

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e 392/2015)

Documento PTR n. 187 relativo a

Tossina botulinica (tipo A e B)

Aggiornamento marzo 2016

Aggiornamento luglio 2015

Settembre 2013

TOSSINA BOTULINICA (TIPO A e B)

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

trattamento:

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

Tossina botulinica B - Indicazioni registrate

trattamento della distonia cervicale (torcicollo).

ATC: M03AX01

Regime di fornitura: USPL (tossina botulinica A); OSP (tossina botulinica B). Per maggiori dettagli fare riferimento alla tabella 1.a

Classe di rimborsabilità: H

Procedura registrazione:

tossina botulinica A: mutuo riconoscimento

tossina botulinica B: centralizzata europea

Prezzo (fonte FARMADATI, aggiornamento n. 64 del 18.03.2016)

Tossina botulinica A		Tossina botulinica B	
<i>Onabotulinumtoxin A (Botox®)</i> Complesso proteico (PM: 900 kDa)	<i>AbobotulinumtoxinA (Dysport®)</i> Complesso con emoagglutinina (PM: 300-500 kDa)	<i>IncobotulinumtoxinA (Xeomin®)</i> Tossina non complessata (PM: 150 kDa)	<i>RibobotulinumtoxinB (Neurobloc®)</i>
1 fl 100 U Allergan [§] uso i.m.: € 129,05*	2 fl 500 UI uso i.m.-s.c.: € 350,65*	1 fl 100 U DL50 uso i.m.: € 129,05*	1 fl 5.000 U/ml 1 ml uso i.m.: € 121,38* 1 fl 5.000 U/ml 2 ml uso i.m.: € 230,61*

* Prezzo ex factory (IVA esclusa)

[§] da settembre 2013 è disponibile anche la confezione da 200U Allergan che, però, è classificata in classe C USPL (€ 314,60; calcolato dimezzando il prezzo al pubblico. Non avendo questo disagio un prezzo ex factory, si tratta dello sconto minimo da praticare per legge alle strutture SSN)

La tossina botulinica (tipo A e tipo B) era già presente in PTR al momento della prima stesura di questo documento, che si prefigge di:

- a. sintetizzare le evidenze disponibili sulla tossina di tipo A per le nuove indicazioni, registrate a partire dal 2013 (uso nel trattamento della emicrania e della incontinenza urinaria, da vescica neurogena o idiopatica);
- b. confrontare i prodotti a base di tossina botulinica A in termini di evidenze disponibili per le indicazioni che erano già presenti in PTR;
- c. valutare il posto in terapia della tossina botulinica di tipo B rispetto alla tossina di tipo A.

Nuove indicazioni

Trattamento dell'emicrania cronica

Trattamento di riferimento disponibile

L'emicrania cronica rappresenta una complicanza dell'emicrania ed è caratterizzata da attacchi di cefalea quasi quotidiani (almeno 15 giorni al mese) di cui la metà circa (almeno 8 giorni al mese) di tipo emicranico.

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

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

Meccanismo d'azione

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

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

I principali studi che hanno valutato l'efficacia della tossina botulinica A 900 kDa nel trattamento della emicrania cronica sono 2; si tratta di studi randomizzati controllati verso placebo di disegno simile, della durata di 24 settimane (PREEMPT 1¹ e PREEMPT 2² presentati nelle tabelle delle evidenze allegate). La tossina o il placebo sono stati somministrati per via i.m. secondo uno schema che prevedeva 31 iniezioni in punti della testa e del collo definiti a priori + altre 8 iniezioni opzionali eseguite in punti predefiniti, se a giudizio dello sperimentatore, la sintomatologia algica del paziente lo richiedeva. La somministrazione veniva eseguita al tempo zero immediatamente dopo la randomizzazione e ripetuta a distanza di 12 settimane; alla 24^{ma} settimana

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

terminava la fase randomizzata dello studio, veniva valutato l'esito primario, fatta una terza somministrazione di farmaco e offerta la possibilità ai pazienti che stavano rispondendo al trattamento di proseguire nella fase in aperto dello studio di ulteriori 32 settimane con l'obiettivo di valutare sicurezza ed efficacia di somministrazioni ripetute della tossina.

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

Esiti valutati

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

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

Risultati degli studi

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

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

La tossina botulinica è risultata più efficace del placebo anche in termini di riduzione del numero di giorni di emicrania e di cefalea moderata/grave; di

riduzione del punteggio HIT-6 e di percentuale di pazienti in cui il punteggio è sceso sotto 60 punti.

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

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

Estensione in aperto dei 2 studi – Risultati a 56 settimane

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

Rispetto ai pazienti a cui la tossina è stata somministrata solo durante la fase in aperto, nei pazienti che hanno proseguito il trattamento sono risultati maggiori: la riduzione del numero di giorni di cefalea e di cefalea moderata/grave alla 56° settimana; la riduzione del numero di giorni di emicrania e del numero cumulativo di ore di cefalea. Tuttavia la differenza tra i 2 gruppi in termini assoluti, pur se statisticamente significativa, è risultata in genere di piccola entità.

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

Sicurezza

Durante la fase in doppio cieco hanno interrotto il trattamento a causa degli eventi avversi, rispettivamente, il 3,2% (nel PREEMPT 1) e il 2,3% (nel PREEMPT 2) dei pazienti trattati con la tossina mentre nel gruppo trattato con placebo, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento per gli eventi avversi è stata, rispettivamente, dello 0,6% nel primo studio e dello 0,8% nel secondo.^{1,2}

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

Revisioni sistematiche

Una revisione sistematica ha valutato gli studi disponibili sulla tossina botulinica A nella profilassi

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

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

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

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

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

In base ai risultati della revisione non vi sono state differenze statisticamente significative tra la tossina e il placebo per quanto riguarda l'esito primario nell'emicrania acuta, mentre nell'emicrania cronica la frequenza degli episodi di mal di testa è risultata significativamente inferiore con la tossina rispetto al placebo, anche se la differenza in termini assoluti è risultata piccola (vedi allegato 1 – Tabelle delle evidenze).

Linee Guida

Sono state reperite 4 Linee Guida sulla profilassi della cefalea.⁵⁻⁸ Di queste solo le più recenti prendono in considerazione la tossina botulinica, sulla base dei risultati degli studi PREEMPT.⁶⁻⁸

In particolare:

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

Technology Assessment (TA)

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

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

Tale raccomandazione tiene conto delle seguenti considerazioni:

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

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

- in caso di risposta inadeguata (definita come una riduzione inferiore al 30% del numero di giorni di cefalea/mese dopo 2 cicli di iniezioni corrispondenti al 6° mese di trattamento)

oppure

- In caso di conversione dell'emicrania cronica ad emicrania episodica (definita come la presenza, per 3 mesi consecutivi di osservazione, di meno di 15 giorni di cefalea/mese)

Trattamento della vescica neurogena

Trattamento di riferimento disponibile

La iperattività della vescica/del detrusore rappresenta una complicanza associata alle lesioni del midollo spinale o alla sclerosi multipla. Si associa a spasmi vescicali con urgenza minzionale. Lo svuotamento incompleto della vescica con la minzione dipende dalla dissinergia tra detrusore e sfintere con conseguente aumento della pressione intravescicale. L'obiettivo del trattamento è quello di preservare la funzione renale e impedire il raggiungimento di pressioni elevate in vescica attraverso il suo svuotamento ad intervalli regolari di tempo, che siano compatibili con la vita

sociale dell'individuo. Un altro obiettivo è quello di ridurre gli episodi di incontinenza che si associano a questa condizione.

Attualmente la strategia principale consiste nel cateterismo intermittente pulito (CIC) che il paziente può eseguire in autonomia dopo adeguato addestramento e nella regolazione dell'assunzione giornaliera di liquidi. Possono essere associati farmaci che agiscono sul tono vescicale (es. anticolinergici, alfa-bloccanti).

Tuttavia, non sempre la terapia è sufficiente ad eliminare il rischio di episodi di incontinenza.

Meccanismo d'azione

Attualmente solo la tossina botulinica A complessata (PM 900 kDa; onabotulinumtoxin A) è autorizzata per questa indicazione. La tossina iniettata nel detrusore si è dimostrata in grado di migliorare i parametri urodinamici nei pazienti con iperattività del detrusore in piccoli studi in aperto.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

L'efficacia della tossina botulinica A 900 kDa (Botox[®]) nel trattamento della incontinenza urinaria da iperattività neurogena del detrusore è stata valutata principalmente nell'ambito di 2 RCT verso placebo, che ne hanno consentito la registrazione per questa indicazione (DIGNITY Program).^{10,11}

I due studi hanno arruolato complessivamente 691 pazienti con incontinenza urinaria da instabilità del detrusore secondaria a lesioni del midollo (45% circa dei pazienti) o a sclerosi multipla (55% circa dei pazienti), oltre la metà dei quali già in trattamento con un anticolinergico. La somministrazione è avvenuta in cistoscopia ed è consistita di 30 iniezioni di tossina nel detrusore per un dosaggio complessivo di 200 o 300 U. Era prevista la somministrazione di una seconda dose non prima di 12 settimane a patto che il paziente rientrasse nelle condizioni di ritrattamento definite a priori nel protocollo dei 2 studi. I pazienti che hanno terminato i due studi sono stati arruolati nella estensione in aperto, non ancora conclusa.

Esiti valutati

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione rispetto al baseline del numero di episodi settimanali di incontinenza a 6 settimane dalla somministrazione della prima dose di tossina (1° ciclo).

Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione della massima capacità cistometrica, della massima pressione del detrusore alla prima contrazione involontaria e la qualità di vita (IQOL score), dopo 6 settimane dalla somministrazione.

Risultati degli studi

Per entrambi i dosaggi della tossina la frequenza degli episodi settimanali di incontinenza urinaria alla 6° settimana si è ridotta in modo statisticamente significativo rispetto al placebo.

Anche per quanto riguarda gli esiti secondari valutati la differenza rispetto al placebo è risultata statisticamente significativa a favore della tossina. Inoltre, nei pazienti che hanno presentato i requisiti per una seconda somministrazione del farmaco nella fase in cieco dei 2 studi (la metà circa di quelli randomizzati) il tempo alla risomministrazione è risultato significativamente più lungo con la tossina (entrambi i dosaggi) rispetto al placebo.

Sicurezza

Per quanto riguarda gli eventi avversi, ritenzione urinaria e infezioni delle vie urinarie sono stati quelli più frequentemente segnalati con la tossina botulinica. Nel secondo studio (Cruz F et al. 2011)¹⁰ ma non nel primo (Ginsberg D et al. 2011)¹¹ entrambi gli eventi avversi sono risultati significativamente più frequenti con la tossina che col placebo. Una possibile spiegazione consiste nel fatto che nel primo studio una percentuale maggiore di pazienti praticava già l'autocatereterismo al momento dell'arruolamento (83% vs 51,6% nello studio di Cruz).

Linee Guida

Le Linee Guida della European Association of Urology raccomandano la somministrazione intravesicale di tossina botulinica A mediante iniezioni nel detrusore come il più efficace tra i trattamenti minimamente invasivi della iperattività neurogena del detrusore.¹²

Le Linee Guida del NICE sul trattamento della incontinenza urinaria associata a patologie neurologiche include la somministrazione intravesicale di tossina botulinica A tra le opzioni per migliorare la continenza vescicale e, per quanto riguarda i pazienti adulti, raccomanda che la tossina venga offerta a coloro che presentano lesioni del midollo (eg. lesioni traumatiche o sclerosi multipla) e sintomi di iperattività vescicale e che non hanno

risposto agli antimuscarinici o che non li hanno tollerati.¹³

I pazienti e familiari devono essere informati prima di procedere al trattamento della possibile necessità di ricorrere successivamente alla cateterizzazione ed occorre accertarsi che siano in grado e che abbiano la volontà di autogestire tale procedura.

Trattamento della vescica iperattiva idiopatica

Solo la tossina botulinica di tipo A da 900 kDa ha ottenuto la rimborsabilità per il trattamento della incontinenza urinaria da vescica iperattiva idiopatica in pazienti che non hanno risposto adeguatamente o non hanno tollerato gli anticolinergici.

Secondo le principali Linee Guida [NICE 2013, American Urological Association (AUA) 2012]^{14,15} gli anticolinergici rappresentano la opzione farmacologica di 1° scelta nei pazienti con iperattività vescicale idiopatica che non hanno risposto adeguatamente all'approccio conservativo (interventi comportamentali, ginnastica mirata, interventi dietetici, uso di ausili per incontinenza, ad es. i pannolini).

Meccanismo d'azione e modalità di somministrazione

Analogamente a quanto avviene nelle forme secondarie a lesioni nervose, anche nel caso della incontinenza da "vescica idiopatica", la tossina A sembra essere in grado di migliorare alcuni parametri urodinamici.

La posologia registrata è di 100 U [iniezioni da 0,5 ml in 20 siti (5 U/sito) del muscolo detrusore, a distanza di circa 1 cm, eseguite mediante l'utilizzo di un cistoscopio]. Secondo quanto riportato in scheda tecnica,¹⁶ la procedura di somministrazione può essere eseguita SOLO da uno specialista urologo o uroginecologo e richiede la somministrazione di antibiotici per la profilassi 1-3 giorni prima del trattamento, il giorno del trattamento e 1-3 giorni dopo.

I pazienti che non vogliono e/o non sono in grado di iniziare una cateterizzazione post-trattamento, se necessaria non devono essere trattati.

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

La registrazione della Onabotulinumtoxin A nel trattamento della incontinenza urinaria da vescica iperattiva idiopatica (iOAB) si basa sui risultati di 2 RCT in doppio cieco di disegno analogo (studi EMBARK), condotti su un totale di 1.105 pazienti (88% di sesso femminile) con diagnosi di iOAB e almeno 3 episodi di incontinenza urinaria (IU) con urgenza nell'arco di 3 giorni; almeno 8 minzioni/die, con un volume residuale post minzionale ≤ 100 ml, non adeguatamente controllati o intolleranti a farmaci anticolinergici e disponibili ad effettuare un cateterismo ad intermittenza (CIC).^{17,18} Gli studi sono durati 24 settimane ed hanno confrontato la tossina (100 U, suddivise in 20 punti del muscolo detrusore) con placebo. Gli esiti primari erano rappresentati da:

- a. variazione vs baseline del numero medio di episodi/die di IU;
- b. percentuale di pazienti con risposta positiva al trattamento valutata mediante la scala TBS (*Treatment Benefit Scale*)^b

Tra gli esiti secondari sono stati valutati (a 2, 6, 12 settimane): la variazione vs baseline della frequenza degli episodi di incontinenza urinaria da urgenza (UUI) e delle minzioni/die.

Per maggiori dettagli, vedi tabelle delle evidenze degli studi in Allegato.

Risultati principali

Esiti primari: la tossina A 900 kDa si è dimostrata più efficace del placebo sia nel ridurre il numero medio di episodi di IU giornalieri (-1,8 episodi/die in uno studio e -1,9 nell'altro) che in termini di percentuale di pazienti che hanno dichiarato di aver migliorato il proprio stato (risposta TBS positiva).

Esiti secondari (principali): la frequenza di:

- episodi di UUI/die
- minzioni /die
- nicturia

- episodi di urgenza/die si è ridotta maggiormente con la tossina che con il placebo. La differenza è risultata statisticamente significativa per tutti i confronti.

I pazienti che hanno completato gli studi registrativi ed erano eleggibili a ricevere altri cicli di tossina sono stati arruolati negli studi di estensione che hanno l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza a lungo termine di somministrazioni ripetute della tossina. La durata prevista è di 2 anni.

Sicurezza

Per quanto riguarda gli eventi avversi, i più frequenti riportati negli studi registrativi sono stati: le infezioni delle vie urinarie (UTIs) (18% dei pz con la tossina vs 5% con placebo), la disuria (8% vs 7%), la batteriuria (4% vs 2%) e la ritenzione urinaria (7% vs 1%).

L'aumento asintomatico del volume residuo postminzione (PVR) o episodi di ritenzione urinaria hanno obbligato alcuni pazienti alla cateterizzazione e a controlli non programmati dopo 2 settimane dalla fine del trattamento per valutare il PVR.

Nel corso degli studi, l'8,7% dei pazienti (48/552) con la tossina e l'1,7% (9/542) con placebo ha iniziato la cateterizzazione intermittente pulita (CIC) in seguito al trattamento.

Principali Linee Guida

La LG del NICE (2013)¹⁴ e la LG della American Urological Association (AUA, 2012)¹⁵ raccomandano di considerare la tossina botulinica come opzione di 3° scelta, in seguito a referral specialistico, in pazienti con diagnosi di iOAB da instabilità del detrusore, accuratamente selezionati ed informati che non hanno risposto adeguatamente ai trattamenti di 1° linea e di 2° linea (terapia comportamentale, ginnastica mirata \pm antimuscarinici).

La formazione alla cateterizzazione intermittente, la capacità di eseguire la tecnica con successo e la disponibilità ad eseguirla in modo regolare per tutto il periodo necessario condizionano l'accesso al trattamento.

^b La scala TBS è una scala qualitativa validata che descrive lo stato del pz rispetto alla sua "situazione" urinaria". Può assumere 4 valori: molto migliorato, migliorato, nessuna variazione o peggiorato. Ai fini degli studi sono state considerate positive le prime 2 tipologie di risposta.

Tossina botulinica A: indicazioni già presenti in PTR

Blefarospasmo e spasmo emifacciale

Tutte e 3 le specialità a base di tossina botulinica di tipo A sono registrate per il trattamento del blefarospasmo, mentre solo Botox[®] e Dysport[®] sono registrate per il trattamento dello spasmo emifacciale (vedi tabella 1).

Evidenze disponibili e loro trasferibilità

Xeomin[®] vs Botox[®]

Due RCT di non inferiorità condotti su un totale di 369 pazienti hanno confrontato le specialità Botox[®] e Xeomin[®] (rapporto dosi utilizzate per i 2 prodotti: 1:1) in pazienti con blefarospasmo.^{19,20}

Il primo RCT (65 pz) ha confrontato una sola somministrazione di Xeomin[®] e di Botox[®] entrambi alla dose ≥ 20 U/occhio.¹⁹ Alla settimana 4, in entrambi i gruppi si è osservata una riduzione del punteggio BSDI^c medio rispetto al baseline, senza differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi.

Nel secondo studio, un RCT multicentrico, che ha consentito a Xeomin[®] di ottenere l'indicazione terapeutica registrata nel trattamento del blefarospasmo, una singola somministrazione Xeomin[®] e Botox[®] (dose media: Xeomin[®] 39,6 U e Botox[®] 40,8 U) sono state confrontate in 304 pazienti con blefarospasmo, di cui il 72% donne.²⁰

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del punteggio medio JRS^d al giorno 21 rispetto al baseline è stato valutato nella popolazione per protocol (256 pazienti).

Xeomin[®] è risultato non inferiore a Botox[®] nel ridurre il punteggio JRS medio.

^c Blepharospasm Disability Index (total BSDI): scala soggettiva con la quale i pazienti esprimono il grado di difficoltà nell'effettuare sei specifiche attività (guidare, leggere, guardare la televisione, fare la spesa, uscire a piedi, svolgere le attività quotidiane). Il punteggio varia da 0 a 30; più alto il punteggio, maggiore è l'interferenza con le attività svolte dal paziente.

^d Jankovic Rating Scale (JRS): scala che valuta gravità (0-4 punti) e frequenza (0-4 punti) del blefarospasmo, consentendo di quantificarne i sintomi tipici. Il punteggio varia da 0 a 8 punti; più è elevato il punteggio, più gravi e/o frequenti sono i sintomi.

Sicurezza

Nei due studi non sono emerse differenze statisticamente significative tra le 2 specialità nel profilo di sicurezza:

- nel primo studio, gli eventi avversi più comuni sono stati ematoma periorbitale e mal di testa. Va, tuttavia, osservato che la dimensione del campione pone dubbi sulla rilevanza e attendibilità dei risultati ottenuti;
- nel secondo studio l'evento avverso più comune in entrambi i gruppi è stato la ptosi.

Dysport[®] vs Botox[®]

Due RCT, condotti su un totale di 303 pazienti, di cui uno crossover, hanno confrontato Dysport[®] e Botox[®].^{21,22}

Entrambi gli studi hanno impiegato un rapporto di conversione Botox[®] : Dysport[®] pari 1 : 4.

Lo studio con disegno crossover, ha arruolato 212 pazienti e si prefiggeva di trovare il rapporto di conversione tra le due specialità attraverso la valutazione della durata dell'effetto.²¹ In base ai risultati, impiegando il rapporto 1:4 ovvero una dose media di 45,4 U di Botox[®] e di 182,1 U di Dysport[®] la durata dell'effetto è risultata di circa 8 settimane per entrambi i trattamenti.

Si è osservata una frequenza significativamente maggiore di **eventi avversi** nel gruppo trattato con Dysport[®] (24%) rispetto a Botox[®] (17%) (i più comuni: ptosi, ematoma, lacerazione, visione sfuocata o doppia, sensazione di corpo estraneo).

Nell'altro studio (91 pazienti) in singolo cieco, circa la metà dei pazienti era affetta da blefarospasmo mentre i restanti da spasmo emifacciale.²² Non sono risultate differenze statisticamente significative in termini di durata media dell'effetto tra le due specialità (11,2 settimane per Botox[®] alla dose di 25 U e 13,3 settimane per Dysport[®] alla dose di 100 U).

Va osservato che lo studio presenta alcuni limiti metodologici (scarsa numerosità del campione, singolo cieco) che rendono i dati ottenuti di difficile interpretazione.

Per quanto riguarda **gli eventi avversi**, i più frequenti in entrambi i gruppi di trattamento sono stati ptosi nei pazienti affetti da blefarospasmo e paresi emifacciale nei pazienti affetti da spasmo emifacciale senza

differenze statisticamente significative tra Dysport[®] e Botox[®].

Distonia cervicale

Una revisione sistematica Cochrane, aggiornata nel 2009, aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza della tossina botulinica A nel trattamento della distonia cervicale.²³ Sono stati inclusi 13 RCT verso placebo: 8 studi hanno valutato Botox[®] (361 pazienti) e 5 Dysport[®] (319 pazienti), per brevi periodi di tempo (da 6 a 16 settimane) ed in monosomministrazione.

La metanalisi ha dimostrato che una singola dose di tossina botulinica A migliora i sintomi della distonia cervicale in misura maggiore del placebo. Il confronto indiretto tra i risultati degli studi che hanno impiegato Botox[®] e Dysport[®] sembra indicare che non vi sono differenze tra le due specialità medicinali in termini di efficacia e sicurezza.

Gli eventi avversi più frequenti nei pazienti trattati con tossina botulinica sono stati debolezza del collo, disfagia, xerostomia, mal di gola e raucedine, disfonia.

L'analisi per sottogruppi ha dimostrato una chiara relazione tra dose e risposta sia in termini di beneficio clinico sia di gravità degli eventi avversi.

Xeomin[®] verso Botox[®]

Lo studio che ha consentito di ottenere la registrazione di Xeomin[®] per il trattamento della distonia cervicale è un RCT di non inferiorità, verso Botox[®] condotto su 466 pazienti a cui è stata somministrata una sola dose di farmaco (dose media: Xeomin[®] 140,4 U e Botox[®] 138,9 U).²⁴ L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del punteggio medio del TWSTRS^e al giorno 28 rispetto al baseline ed è stato valutato nella popolazione per protocollo (420 pazienti).

Xeomin[®] è risultato non inferiore a Botox[®] nel migliorare il punteggio TWSTRS rispetto al baseline [differenza tra i due trattamenti: -0,33; il limite superiore dell'IC95% è stato inferiore a 1,3 punti, il margine predefinito di non inferiorità].

^e Severity Toronto Western Spasmodic Toricollis Rating Scale (TWSTRT-Severity): scala che consente di valutare l'impatto globale della distonia cervicale. Include tre sottogruppi di sintomi/segni: la gravità del disturbo del movimento (0-35 punti), la disabilità (0-30 punti) e il dolore (0-20 punti).

Sicurezza

Il 28,1% dei pazienti trattati con Xeomin[®] e il 24,1% con Botox[®] ha segnalato almeno un evento avverso: non è riportato se tale differenza sia risultata statisticamente significativa. Per entrambi i farmaci l'evento avverso più comune è stata la disfagia.

Dysport[®] verso Botox[®]

Uno studio crossover ha confrontato due differenti dosaggi di Dysport[®] con la dose abituale di Botox[®] impiegata dai 54 pazienti arruolati.²⁵

Le dosi di Dysport[®] sono state calcolate sulla base di un rapporto di conversione 3:1 e 4:1. Non è riportata la dose media di farmaco utilizzata per entrambe le specialità.

Lo studio ha valutato la variazione del punteggio sulla scala Tsui^f a un mese dal trattamento rispetto al baseline. Entrambi i dosaggi di Dysport[®] sono risultati più efficaci di Botox[®] nel produrre un miglioramento del punteggio Tsui.

La comparsa di eventi avversi è stata segnalata con una frequenza significativamente maggiore nei pazienti trattati con Dysport[®] rispetto a Botox[®]. L'evento avverso più frequente è stata la disfagia (3% dei pazienti con Botox[®]; 15,6% con Dysport[®] 1:3 e 17,3% con Dyport[®] 1:4).

In un altro piccolo studio (73 pazienti) Dysport[®] e Botox[®] sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre, a 12 settimane, il punteggio sulla scala Tsui rispetto al baseline.²⁶ Il rapporto di conversione impiegato è stato di 1:3; la dose media somministrata di Dysport[®] è stata di 477 U e di 152 U per Botox[®].

Va sottolineato, tuttavia, che al baseline le caratteristiche dei pazienti arruolati non erano sovrapponibili: lo Tsui score medio era, infatti, maggiore nel gruppo Botox[®] indicando che la distonia in questi pazienti era più grave rispetto ai pazienti del gruppo Dysport[®].

Spasticità focale associata a deformità del piede equino (pediatria)

E' una indicazione registrata solamente per Botox[®] e

^f Tsui scale: permette di valutare la misura e la durata del movimento del collo, il tremore del capo e l'elevazione della spalla.

Dysport[®] (vedi tabella 1).

Il trattamento della spasticità focale associata a deformità del piede equino con la tossina botulinica A si inserisce in una strategia terapeutica molto complessa che prevede anche il ricorso a fisioterapia, l'impiego di ortesi e la stimolazione elettrica muscolare, a seconda della gravità.

Vista la complessità della patologia e l'ambito di utilizzo gli RCT che hanno valutato la tossina di tipo A (Botox[®] o Dysport[®]; per Xeomin[®] non ne sono stati reperiti per questa indicazione) sono di scarsa qualità metodologica e molto eterogenei tra loro. Non sono disponibili studi di confronto diretto tra i diversi prodotti a base di tossina A o tra la tossina di tipo A e di tipo B per questa indicazione.

Botox[®] verso placebo

Due RCT (165 pazienti totali) hanno valutato Botox[®] [2 somministrazioni alla dose di 4 U/kg (dose massima 200 U) verso placebo, effettuate a distanza di 4 settimane l'una dall'altra, nel muscolo gastrocnemio laterale ed in quello mediale della gamba] in pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 12 anni.^{27,28}

Alle visite a 2, 4, 8 e 12 settimane dalla prima somministrazione entrambi gli studi hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di analisi del passo e ROM^g nei pazienti trattati con tossina botulinica A rispetto al placebo.

Dysport[®] verso placebo

^g La valutazione dell'efficacia della tossina botulinica A in pazienti pediatrici con piede equino si basa sulla variazione di numerosi parametri e/o scale, tra cui i maggiormente utilizzati sono:

Gait analysis o analisi della marcia: analisi computerizzata che consente di misurare quantitativamente tutti gli aspetti della deambulazione, consentendo pertanto la valutazione della limitazione funzionale del paziente;

Range of Movement/Motion o range del movimento (ROM) della dorsiflessione (passiva e/o attiva) della caviglia;

Gross Motor Function Measure (GMFM): scala di valutazione delle competenze posturali e motorie, composta da 5 aree: posizione supina e rotolamento, posizione seduta, andatura carponi, stazione eretta, deambulazione - corsa e salto;

Modified Ashworth Scale (MAS): misura la spasticità muscolare, assegnando un punteggio alla resistenza all'allungamento passivo in 14 gruppi muscolari.

Un RCT su 40 pazienti, di età compresa tra 2 e 16 anni, ha valutato Dysport[®] in pazienti pediatrici con piede equino (dose 15 U/kg in caso di emiplegia e di 25 U/kg in caso di diplegia) verso placebo.²⁹

Alla settimana 12 si è osservato un significativo miglioramento in termini di analisi del passo e GMFM^f nei pazienti trattati con Dysport[®].

Spasticità focale degli arti (superiori ed inferiori) in pazienti adulti colpiti da ictus cerebrale

Dysport[®] e Botox[®] possiedono l'indicazione registrata nel trattamento della spasticità focale sia degli arti superiori sia inferiori secondaria ad ictus cerebrale. Per Botox[®] l'estensione delle indicazioni al trattamento della spasticità degli arti inferiori è avvenuta solo recentemente (GU n. 93 del 22.04.2015). Xeomin[®] è, invece, a tutt'oggi indicato solo nella spasticità degli arti superiori (polso e mano; vedi Tabella 1).

Spasticità postictus dell'arto superiore

Botox[®] e Dysport[®] verso placebo

Una revisione sistematica, ha valutato l'efficacia della tossina botulinica (A o B) nella spasticità dell'arto superiore secondaria ad ictus.³⁰

La revisione ha incluso 11 RCT in doppio cieco, tra cui i 3 che hanno consentito la registrazione di Botox[®] e Dysport[®] per questa indicazione.³¹⁻³³ Gli studi inclusi hanno arruolato pazienti di età maggiore a 15 anni che sono stati trattati con una sola iniezione di tossina botulinica A - Botox[®] o Dysport[®] (767 pazienti) e tossina botulinica B (15 pazienti) o placebo. La maggior parte degli studi inclusi ha impiegato come endpoint primario la variazione della Ashworth Scale^h. La durata

^h la valutazione dell'efficacia della tossina botulinica A per l'indicazione nella spasticità post-ictus si è basata sulla variazione di specifici parametri e/o scale. Di seguito è riportato un elenco di quelle maggiormente impiegate negli studi clinici:

Ashworth Scale o scala di Ashworth: impiegata per la valutazione dell'effetto sulla spasticità, analizzando la resistenza opposta alla mobilizzazione passiva delle articolazioni (reazione allo stiramento). Il punteggio di questa scala varia da 0 a 4 (arto rigido in flessione o estensione);

Disability Assessment Scale (DAS): scala con un punteggio che varia

del follow-up era compresa tra 12 e 16 settimane.

In base ai risultati della metanalisi, la tossina botulinica A ha prodotto un miglioramento della spasticità rispetto al placebo in termini di variazione dell'Ashworth score per la spasticità di gomito, polso e flessore delle dita a 3-6 settimane e a 9-12 settimane.

L'effetto si è mantenuto tra le 9 e le 12 settimane, soprattutto a livello delle articolazioni distali, mentre è risultato meno evidente a livello del gomito.

Sicurezza

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, in nessuno degli studi inclusi è stata osservata una frequenza maggiore di eventi avversi gravi nei pazienti trattati con tossina botulinica rispetto al placebo.

Xeomin® verso placebo

Un RCT, in doppio cieco, verso placebo, condotto su 148 pazienti adulti, ha valutato l'efficacia di Xeomin® (una iniezione) nella spasticità post-ictus dell'arto superiore.³⁴ La dose è stata calcolata sulla base del rapporto 1:1 con Botox® e la dose massima consentita era di 400 U.

Xeomin® ha determinato, a 4 settimane, un miglioramento significativo della disabilità (misurata con la DAS) e della spasticità muscolare (misurata con la Ashworth Scale)^g rispetto al placebo. Tali effetti erano ancora evidenti alla 8° settimana.

Anche per quanto riguarda gli altri esiti valutati (Carer Burden Scale,^h il Global Assessment^g e il tempo di insorgenza dell'effetto), la differenza tra Xeomin® e placebo è risultata statisticamente significativa a favore del primo.

Sicurezza

Il 28,8% dei pazienti nel gruppo Xeomin® ed il 26,7%

da 0 a 3 che valuta la disabilità funzionale attraverso l'analisi di alcuni parametri quali il grado di igiene dell'arto colpito, la capacità di vestirsi, la posizione dell'arto ed il dolore;

Carer Burden Scale: scala che valuta il carico assistenziale del caregiver;

Global Assessment Scale: valuta globalmente la risposta al trattamento da parte del paziente, del medico e del caregiver. Il punteggio varia da -4 (marcato peggioramento) e +4 (marcato miglioramento).

nel gruppo placebo hanno riportato almeno un evento avverso.³² I più frequenti sono stati diarrea (2,7% con Xeomin® e 2,7% con placebo), mal di testa (2,7% vs 1,3%) ed iperglicemia (4,1% vs 0). Tuttavia, l'unico caso in cui l'evento avverso è stato correlato al trattamento, a giudizio dei valutatori, è stato un caso di cefalea nel gruppo Xeomin®.

Spasticità postictus dell'arto inferiore

Dysport® verso placebo

I dati a supporto dell'uso di Dysport® per questa indicazione derivano da uno studio di dose-finding verso placebo (234 pazienti) in cui il farmaco è stato impiegato alla dose di 500 U, 1000 U e 1.500 U.³⁵ Non vi sono state differenze statisticamente significative tra Dysport® e placebo in termini di distanza percorsa in 2 minuti e velocità del passo (endpoint primario); mentre si è osservato un miglioramento del tono muscolare del polpaccio e del dolore degli arti.

Botox® verso placebo

Uno studio di piccole dimensioni ha confrontato 2 dosaggi di Botox® (200 U e 300 U; un ciclo) verso placebo in 83 pazienti con iperattività moderata/grave (scala Ashworth ≥ 2)^g dei muscoli flessore plantare/inversore, secondaria ad ictus.³⁶ Lo studio prevedeva una fase di estensione in aperto in cui i pazienti potevano, in caso di necessità, essere ritrattati con la tossina (dose massima 300 U). Durante la fase in doppio cieco, non si sono osservate differenze statisticamente significative tra la tossina e placebo a 12 settimane in termini di riduzione della spasticità (definita come variazione di almeno 1 punto dell'Ashworth score), se non nel sottogruppo di pazienti in cui il punteggio Ashworth al baseline era ≥ 3 (60% circa di quelli trattati). Inoltre, si è osservato un miglioramento significativo degli spasmi muscolari e del dolore rispetto al gruppo placebo.

La frequenza degli eventi avversi non è risultata significativamente diversa tra la tossina ed il placebo. Quello più frequentemente segnalato è stato il dolore al sito di iniezione.

Un secondo studio, condotto unicamente in pazienti giapponesi ha confrontato Botox® alla dose fissa di 300 U con placebo ed è stato utilizzato ai fini registrati.³⁷ Per ragioni legate alla trasferibilità dei

risultati alla nostra popolazione, lo studio non viene qui descritto.

Un ulteriore RCT multicentrico verso placebo che prevedeva il reclutamento di 418 pazienti seguiti presso centri europei, statunitensi, canadesi, coreani e russi, è ancora in corso e si attende il completamento dell'arruolamento entro luglio 2015.³⁸ Il protocollo dello studio prevede che nel braccio randomizzato a tossina A questa venga somministrata alla dose di 300 U il giorno 1, con la possibilità di eventuali ulteriori dosi opzionali di 100 U.

Iperidrosi primaria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico

Si tratta di una indicazione terapeutica registrata solo per la specialità Botox[®] (vedi Tabella 1).

Botox[®] verso placebo

Un RCT, multicentrico, condotto su 320 pazienti con iperidrosi ascellare primaria persistente, ha confrontato Botox[®] (50 U/ascella) con placebo.³⁹ Lo studio aveva l'obiettivo di valutare la percentuale di pazienti responder a 4 settimane dal trattamento (pazienti con una riduzione > 50% della sudorazione ascellare misurata mediante metodo gravimetrico).

Botox[®] è risultato significativamente più efficace del placebo: a 4 settimane, la percentuale di responder è stata, rispettivamente del 94% (227/242 pz) vs 36% (28/78 pz) con placebo. L'effetto era ancora osservabile alla 16^{ma} settimana (82% dei pazienti vs 21% con placebo; la differenza era statisticamente significativa).

Per quanto riguarda l'impatto della sudorazione sulla qualità di vita,ⁱ in seguito al trattamento con Botox[®] si è evidenziato un miglioramento della attività sociale, relazionale e lavorativa e soddisfazione dei pazienti per il trattamento.⁴⁰

ⁱ misurato attraverso un questionario di autovalutazione (Hyperhidrosis Impact Questionnaire) somministrato ai pazienti.

Sicurezza

Non ci sono state differenze statisticamente significative tra Botox[®] e placebo in termini di frequenza di eventi avversi correlati al trattamento.

Il 5% dei pazienti (11/242 pz) trattati con Botox[®] ha percepito un aumento della sudorazione in altre parti del corpo, dopo il trattamento, rispetto a nessun caso del placebo.

Dysport[®] verso placebo

Un RCT in doppio cieco, condotto su 145 pazienti con iperidrosi ascellare ha confrontato Dysport[®] con placebo. Ad ogni paziente è stato inoculato Dysport[®] (200 U) in una ascella e placebo nell'altra ascella.⁴¹ Dopo 2 settimane dal trattamento, nell'ascella trattata con placebo è stata iniettata Dysport[®] alla dose di 100 U.

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione della quantità di sudore prodotto, misurata gravimetricamente, dopo 14 giorni dalla prima iniezione.

Alla settimana 2, la quantità di sudore prodotto è risultata significativamente minore con la tossina botulinica A che con placebo: nel gruppo Dysport[®] la velocità media di produzione del sudore era di 24 mg/min vs 144 mg/min nel gruppo placebo (differenza: 111 mg/min; 95%CI 91-132).

Alla settimana 24 l'effetto sulla riduzione della produzione di sudore era ancora presente (67 mg/min nell'ascella trattata con 200 UI e 65 mg/min in quella trattata con placebo e successivamente con 100 UI di tossina A).

Botox[®] verso Dysport[®]

È disponibile un unico RCT di piccole dimensioni (10 pazienti) che ha confrontato Botox[®] e Dysport[®] in pazienti con iperidrosi ascellare. Il rapporto di dosi impiegato tra Botox[®] e Dysport[®] è stato di 1:3.⁴²

Lo studio presenta problemi metodologici che rendono i dati ottenuti di difficile interpretazione (scarsa numerosità del campione, metodo di randomizzazione discutibile, non chiara descrizione dei risultati).

Tossina botulinica di tipo B verso Tossina botulinica di tipo A

Rispetto alla tossina botulinica A, la tossina botulinica B è autorizzata unicamente per il trattamento della distonia cervicale (vedi Tabella 1).

Quattro RCT principali hanno valutato la tossina B per tale indicazione.⁴³⁻⁴⁶ Di questi:

- uno ha confrontato la tossina botulinica B con la tossina A in pazienti con distonia cervicale non trattati in precedenza con tossina botulinica;⁴³
- due sono stati condotti in pazienti responder alla tossina A (in seguito, sono riportati in sintesi solo i risultati dello studio di confronto)^{44,45}
- uno ha confrontato la tossina B con il placebo in pazienti non responder ad almeno 2 somministrazioni consecutive della tossina A.⁴⁶

Neurobloc® vs Botox® in pazienti non trattati in precedenza con tossina botulinica

Un RCT multicentrico, in doppio cieco, di non inferiorità, ha confrontato la tossina botulinica B (10.000 U) con la tossina botulinica A (150 U) in 111 pazienti con distonia cervicale (punteggio totale medio TWSTRS al basale: 45,6; punteggio VAS medio al basale: 51,2 mm).⁴³

L'esito primario era rappresentato dalla variazione del punteggio totale medio TWSTRS a 4 settimane dalla somministrazione della tossina. Tra gli esiti secondari sono stati valutati: la variazione dei punteggi medi relativi alle singole componenti della scala TWSTRS e la variazione del punteggio VAS relativo al dolore.

In entrambi i gruppi il punteggio medio sulla scala TWSTRS si è ridotto significativamente rispetto al baseline (8,9 punti con la tossina A e 10,9 con la tossina B. La differenza tra i due gruppi è risultata non significativa statisticamente e la tossina B non inferiore alla tossina A.

Disfagia e xerostomia sono risultati gli eventi avversi più frequentemente segnalati con entrambi i tipi di tossina.

La xerostomia è risultata significativamente più frequente con la tossina B (39,3% dei pazienti vs 7,3% con la tossina A); in particolare è risultata significativamente più frequente la xerostomia lieve (32% dei pazienti vs 5,5%, rispettivamente), mentre le

forme moderate/gravi non hanno avuto una frequenza significativamente diversa tra i 2 gruppi.

Neurobloc® vs Botox® nei pazienti responder alla tossina A

Dei 2 RCT condotti in pazienti responder alla tossina A, uno solo ha confrontato i 2 tipi di tossina botulinica. Lo studio è stato condotto su 139 pazienti adulti con distonia cervicale primaria di gravità moderata, che avevano già risposto ad un precedente trattamento con tossina di tipo A.⁴⁴

Gli esiti principali valutati erano rappresentati dalla variazione del punteggio relativo alla gravità dei segni/sintomi della malattia a 4 settimane dalla somministrazione, dalla durata dell'effetto clinico e dagli eventi avversi. La dose media di tossina A somministrata è stata di 205 U (potevano essere somministrate fino ad un massimo di 250 U) e la dose media di tossina di tipo B è stata di 8.520 U (potevano essere somministrate fino ad un massimo di 10.000 U).

Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i 2 tipi di tossina botulinica in termini di riduzione del punteggio medio TWSTRS^d a 4 settimane dalla somministrazione (-9,3 punti con la tossina A vs -10,2 con la tossina B); la differenza in termini di durata dell'effetto è risultata statisticamente significativa a favore del tipo A nei pazienti che a 4 settimane avevano risposto al trattamento (ovvero l'88% dei pazienti trattati) anche se la differenza in termini assoluti era modesta: 1 settimana circa.

Disfagia e xerostomia sono risultati significativamente più frequenti con la tossina B ed hanno avuto una maggior gravità rispetto alla tossina di tipo A.

Studi in pazienti non responder alla tossina di tipo A

Uno studio ha confrontato la tossina botulinica di tipo B (dosaggio: 10.000 U) col placebo in 77 pazienti adulti con distonia cervicale di gravità moderata non più responder ad almeno 2 trattamenti con tossina di tipo A.⁴⁶

L'esito primario di efficacia era rappresentato dalla variazione del punteggio medio totale TWSTRS^d a 4 settimane dal trattamento.

La tossina di tipo B è risultata significativamente più efficace del placebo: la riduzione media del punteggio

TWSTRS a 4 settimane è stata di 11,1 punti con la tossina e di 2 punti con placebo.

Xerostomia e disfagia sono stati gli eventi più frequentemente segnalati con la tossina (rispettivamente: 44% dei pazienti trattati con la tossina ha riportato secchezza delle fauci vs 3% con placebo ed il 28% disfagia vs 5% con placebo).

Tossina botulinica e Legge 648/96

La tossina botulinica (tipo A o B) era ricompresa tra i farmaci presenti nell'allegato 4 alla L.648/96 ("Lista Farmaci Neurologia ovvero farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio",⁴⁷ per l'impiego nell'adulto nelle seguenti condizioni:

- spasticità
- iperidrosi focale
- distonie focali e segmentarie
- disfunzioni vescico-uretrali di origine neurologica (per via intravescicale)

Con l'aggiornamento di settembre 2014, la tossina botulinica genericamente definita è stata esclusa dall'Allegato 4 e la sola tossina di tipo A è stata al contempo inclusa nella "lista classica" dei farmaci della L. 648/96 per le indicazioni sopra riportate, per le quali viene però espressamente specificato che la prescrizione in L. 648 riguarda SOLO le «*forme non incluse nelle indicazioni autorizzate*» (G.U. n. 242 del 17/10/2014). Per tale utilizzo, inoltre, AIFA prevede la prescrizione attraverso un Piano Terapeutico cartaceo valido per una unica somministrazione che prevede l'obbligo di rivalutazione del trattamento dopo 3 mesi.

Per quanto riguarda l'ambito pediatrico, la tossina botulinica di tipo A è ricompresa tra i farmaci presenti nell'allegato P08 alla L.648/96 ("Farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate", aggiornamento Luglio 2012)⁴⁸ per l'impiego nel trattamento delle seguenti condizioni:

- blefarospasmo e spasmo emifacciale
- torcicollo spasmodico

- spasticità dovuta a paralisi cerebrale
- scialorrea da cause diverse
- sintomatico del morbo di Hirschsprung

Un possibile problema di riscontro nella pratica clinica riguarda i dosaggi di tossina da impiegarsi per le diverse indicazioni ricomprese nei due allegati.

A questo proposito, poiché l'inclusione in legge 648 si fonda sulla disponibilità di evidenze a supporto dell'uso / sull'"uso consolidato" per l'indicazione inclusa si ritiene che i dosaggi da utilizzarsi possano essere desunti sulla base degli studi che hanno confrontato direttamente tra loro i diversi preparati disponibili di tossina.

Altre considerazioni sull'uso nella pratica clinica dei diversi preparati a base di tossina A

Caratteristiche di diffusione dei prodotti disponibili: secondo alcuni studi condotti in vitro, infatti, ad un minor peso molecolare della tossina corrisponderebbe una maggior capacità di diffusione. In linea teorica ciò si potrebbe tradurre in differenze sia in termini di efficacia che di tossicità.

Pochi studi di piccole dimensioni hanno preso in esame questo aspetto con esiti difficilmente interpretabili dati i limiti metodologici. Non è pertanto possibile trarre conclusioni in tal senso da applicare nella pratica clinica.

Esperienza dell'utilizzatore: un fattore fondamentale nell'impiego della tossina botulinica, sembra essere rappresentato dall'esperienza dell'utilizzatore, in particolare per quanto riguarda la definizione del dosaggio di tossina da iniettare e nell'individuazione dei muscoli da trattare.

Specialisti prescrittori: con propria determina (GU n. 45 del 24.02.2016), AIFA ha recentemente definito il regime di fornitura ed i prescrittori dei medicinali a base di tossina botulinica di tipo A per l'uso terapeutico. Con tale determinazione AIFA ha definito che:

- il regime di dispensazione di tali medicinali sia USPL ovvero "medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente dallo specialista";

- gli specialisti prescrittori per ciascuna specialità siano:

- Botox®: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico, Urologo, Dermatologo.
- Dysport®: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico.
- Xeomin®: Neurologo (Neuropsichiatra), Medico specialista in medicina fisica e

riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico.

Costo della terapia

(elaborato con riferimento al prezzo ex factory indicato nella Determinazione AIFA o, in mancanza, al prezzo pubblicato su Farmadati. Tale costo può essere soggetto a riduzioni a seguito dell'espletamento della gara di acquisto).

Il costo di un ciclo di trattamento varia in funzione della indicazione per cui la tossina botulinica viene somministrata, del prodotto impiegato e del dosaggio.

CONCLUSIONI

Valutazione di settembre 2013

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

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

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

La CRF, ritiene che:

- il trattamento debba essere riservato ai pazienti adulti (≥ 18 aa.) che presentano entrambe le condizioni di seguito elencate:

- **diagnosi di emicrania cronica** (definita come cefalea con frequenza ≥ 15 gg/mese di cui almeno 8 gg. di emicrania, per almeno 3 mesi) valutata dopo un trattamento di "disassuefazione" rispetto ad un precedente uso eccessivo di farmaci sintomatici e che in ciascuno dei 3 mesi di valutazione siano presenti almeno 4 distinti episodi di cefalea ognuno della durata di almeno 4 ore;
- **assunzione senza successo di almeno 3 diverse classi di farmaci per la profilassi** (in monoterapia e in associazione in dosi adeguate per almeno 4 mesi ciascuna) fra quelle raccomandate dalle LG internazionali sul trattamento dell'emicrania (beta bloccanti, antidepressivi triciclici, antiepilettici, calcio antagonisti, antiistaminici sia assunti singolarmente che in associazione).

- dopo aver eseguito 2 trattamenti con la tossina e prima di decidere se eseguire il terzo debba essere valutata la risposta clinica nel modo seguente:

- se il numero di giorni di cefalea NON si è ridotto di almeno il 30% rispetto ai giorni di cefalea prima di iniziare il trattamento con la tossina botulinica, NON SI ESEGUE NESSUN ULTERIORE TRATTAMENTO;
- se l'emicrania è divenuta episodica (meno di 15 gg di cefalea /mese per almeno 3 mesi) NON SI ESEGUE NESSUN ULTERIORE TRATTAMENTO;
- se il numero di giorni di cefalea si è ridotto di più del 30% rispetto ai giorni di cefalea prima di iniziare il trattamento con la tossina botulinica, si prosegue con una nuova somministrazione fino a quando l'emicrania da cronica si trasforma in episodica;
- il numero massimo di trattamenti consentiti per ogni ciclo è di 6.

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

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

Valutazione di luglio 2015

L'aggiornamento dei contenuti della presente scheda di valutazione tiene conto delle valutazioni effettuate nella riunione di luglio 2015, in cui la CRF ha deciso di:

- inserire le nuove indicazioni della tossina botulinica di tipo A 900 kDa nel Prontuario terapeutico regionale,
- recepire l'aggiornamento deciso da AIFA dell'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della legge 648/96 per quanto riguarda la "tossina botulinica in generale" ed in particolare per la sola tossina di tipo A che è stata al contempo inclusa nella "lista classica". Tale aggiornamento prevede che si faccia ricorso alla L. 648 solo nel caso in cui nessuna delle specialità disponibili presenti l'indicazione terapeutica oggetto del trattamento.
- adottare il Piano terapeutico AIFA cartaceo per la prescrizione della tossina botulinica di tipo A per le indicazioni attualmente ricomprese in L. 648.

Per quanto riguarda l'uso della tossina botulinica nel trattamento delle disfunzioni vescicali (vescica iperattiva idiopatica e vescica neurogena) rispetto alla necessità di profilassi antibiotica, la CRF ritiene che occorra attenersi alle raccomandazioni generali e specifiche riportate nelle principali Linee Guida sulla profilassi antibiotica in chirurgia.

In particolare, per quanto riguarda le manovre diagnostiche e terapeutiche urologiche (a cui appartiene la somministrazione endovesicale della tossina botulinica) le LG affermano che è necessario che al momento di sottoporsi al trattamento i pazienti non presentino alcuna infezione delle vie urinarie, pertanto in caso di batteriuria occorre ottenere la negativizzazione delle urine PRIMA di eseguire la procedura.

Valutazione di marzo 2016

Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla:

In riferimento all'indicazione nel trattamento della vescica neurogena, la CRF aveva già espresso a settembre 2013 parere favorevole all'inserimento in PTR di tale indicazione terapeutica onde offrire un'opportunità aggiuntiva al trattamento di questa patologia, auspicando che in ogni Area Vasta venissero identificati i Centri autorizzati al trattamento considerata la necessità di un approccio multidisciplinare e la necessità di acquisire una specifica competenza nella somministrazione.

La CRF ha preso atto della determina di AIFA di definizione del regime di fornitura e dei prescrittori dei medicinali a base di tossina botulinica di tipo A con indicazioni a scopo terapeutico (GU n. 45 del 24.02.2016). Con tale determinazione AIFA ha definito che il regime di dispensazione di tali medicinali sia USPL ovvero "medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente dallo specialista" ed in particolare ha definito che la prescrizione da parte degli specialisti urologi possa avvenire solo per la specialità Botox®.

BIBLIOGRAFIA

1. Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebocontrolled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:793–803.
2. Diener HC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30:804–14.
3. Aurora SK et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache* 2011; 51:1358-73.
4. Jackson JL et al. Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment of Migraine and Tension Headaches in Adults. A Meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.
5. Evers S et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 968–81.
6. Linee Guida per la diagnosi e la terapia delle cefalee primarie. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC), 2011.
7. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Clinical Guideline 150. National Clinical Guideline Centre. September 2012.
8. Cefalea nell'adulto. Linee guida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. AGENAS. Settembre 2011.
9. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. NICE technology appraisal guidance 260. Giugno 2012
10. Cruz F et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Urinary Incontinence Due to Neurogenic Detrusor Overactivity: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur Urol* 2011; 60:742-50.
11. Ginsberg D et al. Phase 3 Efficacy and Tolerability Study of OnabotulinumtoxinA for Urinary Incontinence From Neurogenic Detrusor Overactivity. *J Urol* 2012; 187:2131-9.
12. Pannek J et al. Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. European Association of Urology (aggiornamento marzo 2011)
13. Urinary incontinence in neurological disease. Management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. NICE clinical guideline 148 (aggiornamento agosto 2012).
14. Urinary incontinence. The management of urinary incontinence in women. NICE clinical guideline 171, September 2013. guidance.nice.org.uk/cg171
15. Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non neurogenic) in adults: AUA/SOFU guideline. American Urological Association (AUA) website; released in 2012.
16. Botox®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Fonte: FarmaDati.
17. Chapple C et al. OnabotulinumtoxinA 100 U Significantly Improves All Idiopathic Overactive Bladder Symptoms and Quality of Life in Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *European Urology* 2013; 64:249–56.
18. Nitti VW et al. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Patients with Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo Controlled Trial. *J Urol* 2012; 189:2186-93.
19. Wabbels B et al. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2011; 118:233-9.
20. Roggenkamper P et al. Efficacy and safety of a new botulinum toxin type A free complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303-312.
21. Nüssen Z et al. Comparison of two botulinumtoxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 197-199.
22. Sampaio C et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A –Dysport and Botox- assuming a ratio of 4:1. *Mov Dis* 1997; 12(6): 1013-8.
23. Costa J et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of SystematicReviews* 2009, Issue 1. Art.No.:CD003633.DOI:10.1002/14651858.CD003633.pub2.

24. Benecke R et al. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;64(11):1949-51.
25. Ranoux D et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:459-62.
26. Odergren T et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:6-12.
27. Koman LA et al. BOTOX Study Group. Botulinum Toxin Type A Neuromuscular Blockade in the Treatment of Lower Extremity Spasticity in Cerebral Palsy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 108-15.
28. Sutherland DH et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture* 1999; 10:1-9.
29. Ubhi T et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2000; 83:481-7.
30. Elia AE et al. Botulinum neurotoxin for poststroke spasticity in adults: a systematic review. *Mov Dis* 2009; 24: 801-12.
31. Brashear A et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002; 347:395-400.
32. Bhakta BB et al. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:217-21.
33. Bakheit AM et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8:559-65.
34. Kanovský P et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32:259-65.
35. Pittcock SJ et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15:289-300.
36. Dunne JW et al. A prospective, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxinA to treat plantarflexor/invertor overactivity after stroke. *Clin Rehabil* 2012; 26:787-97.
37. Kaji R et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010; 257:1330-7.
38. Purified botulinum toxin type A (Botox) for post-stroke lower limb spasticity. Horizon Scanning Centre, January 2014. NIHR HSC ID: 9337. [accesso: giugno 2015]
39. Naumann M et al. Botulinum toxin type A in treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: randomised, parallel group, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2001;323:596-9.
40. Naumann M et al. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *BJ Derm* 2002; 147: 1218-26.
41. Heckmann MD et al. Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *NEJM* 2001; 344:488-93.
42. Talarico-Filho S. et al. A Double-Blind, Randomized, Comparative Study of Two Type A Botulinum Toxins in the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis. *Derm Surgery* 2007;33:S1: S44-S50.
43. Brashear A et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 1999;53:1439-46.
44. Pappert EJ et al. Botulinum Toxin Type B vs. Type A in Toxin-Naïve Patients with Cervical Dystonia: Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial. *Movement Disorders* 2008; 23:510-7.
45. Comella CL et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;65:1423-1429.
46. Brin MF et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53:1431-8.
47. Allegato 4. Lista Farmaci Neurologia. Farmaci con uso consolidato nel trattamento di patologie neurologiche per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio.

(aggiornamento luglio 2011) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/rettifall-4_neurologia_con_biblio_lug2011_x_portale.pdf

48. Allegato P08. Farmaci con evidenza scientifica a supporto dell'uso in pediatria per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate. (aggiornamento luglio 2012) http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/all_p-8_sistema_nervoso_e_apparato_muscolo-scheletrico_lug2012_0.pdf

Tabella 1. Confronto tra le indicazioni registrate per i diversi prodotti a base di tossina botulinica (di tipo A e di tipo B) (riportate in modo non letterale)

Principio attivo	Tossina botulinica A			Tossina botulinica B
	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Neurobloc®
ATC	M03AX01			
Indicazioni registrate*				
Blefarospasmo	X	X	X	
spasmo emifacciale	X (e distonie focali associate)	X		
distonia cervicale (torcicollo spasmodico)	X	X	X	X
spasticità focale associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pz pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale ed età ≥ 2 aa.	X	X		
spasticità di polso e mano in pz adulti colpiti da ictus cerebrale	X (anche arti inf.)	X (anche arti inf.)	X	
Iperidrosi 1ria persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.	X (intraderm.)			
Sollievo sintomatico in pz adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥15 gg. / mese di cui almeno 8 gg. con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insuff. o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania	X			
Incontinenza urinaria in pz adulti con iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizz. del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla	X			
Vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.	X			

Tabella 2. Caratteristiche generali delle specialità a base di tossina botulinica

2.a. Tossina botulinica A

	BOTOX®	DYSPORT®	XEOMIN®
Via di somm.	im	sc - im	im
Classe ATC	M03AX01	M03AX01	M03AX01
Principio attivo	Tossina botulinica A complessata P.M. 900 kDa Negli USA : OnabotulinumtoxinA	Complesso tossina A-emoagglutinina P.M.300-500 kDa Negli USA: AbobotulinumtoxinA	Tossina botulinica A pura (non complessata) P.M.150 kDa Negli USA: IncobotulinumtoxinA
Procedura AIC	Mutuo riconoscimento	Mutuo riconoscimento	Mutuo riconoscimento
Proteine/fiala	5 ng	12,5 ng 1 ng = 40 U	0,6 ng
Rapporto di conversione del dosaggio*	1 : 1 (Botox : Xeomin)	1 : 3 - 4 (Botox : Dysport)	1 : 1 (Botox : Xeomin)
Confezioni disponibili in commercio	polvere per soluz. iniett. im 100 U Allergan (complesso) - 1 flac.no 100 Unità	polvere per soluz. iniett. im e sc 500 UI (complesso tossina-emoagglutinina) - 2 flaconi	polvere per soluz. iniett. im 100 UDL ₅₀ (tossina non complessata) - 1 flacone
Erogabilità	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico, Urologo, Dermatologo	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Neuropsichiatra Infantile, Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico	H USPL - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente dallo specialista: Neurologo (Neuropsichiatra), Medico specialista in medicina fisica e riabilitativa, Neurofisiopatologo, Oculista, Ortopedico
Eccipienti	Albumina umana e sodio cloruro	Albumina umana e lattosio	Albumina umana e saccarosio
Conservazione	Frigorifero (2° - 8°C) o congelatore (< -5°C). Periodo di validità: 3 anni.	Frigorifero (2° - 8°C); NON deve essere congelato. Periodo di validità: 2 anni.	Non conservare al di sopra di 25° C. Periodo di validità: 4 anni.

*utilizzato negli RCT che hanno confrontato le specialità

2.b. Tossina botulinica B

NEUROBLOC[®]	
Via di somm.	im
Classe ATC	M03AX01
Principio attivo	Tossina botulinica B complessata P.M. 700 kDa Negli USA : RibobotulinumtoxinB
Procedura AIC	Centralizzata EMA
Confezioni disponibili in commercio	soluz. iniett. im 5.000 U/ml - 1 flac.no 5.000 U (1 ml) - 1 flac.no 10.000 U (2 ml)
Erogabilità	H OSP - medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile
Eccipienti	succinato bisodico, sodio cloruro, sieroalbumina umana (contenente caprilato di sodio e sodio acetiltriptofanato come eccipienti), acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH), acqua p.p.i.
Conservazione / Validità	Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). NON congelare. Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. Periodo di validità (alle condizioni di conservazione previste in scheda tecnica): 3 anni. I flaconcini possono essere conservati per 8 ore ad una temperatura di 25 °C.

Tabella 3. Posologia di impiego riportate in scheda tecnica per le specialità a base di tossina botulinica (tipo A o tipo B)

Principi attivi	Tossina botulinica di tipo A	Tossina botulinica di tipo A	Tossina botulinica di tipo A	Tossina botulinica di tipo B
Specialità	Botox [®] - 1 fl 100 U	Dysport [®] - 2 fl 500 U	Xeomin [®] - 1 fl 100 U dl 50	Neurobloc [®] - 1 fl 5.000 U/ml 1 ml e 1 fl 5.000 U/ml 2 ml
Trattamento blefarospasmo	Dose iniziale: 1,25-2,5 U/occhio (max 25 U/occhio) ogni 3 mesi. Dose tot ≤ 100 U/occhio nelle 12 sett. Via di somm: i.m. Ago: 27-30 G/0,30-0,40 mm	Dose iniziale: 40 U/occhio ogni 3 mesi. Dosi succ: 80 U/occhio Dose tot ≤ 120 U/occhio nelle 12 sett. Via di somm: s.c.	Dose iniziale: 1,25-2,5 U/occhio (max 25 U/occhio) ogni 3 mesi. Dose tot ≤ 100 U/occhio nelle 12 sett. Via di somm: i.m. Ago: 27-30 G/0,30-0,40 mm	----
Trattamento spasmo emifacciale	Dose iniziale: 1,25-2,5 U/occhio (max 25 U/occhio) ogni 3 mesi. Dose tot ≤ 100 U/occhio nelle 12 sett. Via di somm: i.m. Ago: 27-30 G/0,30-0,40 mm	Dose iniziale: 40 U/occhio ogni 3 mesi. Dosi succ: 80 U/occhio Dose tot ≤ 120 U/occhio nelle 12 sett. Via di somm: s.c.	----	----
Trattamento distonia cervicale (torcicollo spasmodico)	Dose: ≤ 50 U per ciascun sito e ≤ 100 U nel muscolo sternocleidomastoideo. Dose max: ≤ 200 U nel 1° ciclo di terapia; ≤ 300 U per singola seduta. Intervallo tra le sedute: 12 sett. Via di somm: i.m. Ago: 25-30 G/0,50-0,30 mm	Dose iniziale: 500 U per pz, suddivisa nei 2 o 3 muscoli interessati. Dosi succ: 250 U-1000 U Dose max: ≤ 1000 U Intervallo tra le sedute: 12 sett. (o in base a risposta clinica). Via di somm: i.m.	Dose: ≤ 50 U per ciascun sito e ≤ 100 U nel muscolo sternocleidomastoideo. Dose max: ≤ 200 U nel 1° ciclo di ter.; ≤ 300 U /seduta. Intervallo tra sedute: > 10 sett. Via di somm: i.m. Ago: 25-30 G/0,50-0,30 mm	Dose iniziale: 5.000 - 10.000 U, da ripartire fra 2 - 4 dei muscoli maggiormente colpiti. Via di somm.: i.m.

Specialità	Botox [®] - 1 fl 100 U	Dysport [®] - 2 fl 500 U	Xeomin [®] - 1 fl 100 U dl 50	Neurobloc [®] 1 fl 5.000 U/ml 1 ml 1 fl 5.000 U/ml 2 ml
Trattamento spasticità focale associata a deformità dinamica del piede equino dovuta a spasticità in pz pediatrici deambulanti con paralisi cerebrale, di età ≥ 2 anni	<p>Emiplegia: Dose iniziale: 4 U/kg</p> <p>Diplegia: Dose iniziale: 6 U/kg suddivisa nelle sommità mediale e laterale del muscolo gastrocnemio interessato. Dose max: ≤ 200 U Intervallo tra le sedute: 12 sett. Via di somm: i.m.</p>	<p>Emiplegia Dose iniziale: 10 U/kg nel muscolo del polpaccio.</p> <p>Diplegia: Dose iniziale: 20U/kg suddivisa tra entrambi i muscoli del polpaccio Dosi succ: 10 U-30 U/kg da suddividere tra gli arti inf. Dose max: ≤ 1000 U Intervallo tra le sedute: > 12 sett. Via di somm: i.m.</p>	----	----
Trattamento spasticità focale di polso e mano in pz adulti colpiti da ictus cerebrale (Botox e Xeomin)	<p>Arto superiore: Dose: varia a seconda della dimensione, numero e localizzazione dei muscoli coinvolti, alla gravità della spasticità; negli studi sono state impiegate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - flessore delle dita (profondo e superficiale): 15-50 U (1-2 siti) - flessore radiale del carpo: 15-60 U (1-2 siti) - flessore ulnare del carpo: 10-50 U (1-2 siti) - adduttore del pollice: 20 U (1-2 siti) - flessore lungo del pollice: 20 U (1-2 siti). <p>Intervallo tra le sedute: almeno 12</p>	<p>Arto superiore: Dose: 1000 U distribuita tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> - flessore profondo delle dita: 150 U (1 sito) - flessore superficiale delle dita: 150-250 U (1 sito) - flessore radiale del carpo: 150 U (1sito) - flessore ulnare del carpo: 150 U (1sito) - bicipite brachiale: 300-400U (2 siti). <p>Intervallo tra le sedute: almeno 12 settimane Via di somm: i.m.</p>	<p>Arto superiore: Dose: varia a sec. della dimensione, numero e localizzazione dei muscoli coinvolti, gravità della spasticità; negli studi sono state impiegate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - flessore delle dita (profondo e superficiale): 40-100 U (2 siti) - flessore radiale del carpo e flessore ulnare del carpo: 25-100 U (1-2 siti) - adduttore del pollice e flessore breve del pollice: 5-30 U (1sito) - flessore lungo del pollice: 10-50 U (1 sito) - brachioradiale: 25-100 U (1-3 siti) - bicipite: 75-200 U (1-4 siti) - brachiale: 25-100 U (1-2 siti) - pronatore quadrato: 10-50U (1sito) 	----
Trattamento spasticità muscolare degli arti sup. ed inf. causata da ictus (Dysport)				

<p>Trattamento della Spasticità focale della caviglia in pz adulti colpiti da ictus cerebrale (Botox)</p>	<p>settimane.</p> <p>Arto inferiore: 300 U (3 siti per ciascuno dei 3 muscoli):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrocnemio, capo mediale e capo laterale: 75 U suddivise in 3 siti per ciascun capo - Soleo: 75 U suddivise in 3 siti - Tibiale posteriore: 75 U suddivise in 3 siti <p>Intervallo tra le sedute: almeno 12 settimane.</p> <p>Via di somm: i.m.</p>	<p>Arto inferiore: Dose: 1500 U distribuite tra muscolo gastrocnemio e soleo Intervallo tra le sedute: almeno 12 settimane</p>	<p>- pronatore rotondo: 25-75U (1-2 siti) Intervallo tra le sedute: almeno 12 sett. Via di somm: i.m. Ago: 26 G/0,45 mm</p>	
<p>Trattamento iperidrosia persistente e severa delle ascelle che interferisce con le normali attività quotidiane ed è resistente al trattamento topico.</p>	<p>Dose: 50 U, distribuite equamente in siti multipli approssimativamente 1-2 cm l'uno dall'altro, nell'area iperidrotica di ciascuna ascella. Dosi superiori 50 U/ascella non possono essere consigliate. Intervallo tra sedute: almeno 16 sett.</p> <p>Via di somm.: intradermica Ago: 30 G</p>	<p>----</p>	<p>----</p>	<p>----</p>

<p>Sollievo sintomatico in pz adulti che soddisfano i criteri diagnostici per emicrania cronica (cefalee di durata ≥ 15 gg. / mese di cui almeno 8 gg. con emicrania) e che hanno mostrato una risposta insuff. o sono intolleranti ai farmaci per la profilassi dell'emicrania</p>	<p>Dose: 155 - 195 U con iniezioni suddivise tra 7 aree specifiche dei muscoli della testa e del collo (vedi figura 1). Nel caso di sede o sedi dolorose predominanti, è possibile somministrare ulteriori iniezioni su uno o entrambi i lati in massimo 3 gruppi muscolari specifici (occipitale, temporale e trapezio), fino alla dose max per muscolo. Intervallo tra le sedute: 12 sett. Via di somm.: i.m. Ago: 30 G/ 0,5 inch (12,7 mm). È possibile che sia necessario utilizzare un ago da 1 inch nella regione cervicale per pazienti che presentano muscoli cervicali estremamente spessi.</p>	<p>----</p>	<p>----</p>	<p>----</p>
<p>Incontinenza urinaria in pz adulti con iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizz. del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla</p>	<p>Dose: 200 U suddivise in 30 siti del muscolo detrusore (c.ca 6,7 U/sito). Prevista profilassi con antibiotici da 1-3 gg. prima del trattamento fino a 1-3 gg. dopo il trattamento. Via di somm: i.m. Intervallo tra le somm.: non meno di 3 mesi.</p>	<p>----</p>	<p>----</p>	<p>----</p>

<p>Vescica iperattiva idiopatica con sintomi di incontinenza urinaria, urgenza e frequenza in pazienti adulti che non abbiano una risposta adeguata o siano intolleranti ai farmaci anticolinergici.</p>	<p>Dose: 100 U [iniezioni da 0,5 ml in 20 siti (5 U/sito) del muscolo detrusore, a distanza di ~ 1 cm].</p> <p>Prima dell'iniezione: possibile eseguire instillazione intravescicale di anestetico diluito (con / senza sedazione) [1], secondo la prassi locale. Se [1] : la vescica deve essere poi svuotata e lavata con soluzione fisiologica sterile prima della procedura di iniezione.</p> <p>Via di somm: i.m. Intervallo tra le somm.: non meno di 3 mesi.</p>	<p>---</p>	<p>---</p>	<p>---</p>
--	--	------------	------------	------------

Allegato 1. Evidenze disponibili per le indicazioni oggetto di valutazione:

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

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

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

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

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

Tablelle delle evidenze – emicrania cronica

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

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

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

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

Risultati emicrania cronica – efficacia a 24 settimane

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

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

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

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

RA = rischio assoluto

♦ superiorità non raggiunta

°analisi post hoc

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

Risultati emicrania cronica – efficacia a 56 settimane

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

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

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

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

RA = rischio assoluto

NS=non statisticamente significativo

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

Risultati emicrania cronica – sicurezza

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

Non è riportata alcuna valutazione statistica dei dati

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

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

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

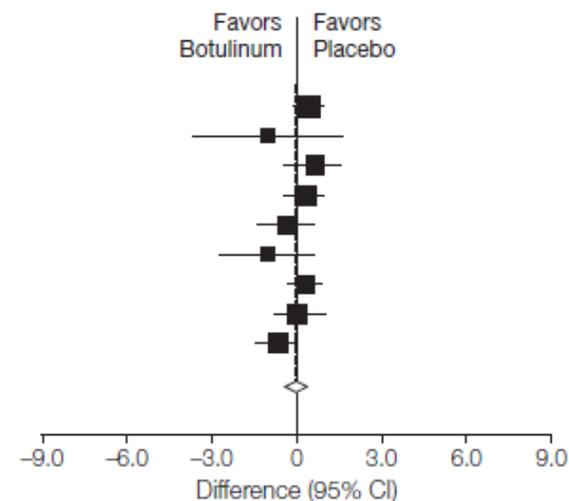
Source	Setting	Botulinum Toxin A Maximum Dose, U	Comparison	Duration, d	Sample Size	Dropouts, No. (%)	Outcomes, Mean (SD) ^b	
							Botulinum Toxin A	Placebo
Chronic Migraine (≥ 15 Headaches per mo)								
Aurora et al, ¹¹ 2010	56 North American study centers	195 PREEMPT 1	Placebo	168	341 Botulinum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

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

Eemicrania acuta (indicazione NON registrata)

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

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

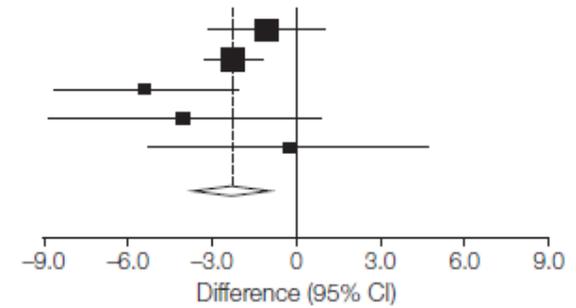


Emicrania cronica

Chronic migraine

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

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



Tossina botulinica A: evidenze disponibili per l'indicazione nella vescica neurogena

Nome	Tossina botulinica di <i>Clostridium botulinum</i> di tipo A (Onabotulinumtoxin A) BOTOX [®]
Documenti registrati	UKPAR
Pubmed*	2 RCT (registrativi)
Cochrane Library*	---
Linee Guida	LG European Association of Urology (aggiornamento marzo 2011) LG NICE n. 148 (aggiornamento agosto 2012)
Technology Assessment	---

***keywords utilizzate per la ricerca in PubMed:** onabotulinumtoxinA AND neurogenic detrusor overactivity OR “urinary incontinence AND spinal cord injury” OR “urinary incontinence AND multiple sclerosis” **Limiti:** Humans, Adult: 19+ years

keywords utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: botulinum toxin a AND urinary incontinence

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

Tabelle delle evidenze – Incontinenza urinaria da vescica neurogena

Onabotulinumtoxin A - Principali studi per l'indicazione: Incontinenza urinaria in pazienti adulti affetti da iperattività neurogena del muscolo detrusore della vescica causata da lesione stabilizzata del midollo spinale a partire dalla regione cervicale fino ai livelli inferiori o a sclerosi multipla.

	Dignity Program Ginsberg D (J Urol 2012) n=416 (ITT)	Dignity Program Cruz F (Eur Urol 2011) N=275 (ITT)
P	Età media: 46 aa Maschi: 41% NDO* da SM: 227 pz da lesioni spinali: 189 pz N° medio di episodi di UI [§] /sett. al baseline: 30,6 In terapia con anticolinergici: 57% Uso CIC [°] : 83%	Età media: 45 aa Maschi 43% NDO* da SM: 154 pz da lesioni spinali: 121 pz N° medio episodi di UI [§] /sett al baseline: 33,5 In terapia con anticolinergici: 58,9% Uso CIC : 51,6%
I	Onabotulinumtoxin A 200 U (n=135) Onabotulinumtoxin A 300 U (n=127) Previsto il ritrattamento non prima di 12 sett. solo se esito 1rio ridotto di < 50% vs baseline	Onabotulinumtoxin A 200 U n=92 Onabotulinumtoxin A 300 U n=91 Previsto il ritrattamento non prima di 12 sett. solo se esito 1rio ridotto di < 30% vs baseline
C	Placebo (n=145)	Placebo (n=92)
O	1rio: n. di episodi sett. d'incontinenza alla 6° sett. di trattamento (variazione dal baseline). 2ri: MCC**, MDP*** alla prima contrazione involontaria del detrusore e IQOL score, valutati alla 6° settimana.	
T	52 settimane	

[§] UI=incontinenza urinaria *NDO: iperattività del detrusore; **MCC: massima capacità cistometrica ***MDP: massima pressione del detrusore

[°]CIC: cateterismo intermittente pulito

Risultati vescica neurogena – efficacia (valutata a 6 settimane dalla 1° somministrazione della tossina)

	Dignity Program Ginsberg D (J Urol 2012)			Dignity Program Cruz F (Eur Urol 2011)		
	Onabotulinumtoxin A		Placebo	Onabotulinumtoxin A		Placebo
	200 U	300 U		200 U	300 U	
Esito primario						
Δ N episodi incontinenza/sett. alla 6° settimana dopo il tratt.	-21,0	-22,7	-8,8	-21,8	-19,4	-13,2
Δ Vs placebo [95% CI][§]	-9,29 [-13,16 a -5,42]	-12,34 [-16,26 a -8,41]	---	-9,04 [-14,77 a -3,32]	-9,02 [-14,78 a -3,25]	---
Esiti secondari (a 6 sett. dal tratt.)						
Δ MCC** (ml)	151	168	16	157	157,2	6,5
Δ MDP*** (cm H2O)	-35,1	-33,3	-2,4	-28,5	-26,9	6,4
Δ IQOL	26,9	32,9	10,8	24,4	24,3	11,7

MCC: massima capacità cistometrica; *MDP: massima pressione del detrusore

[§]Nei 2 report degli studi, gli esiti vengono riportati soltanto come variazioni rispetto al baseline per ogni singolo gruppo e indicati come «statisticamente signif.».

La diffusione vs placebo per ciascuno braccio di trattamento è stata reperita nel dossier registrativo inglese (UK PAR).

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

Risultati vescica neurogena – sicurezza (durante il 1° ciclo di trattamento)

	Dignity Program Ginsberg D (J Urol 2012)			Dignity Program Cruz F (Eur Urol 2011)		
	Onabotulinumtoxin A		Placebo	Onabotulinumtoxin A		Placebo
	200 U	300 U		200 U	300 U	
Durante le prime 12 settimane						
Tutti gli AE	94	81	83	63	68	50
AE con frequenza \geq 5%						
• UTI	38	36	26	25	34	20
• Ritenzione urinaria	27	21	5	18*	28*	3*
Durante tutto il 1° ciclo						
Tutti gli AE	113	102	107	79	79	67
AE con frequenza \geq 5%						
• UTI	66	64	49	51*	57*	36*
• Ritenzione urinaria	27	22	5	18*	28*	3*

AE= evento avverso UTI= infezione delle vie urinarie

* differenze statisticamente significative tra trattati e controllo (in rosso sono riportate le relative frequenze assolute)

Tossina botulinica A: evidenze disponibili per l'indicazione nella vescica iperattiva idiopatica (iOAB)

Nome	Tossina botulinica di <i>Clostridium botulinum</i> di tipo A (Onabotulinumtoxin A) BOTOX®
Documenti registrativi	Australian PAR (ottobre 2013)
Pubmed*	2 RCT registrativi (studi EMBARK)
Cochrane Library*	Cochrane 2011; Anger JT et al. J Urol 2010
Linee Guida	LG American Urological Association (AUA)/Society of Urodynamics and Female Urology (SUFU) (2012) LG NICE (settembre 2013)
Technology Assessment	---

***keywords utilizzate per la ricerca in PubMed:** onabotulinumtoxinA AND overactive bladder syndrome **Limiti:** Humans, Adult: 19+ years

keywords utilizzate per la ricerca nella Cochrane Library: botulinum toxin a AND overactive bladder syndrome

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

Chapple C (Eur Urol 2013) RCT doppio cieco multicentrico (Europa e Stati Uniti) n=548 (ITT)		Nitti VW (J Urol 2013) RCT doppio cieco multicentrico (Stati Uniti e Canada) n=557 (ITT)	
Criteria d'inclusione: diagnosi di vescica iperattiva (OAB) idiopatica; ≥ 3 episodi urgenti di IU nell'arco di 3 gg; ≥ 8 minzioni/die; un volume residuale post minzionale ≤ 100 ml; pz non adeguatamente controllati o intolleranti a farmaci anticolinergici; disponibili ad un cateterismo ad intermittenza (CIC)			
P	<p>Età range: da 59 a 61 aa; ≥ 65 aa: 42,5%; ≥ 75 aa: 15,1%;</p> <p>Femmine: 88%;</p> <p>Durata media OAB: 6 aa</p> <p>N° medio di episodi di UI^s/die: 5,4; UUI^s/die: 4,9;</p> <p>N° medio di minzioni/die: 11,8 di cui 8,6 urgenti e 2,1 notturne.</p> <p>Pz in terapia con anticolinergici da 2,3 aa (media). N° medio di anticolinergici: 2,4</p>		
I	Onabotulinumtoxin A 100 U n=280	Onabotulinumtoxin A 100 U n=277	
	dalla 12° settimana, su richiesta del pz, era possibile un ritrattamento se gli episodi di UUI $\geq 2/3$ gg		
C	Placebo n=277	Placebo n=271	
O	<p>1ri (12 sett.):</p> <p>a. Δ dal baseline del n. medio di episodi/die di UI;</p> <p>b. pazienti (%) con risposta positiva al TBS (<i>Treatment Benefit Scale</i>)*</p> <p>principali esiti 2ri: (valutati anche a 2/6/12 sett): Δ dal baseline di episodi: UUI, minzioni/die,</p>		
T	24 settimane ; FU a 2, 6 e 12 sett. ; successivamente ogni 6 settimane fino alla 24°		

^s Incontinenza urinaria (UI) e incontinenza urinaria urgente (UUI);

* Risposta positiva definita come : miglioramento importante o miglioramento valutato dal pz rispetto alla sua situazione urologica prima del trattamento

Risultati iOAB – efficacia

	Chapple C (Eur Urol 2013)		Nitti VW (J Urol 2013)		Pooled analysis ^{&}	
	Onabotulinum toxin A 100 U (n=277)	Placebo (n=271)	Onabotulinum toxin A 100 U (n=280)	Placebo (n=277)	Onabotulinum toxin A 100 U (n= 557)	Placebo (n=548)
Esiti primari						
Δ N° di episodi incontinenza/die	-2,95	-1,03	- 2,65	-0,87	-2,80	-0,95
Δ vs placebo [95% CI]	1,92 [?]		1,78 [?]		-1,79 [-2,14 a -1,44]	
pazienti (%) con risposta positiva TBS	62,8	26,8	60,8	28,2	62	28
OR [95% CI]	SS		SS		4,15 [3,22 - 5,35]	
Esiti secondari (a 12 sett. dal tratt.)						
Δ N° UUI/die	-1,27	-2,78	-	-	-2,62	-0,74
Δ N° Minzioni /die	-2,56	-0,83	-2,15	-0,91	-2,35	-0,87
Δ N° urgenze /die	-3,67	-1,24	-2,93	-1,21	-3,30	-1,23
Δ N° episodi notturni	-0,54	-0,25	-0,45	-0,24	-	-

[&]da PAR Australiano SS: statisticamente significativo

Risultati iOAB – efficacia: uomini vs donne

Table 20. Daily average frequency of urinary incontinence episodes for treatment cycle 1 by sex. Study baseline and change from study baseline. Studies 095/520 pooled. ITT population with LOCF imputation.

Timepoint Attribute	Male		Female	
	BOTOX 100 U (N = 61)	Placebo (N = 74)	BOTOX 100 U (N = 496)	Placebo (N = 474)
Study Baseline				
N	61	74	496	474
Mean	5.61	4.33	5.48	5.56
Week 12				
N	61	74	496	474
Mean change	-1.86	-1.23	-2.92	-0.90
LS mean change	-1.86	-1.44	-2.86	-0.86
LS mean diff vs placebo (95% CI)	-0.42 (-2.08, 1.23)		-2.00 (-2.37, -1.62)	
p-value ^a	0.612		< 0.001	

CI = confidence interval; diff = difference; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least square

^a P-values for between-group comparison (BOTOX versus placebo) at each visit were based on an ANCOVA model with baseline daily frequency of urinary incontinence episodes, and site as covariates, and treatment group as factor.

In una analisi posthoc dei risultati degli studi EMBARK chiesta dalle autorità regolatorie australiane ai fini registrativi, la differenza rispetto al placebo negli uomini non è statisticamente significativa. I numeri sono piccoli, per cui sarebbero necessari studi di conferma