1 flacon (CIP : 34009 562 088 8 3) <u>BOTOX 200 UNITES ALLERGAN, poudre pour solution injectable</u> B/1 flacon (CIP : 34009 370 832 0 1)
<b>Demandeur</b>	ALLERGAN France
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date de l'AMM initiale (procédure nationale) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22/08/2000 pour le dosage à 100 unités</li> <li>• 22/02/2006 pour les dosages à 50 et 200 unités</li> </ul> Rectificatif AMM en vigueur du 11 mai 2021 comprenant l'extension d'indication dans la migraine chronique.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Réservé à l'usage hospitalier  Acte associé
<b>Code ATC</b>	M03AX01

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire