*Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)*

Cadre de prescription compassionnelle

**BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable**

**BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable**

**BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable**

Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients

 (PUT-SP)

|  |
| --- |
| **le CPC** |
| Spécialité(s) | BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectableBOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectableBOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable |
| DCI | Toxine botulinique de type A |
| Indication du CPC  | Traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique (depuis au moins 6 mois) bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements. |
| Date du CPC  |  |
| Périodicité des rapports de synthèse | 6 mois |
| **Renseignements administratifs** |
| laboratoire  | ABBVIE10 RUE D’ARCUEIL94528 RUNGIS CEDEXTél : 0 800 100 381Fax : 01 53 01 44 83E-mail : France.acap@abbvie.com  |
| Contact à l’ANSM  | cpc@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant  | Strasbourg |

Dernière date de mise à jour : 15/02/2024.

Sommaire

[**1.** **LE(S) MEDICAMENT(S) concernés par le CPC** 4](#_Toc158900869)

[**2.** **MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES** 8](#_Toc158900870)

[**2.1 Initiation du traitement :** 8](#_Toc158900871)

[**2.2 Suivi du patient :** 9](#_Toc158900872)

[**2.3 Schéma de suivi du patient :** 10](#_Toc158900873)

[**2.4 Arrêt du traitement :** 11](#_Toc158900874)

[**2.5 Modalités de saisie et exploitation des données** 11](#_Toc158900875)

[**3.** **Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC** 12](#_Toc158900876)

[**4.** **ANNEXES** 14](#_Toc158900877)

[**ANNEXE 1.1 : fiche d’initiation de traitement (BOTOX dans le CPC)** 15](#_Toc158900878)

[**ANNEXE 1.2 : fiche de suivi pour les visites initiales V1 et V2** 20](#_Toc158900879)

[**ANNEXE 1.3 : fiche de suivi Vx (visites trimestrielles)** 23](#_Toc158900880)

[**ANNEXE 1.4 : fiche de fin de traitement** 26](#_Toc158900881)

[ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques pour l’utilisation de BOTOX 50/100/200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable dans les indications du CPC 29](#_Toc158900882)

[ANNEXE 3 :Note d’information destinée aux patients bénéficiant d’un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle 37](#_Toc158900883)

[ANNEXE 4.1 :Note d’information sur le traitement des données personnelles à destination des patients 40](#_Toc158900884)

[ANNEXE 4.2 : Note d’information à destination des professionnels de santé sur le traitement des données personnelles 43](#_Toc158900885)

[ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables 45](#_Toc158900886)

[ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC 47](#_Toc158900887)

**ABREVIATIONS**

|  |  |
| --- | --- |
| AAC | Autorisation d’accès compassionnel |
| AAP | Autorisation d’accès précoce |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché  |
| ANSM  | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| BoNT/A | Toxine botulinique de type A |
| CPC  | Cadre de Prescription Compassionnelle |
| CRPV  | Centre Régional de Pharmacovigilance  |
| DN4 | Questionnaire Douleur Neuropathique 4 |
| IC  | Intervalle de confiance |
| IRSNA | Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline |
| NNT | Number Needed to Treat (nombre de sujets à traiter) |
| PUT-SP  | Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| RGPD | Règlement Général sur la Protection des Données |
| PSUR | Periodic safety update report (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité) |
| SNC | Système nerveux central |

**LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d’un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l’ANSM (cf. Annexe 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

## **LE(S) MEDICAMENT(S) concernés par le CPC**

|  |
| --- |
| Les médicaments concernés par ce CPC sont :BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectableBOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectableBOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable |

Caractéristiques du médicament

|  |
| --- |
| Les spécialités BOTOX contiennent de la toxine botulinique de type A. Cette neurotoxine bloque la libération périphérique d’acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques présynaptiques, en clivant la SNAP-25, une protéine impliquée dans le stockage et la libération de l’acétylcholine à partir des vésicules situées dans les terminaisons nerveuses.Après un certain temps, de nouvelles terminaisons nerveuses se forment et les connexions se rétablissent.Des preuves cliniques suggèrent que BOTOX réduit les seuils de douleur, d’inflammation neurogène et de douleur cutanée liée à la chaleur dans un modèle de sensibilisation du trijumeau induite par capsaïcine.Dans les modèles précliniques, au niveau des neurones sensoriels, BOTOX inhibe la libération des neurotransmetteurs sensoriels (exemple : Substance P, CGRP) et diminue l’expression des récepteurs cellulaires de surface (exemple : TRPV1). De plus, BOTOX prévient et inverse la sensibilisation des neurones sensoriels nociceptifs dans ces modèles précliniques, ce qui pourrait également inhiber la sensibilisation centrale. Les indications thérapeutiques approuvées par les AMM de ces spécialités sont les suivantes :**Adultes**Dysfonctions vésicalesTraitement de l’hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant :• 3 épisodes d’incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours,et• fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite.Traitement de l’hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez :• les patients blessés médullaires,• les patients atteints de sclérose en plaques.Troubles neurologiques Traitement prophylactique de la migraine chronique (présence de céphalées au moins 15 jours par mois dont au moins 8 jours de migraine par mois) chez des patients adultes qui n’ont pas répondu ou sont intolérants aux autres traitements prophylactiques de la migraine. **Adultes et enfants de plus de 12 ans**• Troubles de l'oculomotricité : strabisme, paralysies oculomotrices récentes, myopathie thyroïdienne récente.• Blépharospasme.• Spasme hémifacial.• Torticolis spasmodique.• Hyperhidrose axillaire sévère ayant résisté aux traitements locaux et entraînants un retentissement psychologique et social important.**Adultes et enfants de 2 ans et plus**• Traitement symptomatique local de la spasticité (hyperactivité musculaire) des membres supérieurs et/ou inférieurs.Dans le cadre de leurs AMM, ces médicaments sont inscrits sur liste I des substances vénéneuses et sont réservés à l’usage hospitalier. |

Indication et conditions d’utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser l’utilisation de BOTOX 50 UNITÉS ALLERGAN, BOTOX 100 UNITÉS ALLERGAN et BOTOX 200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solutions injectables, dans le traitement de la douleur neuropathique chronique périphérique bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements.

En effet, dans cette indication non couverte par l’AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l’efficacité et la sécurité des spécialités précitées sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en Annexe 2)

Outre le présent protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant ces spécialités dans le cadre du CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l’AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

|  |
| --- |
| **Indications et conditions d’utilisation du CPC :****Traitement de la douleur neuropathique chronique (depuis au moins 6 mois) périphérique bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements.****Les patients doivent présenter les 3 conditions suivantes :****- des douleurs attribuées à une lésion nerveuse périphérique depuis au moins 6 mois,****- des douleurs quotidiennes avec un score d’au moins 4/10 sur l’échelle numérique****- et un score d’au moins 4/10 sur le DN4** L’échelle numérique est une échelle d’auto-évaluation de l’intensité de la douleur. Le patient évalue de 0 à 10 sa douleur moyenne des 8 derniers jours. La note 0 correspond à « pas de douleur » et la note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable ». Le questionnaire DN4 est un outil d’aide au diagnostic de la douleur neuropathique qui se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher. Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire, à chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non ». Chaque « oui » représente 1 point et chaque « non » 0 point. La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif. Le bénéfice du traitement doit être réévalué au bout de 2 administrations soit 24 semaines de traitement. En l’absence d’obtention d’un soulagement d’au moins 30% de la douleur (mesurée sur l’échelle numérique) par rapport à l’évaluation initiale, la poursuite du traitement n’est pas justifiée et celui-ci doit être interrompu (Annexe 1.2 fiche de suivi pour les visites initiales V1 et V2). |

Posologie et mode d’administration

|  |
| --- |
| ATTENTIONL'INJECTION DOIT ÊTRE REALISÉE EN MILIEU HOSPITALIER PAR UN MÉDECIN EXPERIMENTE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AYANT UNE BONNE EXPÉRIENCE DE L'UTILISATION DE LA TOXINE BOTULINIQUE DANS L’INDICATION DU CPC ET DISPOSANT D’UN PLATEAU TECHNIQUE ADAPTÉ. |

|  |
| --- |
| ATTENTIONSEULES LES SPECIALITES BOTOX PEUVENT ETRE UTILISEE DANS LE CADRE DE CE CPC.ELLES NE PEUVENT PAS ETRE REMPLACEES PAR D’AUTRES SPECIALITES A BASE DE TOXINE BOTULINIQUE DE TYPE A CAR LEURS DOSES NE SONT PAS INTERCHANGEABLES. |

La posologie préconisée dans le contexte du CPC chez les patients adultes est :

**Une injection sous-cutanée d’un volume de 0,2 mL soit 5 unités de toxine botulinique de type A (BoNT/A) par site d’injection.**

**Les sites d’injections sous-cutanées doivent être espacés de 1,5 à 2 cm pour couvrir la zone douloureuse (selon la topographie de la douleur).**

**La dose totale ne doit pas excéder 60 sites d’injection correspondant à un volume de 12 mL soit une dose maximale totale par administration de 300 unités de BoNT/A.**

**L’intervalle entre deux séances d’injections est de 12 semaines.**

La présence d’anticorps dirigés contre la toxine botulinique de type A peut réduire l’efficacité du traitement. En conséquence, l’intervalle minimum entre 2 séances d'injection doit être respecté.

La préparation du produit pour reconstitution d’une solution injectable à 2,5 unités Allergan/0,1 mL doit être réalisée conformément aux instructions des RCP des spécialités BOTOX 50/100/200 UNITÉS ALLERGAN, poudres pour solutions injectables (section 6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation). Après reconstitution, BOTOX ne doit être utilisé que pour une seule séance d'injections pour un seul patient.

Il convient également de se référer aux recommandations relatives à la technique d’injection décrites dans les RCP de ces spécialités.

Tableau de dilution pour BOTOX 50, 100 et 200 Unités Allergan

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Flacon de 50 UNITÉS ALLERGAN | Flacon de 100 UNITÉS ALLERGAN | Flacon de 200 UNITÉS ALLERGAN |
| Concentration en UNITÉS ALLERGAN / 0,1 ml | Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)) | Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)) | Solvant ajouté (solution stérile sans conservateur de sérum physiologique (solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent)) |
| 2,5 | 2 ml | 4 ml | 8 ml |

Il faut tenir compte du fait que les injections de toxine botulinique peuvent entrainer des douleurs parfois sévères au site d’injection. Si nécessaire, selon la situation clinique, des mesures adaptées, y compris préventives, devront être mises en place (par exemple topique contenant un anesthésique local, administration de méopa).

Les doses recommandées et les fréquences d’administration ne doivent pas être dépassées en raison du risque de surdosage, de faiblesse musculaire excessive, de diffusion de la toxine à distance du site d’administration et de formation d’anticorps neutralisants.

Des effets indésirables, liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'administration, ont été rapportés, ayant parfois conduit à des décès suite à une dysphagie, une pneumonie et/ou une asthénie significative.

Modalités d’emploi et autres caractéristiques des médicaments :

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant BOTOX 50/100/200 UNITÉS ALLERGAN, poudres pour solutions injectables dans le cadre de prescription compassionnelle prenne connaissance du RCP des l’AMM. Ces spécialités doivent être utilisées conformément à l’ensemble des recommandations mentionnées dans leur RCP (notamment technique d’injection, modalités d’emploi et autres caractéristiques, contre-indications, mises en garde, précautions d’emploi, utilisation chez la femme en âge de procréer, précautions particulières d’élimination et de manipulation).

Les RCP sont consultables sur internet à l’adresse suivante :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Liste I

Médicament réservé à l’usage hospitalier.

## **MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES**

**Suivi des patients traités avec collecte de données**



Le médecin prescripteur doit compléter, de manière électronique, les fiches d’initiation de traitement, de suivi et de fin de traitement (cf. Annexes 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d’améliorer les connaissances relatives au traitement dans l’indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

**Les patients qui auraient débuté le traitement par BOTOX dans l’indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le CPC :**

* la fiche d’initiation V0 (cf. Annexe 1.1) doit être à complétée dans tous les cas ;
* les fiches de suivi des visites initiales V1 et V2 (cf. Annexe 1.2) ne sont pas à compléter si au moins 2 séances d’injections ont déjà été effectuées avant la mise en place de ce CPC ;
* Les fiches de suivi des visites trimestrielles Vx (cf. Annexe 1.3) et la fiche de fin de traitement (cf. Annexe 1.4) doivent être complétées dans tous les cas.

**2.1 Initiation du traitement :**

Le médecin prescripteur :

* vérifie les critères de prescription de BOTOX dans le CPC,
* vérifie l’absence d’une contre-indication au traitement (se référer au RCP de l’AMM),
* informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu’il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l’AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d’être apportés par ces médicaments ainsi que des conditions de prise en charge par l’assurance maladie et s’assure de la bonne compréhension de ces informations,
* remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu’il a désignée) la note d’information destinée au patient (cf. Annexe 3) et la notice du médicament,
* informe, si possible, le médecin traitant du patient,
* remplit la fiche d’INITIATION de traitement, de manière électronique (cf. Annexe 1.1.) selon les modalités décrites au paragraphe 2.5 « Modalités de saisie et exploitation des données »,
* porte sur l’ordonnance la mention « Prescription au titre d’un accès compassionnel en dehors du cadre d’une autorisation de mise sur le marché »,
* motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

**2.2 Suivi du patient :**

Chez les patients répondeurs, l’effet du traitement par toxine botulinique n’est pas immédiat et est le plus souvent constaté quelques semaines après les injections. D’après les données disponibles, certains patients non répondeurs lors de la première administration de toxine botulinique, peuvent devenir répondeurs après la deuxième administration. En conséquence, il est considéré qu’il faut, si le traitement est toléré, pratiquer deux séances d’injections espacées de 12 semaines pour se prononcer sur la réponse du patient au traitement. Les patients répondeurs sont définis comme ceux obtenant une diminution de l’intensité douloureuse moyenne (ou un soulagement de la douleur) d’au moins 30% par rapport à l’évaluation initiale de la douleur. Chez les patients restant non répondeurs après deux séances d’injection de toxine botulinique, la poursuite du traitement n’est pas justifiée et celui-ci doit être interrompu.

En conséquence, **la première visite de suivi** (V1) du CPC doit être réalisée avant la deuxième séance d’injection soit dans les 12 semaines après l’initiation du traitement.

**La deuxième visite de suivi** (V2) doit être réalisée dans les 12 semaines après la deuxième administration. Il sera déterminé la poursuite ou non du traitement à l’issue de cette deuxième visite (V2) de suivi selon la réponse du patient.

La poursuite du traitement sera par la suite réévaluée périodiquement lors des visites de suivi suivantes (Vx) qui devront être réalisées avant chaque nouvelle séance d’injection soit toutes les 12 semaines.

**2.3 Schéma de suivi du patient :**



Le médecin prescripteur collecte, de manière électronique uniquement, les données de suivi prévues dans les fiches de suivi ci-après (Annexe 1.2 et 1.3) et réévalue l’intérêt de la poursuite du traitement.

En cas de survenue d’un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr> ou à l’aide du formulaire de déclaration d’effet indésirable disponible sur le site de l’ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr/) (rubrique Déclarer un effet indésirable) (cf. modalités de déclaration d’effet indésirable en Annexe 5) en mentionnant que le patient est traité dans le cadre d’une prescription compassionnelle.

En cas d’arrêt de traitement lié à la survenue d’un effet indésirable, le formulaire de déclaration d’effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

**2.4 Arrêt du traitement :**

En cas d’arrêt de traitement, le prescripteur le déclare, de manière électronique uniquement, en complétant la fiche de fin de traitement (cf. Annexe 1.4) et indique la raison de cet arrêt.

**2.5 Modalités de saisie et exploitation des données**

Les données des patients suivis dans le cadre du CPC seront saisies par le médecin prescripteur dans un cahier de recueil de données informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l’adresse suivante : <https://vraie-vie.abbvie.fr/>. La plateforme porte le nom d’AbbVie Vraie Vie.

L’identification et l’authentification à la plateforme peuvent s’effectuer par l’intermédiaire du service Pasrel/Plage mis en œuvre par l’ATIH dès lors que le professionnel de santé y a son compte personnel activé pour le domaine « MED-ACCES ». L’accès peut également s’effectuer après création directement sur la plateforme de son identifiant et de son mot de passe via une procédure d’authentification forte et sécurisée.

La saisie électronique est à privilégier. Si toutefois, des difficultés de connexion au portail sont rencontrées, les fiches pourront être envoyées à cpc-botox@axonal.com.

Lorsque le médecin prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il est invité à prendre connaissance du PUT-SP et du RCP. Le médecin prescripteur vérifie l’indication du CPC, la capacité de son centre hospitalier à administrer le traitement par BOTOX, l’absence de contre-indication, explique le traitement à son patient, les effets indésirables, lui remet la note d’information et s’assure de la bonne compréhension de ces informations et de son accord à y participer.

Un numéro unique est attribué automatiquement à chaque patient inclus dans le programme de CPC. Ce numéro est à indiquer par le médecin prescripteur dans le dossier médical de son patient.

Les données collectées dans ce CPC feront l’objet de rapports périodiques rédigés par le laboratoire et transmis à l’ANSM. Le résumé de ces rapports validé par l’ANSM sera diffusé sur son site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC**

**Rôle du prescripteur**

**Les patients qui auraient débuté le traitement par BOTOX pour l’indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.**

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l’information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le prescripteur doit compléter les fiches de suivi (cf. Annexes 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d’améliorer les connaissances relatives au traitement dans l’indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Initiation

Le prescripteur :

* prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription de BOTOX dans ce cadre,
* vérifie l’absence d’une contre-indication au traitement (se référer au RCP),
* informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu’il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l’AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d’être apportés par ce médicament, et s’assure de la bonne compréhension de ces informations,
* remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu’il a désignée) la note d’information destinée au patient (Annexe 3 et Annexe 4.1) et la notice du médicament,
* informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l’assurance maladie
* porte sur l’ordonnance la mention « Prescription au titre d’un accès compassionnel en dehors du cadre d’une autorisation de mise sur le marché »,
* informe, si possible, le médecin traitant du patient,
* remplit la fiche d’initiation de traitement (Annexe 1.1) de manière électronique, selon les modalités décrites au paragraphe ci-dessous « Modalités de collecte et exploitation des données»,
* motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d’initiation et pour toute la durée du traitement. Le suivi est réalisé au minimum toutes les 12 semaines. Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi (Annexes 1).

En cas de survenue d’un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

En cas d’arrêt de traitement lié à la survenue d’un effet indésirable, un formulaire de déclaration d’effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

**Rôle du pharmacien**

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d’un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

**Modalités de collecte et exploitation des données**

Dans le cadre de la prescription compassionnelle de BOTOX, le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d’emploi du médicament.

Il doit compléter régulièrement les fiches d’initiation et de suivi (Annexes 1) et les adresser au laboratoire.

 Les données des patients suivis dans le cadre du CPC seront saisies par le médecin prescripteur dans un cahier de recueil de données informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l’adresse suivante : <https://vraie-vie.abbvie.fr/>. La plateforme porte le nom d’AbbVie Vraie Vie.

L’identification et l’authentification à la plateforme peuvent s’effectuer par l’intermédiaire du service Pasrel/Plage mis en œuvre par l’ATIH dès lors que le professionnel de santé y a son compte personnel activé pour le domaine « MED-ACCES ». L’accès peut également s’effectuer après création directement sur la plateforme de son identifiant et de son mot de passe via une procédure d’authentification forte et sécurisée.

La saisie électronique est à privilégier. Si toutefois, des difficultés de connexion au portail sont rencontrées, les fiches pourront être envoyées à cpc-botox@axonal.com.

Lorsque le médecin prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il est invité à prendre connaissance du PUT-SP et du RCP. Le médecin prescripteur vérifie l’indication du CPC, la capacité de son centre hospitalier à administrer le traitement par BOTOX, l’absence de contre-indication, explique le traitement à son patient, les effets indésirables, lui remet la note d’information et s’assure de la bonne compréhension de ces informations et de son accord à y participer.

Un numéro unique est attribué automatiquement à chaque patient inclus dans le programme de CPC. Ce numéro est à indiquer par le médecin prescripteur dans le dossier médical de son patient.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l’objet de rapports périodiques transmis à l’ANSM en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, tous les 6 mois,ainsi qu’à la fin du CPC. Les résumés de ces rapports, validés par l’ANSM, sont publiés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

**Traitement des données personnelles**

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l’Annexe 4.1 : « [Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Une note d’information relative au traitement des données personnelles des professionnels de santé est disponible en Annexe 4.2.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante privacyoffice@abbvie.com.

## **ANNEXES**

* ANNEXE 1 : Fiches de suivi
* ANNEXE 1.1 Fiche d’initiation de traitement – V0
* ANNEXE 1.2 Fiche de suivi – Visites initiales V1 et V2
* ANNEXE 1.3 Fiche de suivi – Visites trimestrielles – Vx
* ANNEXE 1.4 Fiche de fin de traitement
* ANNEXE 2 : Argumentaire et références bibliographiques pour l’utilisation de BOTOX 50/100/200 unités ALLERGAN, poudre pour solution injectable dans les indications du CPC
* ANNEXE 3 : Note d'information à l’attention des patients bénéficiant d’un médicament dans un CPC
* ANNEXE 4.1 : Note d’information sur le traitement des données personnelles à destination des patients
* ANNEXE 4.2 : Note d’information à destination des professionnels de santé sur le traitement des données personnelles
* ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
* ANNEXE 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives aux CPC

**ANNEXE 1.1 : fiche d’initiation de traitement (BOTOX dans le CPC)**

À saisir de manière électronique uniquement.

**Cadre de prescription compassionnelle BOTOX**

**FICHE D’INITIATION DE TRAITEMENT-V0**

Date de visite : I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

Information avant le début du traitement qu’il ait été initié dans ce CPC ou avant sa mise en place

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Initiales (*Nom – Prénom*) : I\_I\_I\_I – I\_I\_I Mois et année de naissance: I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

**SEXE :**  Masculin  Féminin **POIDS :** | | | | kg

**ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX**

**DATE du 1er diagnostic de la douleur neuropathique  :** (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |

**AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC :** I\_I\_I

**TRAITEMENTS ANTERIEURS de la douleur neuropathique**

* nom du médicament 1: ………...
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre…..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* date d’arrêt du traitement (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* motif de l’arrêt :  inefficacité/détérioration clinique  intolérance  autre(s)….

* nom du médicament 2 : ………...
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre : …..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* date d’arrêt du traitement (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* motif de l’arrêt :  inefficacité/détérioration clinique  intolérance  autre :…….
* nom du médicament 3 : ………...
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre : …..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* date d’arrêt du traitement (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* motif de l’arrêt :  inefficacité/détérioration clinique  intolérance  autre :…….
* nom du médicament 4 : ………...
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre : …..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* date d’arrêt du traitement (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* motif de l’arrêt :  inefficacité/détérioration clinique  intolérance  autre :…….

**TRAITEMENTS ACTUELS de la douleur neuropathique**

* nom du médicament 1: ………...
* Posologie :….
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre…..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* nom du médicament 2: ………...
* Posologie :….
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre…..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* nom du médicament 3: ………...
* Posologie :….
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre…..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |
* nom du médicament 4: ………...
* Posologie :….
* cadre de délivrance : AMM  ATUn/AAC  essai clinique  autre…..
* date de la 1ere administration (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |

**ETAT CLINIQUE AVANT L’INITIATION DU TRAITEMENT BOTOX**

Rappel de l’indication : Traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique (depuis au moins 6 mois) bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements.

Etiologie de la douleur neuropathique périphérique :

 Post-traumatique

 Post-chirurgicale

 Post-zostérienne

 Neuropathie diabétique

 Autre : préciser …

Zone douloureuse (choix multiple) :

 Visage

 Région cervicale

 Région thoracique

 Région abdominale

 Région lombaire

 Région sacrée

 Membre supérieur

 Main

 Poignet

 Avant-bras

Bras

Epaule

 Membre inférieur

Pied

 Cheville

 Jambe

 Genou

Cuisse

Hanche

 Région glutéale

 Autre : préciser …

Surface de la zone douloureure : … cm²

Douleurs quotidiennes attribuées à une lésion nerveuse périphérique depuis au moins 6 mois:

oui non

Intensité douloureuse moyenne définie par l’échelle numérique : …/10

Score DN4 : …

**TRAITEMENT PAR BOTOX**

 Date de la première administration de BOTOX dans l’indication du CPC : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_\_

**BOTOX**

**POSOLOGIE PRESCRITE au moment de l’inclusion dans le CPC :**

**Concentration de la solution reconstituée (Unités ALLERGAN /ml) :**

**Nombre de sites d’injections :**

**Dose totale administrée (Unités ALLERGAN) :**

**A l’issue de la consultation, remettre les documents d’information au patient (disponibles en Annexes) et informer le patient de la collecte de ses données personnelles.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur :****N° RPPS :** | **JJ/MM/AAAA :** | || |/| || |/ | || || || | |
| **Hôpital (nom, adresse, service):** | **Signature du médecin prescripteur :**  |
|  |  |
| **Courriel :****Tel :**  |  |

AbbVie, situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis, est responsable du traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN. Le traitement de vos données à caractère personnel est ainsi nécessaire pour permettre à AbbVie :

* D’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients en vue de garantir une utilisation du médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN conforme au protocole d’utilisation thérapeutique
* De recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament sous cadre de prescription compassionnelle
* D’assurer légitimement la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs de ces médicaments.

Vos données sont conservées dans la limite d’un an suivant l’approbation par l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées jusqu’à 70 ans maximum à compter de l’expiration de la décision de l’ANSM ou de la date de décision de l’ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle. Vos données seront ensuite supprimées ou anonymisées. AbbVie peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu’elle met en œuvre après l’anonymisation de vos données ne permettant plus de vous identifier. Les destinataires de vos données sont AbbVie, les sous-traitants d’AbbVie présentant des garanties suffisantes au titre de la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées, en particulier en termes de confidentialité et de sécurité et la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (situés aux Etats-Unis d’Amérique), intervenant dans la mise en œuvre du cadre de prescription compassionnelle. Vos données sont également destinées aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle. Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. Vous êtes informé qu’en aucun cas vos données ne seront communiquées à des tiers non autorisés et en particulier vos données ne feront en aucun cas l’objet de commercialisation. Conformément à la réglementation, vous bénéficiez d’un droit d’accès, de rectification, de limitation du traitement de vos données, du droit d’introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort de vos données après votre décès. Le droit d’opposition au traitement de vos données personnelles, le droit à l’effacement de vos données personnelles et le droit à la portabilité ne sont pas applicables à ce traitement. Vous pouvez exercer vos droits en vous adressant à : privacyoffice@abbvie.com ou en remplissant le formulaire accessible via le lien <https://abbviemetadata.my.site.com/AbbvieDSRM/s/?language=en_US> ou envoyer un email à privacydsr@abbvie.com. Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données d’AbbVie aux coordonnées suivantes par email à l’adresse privacyoffice@abbvie.com ou par courrier : AbbVie Customer Service Attn: Privacy Department 36M 1 N. Waukegan Road North Chicago, IL 60064-6163. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Politique de confidentialité <http://www.abbvie.fr/privacy/home.html>.

**ANNEXE 1.2 : fiche de suivi pour les visites initiales V1 et V2**

À réaliser dans les 24 semaines suivant l’initiation du traitement et avant toute administration supplémentaire de BOTOX).

À saisir de manière électronique uniquement.

**Cadre de prescription compassionnelle BOTOX**

**FICHE DE SUIVI – V1/V2**

 **V1 : dans les 12 semaines après l’initiation du traitement (1ère administration)**

**V2 : dans les 12 semaines après la 2ème administration**

**Si le traitement a été débuté avant la mise en place de ce CPC, que plus de deux administrations de BOTOX ont été effectuées et qu’un bénéfice est observé chez le patient (diminution de l’intensité de la douleur d’au moins 30% par rapport à l’évaluation avant la mise en place du traitement), passez directement à l’ANNEXE 1.3 Fiche de suivi trimestrielle – Vx.**

Date de visite : I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Initiales (*Nom – Prénom*) : I\_I\_I\_I – I\_I\_I **POIDS :** | | | | kg

 V1 : dans les 12 semaines après l’initiation du traitement (1ère administration)

 V2 : dans les 12 semaines après la 2ème administration

**TRAITEMENT PAR BOTOX**

Depuis la dernière visite, le traitement par BOTOX  a-t-il été modifié ?  non  oui

Si oui, veuillez préciser :

 modification de la posologie  Interruption temporaire  Interruption définitive du médicament

 Si la raison de la modification est la survenue d’un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

En cas d’arrêt définitif du traitement, merci de remplir et transmette la [fiche d’arrêt définitif de traitement](file:///D%3A%5CUsers%5CMreidibo%5CAppData%5CLocal%5CTemp%5Ckaftrio_putrd_vcellule.docx#Arret_traitement) (voir Annexe 1.4 ci-après).

**EVALUATION DE L’ETAT CLINIQUE DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT**

**Amélioration des symptômes cliniques :**  non  oui

**Diminution de l’intensité moyenne de la douleur ou obtention d’un soulagement de la douleur d’au moins 30% :** non  oui

**Consommation des traitements concomitants pour la prise en charge de la douleur neuropathique :**

augmentée inchangée diminuée pas d’autre traitement

 En cas de survenue d’un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

**TOLERANCE DU TRAITEMENT**

**Effets indésirables** **BOTOX**

Si le patient a présenté un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

**GROSSESSE**

En cas de survenue d’une grossesse ou d'une utilisation pendant l’allaitement, procéder à la déclaration (cf. Annexe 5) et ré-évaluer la continuité du traitement chez la patiente (cf. RCP rubrique 4.6)

**DECISION CONCERNANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT** **BOTOX**

**Lors de la V2, s’il n’est pas constaté de diminution de l’intensité moyenne de la douleur ou d’obtention d’un soulagement de la douleur d’au moins 30%, le traitement doit être arrêté.**

 Arrêt définitif du traitement

En cas d’arrêt de traitement ou de décès du patient, merci de remplir et transmette la [fiche d’arrêt définitif de traitement](file:///D%3A%5CUsers%5CMreidibo%5CAppData%5CLocal%5CTemp%5Ckaftrio_putrd_vcellule.docx#Arret_traitement) (voir Annexe 1.4 ci-après).

Poursuite du traitement

Dans ce cas, dose totale prescrite (Unités ALLERGAN) :  standard  modification de dose

Si la raison de la modification de dose est la survenue d’un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur :****N° RPPS :** | **JJ/MM/AAAA :** | || |/| || |/ | || || || | |
| **Hôpital (nom, adresse, service):** | **Signature du médecin prescripteur :**  |
|  |  |
| **Courriel :****Tel :**  |  |

AbbVie, situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis, est responsable du traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN. Le traitement de vos données à caractère personnel est ainsi nécessaire pour permettre à AbbVie :

* D’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients en vue de garantir une utilisation du médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN conforme au protocole d’utilisation thérapeutique
* De recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament sous cadre de prescription compassionnelle
* D’assurer légitimement la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs de ces médicaments.

Vos données sont conservées dans la limite d’un an suivant l’approbation par l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées jusqu’à 70 ans maximum à compter de l’expiration de la décision de l’ANSM ou de la date de décision de l’ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle. Vos données seront ensuite supprimées ou anonymisées. AbbVie peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu’elle met en œuvre après l’anonymisation de vos données ne permettant plus de vous identifier. Les destinataires de vos données sont AbbVie, les sous-traitants d’AbbVie présentant des garanties suffisantes au titre de la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées, en particulier en termes de confidentialité et de sécurité et la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (situés aux Etats-Unis d’Amérique), intervenant dans la mise en œuvre du cadre de prescription compassionnelle. Vos données sont également destinées aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle. Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. Vous êtes informé qu’en aucun cas vos données ne seront communiquées à des tiers non autorisés et en particulier vos données ne feront en aucun cas l’objet de commercialisation. Conformément à la réglementation, vous bénéficiez d’un droit d’accès, de rectification, de limitation du traitement de vos données, du droit d’introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort de vos données après votre décès. Le droit d’opposition au traitement de vos données personnelles, le droit à l’effacement de vos données personnelles et le droit à la portabilité ne sont pas applicables à ce traitement. Vous pouvez exercer vos droits en vous adressant à : privacyoffice@abbvie.com ou en remplissant le formulaire accessible via le lien <https://abbviemetadata.my.site.com/AbbvieDSRM/s/?language=en_US> ou envoyer un email à privacydsr@abbvie.com. Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données d’AbbVie aux coordonnées suivantes par email à l’adresse privacyoffice@abbvie.com ou par courrier : AbbVie Customer Service Attn: Privacy Department 36M 1 N. Waukegan Road North Chicago, IL 60064-6163. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Politique de confidentialité <http://www.abbvie.fr/privacy/home.html>.

**ANNEXE 1.3 : fiche de suivi Vx (visites trimestrielles)**

À saisir de manière électronique uniquement.

**Cadre de prescription compassionnelle BOTOX**

**FICHE DE SUIVI - Vx**

 **(visites trimestrielles)**

Date de visite : I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Initiales (*Nom – Prénom*) : I\_I\_I\_I – I\_I\_I POIDS : | | | | kg

**TRAITEMENT PAR BOTOX**

Depuis la dernière visite de CPC, le traitement par BOTOX  a-t-il été modifié ?  non  oui

Si oui, veuillez préciser :

 modification de la posologie  Interruption temporaire  Interruption définitive du traitement

Si la raison de la modification de dose est liée à la survenue d’un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

En cas d’arrêt définitif du traitement, merci de remplir et transmette la [fiche d’arrêt définitif de traitement](file:///D%3A%5CUsers%5CMreidibo%5CAppData%5CLocal%5CTemp%5Ckaftrio_putrd_vcellule.docx#Arret_traitement) (voir Annexe 1.4 ci-après).

**ETAT CLINIQUE DEPUIS LA DERNIERE VISITE DE CPC**

**Si le traitement est maintenu depuis la dernière visite du CPC, l’état clinique du patient est -il :**

 détérioré  stable  amélioré

Si le patient a présenté un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

**Consommation des traitements concomitants pour la prise en charge de la douleur neuropathique :**

augmentée inchangée diminuée pas d’autre traitement

**Ressenti du patient sur sa qualité de vie :**  détériorée  inchangée  améliorée

 **TOLERANCE DU TRAITEMENT**

**Effets indésirables** BOTOX

Si le patient a présenté un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

**GROSSESSE**

En cas de survenue d’une grossesse ou d'une utilisation pendant l’allaitement, procéder à la déclaration (cf. Annexe 5) et ré-évaluer la continuité du traitement chez la patiente (cf. RCP 4.6)

**DECISION CONCERNANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT** **BOTOX**

 Arrêt définitif du traitement

En cas d’arrêt de traitement ou de décès du patient, merci de remplir et transmette la [fiche d’arrêt définitif de traitement](file:///D%3A%5CUsers%5CMreidibo%5CAppData%5CLocal%5CTemp%5Ckaftrio_putrd_vcellule.docx#Arret_traitement) (voir Annexe 1.4 ci-après).

 Poursuite du traitement

Dans ce cas, dose totale prescrite (Unités Allergan) :  Inchangée par rapport à la dernière visite CPC     Modification de dose

Si la raison de la modification de dose est liée à la survenue d’un effet indésirable, procéder à la déclaration (cf. modalités en Annexe 5)

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur :****N° RPPS :** | **JJ/MM/AAAA :** | || |/| || |/ | || || || | |
| **Hôpital (nom, adresse, service):** | **Signature du médecin prescripteur :**  |
|  |  |
| **Courriel :****Tel :**  |  |

AbbVie, situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis, est responsable du traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN. Le traitement de vos données à caractère personnel est ainsi nécessaire pour permettre à AbbVie :

* D’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients en vue de garantir une utilisation du médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN conforme au protocole d’utilisation thérapeutique
* De recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament sous cadre de prescription compassionnelle
* D’assurer légitimement la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs de ces médicaments.

Vos données sont conservées dans la limite d’un an suivant l’approbation par l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées jusqu’à 70 ans maximum à compter de l’expiration de la décision de l’ANSM ou de la date de décision de l’ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle. Vos données seront ensuite supprimées ou anonymisées. AbbVie peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu’elle met en œuvre après l’anonymisation de vos données ne permettant plus de vous identifier. Les destinataires de vos données sont AbbVie, les sous-traitants d’AbbVie présentant des garanties suffisantes au titre de la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées, en particulier en termes de confidentialité et de sécurité et la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (situés aux Etats-Unis d’Amérique), intervenant dans la mise en œuvre du cadre de prescription compassionnelle. Vos données sont également destinées aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle. Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. Vous êtes informé qu’en aucun cas vos données ne seront communiquées à des tiers non autorisés et en particulier vos données ne feront en aucun cas l’objet de commercialisation. Conformément à la réglementation, vous bénéficiez d’un droit d’accès, de rectification, de limitation du traitement de vos données, du droit d’introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort de vos données après votre décès. Le droit d’opposition au traitement de vos données personnelles, le droit à l’effacement de vos données personnelles et le droit à la portabilité ne sont pas applicables à ce traitement. Vous pouvez exercer vos droits en vous adressant à : privacyoffice@abbvie.com ou en remplissant le formulaire accessible via le lien <https://abbviemetadata.my.site.com/AbbvieDSRM/s/?language=en_US> ou envoyer un email à privacydsr@abbvie.com. Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données d’AbbVie aux coordonnées suivantes par email à l’adresse privacyoffice@abbvie.com ou par courrier : AbbVie Customer Service Attn: Privacy Department 36M 1 N. Waukegan Road North Chicago, IL 60064-6163. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Politique de confidentialité <http://www.abbvie.fr/privacy/home.html>.

**ANNEXE 1.4 : fiche de fin de traitement**

À saisir de manière électronique uniquement.

**Cadre de prescription compassionnelle BOTOX**

**FICHE DE FIN DE TRAITEMENT**

Date de visite : I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Initiales (*Nom – Prénom*) : I\_I\_I\_I – I\_I\_I POIDS : | | | | kg

**TRAITEMENT PAR BOTOX**

**DATE D’ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT** (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |

**DOSE TOTALE AU MOMENT DE L’ARRET DU TRAITEMENT : ….. UNITES ALLERGAN**

**MOTIF DE L’ARRÊT DU TRAITEMENT PAR BOTOX**

 **DÉCISION DU (DE LA) PATIENT(E) D’ARRÊTER LE TRAITEMENT**

 **EFFET THÉRAPEUTIQUE NON SATISFAISANT**

Veuillez préciser :

 **PROGRESSION DE LA MALADIE**

 Veuillez préciser :

 **EFFET(s) INDÉSIRABLE(s)** ; veuillez préciser :

Merci de procéder à la déclaration de l’effet indésirable (cf. modalités en Annexe 5)

 **DÉCÈS**

Date du décès**:** (MM/AAAA) : | || |/ | || || || |

Cause du décès**:**

 Décès lié à un effet indésirable de BOTOX

Si le décès est susceptible d’être lié à BOTOX, procéder à la déclaration des effets indésirables (cf. modalités en Annexe 5).

 Autres causes de décès :

 **PATIENT(E) PERDU(E) DE VUE AU SUIVI**

Date de la dernière visite (JJ/MM/AAAA) : | || |/| || |/ | || || || |

 **INCLUSION DANS UNE ÉTUDE CLINIQUE NE PERMETTANT PAS DE POURSUIVRE LE TRAITEMENT PAR BOTOX**

 **AUTRE RAISON**

Veuillez préciser :

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur :****N° RPPS :** | **JJ/MM/AAAA :** | || |/| || |/ | || || || | |
| **Hôpital (nom, adresse, service):** | **Signature du médecin prescripteur :**  |
|  |  |
| **Courriel :**Tel :  |  |

AbbVie, situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis, est responsable du traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN. Le traitement de vos données à caractère personnel est ainsi nécessaire pour permettre à AbbVie :

* D’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients en vue de garantir une utilisation du médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN conforme au protocole d’utilisation thérapeutique
* De recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament sous cadre de prescription compassionnelle
* D’assurer légitimement la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs de ces médicaments.

Vos données sont conservées dans la limite d’un an suivant l’approbation par l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse puis archivées jusqu’à 70 ans maximum à compter de l’expiration de la décision de l’ANSM ou de la date de décision de l’ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle. Vos données seront ensuite supprimées ou anonymisées. AbbVie peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu’elle met en œuvre après l’anonymisation de vos données ne permettant plus de vous identifier. Les destinataires de vos données sont AbbVie, les sous-traitants d’AbbVie présentant des garanties suffisantes au titre de la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées, en particulier en termes de confidentialité et de sécurité et la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (situés aux Etats-Unis d’Amérique), intervenant dans la mise en œuvre du cadre de prescription compassionnelle. Vos données sont également destinées aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle. Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. Vous êtes informé qu’en aucun cas vos données ne seront communiquées à des tiers non autorisés et en particulier vos données ne feront en aucun cas l’objet de commercialisation. Conformément à la réglementation, vous bénéficiez d’un droit d’accès, de rectification, de limitation du traitement de vos données, du droit d’introduire une réclamation auprès de la CNIL et du droit de définir des directives particulières relatives au sort de vos données après votre décès. Le droit d’opposition au traitement de vos données personnelles, le droit à l’effacement de vos données personnelles et le droit à la portabilité ne sont pas applicables à ce traitement. Vous pouvez exercer vos droits en vous adressant à : privacyoffice@abbvie.com ou en remplissant le formulaire accessible via le lien <https://abbviemetadata.my.site.com/AbbvieDSRM/s/?language=en_US> ou envoyer un email à privacydsr@abbvie.com. Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données d’AbbVie aux coordonnées suivantes par email à l’adresse privacyoffice@abbvie.com ou par courrier : AbbVie Customer Service Attn: Privacy Department 36M 1 N. Waukegan Road North Chicago, IL 60064-6163. Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Politique de confidentialité <http://www.abbvie.fr/privacy/home.html>.

## **ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques pour l’utilisation de BOTOX 50/100/200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable dans les indications du CPC**

La douleur neuropathique est définie par l’association internationale pour l’étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme « une douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel ». Elle est dite périphérique lorsque qu’elle est associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel périphérique. La douleur chronique est généralement définie par la persistance de la douleur et/ou la présence d’épisodes douloureux récurrents sur une période de plus de 3 mois.

La douleur neuropathique est considérée comme souvent méconnue, sous-estimée et sous-traitée. Cependant, cette douleur n’est pas rare, puisque, selon une étude épidémiologique en population générale, des douleurs chroniques de caractéristiques neuropathiques affectent 7 % de la population française adulte (5 % pour les douleurs neuropathiques modérées à sévères), ce qui représente un quart des patients douloureux chroniques [1]. De plus, elle a un impact considérable sur la qualité de vie des patients et leur entourage, ainsi qu’un impact socio-économique important. Les étiologies sont très diverses : douleur neuropathiques post-traumatiques, post-chirurgicales, diabétiques, post-zostériennes, associées au cancer, chimio-induites, associées à la sclérose en plaques, post-AVC…

Les traitements antalgiques habituels sont très peu efficaces voire inefficaces. Malgré l’existence de traitements locaux (emplâtres de lidocaïne, patchs de capsaïcine) et généraux (certains IRSNA, antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques) spécifiques, la douleur neuropathique reste difficile à traiter.

Par ailleurs, les recommandations françaises de 2021 sur les traitements pharmacologiques (et non pharmacologiques) dans la douleur neuropathique préconisent l’utilisation hors-AMM de la toxine botulinique de type A (BoNT/A) en 2ème ligne dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques localisées. Ainsi, les spécialités BOTOX contenant BoNT/A sont utilisées hors AMM, notamment par certains centres de traitement de la douleur, dans la prise en charge de certaines douleurs neuropathiques périphériques [2].

Ce cadre de prescription compassionnelle (CPC) vise à encadrer et sécuriser l’utilisation des spécialités BOTOX, en tant qu’alternative thérapeutique répondant à un besoin thérapeutique insuffisamment couvert, dans la douleur neuropathique périphérique chronique réfractaire.

Les patients concernés sont des adultes présentant des douleurs quotidiennes (au moins 4/10 sur échelle numérique) attribuées à une lésion nerveuse périphérique bien localisée (surface ≤ 240 cm²) depuis au moins 6 mois et présentant un score d’au moins 4/10 sur le DN4. En outre, les patients doivent être réfractaires ou insuffisamment soulagés par les autres traitements recommandés et bien conduits dans la douleur neuropathique périphérique.

***Sur le plan de l’efficacité***

Les données disponibles fournies par le laboratoire Allergan (ancien titulaire des spécialités BOTOX), issues de la littérature scientifique sont des publications de rapports de cas cliniques, d’essais cliniques contrôlés randomisés et de méta-analyses de ces différents essais cliniques. Ces publications rapportent globalement un bénéfice pour les patients et suggèrent donc une certaine efficacité de la BoNT/A dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique.

Plus spécifiquement, les essais contrôlés randomisés relatant de cette utilisation ont été menés sur des petits effectifs de patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques chroniques insuffisamment contrôlées par les autres traitements (antidépresseurs tricycliques, gabapentinoïdes, IRSNA, opioïdes). Les étiologies de la douleur neuropathique étaient diverses (neuropathie diabétique, postzostérienne, postopératoire et post-traumatique) et la toxine botulinique de type A a été évaluée en tant que traitement adjuvant, les patients maintenant leurs traitements habituels. Deux techniques d’injection ont été testées (intradermique et sous-cutanée) sur des surfaces limitées (maximum 240 cm²) avec des doses variables (maximum 200 voire 300 unités de BoNT/A). L’efficacité de la toxine a été évaluée sur des études utilisant une dose unique ou deux doses avec une durée de traitement maximale de 24 semaines (une administration par série de multiples injections au niveau de la zone douloureuse toutes les 12 semaines).

Les résultats rapportés sont une diminution globale du niveau de douleur chez les patients traités par rapport à ceux traités avec placebo. Néanmoins, compte tenu des faibles effectifs de ces études, la qualité de preuve reste au mieux modérée et la taille de l’effet obtenu reste modeste (résultats moyens montrant une diminution d’environ un point sur 10 par rapport à l’évaluation initiale de la douleur).

En particulier, il a été réalisé en 2008 un essai randomisé en double aveugle, contrôlé versus placebo, en groupe parallèle de patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques localisées (post-traumatiques, post-opératoires ou post-herpétiques) avec allodynie [3]. Ces douleurs étaient chroniques (douleurs quotidiennes avec score ≥3/10 depuis au moins 6 mois) et clairement attribuées à une lésion de surface limitée (max 60 cm²) avec allodynie mécanique au niveau de la zone concernée. Les patients pouvaient être traités avec des traitements concomitants (dose stable depuis au moins un mois) excepté les traitements topiques, ceux agissant sur les jonctions neuromusculaires et les blocs anesthésiques. Les patients ont reçu une dose unique de toxine (ou de placebo), administrée par injections intradermiques séparées de 1,5 cm. Chaque injection contenait 5 unités de BoNT/A pour un volume de 0,2 ml. Le site douloureux était « cartographié » avec un stylo sur la peau du malade et correspondait à la zone d’allodynie mécanique et le produit injecté afin de couvrir l’ensemble de la zone sans dépasser le nombre maximal d’injections qui avait été prédéfini : 40 injections au maximum pour une dose maximale de 200 unités de BoNT/A.

29 patients ont été randomisés (15 dans le groupe BoNT/A et 14 dans le groupe placebo) et 22 ont participé pendant les 24 semaines (12 dans le groupe BoNT/A et 10 dans le groupe placebo). Parmi les 7 patients étant sortis de l’étude prématurément, 4 étaient dans le groupe placebo (raison : défaut d’efficacité), les autres dans le groupe BoNT/A (raisons : 2 pour défaut d’efficacité ; 1 pour une pathologie intercurrente).

Le nombre moyen d’injections réalisées par patient était de 20 +/- 8,3 avec des doses allant de 20 à 190 unités de BoNT/A.

L’analyse des moyennes hebdomadaires de l’intensité de la douleur au cours des 24 semaines de l’étude suggère une diminution de la douleur dans le groupe BoNT/A par rapport au placebo.

Les auteurs rapportent une plus grande proportion de patients répondeurs (≥50% de soulagement de la douleur) dans le groupe BoNT/A comparé au groupe placebo. Le NNT *(Number Needed to treat)* pour obtenir un soulagement de la douleur d’au moins 50% était de 3,70 (2,04 à 23,2) à 4 semaines et de 3,03 (1,64 à 21,6) à 12 semaines.

En résumé cette étude monocentrique sur un petit effectif de patients suggère une efficacité de la toxine administrée par injection intradermique dans les douleurs neuropathiques chroniques périphériques localisées (surface maximale de 60 cm²) associées à une allodynie.

Des résultats similaires ont été rapportés dans 3 études monocentriques en double aveugle contre placebo dans la douleur post-zostérienne pour deux études et dans la polyneuropathie diabétique pour une étude [4–6]. Ces études ont toutes en commun d’avoir retrouvé une efficacité durable (3 mois) d’une injection unique sous-cutanée de BoNT/A (doses fixes ou adaptées à l’aire douloureuse, allant de 50 à 200 unités) dans la zone douloureuse. Ces études ont été menées sur des petits effectifs de patients et présentent globalement une faible qualité méthodologique [7].

Par ailleurs, il a été réalisé un essai multicentrique (3 centres) randomisé en double aveugle, contrôlé versus placebo, en groupe parallèle chez des patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques et ayant évalué l’efficacité de deux administrations répétées de BoNT/A [8]. 68 patients (34 par groupe) ont été randomisés et 66 ont été inclus dans l’analyse (34 dans le groupe BoNT/A et 32 dans le groupe placebo). 58 patients ont reçu les deux doses (32 dans le groupe BoNT/A et 26 dans le groupe placebo).

Les patients devaient être âgés de 18 à 85 ans, présenter un score d’au moins 4/10 sur le DN4 et présenter des douleurs quotidiennes attribuées à une lésion nerveuse périphérique depuis au moins 6 mois. Leur douleur devait être d’au moins 4/10 sur échelle numérique. La surface douloureuse ne pouvait pas excéder 240 cm². L’utilisation de traitements de la douleur neuropathique concomitants à dose stable depuis 4 semaines n’était pas interdite sauf exception (traitements topiques, ceux agissant sur les jonctions neuromusculaires et les blocs anesthésiques). Environ 2/3 des patients présentaient des douleurs neuropathique d’origine post-traumatique ou post-opératoire.

Après une semaine d’évaluation initiale (baseline), les patients éligibles ont reçu au total deux administrations sous-cutanées de BoNT/A ou de placebo. Les administrations étaient espacées de 12 semaines. Chaque administration comprenait plusieurs injections sous-cutanées espacées de 1,5 à 2 cm par site d’injection pour couvrir la zone douloureuse (selon la topographie de la douleur). Chaque injection correspond à un volume de 0,2 mL soit 5 unités de BoNT/A par site. La dose totale ne devait pas excéder 60 sites d’injection correspondant à un volume de 12 mL pour une dose maximale totale par administration de 300 unités de BoNT/A.

Comparé au placebo, les deux administrations successives de BoNT/A ont significativement réduit l’intensité douloureuse moyenne rapportée par les patients pendant les 24 semaines après la 1ère administration (estimation ajustée de l’effet -0,77 (IC95% [-0,95 ; -0,59] ; p<0,0001). Ces résultats suggèrent un niveau de douleur globalement abaissé dans le groupe traité par BoNT/A par rapport au groupe placebo.

La proportion de répondeurs (≥50% de réduction de l’intensité douloureuse) n’était pas significativement différente entre les deux groupes au bout de 24 semaines après une administration (10/34 [29%] vs 5/32 [16%] ; NNT 7,3 ; IC95% –3,0 à 16,6; p=0,2). Cependant la proportion de répondeurs (≥30% de réduction de l’intensité douloureuse) était significativement plus élevée dans le groupe BoNT/A (22/34 [65%] vs 8/32 [25%] ; NNT 2,5 ; IC 95% 1,6 à 5,6 ; p=0,001).

Les auteurs rapportent par ailleurs, un effet plus important entre 3 et 12 semaines après la 2ème administration (semaines 15 à 24). En effet, certains patients (7, 22%) ayant peu répondu à la 1ère administration (diminution de l’intensité douloureuse ou soulagement <30%) sont devenus répondeurs (diminution de l’intensité douloureuse ou soulagement ≥50%) après la deuxième administration. Pour les auteurs, cela signifie qu’il pourrait être nécessaire de pratiquer deux administrations de toxine avant de se prononcer sur la réponse du patient au traitement.

Il est également rapporté un effet plus important également chez les patients ayant reçu au moins une dose et atteints d’allodynie versus sans allodynie. Les résultats suggèreraient de plus selon les auteurs qu’un moindre déficit thermique et une allodynie mécanique plus forte étaient associés à une plus grande efficacité de la toxine. Ces données suggéreraient une plus grande efficacité de la toxine chez les patients présentant des afférences nociceptives préservées. Les auteurs font l’hypothèse que les fibres nerveuses doivent être présentes pour que la toxine puisse atteindre le SNC. Le mécanisme d’action de la toxine pourrait être une combinaison de mécanismes périphériques et centraux.

En résumé, cet essai suggère que deux administrations de BoNT/A peuvent réduire l’intensité douloureuse pendant 24 semaines par rapport au placebo chez des patients atteints de douleur neuropathiques chronique périphériques de surface <240 cm². Néanmoins, l’effectif reste peu important, la taille de l’effet semble limitée et les patients étaient traités avec d’autres médicaments utilisés dans le traitement de la douleur neuropathique (gabapentinoïdes, tricycliques, IRSNA, capsaïcine…). Les caractéristiques de la douleur (allodynie, moindre déficit thermique) semblent également jouer un rôle important pour sélectionner les patients répondeurs, bien plus que l’origine de la douleur (post-traumatique, post-opératoire, zone concernée…).

A noter que les résultats non publiés d’un essai sponsorisé par le laboratoire Allergan (ancien titulaire des spécialités BOTOX) ont été fournis. Cet essai, présentant un plus large effectif (117 patients), mené chez des patients atteints de douleurs neuropathiques post-zostériennes n’a pas pu démontrer de différence significative entre le traitement par BoNT/A et le placebo [9]. Certains auteurs ont estimé qu’une explication probable de l’échec de cette étude pourrait être liée au critère d’inclusion (présence d’une douleur depuis au moins 3 mois), la douleur post-zostérienne s’améliorant généralement après 3 mois, ce qui pourrait expliquer une amélioration spontanée de la douleur dans le groupe placebo [7].

Une méta-analyse publiée en 2022, a analysé les résultats d’essais cliniques contrôlés randomisés ayant comparé les injections sous-cutanées de BoNT/A et de placebo dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique [10]. 10 études comprenant 531 patients ont été incluses dans la revue systématique. Les patients ayant été traités par la BoNT/A présentaient une intensité douloureuse significativement plus faible comparée au groupe contrôle d’après l’analyse des données combinées des différentes études. La différence moyenne entre les groupes était de – 1,87 (IC95% : [- 2,91 ; - 0,83]) et de – 1,38 (IC95% : [- 1,95 ; - 0,81]) respectivement un mois (9 études, 505 patients) et trois mois (6 études, 219 patients) après l’administration. Les NNT pour obtenir un bénéfice ont été estimés à 3 (2-10) à un mois et à 7 (7-13) à 3 mois. Les auteurs concluent que les injections de BoNT/A ont un effet cliniquement significatif, diminuant la douleur pendant une période allant jusqu’à 3 mois après l’administration. Ils estiment que le niveau de preuve de leur analyse est modéré compte tenu des études incluses (essentiellement des essais monocentriques sur de petits effectifs de patients) et de leur nombre limité (10 études), de la variabilité des doses utilisées et des zones traitées.

Caractéristiques des études repris de Hary et *al*. (2022) [10]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Auteurs | Année | Pays | Nombre de patients | Etiologie | Intervention | Site d’injection | Résultat principal | Suivi (semaines) |
| NCT00168441\* | 2005 | USACanada | 117 | NPH | ID, 2–80injections, 5–200U | Trigéminal, cervical, thorax, region lombaire ou sacrée | EN | 12 |
| Apalla et al. | 2012 | Grèce | 30 | NPH | SC, 40 injections, 100 U | NS | EN | 20 |
| Attal et al. | 2016 | FranceBrésil | 68 | NPT-CNPHPN | SC, 40 injections max,300 U max | NS | EN | 24 |
| NCT03663101\* | 2020 | R-U | 16 | NPT-C | ID, 10 injections max,25–200U | Abdomen, thorax | EN | 16 |
| Ghasemi et al. | 2014 | Iran | 40 | PND | ID, 10 injections max, 100 IU | Pieds | EN | 3 |
| Ranoux et al. | 2008 | France | 29 | NPT-CNPHPN | SC, 40 injections max,200 U max | NS | EN | 24 |
| Salehi et al. | 2019 | Iran | 32 | PND | ID, 12 injections, 100 U | Pieds | EVA | 12 |
| Taheri et al. | 2020 | Iran | 141 | PND | ID, 20–40injections, 150 U | Pieds | EVA | 4 |
| Xiao et al. | 2010 | Chine | 40 | NPH | SC, multiple injections,200 U max | NS | EVA | 12 |
| Yuan et al. | 2009 | Chine | 18 | PND | SC, 24 injections, 100 U | Pieds | EVA | 12 |

Abréviations : EN : échelle numérique ; EVA : échelle visuelle analogique ; ID : intradermique ; SC : sous-cutanée ; NPH : neuropathie post-herpétique ; NPT-C : neuropathie post-traumatique ou chirurgicale ; PN : polyneuropathie ; PND : polyneuropathie diabétique ; \* études non publiées enregistrées sur Clinicaltrials.gov

D’autres méta-analyses ont été publiées et rapportent également des résultats suggérant un bénéfice chez les patients atteints de douleurs neuropathiques périphériques [11, 12, 13, 14, 15]. Il est souligné la nécessité de mener de plus larges études de haute qualité méthodologique pour confirmer le bénéfice.

Malgré les incertitudes sur l’efficacité de la toxine et l’absence de données à long terme, les études publiées ont permis d’établir :

* un probable profil de répondeurs au traitement qui semblent caractérisés par une préservation relative de la sensibilité thermique et/ou une allodynie mécanique dans la zone douloureuse ;
* une probable réduction de la douleur après une deuxième administration (certains patients non répondeurs après une administration deviennent répondeurs suite à la deuxième administration) ;

En résumé, les données issues des différentes publications convergent vers une présomption d’efficacité de la toxine botulinique de type A dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chroniques, bien localisées (surface limitée), en tant que traitement adjuvant, chez des patients réfractaires aux autres traitements recommandés.

***Sur le plan de la sécurité :***

Au plan de la sécurité, les données analysées sont issues de données du laboratoire et de publications scientifiques.

Concernant les données de sécurité du laboratoire, l’analyse est basée sur les données d’une étude multicentrique de phase II, en double-aveugle et contrôlée par placebo ayant pour objet l’évaluation du profil d’efficacité et de sécurité du BOTOX chez des patients atteints de névralgie post-herpétique suivis pendant 12 semaines et d’une revue cumulative, du 1er janvier 1990 au 22 mars 2022, des données de sécurité post-commercialisation du BOTOX dans l’indication « douleur neuropathique »

Dans l’étude de phase II, les effets indésirables les plus fréquemment notifiés avec BOTOX ont été les faiblesses musculaires (6,4 %), les infections respiratoires supérieures, les infections urinaires, les dorsalgies et les céphalées (5 %).

Il n’est rapporté aucun effet indésirable évocateur d’une diffusion systémique de la toxine et aucune différence relevée entre le groupe BOTOX et le groupe placebo en ce qui concerne les résultats d’analyses biologiques.

La revue cumulative fait ressortir que sur les 67 effets indésirables les plus fréquemment notifiés, 65 (97 %) étaient non graves. Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été les douleurs (31,3 %, n = 21), inefficacité du médicament et inefficacité du médicament dans les indications non autorisées [respectivement 16,4% (n= 11) et 11,9% (n= 8)], les douleurs au site d’injection (22,4 %, n = 15), les nausées (8,9 %, n = 6) et les céphalées (8,9 %, n = 6).

Les données de sécurité issues de la littérature sont très succinctes. L’article de Ranoux3 et *al.* et celui de Attal8 et *al.* rapportent des effets indésirables de type de douleurs au site d’injection avec des proportions équivalentes entre les deux bras des études.

Dans l’étude de Ranoux sur 29 participants, 25 ont eu des douleurs au site de l’injection ((n = 13 dans le groupe toxine botulinique A et n = 12 dans le groupe placebo).

Dans l’étude Attal et al, sur 66 participants inclus, 36 (55 %) ont signalé des douleurs à l’injection avec des proportions similaires entre les deux groupes [groupe toxine botulinique A (56 %) et groupe placebo (53 %)]. Des douleurs sévères à l’injection ont été signalées par respectivement 29 % et 34 % des sujets inclus dans le groupe toxine botulinique A et le groupe placebo (p = 0.8).

Bien que les données soient limitées, l’analyse du dernier PSUR (couvrant la période du 01 janvier 2019 au 31 décembre 2021) ne fait pas remonter de signaux de sécurité liés à l’utilisation hors AMM du produit.

D’une manière générale, les données notamment issues de la littérature scientifique sont limitées et peu détaillées pour l’évaluation de la sécurité de BOTOX dans les douleurs neuropathiques chroniques. Les effets indésirables rapportés sont connus pour cette spécialité. Il ressort principalement de ces données des douleurs au site d’injection pouvant être sévères; douleurs rapportées également dans le bras placebo.

Il est à noter que les périodes d’évaluation des données de sécurité sont courtes soit après 2 injections : aucune donnée à long terme n’est disponible.

***Conclusion :***

Les données disponibles sur l’utilisation de la toxine botulinique (BoNT/A) dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique sont bibliographiques et comprennent notamment des essais cliniques contrôlés randomisés et des méta-analyses. Ces publications issues de la littérature scientifique rapportent globalement un bénéfice pour les patients et suggèrent donc une certaine efficacité de la BoNT/A dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique.

Les essais contrôlés randomisés relatant de cette utilisation ont été menés sur des petits effectifs de patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques chroniques insuffisamment contrôlées par les autres traitements. Les étiologies de la douleur neuropathique étaient diverses et la BoNT/A a été évaluée en tant que traitement adjuvant, les patients maintenant leurs traitements habituels. Deux techniques d’injection ont été testées (intradermique et sous-cutanée) sur des surfaces limitées (maximum 240 cm²) avec des doses variables (maximum 200 voire 300 unités de BoNT/A). L’efficacité de la toxine a été évaluée sur des études utilisant une dose unique ou deux doses avec une durée de traitement maximale de 24 semaines.

Les résultats rapportés sont une diminution globale du niveau de douleur chez les patients traités par rapport à ceux traités avec placebo. Néanmoins, compte tenu des faibles effectifs de ces études, la qualité de preuve reste au mieux modérée et la taille de l’effet obtenu reste modeste.

Malgré les incertitudes sur l’efficacité de la toxine et l’absence de données à long terme, les études publiées ont permis d’établir :

* un probable profil de répondeurs au traitement qui semblent caractérisés par une préservation relative de la sensibilité thermique et/ou une allodynie mécanique dans la zone douloureuse ;
* une probable réduction de la douleur après une deuxième administration (certains patients non répondeurs après une administration deviennent répondeurs suite à la deuxième administration) ;

En résumé, les données issues des différentes publications convergent vers une présomption d’efficacité de la toxine botulinique de type A dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chroniques, bien localisées (surface limitée), en tant que traitement adjuvant, chez des patients réfractaires aux autres traitements recommandé.

Concernant les données de sécurité, bien que les données soient limitées, les effets indésirables rapportés sont connus pour la spécialité, généralement peu graves sauf pour la douleur au site injection.

A ce stade, il n’existe pas de données à long terme de BOTOX dans l’indication du CPC

Les indications et conditions suivantes du CPC sont ainsi proposées :

Traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique (depuis au moins 6 mois) bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements.

Les patients doivent présenter les 3 conditions suivantes

- des douleurs attribuées à une lésion nerveuse périphérique depuis au moins 6 mois

- des douleurs quotidiennes avec un score d’au moins 4/10 sur l’échelle numérique

- un score d’au moins 4/10 sur le DN4

Après instauration, le suivi du traitement comprendra une réévaluation de l’état clinique entre le premier et le deuxième mois suivant l’initiation puis entre chaque nouvelle séance d’injections. La poursuite du traitement n’est pas justifiée et celui-ci doit être interrompu si après la deuxième administration de toxine botulinique soit 24 semaines de traitement, il n’est pas constaté l’obtention d’une amélioration d’au moins 30% du score de l’intensité de la douleur par rapport à l’évaluation initiale avant l’instauration du traitement.

Le protocole d’utilisation de BOTOX 50/100/200 UNITÉS ALLERGAN, poudre pour solution injectable dans les indications du présent CPC est complémentaire aux résumés des caractéristiques du produit des AMM en vigueur. Il conviendra donc de respecter l’ensemble des contre-indications, précautions d’emploi, mises en garde pour la sécurité des patients qui sont mentionnés dans les résumés des caractéristiques du produit des AMM. Il est rappelé que BOTOX ne doit être administré que dans le cadre d’une prise en charge globale multidisciplinaire par des médecins spécialistes ayant déjà une bonne expérience de l’utilisation de la toxine dans ses indications et disposant d’un plateau technique adapté. Dans le cadre du CPC, la prescription des spécialités BOTOX dans la prise en charge de la douleur neuropathique périphérique chronique est réservée aux médecins spécialistes expérimentés dans le traitement de la douleur.

**Références :**

1. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380—7
2. Moisset, X., D. Bouhassira, J. Avez Couturier, H. Alchaar, S. Conradi, M. H. Delmotte, M. Lanteri-Minet, et al. « Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments for Neuropathic Pain: Systematic Review and French Recommendations ». Revue Neurologique 176, no 5 (mai 2020): 325‑52.
3. Ranoux, D., Attal, N., Morain, F., & Bouhassira, D. (2008). Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. Annals of Neurology, 64, 274–283.
4. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, et al. Botulinum toxin for diabeticneuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial.Neurology 2009;72:1473—8.[30]
5. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Sub-cutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. Pain Med 2010;11:1827—33.[31]
6. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botuli-num toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized,double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. Clin J Pain2013;29:857—64.
7. N. Attal. Botulinum toxin A and neuropathic pain. Bull Acad Natl Med (2020) 204, 379—385.
8. Attal, N., de Andrade, D. C., Adam, F., Ranoux, D., Teixeira, M. J., Galhardoni, R., Raicher, I., Üçeyler, N., Sommer, C., & Bouhassira, D. (2016). Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 15, 555–565.
9. Allergan 191622-066 Study in Post-Herpetic Neuralgia (PHN) – 2006
10. Vincent Hary, Sebastien Schitter, Valeria Martinez. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. Eur J Pain. 2022 May;26(5):980-990.
11. Anupam Datta Gupta, Suzanne Edwards, Jessica Smith, John Snow, Renuka Visvanathan, Graeme Tucker, David Wilson. A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy of Botulinum Toxin A for Neuropathic Pain. Toxins (Basel). 2022 Jan 3;14(1):36.
12. Wang, Chengbing; Zhang, Qian; Wang, Renjie; Xu, Lei. Botulinum Toxin Type A for Diabetic Peripheral Neuropathy Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Res. 2021 Dec 16;14:3855-3863.
13. Siongco, Paula Ruth L ; Rosales, Raymond L ; Moore, Austen Peter ; Freynhagen, Rainer ; Arimura, Kimiyoshi ; Kanovsky, Petr ; Kaji, Ryuji ; Fernandez, Hubert H ; Dressler, Dirk. Botulinum neurotoxin injections for muscle-based (dystonia and spasticity) and nonmuscle-based (neuropathic pain) pain disorders: a meta-analytic study. J Neural Transm (Vienna). 2020 Jun;127(6):935-951.
14. Wei, Jiangshan ; Zhu, Xiangyu ; Yang, Guang ; Shen, Jun ; Xie, Peng ; Zuo, Xiaohua ; Xia, Lei ; Han, Qiu ; Zhao, Ying. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in treatment of trigeminal neuralgia and peripheral neuropathic pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. Brain Behav. 2019 Oct;9(10):e01409.
15. Fan, Meng; Peng, Ke; Yang, Jian-Ping; Fu-Hai, Ji; Fan, Xia; Xiao-Wen, Meng. Botulinum toxin-A for the treatment of neuralgia: a systematic review and meta-analysis. J Pain Res. 2018 Oct 12;11:2343-2351.

## **ANNEXE 3 : Note d’information destinée aux patients bénéficiant d’un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle**

***A remettre au patient avant toute prescription* de BOTOX**

**Faisant l’objet d’un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE**

*Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu’il a désignée.*

Votre médecin vous a proposé un traitement par BOTOX qui fait l’objet d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d’accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

* + des informations générales sur les CPC,
	+ des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
	+ les modalités de signalement des effets indésirables par le patient,
	+ une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (cf. Annexe 4.1) .

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s’il s’agit d’un médicament délivré sans ordonnance.

**Informations générales sur les CPC**

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d’un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, BOTOXest disponible pour le **traitement de la douleur neuropathique périphérique chronique (depuis au moins 6 mois) bien localisée (surface ≤ 240 cm²) en tant que traitement adjuvant chez les patients adultes insuffisamment soulagés ou réfractaires aux autres traitements**.

Le médecin de l’hôpital évaluera votre état clinique avant l’initiation du traitement puis lors de visites périodiques après le début du traitement. Un à deux mois après la deuxième administration de BOTOX, une visite permettra de déterminer si le traitement est efficace dans votre situation et s’il est justifié de le poursuivre. En cas de poursuite du traitement au-delà de deux administrations, un suivi régulier sera maintenu par la suite et permettra d’évaluer le maintien du rapport bénéfice/risque dans votre situation.

L’utilisation de BOTOX et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients validé par l’ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l’objet de rapports envoyés à l’ANSM, qui assure une surveillance nationale de l’utilisation de BOTOX en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l’ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

**Informations sur BOTOX**

BOTOX dispose d’une AMM dans les indications thérapeutiques suivantes :

**Indications chez l’adulte :**

Troubles de la vessie :

Lorsqu’il est injecté dans la paroi de la vessie, BOTOX agit sur le muscle de la vessie pour réduire les fuites urinaires (incontinence urinaire) et contrôler les situations suivantes :

* Hyperactivité vésicale idiopathique avec fuites urinaires (3 épisodes sur trois jours) : envie soudaine d’uriner et d’aller aux toilettes plus souvent que d’habitude (d’au moins 8 ou plus épisodes par jour) lorsqu’un traitement par un autre médicament (appelé anticholinergique) n’a pas agi.
* Hyperactivité vésicale due à des problèmes associés à une lésion de la moelle épinière ou à une sclérose en plaques, conduisant à des fuites urinaires (émission involontaire d’urine pendant la journée ou la nuit).

Troubles neurologiques :

BOTOX est utilisé pour prévenir la migraine chronique chez les adultes qui ont eu des maux de tête pendant 15 jours ou plus par mois, dont au moins 8 jours de migraine et qui n'ont pas bien répondu aux autres médicaments préventifs contre la migraine.

La migraine chronique est une maladie qui affecte le système nerveux. Les patients présentent généralement des maux de tête souvent associés à une sensibilité excessive à la lumière, aux sons forts ou aux odeurs, ainsi que de nausées et/ou de vomissements. Ces maux de tête surviennent au moins 15 jours par mois.

**Indications chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :**

BOTOX peut être injecté directement dans les muscles pour contrôler les situations suivantes :

* spasmes musculaires persistants dans les muscles autour des yeux, des paupières et du visage, provoquant un strabisme ou des yeux qui louchent ;
* spasmes musculaires persistants des paupières et du visage ;
* spasmes musculaires persistants dans le cou et les épaules.

BOTOX peut être injecté profondément dans la peau et ainsi agir sur les glandes sudoripares pour réduire la transpiration excessive des aisselles ; symptômes pouvant perturber les activités quotidiennes lorsque les autres traitements locaux n’agissent pas.

**Indication chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus :**

BOTOX peut être injecté directement dans les muscles et ainsi contrôler les spasmes musculaires persistants dans les bras et/ou les jambes.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l’efficacité de BOTOX dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles seront collectées (Annexe 4.1). Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s’assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Dans le cadre du CPC, BOTOX est injecté par voie sous-cutanée directement dans la zone à traiter. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, conformément à la rubrique posologie du protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP). Votre médecin injectera généralement BOTOX dans plusieurs sites de chaque zone traitée.

En plus de la présente note d’information, le médecin de l’hôpital vous remettra la notice destinée au patient qui ne mentionne pas l’indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : [http://base-](http://base-/) donnees-publique.medicaments.gouv.fr/.

**Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d’information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.**

**Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement  [signalement.social-sante.gouv.fr](https://urldefense.com/v3/__https%3A/signalement.social-sante.gouv.fr/__;!!AoaiBx6H!yxpDNFCdhn2RrTaapIgX4QXHdHf_wSc0hKuNMSvPZTxNAlljXlA0r-XzVyTgaFbu29lbqORdiJOp5dT6-3onDV-uGkQt-rBWU8Y$)

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d’un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Bien sûr, votre décision d’accepter un traitement par BOTOX est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

**Traitement de vos données personnelles**

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l’Annexe 4.1 : « [Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante privacyoffice@abbvie.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

## **ANNEXE 4.1 : Note d’information sur le traitement des données personnelles à destination des patients**

Un médicament prescrit au titre d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC) avec unprotocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données personnelles relatives à votre santé. Ces données personnelles sont des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c’est-à-dire l’utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est AbbVie, situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis, en tant que laboratoire titulaire et en charge de l’exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Traitement de vos données personnelles

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront rendues anonymes avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et par les deux premières lettres de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance*.*

Ces données confidentielles pseudonymisées seront transmises au laboratoire AbbVie et feront l’objet d’un traitement informatisé.

À quoi vont servir vos données?

Pour pouvoir relever d’un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse et tolérance au traitement, permettront d’évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l’évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le [règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR) dit RGPD et la [loi du 6 janvier 1978](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006095896) modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d’autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre du CPC pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l’Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin prescripteur qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du Health Data Hub qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets> et à l’adresse suivante : <https://vraie-vie.abbvie.fr/>.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l’industriel, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)), telle que prévue à l’[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309/2023-01-16) relatif au dispositif d’accès compassionnel aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par des motifs d’intérêt public dans le domaine de la santé publique (article 9.2.i du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament seraamené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

* votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
* les informations relatives à votre état de santé : notamment l’histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
* les informations relatives aux conditions d’utilisation du médicament impliquant notamment : l’identification des professionnels de santé vous prenant en charge, vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d’utilisation du médicament ;
* l’efficacité du médicament ;
* la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
* les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités d’AbbVie et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudonymisée. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe AbbVie auquel appartient AbbVie.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l’ensemble des données recueillies appelé rapport de synthèse ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire AbbVie à l’ANSM, ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

Transferts hors Union européenne

Vos données pourront faire l’objet d’un transfert vers des organismes établis en dehors de l’Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Vos données personnelles peuvent être transférées à et traitées par la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc. sise aux États-Unis, société-mère d’AbbVie.

Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. En complément de la conclusion de clauses contractuelles types, une Etude d’Impacts sur le Transferts des Données Personnelles est réalisée par AbbVie.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de un an suivant l’approbation de l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant 70 ans au maximum à compter de la date d’expiration du cadre de prescription compassionnelle. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L’ANSM publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l’évaluation du médicament. Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques. Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

* + - à consulter vos données personnelles ;
		- à les modifier ;
		- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d’être traité par un médicament prescrit au titre d’un CPC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l’effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l’adresse suivante privacyoffice@abbvie.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet <https://www.cnil.fr/>.

ANNEXE 4.2 : Note d’information à destination des professionnels de santé sur le traitement des données personnelles

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c’est-à-dire l’utilisation) de vos données à caractère personnel recueillies lorsque vous remplissez avec le patient la fiche d’initiation de traitement, la fiche de suivi de traitement ou la fiche de fin de traitement. Le responsable du traitement des données est AbbVie, laboratoire pharmaceutique situé 10 rue d’Arcueil 94150 Rungis.

AbbVie s’engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données à caractère personnel vise à :

* + - assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN en vue de garantir une utilisation de ce médicament conforme au protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients ;
		- recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament sous cadre de prescription compassionnelle ;
		- assurer légitimement la gestion des contacts avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens dispensateurs de ces médicaments.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge du laboratoire, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) et articles [R5121-76-1 à 11](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000045163336/#:~:text=Version%20en%20vigueur%20au%2020%20novembre%202023&text=Le%20cadre%20de%20prescription%20compassionnelle,besoins%20sp%C3%A9ciaux%20des%20patients%20concern%C3%A9s.) relatifs au dispositif du cadre de prescription compassionnelle aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)).

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d’assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle pour le médicament BOTOX 50, 100, 200 UNITÉS ALLERGAN, AbbVie collectera des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d’inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d’inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS), le type de structure dans laquelle vous exercez (CHU, CHG, CLCC ou centre privé) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire des données ?

Les destinataires de vos données sont AbbVie, les sous-traitants d’AbbVie présentant des garanties suffisantes au titre de la mise en œuvre de mesures techniques et organisationnelles appropriées, en particulier en termes de confidentialité et de sécurité et la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (situés aux Etats-Unis d’Amérique), intervenant dans la mise en œuvre du cadre de prescription compassionnelle. Vos données sont également destinées aux organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous cadre de prescription compassionnelle. Le transfert de vos données vers la maison mère d’AbbVie, AbbVie Inc (Etats-Unis d’Amérique) est encadré par les clauses contractuelles types garantissant un niveau de protection suffisant des données personnelles. En cas de transfert subséquent vers des pays ne disposant pas de réglementation protectrice des données personnelles AbbVie s'assurera contractuellement que les données continueront à bénéficier d'une protection adéquate. Vous avez la possibilité de vous procurer une copie des clauses contractuelles types encadrant le transfert des données en vous adressant à privacyoffice@abbvie.com. Vous êtes informé qu’en aucun cas vos données ne seront communiquées à des tiers non autorisés et en particulier vos données ne feront en aucun cas l’objet de commercialisation.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données à caractère personnel sont conservées pendant une durée d’un an suivant l’approbation de l’ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse. Les données seront ensuite archivées jusqu’à 70 ans maximum à compter de l’expiration de la décision de l’ANSM ou de la date de décision de l’ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées. AbbVie peut également produire des statistiques dans le cadre de ses activités et des services qu’elle met en œuvre après l’anonymisation de vos données ne permettant plus de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (en ce y compris le RGPD et la loi informatique et libertés), vous disposez, dans les cas prévus par la réglementation applicable, d’un droit d’accès à vos données à caractère personnel, d’un droit de rectification de ces données, d’un droit visant à limiter le traitement de ces données. Vous ne pouvez pas vous opposer au traitement de vos données personnelles. Le droit à l’effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez exercer vos droits en vous adressant au délégué à la protection des données (DPO) à l’adresse privacyoffice@abbvie.com ou en remplissant le formulaire accessible via le lien <https://abbviemetadata.my.site.com/AbbvieDSRM/s/?language=en_US> ou encore en envoyant un email à privacydsr@abbvie.com.

Cette procédure implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Pour toute information complémentaire, nous vous invitons à consulter notre Politique de confidentialité <http://www.abbvie.fr/privacy/home.html>.

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet [www.cnil.fr](file:///D%3A%5CUsers%5Cemichaud%5CDocuments%5CGroupWise%5Cwww.cnil.fr).

## **ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables**

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu’il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») qu’il, ou son entourage, suspecte d’être liés à l’utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d’utilisation conformes ou non conformes aux termes de l’autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d’usage détourné, d’abus, d’erreur médicamenteuse, d’exposition professionnelle, d’interaction médicamenteuse, d’un défaut de qualité d’un médicament ou de médicaments falsifiés, d’une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d’une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d’une exposition au cours de l’allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

* toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu’elle soit avérée, potentielle ou latente,
* toute suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
* toute suspicion de transmission d’agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
* toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l’allaitement sans survenue d’effet indésirable ;
* toute situation jugée pertinente de déclarer.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables/ situations particulières doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment et à qui déclarer ?

⮱ Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un compte rendu d’hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de santé. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

⮱ Pour les patients et/ou les associations de patients

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l’infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D’autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu’un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l’effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l’adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l’ANSM.

## ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

**Généralités**

L’article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d’élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d’une spécialité pharmaceutique disposant d’une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s’agit d’une procédure dérogatoire exceptionnelle, d’une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d’un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d’accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s’accompagner le cas échéant d’un suivi des patients traités dans l’indication considérée, permettant de recueillir davantage d’informations sur l’efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d’utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

**Engagement des professionnels de santé**

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d’une spécialité dans l’indication faisant l’objet d’un CPC s’engagent à respecter le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. « Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

**Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d’administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d’utilisation du médicament.

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d’initiation, de suivi et d’arrêt de traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. Annexes 1).

- Un argumentaire sur les données relatives à l’efficacité et à la sécurité de BOTOX dans le CPC (cf. Annexe 2).

- Une note d’information à destination des patients sur les conditions d’utilisation du médicament dans le CPC (cf. Annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l’AMM, présente dans les boites et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d’utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l’AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe 5).

Le PUT-SP et ses Annexes sont disponibles sur le site Internet de l’ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire?checked%5B%5D=cpc+en+cours)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

**Rôle du laboratoire**

Le titulaire de l’AMM du médicament ou l’entreprise en charge de son exploitation :

* + - prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant.
		- collecte les fiches, d’initiation, de suivi, de fin de traitement
		- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
		- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

* + les caractéristiques des patients traités ;
	+ les modalités effectives d’utilisation du médicament ;
	+ les données d’efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ; ainsi que toute information utile à l’évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l’emploi du médicament dans l’indication du CPC en France et à l’étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.
		- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de BOTOX ainsi qu’un projet de résumé qu’il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d’anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder un mois.

**Exploitation des données**

L’ensemble des données collectées par les prescripteurs/professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le(s) laboratoire(s) concerné(s) et des rapports de synthèse sont transmis à l’ANSM tous les 6 mois.

L’ANSM assure une surveillance nationale de l’utilisation de BOTOX en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg en charge du suivi de BOTOX. Les données seront collectées et envoyées jusqu’à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l’ANSM sont publiés sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr.](http://www.ansm.sante.fr.)