

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 731**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2005 E 05723092 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 1725253**

54 Título: **Medicamentos y procedimientos para tratar cefalea**

30 Prioridad:

**26.02.2004 US 789180**  
**18.01.2005 US 39506**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.05.2014**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 DUPONT DRIVE**  
**IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**TURKEL, CATHERINE C. y**  
**BRIN, MITCHELL F.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 460 731 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Medicamentos y procedimientos para tratar cefalea

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere al uso de una toxina botulínica tipo A para tratar y prevenir cefaleas crónicas.

10 Muchas, si no la mayoría de las enfermedades del cuerpo, producen dolor. Generalmente, el dolor se experimenta cuando las terminaciones nerviosas libres que constituyen los receptores de dolor en la piel, además de en ciertos tejidos internos, se someten a estímulos mecánicos, térmicos, químicos u otros perjudiciales. Los receptores de dolor pueden transmitir señales a lo largo de las neuronas aferentes al sistema nervioso central y de ahí al cerebro.

15 Las causas del dolor pueden incluir inflamación, lesión, enfermedad, espasmo muscular y la aparición de un evento neuropático o síndrome. El dolor ineficazmente tratado puede ser devastador para la persona que lo experimenta, limitando la función, reduciendo la movilidad, complicando el sueño e interfiriendo espectacularmente con la calidad de vida.

20 Un espasmo muscular puede conducir a estimulación de receptores de dolor mecanosensitivos causando así una sensación de dolor. Así, el dolor puede producirse a partir de o ser debido a un espasmo muscular. Adicionalmente, el espasmo puede estimular indirectamente los receptores de dolor comprimiéndose sobre los vasos sanguíneos, causando isquemia en el tejido, que a su vez libera sustancias inductoras de dolor que estimulan receptores de dolor para producir sensaciones de dolor. Además, un espasmo muscular puede producir una reducción de pH localizada que puede ser percibida como o que puede engendrar señales de dolor. Por tanto, el dolor puede ser un efecto secundario de un espasmo muscular o hipertonicidad muscular.

El dolor inflamatorio puede producirse cuando se lesiona tejido, como puede resultar de cirugía o debido a un evento físico, químico o térmico adverso o a infección por un agente biológico. Cuando un tejido se lesiona pueden liberarse un montón de sustancias inductoras de dolor endógenas, por ejemplo, bradiquinina e histamina, del tejido lesionado.  
30 Las sustancias inductoras de dolor pueden unirse a receptores sobre las terminaciones nerviosas sensitivas y así iniciar señales de dolor aferente.

Adicionalmente, las sustancias inductoras de dolor pueden liberarse de terminaciones aferentes nociceptivas, y neuropéptidos liberados de terminaciones sensitivas pueden acentuar una respuesta inflamatoria. Así, durante la inflamación, puede haber un brote de fibras periféricas peptidérgicas y un elevado contenido de péptido, mostrando muchas fibras una coexistencia de sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP). La sustancia P puede inducir la contracción de células endoteliales, que a su vez producen la extravasación de plasma para permitir que otras sustancias (bradiquinina, ATP, histamina) accedan al sitio de lesión y las terminaciones nerviosas aferentes. La liberación de sustancia P por la terminación nerviosa sensitiva también puede desgranular mastocito. Este procedimiento se ha considerado que es un importante factor en la inflamación neurogénica debido a la liberación de mediadores inflamatorios tales como histamina y serotonina y la liberación de enzimas proteolíticas que catalizan la producción de bradiquinina. El CGRP no produce aparentemente extravasación de plasma, pero es un poderoso vasodilatador y también actúa sinérgicamente con SP y otros mediadores inflamatorios para potenciar la extravasación de plasma. Todos los mediadores inflamatorios anteriormente enumerados pueden tanto  
45 sensibilizar nociceptores como producir dolor.

Después de la activación de las neuronas aferentes sensitivas primarias, la siguiente etapa en la transducción de señales sensitivas puede ser la activación de neuronas de proyección, que llevan la señal, mediante el tracto espinotalámico, a partes superiores del sistema nervioso central tales como los núcleos talámicos. Los cuerpos celulares de estas neuronas (distintos de aquellos relacionados con los nervios craneales) se localizan en el asta dorsal de la médula espinal. Aquí también pueden encontrarse las sinapsis entre los aferentes primarios y las neuronas de proyección. El asta dorsal está organizada en una serie de láminas que están apiladas, siendo la lamina I la más dorsal seguida de la lamina II, etc. Las diferentes clases de aferentes primarios hacen sinapsis en diferentes láminas. Para aferentes primarios cutáneos primarios, las fibras C hacen sinapsis en las láminas I y II, fibras delta A en las láminas I, II y V y fibras beta A en las láminas III, IV y V. Se cree que las láminas más profundas (V-VII, X) participan en las rutas sensitivas que llegan de tejidos más profundos tales como los músculos y las vísceras.

Los neurotransmisores predominantes en las sinapsis entre neuronas aferentes primarias y neuronas de proyección son sustancia P, glutamato, CGRP y neuropéptido Y. La eficiencia de transmisión de estas sinapsis puede alterarse mediante rutas descendentes y por interneuronas locales en la médula espinal. Estas neuronas moduladoras pueden liberar varios mediadores que son tanto inhibidores (por ejemplo, péptidos opioides, glicina) como excitadores (por ejemplo, óxido nítrico, colecistoquinina), proporcionando un mecanismo para potenciar o reducir la conciencia de sensaciones.

65

Aunque el dolor inflamatorio es generalmente reversible y baja cuando el tejido lesionado se ha reparado o se ha eliminado el estímulo que produce el dolor, los presentes procedimientos para tratar dolor inflamatorio tienen muchos inconvenientes y deficiencias. Así, la administración oral, parenteral o tópica típica de un fármaco analgésico para tratar los síntomas de dolor o de, por ejemplo, un antibiótico para tratar factores de causalidad de dolor inflamatorio puede producir una amplia distribución sistémica del fármaco y efectos secundarios no deseables. Adicionalmente, la actual terapia para dolor inflamatorio sufre de cortas duraciones de eficacia del fármaco que necesitan frecuente readministración de fármaco con posible resistencia a fármacos resultante, desarrollo de anticuerpo y/o dependencia y adicción de fármaco, todos los cuales son insatisfactorios. Además, la frecuente administración de fármacos aumenta el gasto de la pauta para el paciente y puede requerir que el paciente recuerde adherirse a un programa de dosificación.

Ejemplos de tratamientos para inflamación y dolor muscular incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que incluyen aspirina e ibuprofeno; y opioides, tales como morfina.

Los AINE alivian el dolor inhibiendo la producción de prostaglandinas liberadas por tejidos lesionados. Se ha mostrado que las prostaglandinas son mediadores periféricos de dolor e inflamación, como en enfermedades artríticas, y una reducción en su concentración proporciona alivio a los pacientes. Se ha sugerido que las prostaglandinas participan en la mediación de dolor en la médula espinal y el cerebro, que puede explicar los efectos analgésicos de AINE en algunos estados de dolor que no implican inflamación o lesión de tejido periférico. Sin embargo, las prostaglandinas son solo uno de los varios mediadores de dolor. Como tales, los AINE tienen un techo de actividad por encima de la cual dosis crecientes no dan más alivio de dolor. Además, tienen efectos secundarios que limitan su utilidad. Por ejemplo, los AINE pueden producir irritación del tubo gastrointestinal y el uso prolongado puede conducir al desarrollo de una amplia ulceración del intestino. Esto es particularmente cierto en pacientes ancianos que frecuentemente usan AINE para sus afecciones de artritis.

Las acciones terapéuticas de opioides son en la médula espinal. Los opioides inhiben la eficiencia de la neurotransmisión entre las neuronas aferentes sensitivas primarias (principalmente fibras C ) y las de proyección. Consiguen esto provocando una prolongada hiperpolarización de ambos elementos de estas sinapsis. El uso de opioides es eficaz aliviando la mayoría de los tipos de dolor agudo y dolor maligno crónico. Sin embargo, hay varias afecciones de dolor malignas crónicas que son parcialmente o completamente resistentes a la analgesia de opioides, particularmente aquellas que implican compresión del nervio, por ejemplo, por formación tumoral. Desafortunadamente, los opioides también tienen efectos secundarios no deseados que incluyen: (1) depresión del aparato respiratorio, (2) estreñimiento y (3) efectos psicoactivos que incluyen sedación y euforia. Estos efectos secundarios se producen a dosis similares a aquellas que producen analgesia y, por tanto, limitan las dosis que pueden administrarse a los pacientes. Adicionalmente, opioides tales como morfina y heroína son drogas de abuso bien conocidas que llevan a dependencia física, lo que también implica el desarrollo de tolerancia. Con el desarrollo de tolerancia, la dosis de un fármaco requerida para producir el mismo efecto analgésico aumenta con el tiempo. Esto puede llevar a una condición en que las dosis requeridas para aliviar el dolor son potencialmente mortales debido a los efectos secundarios previamente mencionados.

Aunque el dolor que surge de la inflamación y el espasmo muscular puede iniciarse por estimulación mecánica o química de la terminación libre de la neurona sensitiva primaria, el dolor neuropático no requiere un estímulo inicial a la terminación nerviosa libre periférica. El dolor neuropático es un síndrome de dolor persistente o crónico que puede resultar del daño al sistema nervioso, los nervios periféricos, el ganglio de la raíz dorsal, la raíz dorsal o al sistema nervioso central.

Los síndromes de dolor neuropático incluyen alodinia, diversas neuralgias tales como neuralgia posherpética y neuralgia del trigémino, dolor fingido y síndromes de dolor regional complejos tales como distrofia simpática del reflejo y causalgia. La causalgia se caracteriza frecuentemente por ardor espontáneo combinado con hiperalgesia y alodinia.

Desafortunadamente, no existe un procedimiento para tratar adecuadamente, predeciblemente y específicamente el dolor neuropático establecido (Woolf C. y col., *Neuropathic Pain: Aetiology, Symptoms, Mechanisms, and Management*, *Lancet* 1999; 353: 1959-64), ya que los procedimientos de tratamiento actuales para dolor neuropático consisten simplemente en intentar ayudar al paciente a arreglárselas a través de terapia psicológica u ocupacional, más que reduciendo o eliminando el dolor experimentado.

Por ejemplo, los procedimientos actuales para tratar dolor neuropático incluyen la administración de bloques anestésicos locales dirigidos a puntos desencadenantes, nervios periféricos, plexos, raíces dorsales y al sistema nervioso simpático. Sin embargo, estos tratamientos solo tienen efectos anti-nociceptivos de corta duración. Adicionalmente, los procedimientos de tratamiento analgésico de mayor duración, tales como bloques mediante inyección de fenol o crioterapia, aumentan un riesgo considerable de discapacidad funcional irreversible. Además, la administración epidural o intratecal (en conjunto "intraespinal") crónica de fármacos tales como clonidina, esteroides, opioides o midazolam tienen efectos secundarios significativos y eficacia cuestionable.

Cefalea

Loder y col. han publicado una revisión sobre el uso de toxina botulínica para tratar cefalea crónica (Clinical Journal of Pain, vol. 18, nº 6, Supl. (2002), páginas S169-176).

5 Una cefalea es un dolor en la cabeza, tal como en el cuero cabelludo, la cara, frente o cuello. Una cefalea puede ser una cefalea primaria o una cefalea secundaria. Una cefalea primaria es una cefalea que no es producida por otra afección. Por el contrario, una cefalea secundaria es debida a una enfermedad o afección médica, tal como una enfermedad, infección, lesión, accidente cerebrovascular u otra anomalía. Así, con una cefalea secundaria hay un trastorno subyacente que produce la cefalea como síntoma de ese trastorno subyacente. La cefalea tensional es el tipo más común de cefalea primaria y las cefaleas tensionales representan aproximadamente el 90 % de todas las cefaleas. Una cefalea tensional se experimenta frecuentemente en la frente, en la nuca y cuello, o en ambas regiones. Se ha descrito como una sensación apretada, como si la cabeza estuviera en un tornillo de banco. La inflamación en los hombros o cuello es común. Las náuseas no son comunes con una cefalea tensional.

15 Las cefaleas migrañosas son cefaleas recurrentes que pueden ser unilaterales o bilaterales. Las cefaleas migrañosas pueden producirse con o sin un pródromo. El aura de una migraña puede consistir en síntomas neurológicos, tales como mareos, acúfenos, escotomas, fotofobia o centelleos visuales (por ejemplo, líneas en zigzag brillantes). Las migrañas sin aura son las más comunes, representando más del 80 % de todas las migrañas.

20 Un cálculo estimado del 10-20 % de la población sufre cefaleas migrañosas. Un cálculo estimado del 6 % de los hombres y el 15-17 % de las mujeres en los Estados Unidos tienen migraña. Las migrañas se producen más comúnmente en mujeres, con una relación 3:1 de hombre a mujer.

25 Aproximadamente el 2 % de todas las cefaleas son cefaleas secundarias. Por ejemplo, una cefalea cervicogénica es una cefalea que es debida a un problema de cuello, tal como una anomalía de los músculos del cuello, que puede resultar de mala postura prolongada, artritis, lesiones de la columna vertebral superior, o de un trastorno de la columna cervical. La cefalea sinusal es otro tipo de cefalea secundaria. Una cefalea sinusal puede producirse por inflamación y/o infección en los senos paranasales.

30 Trastorno de cefalea por abuso de medicación

La cefalea diaria o casi diaria puede afectar hasta al 5 % de algunas poblaciones, y se cree que el abuso crónico de fármacos para la cefalea puede explicar la mitad de este fenómeno. Participan todos los analgésicos simples, y probablemente fármacos antiinflamatorios no esteroideos, ergotamina y triptanos. Los triptanos son una familia de fármacos de triptamina usados en el tratamiento de cefalea. Los triptanos actúan uniendo a serotonina receptores de 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> en vasos sanguíneos craneales (causando su constricción) y posterior inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Así, los triptanos son agonistas de receptores de 5HT(1B/1D) y son comúnmente recetados para el tratamiento de cefalea migrañosa. Sumatriptano (Imitrex<sup>®</sup>), Imigran<sup>®</sup>), zolmitriptano (Zomig<sup>®</sup>), naratriptano (Amerge<sup>®</sup>, Naramig<sup>®</sup>), rizatriptano (Maxalt<sup>®</sup>), almotriptano (Axert<sup>®</sup>), frovatriptano (Frova<sup>®</sup>) y eletriptano (Relpax<sup>®</sup>) son fármacos de triptano.

La cefalea por abuso de medicación afecta a más mujeres que a hombres (en una relación de 5:1) y a algunos niños. La ingestión regular de tres o más comprimidos analgésicos diariamente o narcóticos o ergotamina durante más de dos días a la semana para controlar o aliviar una cefalea se ha sugerido como una definición de cefalea por abuso de medicación. Un factor común y probablemente clave en la cefalea por abuso de medicación es el uso preferido de fármacos, en anticipación de en vez de para una cefalea. La cefalea por abuso de medicación normalmente no se desarrolla cuando se toman regularmente analgésicos para otra indicación, tal como lumbalgia crónica o enfermedad reumática, es decir, la cefalea debe estar presente para empezar.

Un diagnóstico hipotético de cefalea por abuso de medicación se basa en síntomas y una historia detallada del uso de fármacos, que incluye fármacos de venta sin receta. Muchos pacientes con trastorno de cefalea por abuso de medicación usan grandes cantidades de fármaco: 35 dosis a la semana en promedio en un estudio, y seis agentes diferentes. Antes o después, tales pacientes buscan recetas para "algo más fuerte", llevándolos a la atención del médico general. Sin embargo, la cefalea por abuso de medicación se confirma normalmente solo cuando los síntomas mejoran después de retirar los fármacos. La cefalea es opresiva, presente, y frecuentemente en su peor momento al levantarse por la mañana. Puede aumentar después del ejercicio físico. Náuseas y vómitos asociados son raramente marcados. Una historia típica empieza con cefalea episódica hasta años antes (más comúnmente cefalea migrañosa en vez de tipo tensión), tratada con un analgésico u otra medicación aguda. Con el tiempo, los episodios de cefalea se vuelven más frecuentes, como la ingesta de fármacos, hasta que ambos son diariamente. En la etapa final, a la que no llegan todos los pacientes, la cefalea persiste todo el día, fluctuando con el uso de medicación repetida cada algunas horas. Esta evolución se produce durante algunas semanas o mucho más, dependiendo en gran medida, pero no únicamente, de la medicación tomada.

65 La Sociedad Internacional de la Cefalea define la cefalea por abuso de medicación (CAM) como una cefalea crónica (frecuencia de cefalea >15 días por mes) después de la ingesta de analgésicos o cornezuelos del centeno (más de

15 veces al mes durante al menos 3 meses), que desaparece después de terapia de retirada. Se ha descrito como un ciclo de medicación para cefaleas rítmico autosostenible caracterizado por cefalea diaria o casi diaria y uso irresistible y predecible de medicaciones de alivio inmediato. La evidencia que soporta la existencia de CAM está ampliamente publicada en la bibliografía médica.

5 La patogénesis de la CAM no se ha elucidado completamente. Algunas pruebas sugieren que la regulación por incremento de receptores de serotonina y posterior reducción en los niveles serotonina, que se normalizan tras el cese del uso de analgésicos crónicos, puede desempeñar una función. Lo siguiente también participa en el desarrollo de CAM: supresión de endorfinas, alteración de receptores de opioides centrales, alteración de la supresión o regulación por disminución de un sistema anti-nociceptivo ya parcialmente suprimido o anormal, alteraciones en la densidad y función de receptores neuronales postsinápticos y activación de “células encendidas” nociceptivas en la médula ventral que facilitan respuestas de reflejos nociceptivas. Una presentación común es un paciente con una historia de migraña episódica con o sin aura, que se queja de elevada frecuencia de cefaleas y el desarrollo de cefalea tipo tensión interparoxísmica, que se transforma eventualmente en una cefalea diaria o casi diaria que dura durante periodos prolongados. Los pacientes pueden alternar entre cefaleas tipo migrañosas y tipo tensión durante este periodo. Las comorbilidades conductuales y psiquiátricas también pueden estar presentes y son factores complicantes. Es común que los pacientes subestimen su uso de analgésicos y usen múltiples tipos de agentes concomitantemente. Inicialmente, el alivio del dolor proporciona refuerzo negativo y, en algunos casos, cambios en el estado de ánimo provocados por barbitúricos y analgésicos que contienen cafeína pueden proporcionar refuerzo positivo, produciendo uso excesivo. La tolerancia, caracterizada por el consumo creciente sin consideración de posibles desenlaces adversos, y los síntomas de retirada tras el súbito abandono, frecuentemente resultan de y producen elevada frecuencia de cefaleas y gravedad con una disminución en la eficacia de analgésicos. Las medicaciones preventivas concomitantes son relativamente ineficaces, mientras que el paciente esté usando excesivas cantidades de agentes abortivos y el abandono completo de la medicación de cefalea sea el tratamiento de elección. La desintoxicación se realiza normalmente lentamente durante como mucho 8 a 12 semanas y en los casos más graves puede justificar la hospitalización.

El abuso de medicación para tratar cefalea (“CAM”) se ha reconocido recientemente como un diagnóstico de trastorno único de la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea, 2ª edición, publicada en el Suplemento 1, Cephalgia 2004: volumen 24, páginas 94-95, en el que se establece significativamente que pacientes con un trastorno de CAM raramente responden a otras medicaciones preventivas mientras que están abusando de sus medicaciones para dolor agudo.

### Toxina botulínica

35 El género *Clostridium* tiene más de ciento veintisiete especies, agrupadas según su morfología y funciones. La bacteria Gram-positiva anaerobia *Clostridium botulinum* produce una potente neurotoxina de polipéptido, la toxina botulínica, que produce una enfermedad neuroparalítica en seres humanos y animales denominada botulismo. Las esporas de *Clostridium botulinum* se encuentran en la tierra y pueden crecer en recipientes para alimentos inadecuadamente esterilizados y cerrados de fábricas de conservas domésticas, que son la causa de muchos de los casos de botulismo. Los efectos del botulismo normalmente aparecen 18 a 36 horas después de comer los alimentos infectados con un cultivo o esporas de *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica puede pasar aparentemente sin atenuar a través del revestimiento del intestino y atacar neuronas motoras periféricas. Los síntomas de la intoxicación por toxina botulínica pueden progresar de dificultad al andar, al tragar y al hablar a parálisis de los músculos respiratorios y muerte.

La toxina botulínica tipo A es el agente biológico natural más letal conocido para el hombre. Aproximadamente 50 picogramos de un toxina botulínica tipo A comercialmente disponible (complejo de neurotoxina purificado)<sup>1</sup> es una DL<sub>50</sub> en ratones (es decir, 1 unidad). Una unidad de BOTOX<sup>®</sup> contiene aproximadamente 50 picogramos (aproximadamente 56 átomos) del complejo de toxina botulínica tipo A. De forma interesante, en una base molar, la toxina botulínica tipo A es aproximadamente 1,8 billones de veces más letal que la difteria, aproximadamente 600 millones de veces más letal que el cianuro de sodio, aproximadamente 30 millones de veces más letal que la toxina de cobra y aproximadamente 12 millones de veces más que el cólera. Singh, Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins, páginas 63-84 (Capítulo 4) de Natural Toxins II editado por B.R. Singh y col., Plenum Press, Nueva York (1976) (en el que la DL<sub>50</sub> establecida de toxina botulínica tipo A de 0,3 ng es igual a 1 U se corrige por el hecho de que aproximadamente 0,05 ng de BOTOX<sup>®</sup> es igual a 1 unidad). Una unidad (U) de toxina botulínica se define como la DL<sub>50</sub> tras la inyección intraperitoneal en ratones Swiss Webster hembra que pesan 18 a 20 gramos cada uno.

60 Generalmente se han caracterizado siete neurotoxinas botulínicas inmunológicamente distintas, siendo éstas respectivamente los serotipos de neurotoxina botulínica A, B, C<sub>1</sub>, D, E, F y G, cada una de las cuales se distingue por la neutralización con anticuerpos específicos para tipo. Los diferentes serotipos de toxina botulínica varían en las especies de animal que afectan y en la gravedad y duración de la parálisis que provocan. Por ejemplo, se ha determinado que la toxina botulínica tipo A es 500 veces más potente, como se mide por la tasa de parálisis

<sup>1</sup> Disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California, bajo la marca registrada BOTOX<sup>®</sup> en viales de 100 unidades.

producida en rata, que la toxina botulínica tipo B. Adicionalmente, se ha determinado que la toxina botulínica tipo B no es tóxica en primates a una dosis de 480 U/kg, que es aproximadamente 12 veces la  $DL_{50}$  para toxina botulínica tipo A. Moyer E y col., *Botulinum Toxin Type B: Experimental and Clinical Experience*, siendo el Capítulo 6, páginas 71-85 de "Therapy with Botulinum Toxin", editado por Jankovic, J. y col. (1994), Marcel Dekker, Inc. La toxina botulínica se une aparentemente con alta afinidad con neuronas motoras colinérgicas, se transloca a la neurona y bloquea la liberación de acetilcolina. La captación adicional puede tener lugar mediante receptores de baja afinidad, además de por fagocitosis y pinocitosis.

Independientemente del serotipo, el mecanismo molecular de la intoxicación por toxina parece ser similar e implica al menos tres etapas o estadios. En la primera etapa del procedimiento, la toxina se une a la membrana presináptica de la neurona diana mediante una interacción específica entre la cadena pesada, cadena H, y un receptor de la superficie celular; se cree que el receptor es diferente para cada tipo de toxina botulínica y para toxina tetánica. El segmento del extremo carboxilo de la cadena H, H<sub>C</sub>, aparece ser importante para dirigir la toxina a la superficie celular.

En la segunda etapa, la toxina cruza la membrana plasmática de la célula envenenada. La toxina es primero engullida por la célula mediante endocitosis mediada por receptor, y se forma un endosoma que contiene la toxina. Entonces, la toxina escapa del endosoma al citoplasma de la célula. Se cree que esta etapa está mediada por el segmento del extremo amino de la cadena H, H<sub>N</sub>, que desencadena un cambio conformacional de la toxina en respuesta a un pH de aproximadamente 5,5 o menos. Los endosomas son conocidos por poseer una bomba de protones que disminuye el pH intraendosómico. El desplazamiento conformacional expone residuos hidrófobos en la toxina, que permite que la toxina se integre a sí misma en la membrana endosómica. La toxina (o como mínimo la cadena ligera) se transloca entonces mediante la membrana endosómica al citoplasma.

La última etapa del mecanismo de la actividad de la toxina botulínica parece implicar la reducción del enlace disulfuro que une la cadena pesada, cadena H, y la cadena ligera, cadena L. La actividad tóxica entera de las toxinas botulínica y tetánica está contenida en la cadena L de la holotoxina; la cadena L es una endopeptidasa de cinc (Zn<sup>++</sup>) que escinde selectivamente proteínas esenciales para el reconocimiento y acoplamiento de vesículas que contienen neurotransmisores con la superficie citoplásmica de la membrana plasmática, y fusión de las vesículas con la membrana plasmática. La neurotoxina tetánica, la toxina botulínica tipos B, D, F y G producen degradación de sinaptobrevina (también llamada proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP)), una proteína de membrana sinaptosómica. La mayoría de las VAMP presentes en la superficie citoplásmica de la vesícula sináptica se eliminan como resultado de uno cualquiera de estos eventos de escisión. La toxina botulínica serotipo A y E escinden SNAP-25. Se creyó originalmente que la toxina botulínica serotipo C<sub>1</sub> escindía syntaxina, pero se encontró que escindía syntaxina y SNAP-25. Cada una de las toxinas botulínicas escinde específicamente un enlace diferente, excepto la toxina botulínica tipo B (y la toxina tetánica) que escinden el mismo enlace. Cada una de estas escisiones bloquean el procedimiento de acoplamiento vesícula-membrana, previniendo así la exocitosis del contenido de vesículas.

Las toxinas botulínicas se han usado en la práctica clínica para el tratamiento de trastornos neuromusculares caracterizados por músculos esqueléticos hiperactivos (es decir, trastornos motores). En 1989 se aprobó un complejo de toxina botulínica tipo A por la Agencia Estadounidense del Medicamento para el tratamiento de blefaroespasma, estrabismo y espasmo hemifacial. Posteriormente, una toxina botulínica tipo A también se aprobó por la FDA para el tratamiento de distonía cervical y para el tratamiento de líneas glabellares, y una toxina botulínica tipo B se aprobó para el tratamiento de distonía cervical. Los serotipos de toxina botulínica no tipo A tienen aparentemente una menor potencia y/o una duración más corta de actividad con respecto a la toxina botulínica tipo A. Los efectos clínicos de la toxina botulínica tipo A intramuscular periférica se observan normalmente en el plazo de una semana desde la inyección. La duración típica del alivio sintomático de una única inyección intramuscular de toxina botulínica tipo A promedia aproximadamente tres meses, aunque se ha informado de periodos significativamente más largos de actividad terapéutica.

Aunque todos los serotipos de la toxina botulínica inhiben aparentemente la liberación de la acetilcolina neurotransmisora en la unión neuromuscular, hacen esto afectando diferentes proteínas neurosecretoras y/o escindiendo estas proteínas en diferentes sitios. Por ejemplo, los tipos botulínicos A y E escinden ambos la proteína asociada a sinaptosomas de 25 kiloDalton (kD) (SNAP-25), pero eligen como diana diferentes secuencias de aminoácidos dentro de esta proteína. Las toxinas botulínicas tipo B, D, F y G actúan sobre la proteína asociada a vesículas (VAMP, también llamada sinaptobrevina), escindiendo cada serotipo la proteína en un sitio diferente. Finalmente, se ha mostrado que la toxina botulínica tipo C<sub>1</sub> escinde tanto syntaxina como SNAP-25. Estas diferencias en el mecanismo de acción pueden afectar la potencia y/o duración relativa de la acción de los diversos serotipos de toxina botulínica. Aparentemente, un sustrato para una toxina botulínica puede encontrarse en una variedad de diferentes tipos de células. Véase, por ejemplo, *Biochem J* 1;339 (pt 1):159-65:1999, y *Mov Disord*, 10(3):376:1995 (los linfocitos B de islotes pancreáticos contienen al menos SNAP-25 y sinaptobrevina).

El peso molecular de la molécula de proteína de toxina botulínica, para los siete serotipos de toxina botulínica conocidos, es aproximadamente 150 kD. De forma interesante, las toxinas botulínicas son liberadas por la bacteria clostridial como complejos que comprenden la molécula de proteína de toxina botulínica de 150 kD junto con proteínas de no toxina asociadas. Así, el complejo de toxina botulínica tipo A puede producirse por bacteria clostridial como formas de 900 kD, 500 kD y 300 kD. Las toxinas botulínicas tipo B y C<sub>1</sub> se producen aparentemente como solo un complejo de 700 kD o 500 kD. La toxina botulínica tipo D se produce como tanto complejos de 300 kD como de 500 kD. Finalmente, las toxinas botulínicas tipo E y F se producen como solo complejos de aproximadamente 300 kD. Se cree que los complejos (es decir, peso molecular superior a aproximadamente 150 kD) contienen una proteína de hemaglutinina de no toxina y una proteína de no hemaglutinina de no toxina y no tóxica. Estas dos proteínas de no toxina (que junto con la molécula de toxina botulínica comprenden el complejo de neurotoxina relevante) pueden actuar proporcionando estabilidad contra la desnaturalización a la molécula de toxina botulínica y protección contra ácidos digestivos cuando la toxina se ingiere. Adicionalmente, es posible que los complejos de toxina botulínica mayores (superiores a aproximadamente 150 kD de peso molecular) puedan producir una tasa más lenta de difusión de la toxina botulínica lejos de un sitio de inyección intramuscular de un complejo de toxina botulínica.

Estudios *in vitro* han indicado que la toxina botulínica inhibe la liberación inducida por cationes potasio de tanto acetilcolina como norepinefrina de cultivos celulares primarios de tejido del tronco encefálico. Adicionalmente, se ha informado que la toxina botulínica inhibe la liberación provocada de tanto glicina como glutamato en cultivos primarios de neuronas de la médula espinal y que en preparaciones de sinaptosomas del cerebro la toxina botulínica inhibe la liberación de cada uno de los neurotransmisores acetilcolina, dopamina, norepinefrina (Habermann E. y col., *Tetanus Toxin and Botulinum A and C Neurotoxins Inhibit Noradrenaline Release From Cultured Mouse Brain*, J Neurochem 51(2);522-527:1988), CGRP, sustancia P y glutamato (Sanchez-Prieto, J. y col., *Botulinum Toxin A Blocks Glutamate Exocytosis From Guinea Pig Cerebral Cortical Synaptosomes*, Eur J. Biochem 165;675-681:1897. Así, cuando se usan concentraciones adecuadas, la liberación provocada por estímulos de la mayoría de los neurotransmisores se bloquea por toxina botulínica. Véase, por ejemplo, Pearce, L. B., *Pharmacologic Characterization of Botulinum Toxin For Basic Science and Medicine*, Toxicol 35(9);1373-1412 en 1393; Bigalke H. y col., *Botulinum A Neurotoxin Inhibits Non-Cholinergic Synaptic Transmission in Mouse Spinal Cord Neurons in Culture*, Brain Research 360;318-324:1985; Habermann E., *Inhibition by Tetanus and Botulinum A Toxin of the release of [<sup>3</sup>H]Noradrenaline and [<sup>3</sup>H]GABA From Rat Brain Homogenate*, Experientia 44;224-226:1988; Bigalke H. y col., *Tetanus Toxin and Botulinum A Toxin Inhibit Release and Uptake of Various Transmitters, as Studied with Particulate Preparations From Rat Brain and Spinal Cord*, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 316;244-251:1981, y; Jankovic J. y col., *Therapy With Botulinum Toxin*, Marcel Dekker, Inc., (1994), página 5.

La toxina botulínica tipo A puede obtenerse estableciendo y cultivando cultivos de *Clostridium botulinum* en un fermentador y luego recogiendo y purificando la mezcla fermentada según procedimientos conocidos. Todos los serotipos de la toxina botulínica se sintetizan inicialmente como proteínas de cadenas individuales inactivas que deben escindirse o cortarse por proteasas para convertirse en neuroactivas. Las cepas bacterianas que hacen los serotipos de toxina botulínica A y G poseen proteasas endógenas y los serotipos A y G pueden, por tanto, recuperarse de cultivos bacterianos en predominantemente su forma activa. A diferencia, los serotipos de toxina botulínica C<sub>1</sub>, D y E se sintetizan por cepas no proteolíticas y están, por tanto, inactivadas cuando se recuperan de cultivo. Los serotipos B y F se producen por tanto cepas proteolíticas como no proteolíticas y, por tanto, pueden recuperarse en tanto la forma activa como inactiva. Sin embargo, incluso las cepas proteolíticas que producen, por ejemplo, el serotipo de la toxina botulínica tipo B solo escinden una porción de la toxina producida. La proporción exacta de moléculas cortadas con respecto a sin cortar depende de la longitud de incubación y la temperatura del cultivo. Por tanto, es probable que un cierto porcentaje de cualquier preparación de toxina, por ejemplo, la toxina botulínica tipo B, sea inactivo, representando posiblemente la menor potencia significativamente conocida de toxina botulínica tipo B con respecto a toxina botulínica tipo A. La presencia de moléculas de toxina botulínica inactiva en una preparación clínica contribuirá a la carga de proteínas total de la preparación, que se ha ligado a elevada antigenicidad, sin contribuir a su eficacia clínica. Adicionalmente, se sabe que la toxina botulínica tipo B tiene, tras la inyección intramuscular, una duración más corta de actividad y también es menos potente que la toxina botulínica tipo A al mismo nivel de dosis.

La toxina botulínica tipo A cristalina de alta calidad puede producirse a partir de la cepa Hall A de *Clostridium botulinum* con características de  $\geq 3 \times 10^7$  U/mg, una A<sub>260</sub>/A<sub>278</sub> inferior a 0,60 y un patrón distinto de bandas en electroforesis en gel. El procedimiento de Shantz conocido puede usarse para obtener toxina botulínica tipo A cristalina, como se expone en Shantz, E.J. y col., *Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine*, Microbiol Rev. 56;80-99:1992. Generalmente, el complejo de toxina botulínica tipo A puede aislarse y purificarse de una fermentación anaerobia cultivando *Clostridium botulinum* tipo A en un medio adecuado. El procedimiento conocido también puede usarse, tras la separación de las proteínas no tóxicas, para obtener toxinas botulínicas puras, tales como, por ejemplo: toxina botulínica tipo A purificada con un peso molecular de aproximadamente 150 kD con una potencia específica de 1-2 x 10<sup>8</sup> U de DL<sub>50</sub>/mg o mayor; toxina botulínica tipo B purificada con un peso molecular de aproximadamente 156 kD con una potencia específica de 1-2 x 10<sup>8</sup> U de DL<sub>50</sub>/mg o mayor, y; toxina botulínica tipo F purificada con un peso molecular de aproximadamente 155 kD con una potencia específica de 1-2 x 10<sup>7</sup> U de DL<sub>50</sub>/mg o mayor.

Las toxinas botulínicas y/o complejos de toxina botulínica pueden obtenerse de List Biological Laboratories, Inc., Campbell, California; el Centro para Microbiología Aplicada e Investigación, Porton Down, R.U.; Wako (Osaka, Japón), Metabiologics (Madison, Wisconsin), además de de Sigma Chemicals de St Louis, Missouri. La toxina botulínica pura también puede usarse para preparar una composición farmacéutica.

5 Al igual que con enzimas, generalmente, las actividades biológicas de las toxinas botulínicas (que son peptidasas intracelulares) dependen, al menos en parte, de su conformación tridimensional. Así, la toxina botulínica tipo A se desintoxica por calor, diversos productos químicos, estiramiento superficial y secado superficial. Adicionalmente, se sabe que la dilución del complejo de toxina obtenido por el cultivo conocido, fermentación y purificación a las  
10 concentraciones de toxina mucho menores usadas para la formulación de la composición farmacéutica produce la rápida desintoxicación de la toxina, a menos que esté presente un agente estabilizante adecuado. La dilución de la toxina de cantidades de miligramo a una disolución que contiene nanogramos por mililitro presenta dificultades significativas debido a la rápida pérdida de toxicidad específica tras tal gran dilución. Como la toxina puede usarse  
15 meses o años después de formular la composición farmacéutica que contiene toxina, la toxina puede estabilizarse con un agente estabilizante tal como albúmina y gelatina.

Una composición farmacéutica que contiene toxina botulínica comercialmente disponible se comercializa bajo la marca registrada BOTOX<sup>®</sup> (disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California). BOTOX<sup>®</sup> consiste en un complejo de  
20 toxina botulínica tipo A purificada, albúmina y cloruro sódico envasados en forma secada a vacío estéril. La toxina botulínica tipo A se prepara a partir de un cultivo de la cepa Hall de *Clostridium botulinum* cultivado en un medio que contiene N-Z amina y extracto de levadura. El complejo de toxina botulínica tipo A se purifica a partir de la disolución de cultivo por una serie de precipitaciones con ácido dando un complejo cristalino que consiste en la proteína de toxina de alto peso molecular activa y una proteína de hemaglutinina asociada. El complejo cristalino se redissuelve en una disolución que contiene solución salina y albúmina y se esteriliza por filtración (0,2 micrómetros) antes del  
25 secado a vacío. El producto secado a vacío se almacena en un congelador a o por debajo de -5 °C. BOTOX<sup>®</sup> puede reconstituirse con solución salina no preservada estéril antes de la inyección intramuscular. Cada vial de BOTOX<sup>®</sup> contiene aproximadamente 100 unidades (U) de complejo de neurotoxina purificada de toxina botulínica tipo A de *Clostridium*, 0,5 miligramos de albúmina de suero humano y 0,9 miligramos de cloruro sódico en una forma secada a vacío estéril sin conservante.

30 Para reconstituir BOTOX<sup>®</sup> secado a vacío se usa solución salina normal estéril sin conservante (inyección de 0,9 % de cloruro sódico) sacando la cantidad apropiada de diluyente en la jeringuilla de tamaño apropiada. Como BOTOX<sup>®</sup> puede desnaturalizarse por burbujeo o agitación violenta similar, el diluyente se inyecta suavemente en el vial. Por motivos de esterilidad, BOTOX<sup>®</sup> se administra preferentemente en el plazo de cuatro horas después de sacar el vial del congelador y reconstituirlo. Durante estas cuatro horas, BOTOX<sup>®</sup> reconstituido puede almacenarse en un  
35 frigorífico a aproximadamente 2 °C, a aproximadamente 8 °C. Se ha informado que BOTOX<sup>®</sup> reconstituido, refrigerado, retiene su potencia durante al menos aproximadamente dos semanas. *Neurology*, 48:249-53:1997.

Se ha informado que la toxina botulínica tipo A se ha usado en la práctica clínica del siguiente modo:

- 40 (1) aproximadamente 75-125 unidades de BOTOX<sup>®</sup> por inyección intramuscular (múltiples músculos) para tratar distonía cervical;
- (2) 5-10 unidades de BOTOX<sup>®</sup> por inyección intramuscular para tratar líneas glabellares (surcos de la frente) (5 unidades inyectadas intramuscularmente en el músculo prócer y 10 unidades inyectadas intramuscularmente en cada músculo corrugador superciliar);
- 45 (3) aproximadamente 30-80 unidades de BOTOX<sup>®</sup> para tratar estreñimiento por inyección intraesfinteriana del músculo puborrectal;
- (4) aproximadamente 1-5 unidades por músculo de BOTOX<sup>®</sup> intramuscularmente inyectado para tratar blefaroespasma inyectando el músculo ocular orbicular pre-tarsal lateral del párpado superior y ocular orbicular pre-tarsal lateral del párpado inferior.
- 50 (5) para tratar estrabismo, músculos extraoculares se han inyectado intramuscularmente con entre aproximadamente 1-5 unidades de BOTOX<sup>®</sup>, variando la cantidad inyectada basándose en tanto el tamaño del músculo que va a inyectarse como el grado de parálisis del músculo deseada (es decir, la cantidad de corrección de dioptrías deseada).
- (6) para tratar espasticidad de los miembros superiores tras accidente cerebrovascular por inyecciones intramusculares de BOTOX<sup>®</sup> en cinco músculos flexores diferentes de los miembros superiores, del siguiente modo:
- 55 (a) flexor digital profundo: 7,5 U a 30 U  
(b) flexor digital sublime: 7,5 U a 30 U  
(c) flexor carpiano ulnar: 10 U a 40 U  
(d) flexor carpiano radial: 15 U a 60 U
- 60 (e) bíceps braquial: 50 U a 200 U. Cada uno de los cinco músculos indicados se ha inyectado en la misma sesión de tratamiento, de manera que el paciente recibe de 90 U a 360 U de BOTOX<sup>®</sup> en los músculos flexores de los miembros superiores por inyección intramuscular en cada sesión de tratamiento.
- (7) para tratar migraña, la inyección inyectada pericraneal (inyectada simétricamente en los músculos glabellar, frontal y temporal) de 25 U de BOTOX<sup>®</sup> ha mostrado beneficio significativo como tratamiento profiláctico de migraña  
65 en comparación con vehículo como se mide por medidas disminuidas de frecuencia de migraña, gravedad máxima, vómitos asociados y uso de medicación aguda durante el periodo de tres meses siguiente a la inyección de 25 U.



Adicionalmente, la toxina botulínica intramuscular se ha usado en el tratamiento de temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson, aunque se ha informado que los resultados no han sido impactantes. Marjama-Jyons, J. y col., *Tremor-Predominant Parkinson's Disease*, *Drugs & Aging* 16(4);273-278:2000.

5 Se sabe que la toxina botulínica tipo A puede tener una eficacia durante hasta 12 meses (*European J. Neurology* 6 (Supl 4): S111-S1150:1999), y en algunas circunstancias durante hasta 27 meses, cuando se usa para tratar glándulas, tales como en el tratamiento de hiperhidrosis. Véase, por ejemplo Bushara K., *Botulinum toxin and rhinorrhea*, *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(3):507, y *The Laryngoscope* 109:1344-1346:1999. Sin embargo, la duración usual de una inyección intramuscular de Botox<sup>®</sup> es normalmente de aproximadamente 3 a 4 meses.

10 El éxito de la toxina botulínica tipo A para tratar una variedad de estados clínicos ha conducido al interés en otros serotipos de toxina botulínica. Dos preparaciones de botulínica tipo A comercialmente disponibles para su uso en seres humanos son BOTOX<sup>®</sup> disponible de Allergan, Inc., de Irvine, California, y Dysport<sup>®</sup> disponible de Beaufour Ipsen, Porton Down, Inglaterra. Una preparación de toxina botulínica tipo B (MyoBloc<sup>®</sup>) está disponible de Elan Pharmaceuticals de San Francisco, California.

15 Además de tener acciones farmacológicas en la localización periférica, las toxinas botulínicas pueden también tener efectos inhibidores en el sistema nervioso central. El trabajo por Weigand y col., *Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1976; 292,161-165, y Habermann, *Nauny-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1974; 281, 47-56 mostró que la toxina botulínica puede ascender al área espinal por transporte retrógrado. Como tal, una toxina botulínica inyectada en una localización periférica, por ejemplo, intramuscularmente, puede transportarse de forma retrógrada a la médula espinal.

20 La patente de EE.UU. nº 5.989.545 desvela que una neurotoxina clostridial modificada o fragmento de la misma, preferentemente una toxina botulínica, químicamente conjugada o recombinantemente fusionada con un resto que elige diana particular puede usarse para tratar dolor por administración del agente a la médula espinal.

25 Se ha informado que el uso de una toxina botulínica para tratar diversas condiciones de músculos espasmódicos puede producir depresión y ansiedad reducida, ya que el espasmo muscular se reduce. Murry T. y col., *Spasmodic dysphonia; emotional status and botulinum toxin treatment*, *Arch Otolaryngol* 1994 March; 120(3): 310-316; Jahanshahi M. y col., *Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3): 229-231. Adicionalmente, la solicitud de patente alemana DE 101 50 415 A1 trata de inyección intramuscular de una toxina botulínica para tratar depresión y trastornos afectivos relacionados.

30 También se ha propuesto o se ha usado una toxina botulínica para tratar heridas de la piel (patente de EE.UU. 6.447.787), diversas disfunciones de los nervios autónomos (patente de EE.UU. 5.766.605), cefalea tensional (patente de EE.UU. 6.458.365), dolor por cefalea migrañosa (patente de EE.UU. 5.714.468), cefalea sinusal (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 429069), dolor postoperatorio y dolor visceral (patente de EE.UU. 6.464.986), dolor por neuralgia (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 630.587), crecimiento de pelo y retención de pelo (patente de EE.UU. 6.299.893), enfermedades relacionadas con los dientes (solicitud de patente provisional de EE.UU. número de serie 60/418.789), fibromialgia (patente de EE.UU. 6.623.742), diversos trastornos de la piel (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 10/731973), mareo (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 752.869), psoriasis y dermatitis (patente de EE.UU. 5.670.484), músculos lesionados (patente de EE.UU. 6.423.319), diversos cánceres (patente de EE.UU. 6.139.845), trastornos de músculos lisos (patente de EE.UU. 5.437.291), comisuras de la boca hacia abajo (documento U.S. 6.358.917), síndromes de atrapamiento nervioso (solicitud de patente de EE.UU. 2003 0224019), diversos trastornos de los impulsos (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 423.380), acné (documento WO 03/011333) e inflamación neurogénica (patente de EE.UU. 6.063.768).

35 Se conocen implantes de toxina de liberación controlada (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 6.306.423 y 6.312.708) ya que es administración de toxina botulínica transdérmica (solicitud de patente de EE.UU. número de serie 10/194.805).

40 La toxina botulínica tipo A se ha usado para tratar epilepsia parcial continua, un tipo de epilepsia motora focal. Bhattacharya K. y col., *Novel uses of botulinum toxin type A: two case reports*, *Mov Disord* 2000; 15(Supl 2):51-52.

45 Se sabe que una toxina botulínica puede usarse para: debilitar el músculo masticador o mordedor de la boca de manera que puedan curarse heridas autoinfligidas y úlceras resultantes (Payne M. y col., *Botulinum toxin as a novel treatment for self mutilation in Lesch-Nyhan syndrome*, *Ann Neurol* 2002 Sep;52(3 Supl 1):S157); permitir la curación de lesiones quísticas benignas o tumores (Blugerman G. y col., *Multiple eccrine hidrocystomas: A new therapeutic option with botulinum toxin*, *Dermatol Surg* 2003 May;29(5):557-9); tratar fisuras anales (Jost W., *Ten years' experience with botulinum toxin in anal fissure*, *Int J Colorectal Dis* 2002 Sep;17(5):298-302, y; tratar ciertos tipos de dermatitis atópica (Heckmann M. y col., *Botulinum toxin type A injection in the treatment of lichen simplex: An open pilot study*, *J Am Acad Dermatol* 2002 Apr;46(4):617-9).

65

Adicionalmente, una toxina botulínica puede tener un efecto de reducir el dolor inflamatorio inducido en un modelo de formalina de rata. Aoki K. y col., *Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous Botox: Inhibition of peripheral and central nociceptive processing*, Cephalalgia 2003 Sep;23(7):649. Además, se ha informado que el bloqueo nervioso por toxina botulínica puede producir una reducción del espesor epidérmico. Li Y y col., *Sensory and motor denervation influences epidermal thickness in rat foot glabrous skin*, Exp Neurol 1997;147:452-462 (véase la página 459). Finalmente, se conoce administrar una toxina botulínica al pie para tratar sudoración excesiva de los pies (Katsambas A. y col., *Cutaneous diseases of the foot: Unapproved treatments*, Clin Dermatol 2002 Nov-Dec;20(6):689-699; Sevim, S. y col., *Botulinum toxin-A therapy for palmar and plantar hyperhidrosis*, Acta Neurol Belg 2002 Dec;102(4):167-70), dedos de los pies espásticos (Suputtitada, A., *Local botulinum toxin type A injections in the treatment of spastic toes*, Am J Phys Med Rehabil 2002 Oct;81(10):770-5), marcha idiopática sobre los dedos del pie (Tacks, L. y col., *Idiopathic toe walking: Treatment with botulinum toxin A injection*, Dev Med Child Neurol 2002;44 (Supl 91):6) y distonía del pie (Rogers J. y col., *Injections of botulinum toxin A in foot dystonia*, Neurology 1993 Apr;43(4 Supl 2)).

La toxina tetánica, además de derivados (es decir, con un resto que elige diana no nativo), fragmentos, híbridos y quimeras de la misma, también pueden tener utilidad terapéutica. La toxina tetánica posee muchas similitudes con las toxinas botulínicas. Así, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas son polipéptidos hechos por especies estrechamente relacionadas de *Clostridium* (*Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, respectivamente). Adicionalmente, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas son proteínas bicatenarias compuestas por una cadena ligera (peso molecular aproximadamente 50 kD) covalentemente unida por un único enlace disulfuro a una cadena pesada (peso molecular aproximadamente 100 kD). Por tanto, el peso molecular de la toxina tetánica y de cada una de las siete toxinas botulínicas (no complejadas) es aproximadamente 150 kD. Además, para tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas, la cadena ligera posee el dominio que presenta actividad biológica intracelular (proteasa), mientras que la cadena pesada comprende los dominios de translocaciones de unión a receptor (inmunogénicos) y de membrana celular.

Además, tanto la toxina tetánica como las toxinas botulínicas presentan una alta afinidad específica por receptores de gangliósido sobre la superficie de neuronas colinérgicas presinápticas. La endocitosis mediada por receptor de toxina tetánica por neuronas colinérgicas periféricas produce transporte axónico retrógrado, bloqueando la liberación de neurotransmisores inhibidores de sinapsas centrales y una parálisis espástica. Por el contrario, la endocitosis mediada por receptor de toxina botulínica por neuronas colinérgicas periféricas produce poco, si algún, transporte retrógrado, inhibición de la exocitosis de acetilcolina de las neuronas motoras periféricas intoxicadas y una parálisis flácida.

Finalmente, la toxina tetánica y las toxinas botulínicas se parecen entre sí tanto en la biosíntesis como en la arquitectura y molecular. Por tanto, hay una identidad global del 34 % entre las secuencias de proteínas de la toxina tetánica y la toxina botulínica tipo A, y una identidad de secuencia tan elevada como del 62 % para algunos dominios funcionales. Binz T. y col., *The Complete Sequence of Botulinum Neurotoxin Type A and Comparison with Other Clostridial Neurotoxins*, J Biological Chemistry 265(16); 9153-9158:1990.

#### Acetilcolina

Normalmente solo se libera un único tipo de neurotransmisor de molécula pequeña por cada tipo de neurona en el sistema nervioso de mamíferos, aunque hay pruebas que sugieren que pueden liberarse varios neuromoduladores por la misma neurona. El neurotransmisor acetilcolina es secretado por neuronas en muchas áreas del cerebro, pero específicamente por las células piramidales grandes de la corteza motora, por varias neuronas diferentes en los ganglios basales, por las neuronas motores que inervan los músculos esqueléticos, por las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (tanto simpático como para simpático), por las fibras de la bolsa 1 de la fibra fusiforme muscular, por las neuronas postganglionares del sistema nervioso parasimpático, y por algunas de las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático. Esencialmente, solo las fibras nerviosas simpáticas postganglionares para las glándulas sudoríparas, los músculos piloerectores y algunos vasos sanguíneos son colinérgicos ya que la mayoría de las neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático secretan el neurotransmisor norepinefrina. En la mayoría de los casos, la acetilcolina tiene un efecto excitador. Sin embargo, se sabe que la acetilcolina tiene efectos inhibidores en algunas terminaciones nerviosas parasimpáticas periféricas, tal como la inhibición del ritmo cardíaco por el nervio vago.

Las señales eferentes del sistema nervioso autónomo se transmiten al cuerpo a través de tanto el sistema nervioso simpático como el sistema nervioso parasimpático. Las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático se extienden desde los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares localizados en el asta intermedio-lateral de la médula espinal. Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares, que se extienden desde el cuerpo celular, forman sinapsis con las neuronas postganglionares localizadas en tanto un ganglio simpático paravertebral como en un ganglio prevertebral. Como las neuronas preganglionares de tanto el sistema nervioso simpático como parasimpático son colinérgicas, la aplicación de acetilcolina a los ganglios excitará tanto las neuronas postganglionares simpáticas como las parasimpáticas.

- La acetilcolina activa dos tipos de receptores, los receptores muscarínicos y nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas postganglionares del sistema nervioso parasimpático, además de en aquellas estimuladas por las neuronas colinérgicas postganglionares del sistema nervioso simpático. Los receptores nicotínicos se encuentran en la médula suprarrenal, además de dentro de los ganglios autónomos, es decir, sobre la superficie celular de la neurona postganglionar en la sinapsis entre las neuronas preganglionares y postganglionares de tanto los sistemas simpático como simpático. Los receptores nicotínicos también se encuentran en muchas terminaciones nerviosas no autónomas, por ejemplo, en las membranas de fibras musculares esqueléticas en la unión neuromuscular.
- La acetilcolina se libera de neuronas colinérgicas cuando pequeñas vesículas intracelulares transparentes se fusionan con la membrana celular neuronal presináptica. Una amplia variedad de células secretoras no neuronales, tales como la médula suprarrenal (además de la línea celular PC12) y las células de los islotes pancreáticos, liberan catecolaminas y la hormona paratiroidea, respectivamente, de grandes vesículas de núcleo denso. La línea celular PC12 es un clon de células de feocromocitoma de rata usadas ampliamente como modelo de cultivo de tejido para estudios del desarrollo simpato-suprarrenal. La toxina botulínica inhibe la liberación de ambos tipos de compuestos de ambos tipos de células *in vitro*, permeabilizadas (como por electroporación) o por inyección directa de la toxina en la célula desnervada. También se sabe que la toxina botulínica bloquea la liberación del neurotransmisor glutamato de cultivos celulares de sinaptosomas corticales.
- Una unión neuromuscular se forma en el músculo esquelético por la proximidad de axones a las células musculares. Una señal transmitida a través del sistema nervioso provoca un potencial de acción en el axón terminal, con la activación de los canales de iones y provocando la liberación del neurotransmisor acetilcolina de vesículas sinápticas intraneuronales, por ejemplo, en la placa final motora de la unión neuromuscular. La acetilcolina cruza el espacio extracelular para unirse con proteínas receptoras de acetilcolina sobre la superficie de la placa final muscular. Una vez se ha producido la suficiente unión, un potencial de acción de la célula muscular provoca cambios en el canal de iones de membrana específicos, produciendo la contracción de la célula muscular. Entonces, la acetilcolina se libera de las células musculares y se metaboliza por las colinesterasas en el espacio extracelular. Los metabolitos son recirculados de nuevo en el axón terminal para el reprocesamiento en acetilcolina adicional.
- Por tanto, lo que se necesita es un procedimiento eficaz para prevenir cefaleas y para tratar trastornos por abuso de medicación. Lo que también se necesita es un procedimiento para aumentar la eficacia de un triptano para tratar una cefalea, como tal un procedimiento podría permitir menores dosificaciones de un triptano que va a usarse

### Resumen

- La presente invención cumple esta necesidad y proporciona procedimientos para prevenir eficazmente cefaleas crónicas por administración local de una toxina botulínica según la reivindicación 1.
- Un motivo fisiológico supuesto para la eficacia de la invención de los presentes inventores, como se explica en mayor detalle más adelante, es reducir, inhibir o eliminar la entrada sensorial (aférente) de la periferia en el sistema nervioso central (incluyendo al cerebro) que es percibida por el paciente como dolor y o que engendra el desarrollo de un trastorno por abuso de medicación. Tal entrada sensorial de dolor puede atenuarse o eliminarse eligiendo como diana neuronas sensitivas subdérmicas con una baja dosis de toxina botulínica tipo A.
- La dosis de toxina botulínica tipo A usada según la presente invención es inferior a la cantidad de toxina botulínica tipo A que se usaría para paralizar un músculo, ya que un intento de un procedimiento según la presente invención no es paralizar un músculo, sino reducir una entrada sensorial de dolor de neuronas sensitivas localizadas en o sobre un músculo, o en o bajo la piel.
- Las siguientes definiciones se aplican en el presente documento:
- “Aproximadamente” significa aproximadamente o casi y en el contexto de un valor numérico o intervalo expuesto en el presente documento significa  $\pm 10\%$  del valor numérico o intervalo citado o reivindicado.
- “Aliviar” significa una reducción en la aparición de un dolor, de una cefalea o de un síntoma de un TAM. Así, aliviar incluye alguna reducción, reducción considerable, reducción casi total y reducción total. Un efecto aliviador puede no aparecer clínicamente durante entre 1 a 7 días después de la administración de una toxina Clostridial a un paciente.
- “Toxina botulínica” significa una neurotoxina botulínica, bien como toxina pura o complejo, y excluye toxinas botulínicas que no son neurotoxinas tales como las toxinas botulínicas citotóxicas C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub>.
- “Administración local” significa administración (es decir, por una vía subcutánea, intramuscular, subdérmica o transdérmica) de un agente farmacéutico a o a la proximidad de un músculo o de una localización subdérmica o en la cabeza de un paciente por una vía no sistémica. Así, la administración local excluye vías de administración sistémicas (es decir, al aparato circulatorio sanguíneo), tales como administración intravenosa u oral. Administración periférica significa administración a la periferia (es decir, a una localización en o dentro de un miembro, tronco o

cabeza de un paciente) en vez de una administración visceral o intestinal (es decir, a la víscera).

“Tratar” significa aliviar (o eliminar) al menos un síntoma de dolor (tal como un dolor por cefalea) o de un TAM, tanto temporalmente como permanentemente.

5 La toxina botulínica tipo A se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz para aliviar dolor. El dolor y los efectos de alivio de la toxina botulínica pueden persistir durante entre aproximadamente 1 mes y 5 años. La neurotoxina botulínica puede ser una neurotoxina botulínica recombinantemente preparada, tal como toxinas botulínicas producidas por *E. coli*.

10 **Dibujos**

Los siguientes dibujos se presentan para ayudar en el entendimiento de aspectos y características de la presente invención.

15 La Figura 1 es una gráfica que muestra resultados (cambio medio en el número de cefaleas por periodo de treinta días) de un estudio clínico llevado a cabo para el uso de BOTOX para tratar, entre otras cosas, cefalea migrañosa, que muestra que los pacientes tuvieron menos cefaleas después de la administración de BOTOX. En todos los datos mostrados en todas las figuras, a los pacientes se les había administrado BOTOX en los días 0, 90 y 180.

20 La Figura 2 es una gráfica que muestra resultados (cambio medio en el número de días cuando los pacientes estuvieron tomando simultáneamente medicación aguda para el alivio de dolor por cefalea por periodo de treinta días) de un estudio clínico llevado a cabo para el uso de BOTOX para tratar, entre otros, cefalea migrañosa, que muestra que los pacientes tuvieron menos días cuando estuvieron tomando medicación aguda para el alivio de dolor por cefalea después de la administración de BOTOX.

25 La Figura 3 es una gráfica que muestra una comparación del porcentaje de pacientes (algunos a los que se les había administrado BOTOX y algunos a los que se les había administrado un placebo) que estuvieron durante un periodo de treinta días usando medicación narcótica aguda para controlar el dolor por cefalea. La Figura 3 muestra una disminución en el uso de narcóticos en los pacientes tratados con BOTOX.

30 La Figura 4 es una gráfica que muestra resultados de que hubo una disminución en el porcentaje de pacientes que habían abusado de medicación aguda para la cefalea en un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX.

35 La Figura 5 es una gráfica que muestra que hubo una disminución en el porcentaje de pacientes que habían abusado de medicación de triptano aguda para la cefalea en un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX.

40 En las Figuras 6-16, un símbolo de asterisco (\*) en la gráfica indica un punto de datos estadísticamente significativo y una flecha vertical debajo del eje X indica el momento de una inyección de BOTOX.

45 La Figura 6 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio en el número de cefaleas experimentadas por pacientes durante un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX, en las que los pacientes tanto no tuvieron un trastorno por abuso de medicación (“sin AM”) (gráfica izquierda) como los pacientes tuvieron un trastorno por abuso de medicación (gráfica derecha). “ $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días/semana” son criterios usados para determinar que un paciente tuvo un trastorno por abuso de medicación (“AM”). AM y TAM son términos sinónimos. Por definición, un paciente tiene un trastorno AM si toma una medicación aguda 15 o más días por mes y al menos dos veces a la semana en la semana que está experimentando el dolor agudo.

50 La Figura 7 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días en pacientes usando (gráfica A) y sin usar (gráfica B) medicaciones profilácticas para cefalea en el nivel inicial, para una población reunida de pacientes. El eje Y representa el cambio medio en el número de cefaleas por periodo de treinta días, “n” significa el número de pacientes en la muestra de pacientes evaluada.

55 La Figura 8 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio en el número de cefaleas experimentadas por pacientes durante un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX, en las que los pacientes tanto no estuvieron simultáneamente usando otro tratamiento para la profilaxis de cefalea (gráfica izquierda) como los pacientes no estuvieron simultáneamente usando otro tratamiento para la profilaxis de cefalea y tuvieron un trastorno por abuso de medicación (gráfica derecha). La profilaxis se usa por el paciente para prevenir la cefalea y se toma diariamente por el paciente tanto si el paciente tiene como si no una cefalea. Las medicaciones agudas se usan solo según se necesite para tratar una cefalea. AM se refiere a solo cómo de frecuentemente el paciente usa medicaciones agudas.

60 La Figura 9 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio en el número de cefaleas experimentadas por pacientes durante un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX, en las que los pacientes tanto

no estuvieron usando simultáneamente otro tratamiento para la profilaxis de cefalea y no tuvieron un trastorno por abuso de medicación (gráfica izquierda) como los pacientes no estuvieron usando simultáneamente otro tratamiento para la profilaxis de cefalea y tuvieron un trastorno por abuso de medicación (gráfica derecha).

5 La Figura 10 es un diagrama de barras que muestra el porcentaje de pacientes durante un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX que también estuvieron usando una medicación aguda para la cefalea para controlar sus cefaleas.

10 La Figura 11 comprende dos gráficas que muestra el cambio medio en el número de cefaleas experimentadas por pacientes durante un periodo de treinta días después de la administración de BOTOX, en las que los pacientes tanto fueron pacientes con abuso de medicación de triptano (gráfica izquierda) como los pacientes no fueron pacientes con abuso de medicación de triptano (gráfica derecha).

15 La Figura 12 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio desde el nivel inicial (después de la administración de BOTOX) en el número de días con uso de medicación aguda para la cefalea (analgésica) por los pacientes, en las que los pacientes fueron tanto pacientes con abuso de medicación de triptano (gráfica izquierda) como los pacientes no fueron pacientes con abuso de medicación de triptano (gráfica derecha).

20 La Figura 13 comprende a la izquierda una vista en diagrama desde la izquierda de la anatomía muscular humana de los hombros subidos y a la derecha de la Figura 13a la vista en diagrama de la espalda o tronco (incluyendo el cuello), mostrando ambas vistas en la Figura 13 la anatomía y colocación de los músculos con la piel que los recubre quitada.

25 La Figura 14 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que no responden al placebo (gráfica A) y pacientes que responden al placebo (gráfica B).

30 La Figura 15 es una gráfica que muestra el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días, para una población reunida de pacientes.

35 La Figura 16 comprende dos gráficas que muestran el cambio medio desde el nivel inicial en el número de días de uso de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea por periodo de 30 días para pacientes usando (gráfica A) y sin usar (gráfica B) medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, para una población reunida de pacientes.

### **Descripción**

40 La presente invención se refiere al tratamiento de cefaleas crónicas, y se basa en parte en el descubrimiento de que una toxina botulínica tipo A puede usarse para tratar un paciente que está abusando de una medicación para el alivio de dolor para tratar su dolor (tal como un dolor por cefalea) para reducir tanto (a) el número de cefaleas experimentadas por el paciente (véase la Figura 1) como (b) el uso diario de medicación aguda para el dolor por cefalea por el paciente (Figura 2). En particular, los presentes inventores han encontrado (véase la Figura 3) que una toxina botulínica tipo A puede usarse para reducir el uso por pacientes de medicación narcótica para el dolor. El abuso de medicación para tratar dolor por cefalea ("AMC") es un trastorno reconocido.

45 Adicionalmente, los presentes inventores encontraron que el uso de una toxina botulínica en pacientes que estaban abusando de medicación para el alivio de dolor experimentó una reducción significativa en su uso de tales medicaciones después del tratamiento con una toxina botulínica tipo A (véase la Figura 4). Los presentes inventores también encontraron que hubo una reducción significativa en la ingesta de medicaciones de triptano en pacientes con abuso de medicación de triptano (véase la Figura 5).

50 La invención de los presentes inventores se pone preferentemente en práctica administrando una toxina botulínica tipo A directamente a una localización en la que un paciente va a o está predispuesto a experimentar dolor. Sin desear ceñirse a teoría, puede proponerse un mecanismo fisiológico para la eficacia de la presente invención. Es conocido que los músculos tienen un sistema complejo de inervación y salida sensorial. Así, las neuronas motoras anteriores localizadas en cada segmento de las astas anteriores de la materia gris de la médula espinal dan lugar a neuronas motoras alfa eferentes y a neuronas motoras gamma eferentes que dejan la médula espinal por medio de las raíces anteriores para inervar fibras musculares esqueléticas (extrafusales). Las neuronas motoras alfa producen la contracción de las fibras musculares esqueléticas extrafusales mientras que las neuronas motoras gamma inervan las fibras intrafusales del músculo esquelético. Al igual que la excitación por estos dos tipos de proyecciones de neurona motora anterior eferente, hay neuronas sensoriales aferentes adicionales que se proyectan desde el huso del músculo y los órganos tendinosos de Golgi y actúan transmitiendo información referente al estado de varios parámetros musculares a la médula espinal, cerebelo y corteza cerebral. Estas neuronas motoras aferentes que transmiten información sensorial del huso del músculo incluyen neuronas aferentes sensoriales de tipo Ia y tipo II. Véanse, por ejemplo, las páginas 686-688 de Guyton A.C. y col., Textbook of Medical Physiology, W.B. Saunders Company 1996, novena edición.

Significativamente, se ha determinado que una toxina botulínica puede actuar para reducir la transmisión de información sensorial de neuronas aferentes de tipo Ia del músculo. Aoki, K., *Physiology and pharmacology of therapeutic botulinum neurotoxins*, en Kreyden, O., editor, *Hyperhidrosis and botulinum toxin in dermatology*, Basel, Karger, 2002; 30: páginas 107-116, en 109-110. Y se ha supuesto que la toxina botulínica puede tener un efecto directo sobre los aferentes sensoriales de las células musculares y modificar señales de estos aferentes al sistema nervioso central. Véanse, por ejemplo, Brin, M. y col., *Botulinum toxin type A: pharmacology*, en Mayer N., editor, *Spasticity: etiology, evaluation, management and the role of botulinum toxin*, 2002; páginas 110-124, en 112-113; Cui, M. y col., *Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous BOTOX®: inhibition of peripheral and central nociceptive processing*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365 (supl. 2): R17; Aoki, K. y col., *Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions*, *Eur J. Neurol* 2001: (supl 5); 21-29. Así, se ha demostrado que la toxina botulínica puede provocar una salida sensorial alterada del músculo al SNC y cerebro.

De manera importante, las neuronas sensoriales de las que va a inhibirse la salida aferente mediante un procedimiento según la presente invención no necesitan estar localizadas sobre o dentro de un músculo, sino que pueden estar en una localización intradérmica o subdérmica.

Así, el dolor puede ser debido a la entrada sensorial de neuronas aferentes del área facial. La administración de una toxina botulínica a los músculos faciales o la piel para reducir la salida sensorial desde el músculo puede producir el alivio de y la prevención de dolor.

La hipótesis de los presentes inventores, como puede ser el caso en el tratamiento de una cefalea migrañosa con una toxina botulínica, es que las señales transmitidas por los nervios aferentes de dolor en o sobre tejido muscular (es decir, fibras de huso muscular y fibras de dolor muscular) o como una parte de estructuras sensoriales en la piel o subdérmicamente inducen la sensación de dolor. Es decir, la señal aferente de músculos o estructuras de la piel proporciona información sensorial al cerebro que luego conduce a la generación de dolor. Así, una administración local de una toxina botulínica a las fibras de huso muscular, fibras de dolor u otros sensores en o en la proximidad de un músculo puede actuar alterando la salida aferente de la señal neural de estos músculos al cerebro y así disminuir la sensación de dolor.

Elementos importantes de la invención de los presentes inventores son en primer lugar que se pone en práctica mediante el uso de una administración local de una dosis baja de una toxina botulínica tipo A. La dosis baja seleccionada no produce una parálisis muscular. En segundo lugar, la invención puede ponerse en práctica mediante la administración local de la dosis baja de la toxina botulínica tipo A al músculo o al grupo muscular que inicia la sensación de dolor.

La cantidad de toxina botulínica administrada según un procedimiento dentro del alcance de la invención desvelada puede variar según las características particulares del dolor que se trate, incluyendo su gravedad y otras diversas variables del paciente que incluyen tamaño, peso, edad y la capacidad de respuesta a la terapia. Para guiar al médico, normalmente se administra no menos de aproximadamente 1 unidad y no más de aproximadamente 25 unidades de una toxina botulínica de tipo A (tal como BOTOX®) por sitio de inyección (es decir, a cada porción de músculo inyectada), por sesión de tratamiento del paciente. Para una toxina botulínica de tipo A tal como DYSPORT® se administran no menos de aproximadamente 2 unidades y no más de aproximadamente 125 unidades de la toxina botulínica de tipo A por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Menos de aproximadamente 1 ó 2 unidades (de BOTOX® y DYSPORT®, respectivamente) pueden fracasar en conseguir un efecto terapéutico deseado, mientras que más de aproximadamente 25 ó 125 unidades (de BOTOX® y DYSPORT®, respectivamente) pueden producir considerable hipotonicidad, debilidad y/o parálisis muscular.

Más preferentemente: para BOTOX® no menos de aproximadamente 2 unidades y no más de aproximadamente 20 unidades de una toxina botulínica de tipo A y para DYSPORT® no menos de aproximadamente 4 unidades y no más de aproximadamente 100 unidades son administradas, respectivamente, por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente.

Más preferentemente: para BOTOX® no menos de aproximadamente 5 unidades y no más de aproximadamente 15 unidades de una toxina botulínica de tipo A y para DYSPORT® no menos de aproximadamente 20 unidades y no más de aproximadamente 75 unidades son administradas, respectivamente, por sitio de inyección, por sesión de tratamiento del paciente. Es importante indicar que puede haber múltiples sitios de inyección (es decir, un patrón de inyecciones) para cada sesión de tratamiento del paciente.

Aunque se proporcionan ejemplos de vías de administración y dosificaciones, la vía de administración y la dosificación apropiadas se determinan generalmente caso por caso por el médico adjunto. Tales determinaciones son rutinarias para un experto en la materia (véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (1998), editado por Anthony Fauci y col., 14ª edición, publicado por McGraw Hill). Por ejemplo, la vía y dosificación para la administración de una neurotoxina según la presente invención desvelada pueden seleccionarse basándose en criterios tales como la intensidad del dolor percibido.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que la administración local de una toxina botulínica tipo A puede proporcionar un alivio y prevención significativos y de larga duración de dolor y tratamiento de un trastorno de abuso de medicación. La toxina botulínica tipo A usada según la invención desvelada en el presente documento puede inhibir la transmisión de señales químicas o eléctricas entre grupos neuronales seleccionados que participan en la generación de dolor. La toxina botulínica tipo A puede inhibir la neurotransmisión reduciendo o previniendo la exocitosis del neurotransmisor de las neuronas expuestas a la toxina botulínica tipo A. O la toxina botulínica tipo A aplicada puede reducir la neurotransmisión inhibiendo la generación de potenciales de acción de las neuronas expuestas a la toxina. Los efectos de prevención y alivio de cefaleas y del dolor de una cefalea proporcionados por la toxina botulínica tipo A pueden persistir durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, durante más de dos meses, y posiblemente durante varios años.

La toxina botulínica de tipo A se desea debido a su alta potencia en seres humanos, disponibilidad inmediata y uso conocido para el tratamiento de trastornos de músculos lisos y esqueléticos cuando se administra localmente mediante inyección intramuscular. La presente invención incluye también el uso de (a) toxina botulínica tipo A obtenida o procesada mediante cultivo bacteriano, extracción de toxinas, concentración, conservación, liofilización y/o reconstitución; y/o (b) neurotoxinas recombinantes o modificadas, es decir, neurotoxinas a las que se les ha delecionado, modificado o sustituido deliberadamente uno o más aminoácidos o secuencias de aminoácidos mediante procedimientos químicos/bioquímicos de modificación de aminoácidos conocidos o mediante el uso de tecnologías recombinantes de célula huésped/vector recombinante conocidas, además de derivados o fragmentos de neurotoxinas así preparadas. Estas variantes de toxina botulínica tipo A retienen la capacidad de inhibir la neurotransmisión entre neuronas, y algunas de estas variantes pueden proporcionar duraciones elevadas de los efectos inhibidores en comparación con neurotoxinas nativas, o pueden proporcionar especificidad de unión mejorada a las neuronas expuestas a las neurotoxinas. Estas variantes de neurotoxina pueden seleccionarse cribando las variantes usando ensayos convencionales para identificar neurotoxinas que tienen los efectos fisiológicos deseados de inhibición de la neurotransmisión.

La toxina botulínica tipo A para uso según la presente invención puede guardarse en forma secada a vacío liofilizada en recipientes bajo presión de vacío o como líquidos estables. Previamente a la liofilización, la toxina botulínica puede combinarse con excipientes, estabilizadores y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como albúmina. El material liofilizado puede reconstituirse con solución salina o agua para crear una disolución o composición que contiene la toxina botulínica que va administrarse al paciente.

Aunque la composición puede contener solo un único tipo de neurotoxina, toxina botulínica tipo A, como principio activo para suprimir la neurotransmisión, otras composiciones terapéuticas pueden incluir dos o más tipos de neurotoxinas, que pueden proporcionar tratamiento terapéutico mejorado de una cefalea crónica. Por ejemplo, una composición administrada a un paciente puede incluir toxina botulínica tipo A y toxina botulínica tipo B. El administrar una única composición que contiene dos neurotoxinas diferentes puede permitir que la concentración eficaz de cada una de las neurotoxinas sea inferior a si se administrara una única neurotoxina al paciente, mientras que todavía se consiguen los efectos terapéuticos deseados. La composición administrada al paciente puede contener también otros principios farmacéuticamente activos, tales como receptor de proteína o moduladores de los canales de iones, en combinación con la neurotoxina o neurotoxinas. Estos moduladores pueden contribuir a la reducción en la neurotransmisión entre las diversas neuronas. Por ejemplo, una composición puede contener moduladores de receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA) tipo A que potencian los efectos inhibidores mediados por el receptor de GABA<sub>A</sub>. El receptor de GABA<sub>A</sub> inhibe la actividad neuronal derivando eficazmente el flujo de corriente a través de la membrana celular. Los moduladores de receptores de GABA<sub>A</sub> pueden potenciar los efectos inhibidores del receptor de GABA<sub>A</sub> y reducir la transmisión de señales químicas o eléctricas de las neuronas. Ejemplos de moduladores de receptores de GABA<sub>A</sub> incluyen benzodiazepinas, tales como dizepam, oxaxepam, lorazepam, prazepam, alprazolam, halazeapam, clordiazepóxido y clorazepato. Las composiciones también pueden contener moduladores de receptores de glutamato que reducen los efectos excitadores mediados por los receptores de glutamato. Ejemplos de moduladores de receptores de glutamato incluyen agentes que inhiben el flujo de corriente a través de los tipos AMPA, NMDA y/o kainato de receptores de glutamato. Las composiciones también pueden incluir agentes que modulan receptores de dopamina, tales como antipsicóticos, receptores de norepinefrina y/o receptores de serotonina. Las composiciones también pueden incluir agentes que afectan el flujo de iones a través de canales de calcio, canales de potasio y/o canales de sodio regulados por voltaje. Así, las composiciones usadas para tratar dolor pueden incluir una o más neurotoxinas, tales como toxinas botulínicas, además de moduladores de receptores de los canales de iones que pueden reducir la neurotransmisión.

La cantidad de una toxina botulínica tipo A seleccionada para administración local a un tejido diana, según la presente invención desvelada, puede variarse en función de criterios tales como la gravedad del dolor o tipo de cefalea que se trata, la extensión de tejido muscular que va a tratarse, además de la edad, sexo, peso y salud del paciente. Por ejemplo, se cree que la extensión del área de tejido muscular influida es proporcional al volumen de neurotoxina inyectado, mientras que se cree que la cantidad del efecto supresor es, para la mayoría de intervalos de dosis, proporcional a la concentración de una toxina botulínica tipo A administrada. Los procedimientos para determinar la vía de administración y la dosis apropiadas se determinan generalmente caso por caso por el médico adjunto. Tales determinaciones son rutinarias para un experto en la materia (véase, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine* (1998), editado por Anthony Fauci y col., 14<sup>a</sup> edición, publicado por McGraw Hill).

Significativamente, un procedimiento dentro del alcance de la presente invención puede proporcionar función mejorada del paciente. “Función mejorada del paciente” puede definirse como una mejora medida por factores tales como dolor reducido, tiempo reducido de estancia en cama, aumento de deambulación, actitud más sana, estilo de vida más variado y/o curación permitida por tono muscular normal. La función mejorada del paciente es sinónimo de una calidad de vida (CDV) mejorada. La CDV puede evaluarse usando, por ejemplo, los conocidos procedimientos de puntuación de seguimiento de salud SF-12 o SF-36. El SF-36 evalúa la salud física y mental de un paciente en los ocho dominios de funcionamiento físico, limitaciones de personalidad debidas a problemas físicos, funcionamiento social, dolor corporal, salud mental general, limitaciones de personalidad debidas a problemas emocionales, vitalidad y percepciones de salud generales. Los puntos obtenidos pueden compararse con valores publicados disponibles para varias poblaciones de pacientes y población general.

### Ejemplo

El siguiente ejemplo no limitante proporciona a aquellos expertos habituales en la materia de procedimientos preferidos específicos para tratar condiciones dentro del alcance de la presente invención y no pretende limitar el alcance de la invención. En los siguientes ejemplos pueden llevarse a cabo diversos modos de administración no sistémica de una neurotoxina clostridial. Por ejemplo, por inyección intramuscular, inyección subcutánea o por implantación de un implante de liberación controlada.

#### Ejemplo 1

#### Terapia con toxina botulínica tipo A para dolor por cefalea y para un trastorno de cefalea por abuso de medicación

##### Resumen del estudio

Se llevó a cabo un estudio clínico que incluyó pacientes que se quejaban de dolor por cefalea y que tomaban frecuentes medicaciones agudas para el dolor, tales como narcóticos y los triptanos para controlar el dolor. Algunos de estos pacientes se diagnosticaron con trastorno de cefalea por abuso de medicación (CAM). Se administró una toxina botulínica (BOTOX) a pacientes en el estudio tres veces durante el estudio clínico: en el día 0, en el día 90 y en el día 180. Las inyecciones de BOTOX se administraron intramuscularmente en un promedio de 20 inyecciones separadas a cada paciente en cada una de las tres sesiones de inyección. El BOTOX se administró a hasta siete músculos diferentes (es decir, 20 inyecciones totales en 7 músculos).

Se administraron de 105 a 260 unidades de BOTOX a cada paciente en cada una de las tres sesiones de tratamiento. Se encontró que los pacientes experimentaron una reducción en tanto (a) el número de cefaleas experimentadas por tales pacientes (Figura 1), como; (b) el uso diario de medicación aguda para el dolor por cefalea por estos pacientes (Figura 2). En particular se encontró (Figura 3) que puede usarse una toxina botulínica para reducir el uso por estos pacientes de medicación narcótica para el dolor.

Adicionalmente, se encontró que el uso de una toxina botulínica en pacientes que estaban abusando de medicación para el alivio de dolor produjo una reducción significativa en el uso de tales medicaciones después del tratamiento con una toxina botulínica (véase la Figura 4). También se encontró que hubo una reducción significativa en la ingesta de medicaciones de triptano en pacientes con abuso (Figura 5). Así, este estudio clínico mostró sorprendentemente que una toxina botulínica puede usarse para tratar un trastorno de cefalea por abuso de medicación (CAM).

Como se expone anteriormente, el estudio llevado a cabo mostró que una toxina botulínica era eficaz para tratar cefalea en pacientes que abusaban de medicaciones (denominado más adelante “AM”, que significa pacientes con abuso de medicación). Para reiterar, y como se muestra en la Figura 6, el uso de una toxina botulínica permitió una reducción significativa en el número de cefaleas en la población que estaba abusando de medicación en el nivel inicial (es decir, en el inicio del estudio).

El estudio también demostró (véase la Figura 7) que una toxina botulínica era más eficaz en pacientes que no estaban usando un tratamiento simultáneo para la profilaxis de cefalea (es decir, monoterapia de BOTOX) independientemente de cualquier cuestión de abuso de medicación.

Adicionalmente, el mismo estudio mostró (véanse las Figuras 8 y 9) que una toxina botulínica fue más eficaz en los pacientes que no estaban usando un tratamiento simultáneo para la profilaxis de cefalea (“sin profilaxis”) (es decir, una toxina botulínica [es decir, monoterapia de BOTOX] y estaban abusando de medicación (es decir, pacientes “AM”). Esto es un descubrimiento, además del descubrimiento de los presentes inventores, de que una toxina botulínica puede usarse para tratar cefalea en un paciente que abusa de medicación aguda, sin consideración del hecho de que el paciente esté siendo tratado con una monoterapia de toxina botulínica o que esté siendo tratado para cefalea con otras medicaciones para la profilaxis de cefalea.

Además, con respecto al uso de medicación aguda en pacientes (no abuso, sino cualquier uso), el estudio mostró que el tratamiento de cefalea con una toxina botulínica produjo una disminución significativa en el uso de narcóticos



por estos pacientes (véase, por ejemplo, el día 210 en la Figura 10)

Finalmente, y significativamente, el estudio también mostró (véanse las Figuras 11 y 12) que después del tratamiento con una toxina botulínica (tal como BOTOX) hubo una mayor disminución en la frecuencia de cefalea y también en el número de días que requirieron medicaciones analgésicas agudas en los pacientes que estaban abusando de la medicación para cefalea de triptano en el nivel inicial (es decir, tras el inicio del estudio), con respecto a los pacientes que no estaban abusando de medicaciones de triptano. Esto indica que los triptanos son más eficaces para tratar cefalea cuando se usan conjuntamente con una toxina botulínica. Así, un procedimiento para aumentar la eficacia de un triptano para tratar una cefalea puede llevarse a cabo usando un triptano y una toxina botulínica simultáneamente para tratar una cefalea.

Como es muy conocido, los triptanos no previenen que se produzcan las cefaleas. En su lugar, solo actúan tratando el dolor asociado a una cefalea que está experimentando actualmente un paciente. Véase, por ejemplo, Gladstone JP. y col., *Newer formulations of the triptans: advances in migraine management*, *Drugs*. 2003;63(21):2285-305. Clínicamente, el abuso de medicación de triptano parece en realidad causar o agravar el dolor por cefalea, a diferencia del alivio de dolor por cefalea que puede resultar del uso de triptano normal. Véase, por ejemplo, Relja G. y col., *Headache induced by chronic substance use: analysis of medication overused and minimum dose required to induce headache*, *Headache*. 2004 Feb;44(2): 148-53. Por tanto, fue un descubrimiento sorprendente para los presentes inventores, como se expone por las Figuras 11 y 12, encontrar que la administración de una toxina botulínica ayuda a prevenir cefaleas en una población de pacientes que tiene cefaleas, cefaleas más frecuentes o cefaleas exacerbadas debido al abuso de medicación de triptano. Este descubrimiento se demuestra por los resultados del estudio y observaciones de pacientes que muestran que los pacientes AM de triptano necesitaron menos medicación de triptano después de la administración de toxina botulínica.

## 25 **Descripción detallada del estudio**

El estudio llevado a cabo fue un estudio multicéntrico, de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de grupos paralelos de múltiples tratamientos de BOTOX<sup>®</sup> (complejo de neurotoxina purificada de toxina botulínica tipo A) para el tratamiento profiláctico de cefaleas en una población con cefalea crónica.

### 30 **Abreviaturas y definición de términos**

AGN 191622	Complejo de neurotoxina purificada de toxina botulínica tipo A
ANOVA	Análisis de la varianza
35 ANCOVA	Análisis de la covarianza
ATC	Tesoro de fármacos Anatómica-Terapéutica-Química
Periodo de nivel inicial	Primer periodo de 30 días durante el cual el paciente entra en el periodo de selección (día -60 a día -30)
BOTOX <sup>®</sup>	Complejo de neurotoxina purificada BOTOX <sup>®</sup> (toxina botulínica tipo A)
40 lpm	latidos por minuto
CDC	Cefalea diaria crónica
CFR	Código de normas federales
CGRP	Péptido relacionado con el gen calcitonina
COSTART	Símbolos de codificación para el tesoro de términos de reacciones adversas
45 CRF	Cuaderno de recogida de datos
CSR	Informe del estudio clínico
CTTC	Cefalea tipo tensión crónica
FDA	Agencia Estadounidense del Medicamento
GCP	Buena práctica clínica
50 GLP	Buena práctica de laboratorio
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HIQ	Cuestionario del impacto de la cefalea
Hemicránea continua	Trastorno de cefalea raro sensible a indometacina caracterizado por una cefalea unilateral moderadamente grave continua, pero fluctuante
55 HPSQOL	Cuestionario de la calidad de vida específico para dolor por cefalea
ICHD	Clasificación internacional de trastornos de cefalea
IEC	Comité ético independiente
IHS	Sociedad internacional de la cefalea
IVRS	Sistema interactivo de respuesta de voz
60 IRB	Cámara de revisión institucional
DL <sub>50</sub>	Mediana calculada de la dosis letal
MIDAS	Evaluación de discapacidad por migraña
Mes	Periodo de 30 días
MS-QOL	Medida de la calidad de vida específica para migraña
65 NA	No disponible, no aplicable
Nueva cefalea	Aparición aguda de cefalea que no remite constante sin historia de CTTC o migraña

	diariamente persistente	
	Cefalea	CTTC o migraña
	NOS	No especificado de otro modo
	AINE	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
5	QOL	Calidad de vida
	RBC	Glóbulo rojo
	Periodo de preinclusión	Día -30 a día -1, cuando todos los pacientes recibieron tratamiento con placebo
	DE	Desviación estándar
	SGOT	Transaminasa glutámico-oxaloacética en suero
10	SGPT	Transaminasa glutámico-pirúvica en suero
	Migraña transformada	Cefalea diaria crónica que evoluciona de migraña episódica
	Tratamiento 1	Visita en la que los pacientes recibieron inyección de placebo y entraron en la preinclusión con placebo, también llamada día -30 (visita 2)
15	Tratamiento 2	Visita en la que los pacientes se aleatorizaron para recibir tanto BOTOX® como placebo, también llamada día 0 (visita 3)
	Tratamiento 3	Visita en la que los pacientes recibieron tanto el segundo tratamiento de BOTOX® como el tercer tratamiento de placebo, también llamada día 90 (visita 6)
	Tratamiento 4	Visita en la que los pacientes recibieron tanto el tercer tratamiento de BOTOX® como el cuarto tratamiento de placebo, también llamada día 180 (visita 9)
20	U	Unidad (1 U se corresponde con la mediana calculada de la dosis intraperitoneal letal [DL <sub>50</sub> ] en ratones)
	WBC	Glóbulos blancos
	OMS	Organización Mundial de la Salud
25	<u>Referencias de bibliografía citadas a continuación</u>	

- Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43 Supl 1:S9-15.
- Aoki KR. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001;248 Supl 1:1/3-1/10.
- 30 Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM y col. Chronic daily headache in a tertiary care population: correlation between International Headache Society diagnostic criteria and proposed revisions of criteria for chronic daily headache. *Cephalalgia* 2002;22:432-438.
- Binder WJ, Brin MF, Blitzer A. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(6):669-676.
- 35 Blumenfeld AM. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders. *Headache* 2003;43:853-860.
- Blumenfeld AM, Dodick DW, Silberstein SD. Botulinum neurotoxin for the treatment of migraine and other primary headache disorders. *Dermatol Clin* 2004;22:167-175.
- BOTOX® (prospecto). Irvine, Calif.: Allergan Inc; 2004.
- 40 Brandes JL, Saper JR, Diamond M y col. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*;2004;291:965-973.
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C y col. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Dis* 1987;2:237-254.
- Brin MF, Swope DM, O'Brien C y col. BOTOX® for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000;20:421-422.
- 45 Castillo JP, Munoz P, Guitera V y col. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-196.
- Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59:65-69.
- 50 Colas R, Munoz P, Temprano R y col. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology* 2004;62:1338-1342.
- Couch JR. Placebo effect and clinical trials in migraine therapy. *Meth Prob Migraine Trials, Neuroepid* 1987;6:178-185.
- Cui M, Khanijou S, Rubino J y col. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 2004;107:125-133.
- 55 Depakote® ER (prospecto). Abbott Laboratories; 2003.
- Durham PL, Cady Ryan, Cady Roger. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: implications for migraine therapy. *Headache* 2004;44:35-42.
- Elashoff JD. Guía del usuario de nQuery Advisor versión 4.0, Los Angeles, 2000.
- 60 Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. December 2003.
- Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain. A randomized, double-blind study. *Neurol* 2001;56:1290-1293.
- Freund BJ, Schwartz M. Use of botulinum toxin in chronic whiplash-associated disorder. *Clin J Pain* 2002;18(6 Supl):S163-S168.
- 65 Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la Sociedad Internacional de la Cefalea. The international classification

- of headache disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Cephalalgia 2004;24 Supl 1:1-151.
- Comité de Clasificación de la Cefalea de la Sociedad Internacional de la Cefalea. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988;8 Supl 7:1-96.
- Hering R, Gardiner I, Catarci T, Witmarsh T, Steiner T, de Bellerocche J. Cellular adaptation in migraineurs with chronic daily headache. Cephalalgia 1993;13:261-6.
- 5 Holroyd KA, Stensland M, Lipchik GL y col. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches. Headache 2000; 40:3-16.
- Comité de la Sociedad Internacional de la Cefalea sobre ensayos clínicos en migraña. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. Primera edición. Cephalalgia 1991;11:1-12.
- 10 Klapper JA, Mathew NT, Klapper A y col. Botulinum toxin type A (BTX-A) for the prophylaxis of chronic daily headache. Cephalalgia 2000;20:292-293.
- Linde M, Limmroth V, Dahlöf C, on behalf of the Headache Masters Programme. Ethical aspects of placebo in migraine research. Cephalalgia 2003;23:491-495.
- Linton-Dahlöf, M Linde, Dahlöf C. Withdrawal therapy improves chronic daily headache associated with long-term misuse of headache medication: a retrospective study. Cephalalgia 2000;20:658-662.
- 15 Lipton RB, Bigal M E. Chronic daily headache: is analgesic overuse a cause or a consequence? Neurology 2003;61:154-155.
- Lipton RB, Stewart W F. Migraine headaches: epidemiology and comorbidity. Clin Neuroscience 1998;5:2-9.
- Manzoni GC, Granella F, Sandrini G y col. Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria: limits and new proposals. Cephalalgia 1995; 15:37-43.
- 20 Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine Headache 1987;27:102-106.
- Mathew N, Kaup A, Kailasam J. botulinum toxin type A modifies chronic migraine further long-term (3 years) experience with up to ten sets of treatments. Headache 2003;43:576.
- Monzon MJ, Lainez MJA. Quality of life in migraine and chronic daily headache patients. Cephalalgia 1998; 18:638-643.
- 25 Mauskop A. Botulinum toxin in the treatment of chronic daily headaches. Cephalalgia 1999; 19:453.
- O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. Biometrics 1979;35:549-556.
- Ondo WG, Vuong KD, Derman HS. Botulinum toxin A for chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled, parallel design study. Cephalalgia 2004;24:60-5.
- 30 Purkiss J, Welch M, Doward S y col. Capsaicin-stimulated release of substance P from cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of two distinct mechanisms. Biochem Pharmacol 2000;59:1403-1406.
- Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC y col. Migraine prophylactic medication usage patterns in The Netherlands. Cephalalgia 2003;23:293-301.
- Saper JR, Lake A E III, Cantrell DT y col. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. Headache 2002;42:470-482.
- 35 Scher AI, Stewart W F, Liberman J y col. Prevalence of frequent headache in a population sample. Headache 1998;38:497-506.
- Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB. Loss of workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. J Occup Environ Med 1997;39:320-327.
- 40 Siegel S. Non-parametric statistics for the behavioral sciences. New York: McGraw-Hill Book Company, 1956:96:116-127.
- Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache. Curr Opin Neurol 2000; 13:277-283.
- Silberstein SD, Lipton RB. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. En: Silberstein S D, Lipton R B, Dalessio D J, eds. Wolff's headache and other head pain, 7<sup>th</sup> ed. New York, N.Y.: Oxford University Press;2001:247-282.
- 45 Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: field trial of revised IHS criteria. Neurology 1996;47:871-875.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the IHS criteria. Headache 1994;34:1-7.
- 50 Silberstein SD, Neto W, Schmitt J y col. Topiramate in migraine prevention. Arch Neurol 2004;61:490-495.
- Silberstein SD, Silberstein MM. New concepts in the pathogenesis of headache. Part III. Pain Man 1990;3:334-342.
- Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M y col. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia 2003;23:820-824.
- 55 Smuts JA, Baker MK, Smuts HM y col. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache using botulinum toxin type A. Eur J Neurol 1999;6(Supl 4):S99-S102.
- Solomon GD, Sokbieranda FG, Genzen J R. Quality of life assessment among migraine patients treated with Sumatriptan. Headache 1995;35:449-454.
- Spira PJ, Beran RG. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2003;61:1753-1759.
- 60 Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD y col. Prevalence of migraine headaches in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. JAMA 1992;267:64-69.
- Troost BT. Botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of migraine and other headaches. Expert Rev Neurotherap 2004;4:27-31.
- Wang SJ, Fuh JL, Lu SR y col. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors and biannual follow-up. Neurology 2000;54:314-319.
- 65 Wang SJ, Fuh JL, Lu SR y col. Quality of life differs among headache diagnoses: analysis of SF-36 survey in 901

headache patients. *Pain* 2001;89:285-292.

Welch KMA, Nagesh V, Rozell K y col. Functional MRI of chronic daily headache. *Cephalalgia* 1999;19:462-463.

Welch KM, Goadsby PJ. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2002;15:287-95. Review.

- 5 Wissel J, Muller J, Dressnandt J, Heinen F, Naumann M, Topka H, Poewe W. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:44-9.

10 Éste fue un estudio multicéntrico, con investigadores en 13 sitios de EE.UU. La cefalea es probablemente el síntoma neurológico más común en la práctica clínica (Castillo y col., 1999). En los Estados Unidos en 1 año, la mayoría de la población tendrá una cefalea y más del 5 % buscará ayuda médica (Silberstein y Silberstein, 1990). Las cefaleas pueden ser tanto episódicas (inferiores a o iguales a 15 días de cefalea por mes) o crónicas (más de 15 días de cefalea por mes) (Silberstein y Lipton, 2001). Las cefaleas recurrentes son síntomas de un trastorno de cefalea primaria crónica.

15 La cefalea diaria crónica (CDC) es un trastorno heterogéneo que afecta del 4 % al 5 % de la población general (Castillo y col., 1999; Scher y col., 1998; Wang y col. 2000). La cefalea diaria crónica es la cefalea más común observada en las clínicas especializadas en cefalea (Silberstein y col., 1994). Aunque no está incluida en la clasificación de la Sociedad Internacional de la Cefalea (IHS) (Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la Sociedad Internacional de la Cefalea, 1988, revisado en 2004), el concepto de CDC es bien reconocido (Silberstein y Lipton, 2000). Algunos investigadores han sugerido una revisión de la clasificación de la IHS para incluir una entidad de CDC definida (Manzoni y col., 1995; Silberstein y col., 1994).

25 Más del 90 % de los pacientes con CDC informan inicialmente de cefaleas episódicas (Silberstein y Lipton, 2000). Los pacientes en los que las migrañas episódicas han progresado a la cefalea diaria crónica se describen como que tienen "migraña transformada" (Silberstein y col., 1994). Mathew y col. (1987) informaron que pacientes con CDC que evolucionaron inicialmente de migraña episódica se diferenciaron de pacientes con cefaleas episódicas solas con respecto al perfil de personalidad anómala, puntuaciones de depresión elevadas, estrés identificable, abuso de medicación e hipertensión. La mayoría de los pacientes con CDC informan de su funcionamiento de roles y bienestar como frecuentemente y gravemente alterado (Holroyd y col., 2000), recalcando la importancia de este grupo de cefaleas sobre la calidad de vida (Monzon y Lainez, 1998; Wang y col., 2001). Muy pocos estudios han evaluado el tratamiento profiláctico de la cefalea en pacientes con CDC (Saper y col., 2002; Slivestrini y col., 2003; Spira y col., 2003). Hasta la fecha, ningún fármaco ha recibido aprobación por las autoridades reguladoras para la profilaxis de cefaleas en pacientes con migraña con CDC. Parece ser una necesidad médica sin satisfacer en esta debilitada población de pacientes.

35 Se ha informado que la terapia con BOTOX<sup>®</sup> alivia el dolor asociado a diversas afecciones con o sin excesivas contracciones musculares simultáneas (Aoki, 2001). Esto incluye distonía cervical (Brin y col., 1987), espasticidad (Wissel y col., 2000), cefalea asociada a la tensión (Smuts y col., 1999), dolor de cuello asociado a latigazo cervical crónico (Freund y Schwartz, 2002), dolor miofascial (Cheshire y col., 1994), profilaxis de migraña (Blumenfeld y col., 40 2004) y dolor de espalda (Foster y col., 2001). Se sabe que la toxina inhibe la liberación del neurotransmisor, acetilcolina, en la unión neuromuscular, inhibiendo así las contracciones del músculo estriado. En la mayoría de los síndromes de dolor en los que se ha estudiado BOTOX<sup>®</sup>, la inhibición de espasmos musculares es un importante componente de su actividad. Sin embargo, la reducción de dolor frecuentemente se produce antes de la disminución en contracciones musculares, sugiriendo que BOTOX<sup>®</sup> tiene un mecanismo de acción más complejo que el inicialmente supuesto (Aoki, 2003). Se han publicado datos que sugieren un efecto reductor del dolor de BOTOX<sup>®</sup> separado de su actividad neuromuscular. Parece que BOTOX<sup>®</sup> actúa tanto periféricamente (directamente) como centralmente (indirectamente) sobre los nervios sensitivos. La hipótesis de que BOTOX<sup>®</sup> media en una actividad anti-nociceptiva periféricamente está soportada por su inhibición de neurotransmisores tales como glutamato (Cui y col., 2004), CGRP (péptido relacionado con el gen calcitonina) (Purkiss y col., 2000; Welch y col., 2000) y sustancia P (Durham y col., 2004). Una reducción indirecta de la sensibilización central está soportada por estudios que investigan la estimulación del gen temprano inmediato, c-fos, usando el modelo de rata expuesto a formalina. En estos estudios, la activación del gen c-fos y la expresión de su producto de proteína, Fos, indican el rápido disparo neuronal en respuesta a estímulos. El tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> redujo la expresión de Fos después de la exposición a formalina de un modo dependiente de la dosis que indica un efecto central indirecto en reducir el dolor (Cui y col., 55 2004).

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de múltiples tratamientos de BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo para el tratamiento profiláctico de cefaleas en la población con cefalea crónica.

60 Éste fue un estudio clínico multicéntrico, de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de grupos paralelos de múltiples tratamientos de BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo en la gestión de pacientes con cefalea diaria crónica. La duración global del estudio para cada paciente fue 11 meses. Los pacientes se seleccionaron en el día -60 (periodo de nivel inicial). Durante este periodo se recogieron diariamente datos del paciente referentes a características especificadas de sus episodios de cefaleas y uso de medicación para cefalea durante 30 días usando diarios telefónicos electrónicos. Tras el periodo de nivel inicial, los pacientes volvieron en el día -30 (tratamiento 1) para el periodo de preinclusión con placebo. En esta visita, los pacientes que cumplieron los criterios de

inclusión/exclusión se inyectaron con placebo de simple ciego, y de nuevo se registraron las características especificadas de sus episodios de cefaleas durante 30 días usando los diarios electrónicos. Las inyecciones del tratamiento 1 fueron en un mínimo de 6 áreas musculares y de 23 a 58 sitios de inyección dentro de estas áreas como se especifica en la Tabla 9.4.1 y la Figura 9.4.1 (véase la Sección 9.4.1), dependiendo de la localización y gravedad del dolor. El investigador también tuvo la opción de inyectar el masetero si el paciente estaba experimentando dolor en ese músculo.

Después de 30 días (en el día 0), los pacientes volvieron para aleatorizarse para el tratamiento 2. Antes de la aleatorización, usando información del diario recogida durante el periodo de preinclusión con placebo, los pacientes se clasificaron como pacientes que respondían al placebo si tuvieron < 16 días de cefalea o tuvieron una disminución de  $\geq 30\%$  desde el nivel inicial en la frecuencia de días de cefalea. Todos los otros pacientes se consideraron pacientes que no respondían al placebo. Los pacientes dentro de cada estrato (pacientes que responden al tratamiento, pacientes que no responden al tratamiento) se aleatorizaron para recibir tanto BOTOX<sup>®</sup> como placebo en el día 0 (tratamiento 2).

Los pacientes recibieron tratamientos adicionales en el día 90 (tratamiento 3) y día 180 (tratamiento 4). Los pacientes volvieron para visitas de seguimiento a intervalos de 30 días siguiendo cada tratamiento hasta el día 270. Si un paciente salió del estudio en cualquier visita antes del día 270 (salida), todos los procedimientos y evaluaciones de salida tuvieron que completarse en esa visita. Para los tratamiento 2, 3 y 4, los pacientes se inyectaron con BOTOX<sup>®</sup> o placebo usando la misma dosis y volumen y en las mismas áreas musculares y sitios que en el tratamiento 1. Las visitas del programa de estudio y las mediciones se muestran en la Tabla 2.

El diseño del estudio incluyó los elementos reconocidos de un ensayo clínico bien controlado que son necesarios para una evaluación imparcial del efecto del tratamiento. El estudio fue aleatorizado y de doble ciego para minimizar la imparcialidad del investigador y paciente. El cegado se garantizó por la similitud en el aspecto de los viales de la medicación del estudio y que requería que un individuo en cada centro de estudio que no tuviera otra participación en el estudio reconstituyera la medicación del estudio y llenara las jeringuillas para inyección. Un diseño de grupos paralelos controlado por placebo eliminó los posibles efectos de confusión que son inherentes en otros diseños del estudio. El diseño de este estudio generalmente se ajustó a las recomendaciones de la Sociedad Internacional de la Cefalea (IHS) para estudios en el tratamiento profiláctico de migraña (Comité de Ensayos Clínicos en Migraña de la IHS, 1991).

El presente estudio se realizó para evaluar el posible beneficio de BOTOX<sup>®</sup> en la profilaxis de cefalea en la población de cefalea diaria crónica adulta. El término cefalea diaria crónica o casi diaria crónica se ha usado para referirse a cefaleas muy frecuentes (es decir, 16 o más días de cefalea al mes) no relacionadas con una enfermedad estructural o sistémica (Silberstein y Lipton, 2001). El requisito clave para la entrada en el actual estudio fue el trastorno de cefalea primario con  $\geq 16$  días de cefalea por mes por historia y confirmado por diario electrónico durante el nivel inicial. El trastorno de cefalea podría incluir cualquier combinación de cefaleas tipo tensión episódicas/crónicas, migrañas con o sin aura y/o cefaleas migrañosas (como se define por criterios de la IHS [Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la IHS, 1988, revisado en 2004], y/o la cefalea diaria crónica como se define por Silberstein y Lipton, 2001).

A diferencia del enfoque de tratamiento de sitio fijo/dosificación fija usado en estudios clínicos previos en la población con migraña episódica, se permitió que los médicos que participaban en este estudio usaran un enfoque de tratamiento más personalizado o a medida del paciente dependiendo de la localización del dolor de cabeza del paciente. Específicamente, a los médicos se les dio la oportunidad de determinar el número de sitios de inyección y la dosificación dentro de un intervalo especificado por protocolo que iba a administrarse para las áreas musculares frontales y posteriores especificadas de la cabeza y cuello, dependiendo de la localización y gravedad de la cefalea de un paciente. Los máximos niveles de dosis permitidos en este estudio también fueron superiores a aquellos usados en estudios previos debido a la adición de inyección de músculos pericraneales y del cuello posterior más grandes.

Debido a la alta tasa de respuesta a placebo observada en los estudios previos, en el presente estudio se implementó un periodo de preinclusión con placebo para estratificar pacientes en 2 grupos (pacientes que responden al placebo y pacientes que no responden al placebo). Durante el periodo de preinclusión con placebo, los pacientes no fueron informados en cuanto a si fueron inyectados con BOTOX<sup>®</sup> o placebo. Además, el protocolo del estudio se modificó para incluir 3 ciclos de tratamiento de doble ciego ya que, basándose en la experiencia clínica de los profesionales clínicos, se necesitan múltiples tratamientos para demostrar el beneficio de este tratamiento. El tratamiento de otras afecciones tales como espasticidad y líneas glabellares ha mostrado un aumento del beneficio en pacientes tras inyecciones repetidas con BOTOX<sup>®</sup>. Además, se esperaba que la respuesta a placebo estabilizara o disminuyera con el tiempo y múltiples tratamientos.

Los criterios de eficacia fueron del siguiente modo. Para la variable primaria, una diferencia de 3 días sin cefalea entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo en el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea por mes en el día 180 se consideró clínicamente significativo.

Las inyecciones y evaluaciones iban a ser realizadas por el mismo investigador durante todo el estudio, siempre que fuera posible. Si no era posible usar el mismo investigador para seguir un paciente dado, entonces las inyecciones y evaluaciones iban a solaparse entre los investigadores durante al menos 1 visita, siempre que fuera posible.

5 Las hipótesis clínicas para este estudio fueron que BOTOX<sup>®</sup> era más eficaz que placebo, como se mide por la diferencia entre grupos en el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea por mes, y que BOTOX<sup>®</sup> tenía un perfil de seguridad aceptable.

10 En este estudio se realizaron varios análisis suplementarios adicionales después del cierre de la base de datos para entender y evaluar adicionalmente los efectos del tratamiento con BOTOX<sup>®</sup>. Muchos de estos análisis se basaron en la información actualizada de la clasificación de cefaleas y un mejor entendimiento/definición de medicaciones simultáneas usadas por pacientes con cefalea proporcionadas en la Clasificación Internacional de Trastornos de Cefalea (ICHD) (Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la IHS, 2004).

15 Todos los pacientes enrolados en este estudio cumplieron al menos los siguientes criterios de inclusión:

- Hombre o mujer, 18 a 65 años de edad
- Trastorno de cefalea primario con  $\geq 16$  días de cefalea por mes por historia y confirmado por diario durante el nivel inicial, que podría incluir cualquier combinación de migrañas con o sin aura, cefaleas tipo tensión episódicas/crónicas y/o cefaleas migrañosas (como se define por los criterios de la IHS de 1988) (Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la IHS, 1988)

- Dispuesto y capaz de dar consentimiento informado por escrito
- Condición médica estable
- Medicaciones crónicas estables, si las hay, que incluyen medicaciones profilácticas no agudas para la migraña durante al menos 3 meses inmediatamente antes del día -60
- Dispuesto y capaz de estar con medicaciones simultáneas durante la evolución del estudio
- Dispuesto y capaz de completar toda la evolución del estudio y cumplir las instrucciones del estudio, que incluyen sistema telefónico de diario.

30 Los pacientes incluidos en este estudio fueron adecuados para los fines del estudio ya que su diagnóstico cumplió la definición de cefalea como se ha expuesto brevemente por la IHS (Comité de Clasificación de la Cefalea de la IHS, 1988) y sus características de cefalea del nivel inicial fueron suficientes para detectar un cambio tras el tratamiento.

35 Se definió un intervalo de dosis de unidades que iban a inyectarse a cada área muscular, excepto para el músculo occipital en el que la dosificación se fijó. El número de sitios de inyección (total de 23 a 58 sitios de inyección) dentro de cada área muscular especificada (6 a 7 áreas musculares) y la dosis inyectada (105 U a 260 U) se determinaron por el médico basándose en el patrón de distribución de dolor y la gravedad del dolor en el área muscular particular. Los pacientes iban a inyectarse en un mínimo de 6 áreas musculares, que incluyeron los músculos frontal/glabelar, occipital, temporal, semiespinal, esplenio capitis y trapecio, como se ha especificado en la Tabla 1 y la Figura 13. Fue opcional inyectar en el músculo masetero. Los pacientes iban a inyectarse con la misma dosis y en las mismas áreas musculares y sitios para los tratamientos 1, 2, 3 y 4. Siempre que fuera posible, los tratamientos para cada paciente iban a realizarse por el mismo médico durante todo el estudio.

Tabla 1 Dosis de medicación del estudio y sitios de inyección

Área muscular	Número de unidades <sup>a</sup>	Inyección bilateral	Dosis total (U)
Frontal/glabelar	25-40	No	25 - 40
Occipital	10	Sí	20
Temporal	10-25	Sí	20 - 50
Masetero (opcional)	0-25	Sí	0 - 50
Trapecio	10-30	Sí	20 - 60
Semiespinal	5-10	Sí	10 - 20
Esplenio capitis	5-10	Sí	10 - 20
Intervalo de dosis total			105 - 260

45 Nota: Los pacientes se inyectaron con BOTOX<sup>®</sup> o placebo en los músculos especificados con dosis determinadas por el investigador.

<sup>a</sup> Los pacientes aleatorizados al grupo de placebo recibieron 0 U de BOTOX<sup>®</sup>.

50 Cada vial de BOTOX<sup>®</sup> (Allergan, Irvine, California) contuvo 100 U de la toxina *Clostridium botulinum* tipo A, 0,5 mg de albúmina (humana) y 0,9 mg de cloruro sódico en una forma secada a vacío estéril sin un conservante. Una U se corresponde con la mediana de la dosis intraperitoneal letal (DL<sub>50</sub>) calculada en ratones. Cada vial de placebo contuvo 0,9 mg de cloruro sódico en una forma secada a vacío estéril sin un conservante.

Los viales se almacenaron en un congelador entre -20 °C y -5 °C antes de uso. Las indicaciones para reconstitución con el diluyente, 0,9 % de solución salina estéril (sin conservantes), para inyección se proporcionaron en el protocolo. Cada vial de BOTOX<sup>®</sup> o placebo se reconstituyó con 2,0 ml de solución salina por vial para una concentración de 50 U/ml. Un individuo sin otra participación en el estudio reconstituyó la medicación del estudio y llenó las jeringuillas. La medicación del estudio reconstituida que no se usó inmediatamente tuvo que almacenarse en un refrigerador (2 °C a 8 °C) durante no más de 4 horas.

Se asignó un número de selección a cada paciente en el día -60 que iba a usarse como identificación del paciente para el diario electrónico y en toda la documentación hasta el día 0. En el día 0, tras el periodo de preinclusión con placebo, los pacientes se clasificaron como pacientes que respondían al placebo si informaron < 16 días de cefalea o una disminución de  $\geq 30$  % en la frecuencia de días de cefalea basándose en la información del diario recogido durante el periodo de preinclusión con placebo. Todos los otros pacientes se clasificaron como pacientes que no responden al placebo. Usando una aleatorización estratificada, los pacientes se aleatorizaron entonces dentro de cada estrato (pacientes que no respondían al placebo o pacientes que respondían al placebo) al tratamiento 2 (BOTOX<sup>®</sup> o placebo). El número de paciente asignado en el día 0 se proporcionó al sitio mediante una aleatorización del sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) validado central. Este número de paciente se usó en toda la documentación posterior.

Se generaron programas de aleatorización usando procedimientos desarrollados y validados en Allergan (procedimiento *PLAN* en el software SAS<sup>®</sup>, versión 8.2). Los pacientes se aleatorizaron para recibir BOTOX<sup>®</sup> o placebo en una relación 1:1 en bloques de 4.

El número de aleatorización se asignó al paciente para recibir tanto BOTOX<sup>®</sup> (no un nivel de dosis específico) como placebo. La persona del personal independiente (que no sabía la identidad del tratamiento) reconstituyó 3 viales de la medicación del estudio y cargó el fármaco del estudio en las jeringuillas para administración, aunque la dosis total para un paciente solo iba a requerir 2 viales. Entonces, las jeringuillas se dieron al investigador para la inyección.

En este estudio, a diferencia del enfoque de tratamiento de sitio fijo/dosificación fija usada en estudios previos, se dejó que los médicos usaran un enfoque de tratamiento más personalizado o a medida del paciente. Específicamente, el número de sitios de inyección (23 a 58 sitios de inyección) dentro de cada área muscular especificada (6 a 7 áreas musculares) y dosis inyectada (dosis total de 105 a 260 U) se determinaron por el médico basándose en el patrón de distribución de dolor usual del paciente y la gravedad del dolor en el área muscular particular. Los niveles de dosis totales usados fueron superiores a aquellos usados en estudios previos ya que se inyectaron más unidades y se añadieron músculos adicionales (músculos pericraneales y del cuello posteriores, músculos trapecio, semiespinal y esplenio capitis). Se esperaba que un enfoque tal fuera más estrechamente aproximado al que se informa en la práctica clínica. La elección de las mayores dosis usadas en este estudio se soportó adicionalmente por los resultados de estudios anteriores en los que se encontró que BOTOX<sup>®</sup> a dosis de hasta 360 U era seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con distonía cervical.

Como este estudio estaba en curso, la información recogida de expertos clínicos e informes dentro de la bibliografía (por ejemplo, Troost 2004) indicó el hecho de que podía durar varios ciclos de tratamiento observar el beneficio clínico de BOTOX<sup>®</sup>. Con esto en mente, los protocolos se modificaron para incluir un total de 3 ciclos de tratamiento (tras la preinclusión con placebo) y el criterio principal de valoración se cambió al día 180 en el estrato de pacientes que no respondían al placebo. Por el tiempo en el que se implementaron estas modificaciones, un número significativo de sujetos habían salido del estudio original en el momento de tiempo día 120 planeado. Por tanto, el enrolamiento se extendió para que al menos 90 pacientes que no respondían al placebo (45 por grupo de tratamiento) estuvieran disponibles para el análisis del día 180.

Basándose en los conocimientos de los estudios de fase 2 tempranos se pensó que un intervalo de dosificación cada 4 meses podría ser demasiado largo. Adicionalmente, se ha mostrado que son óptimos los intervalos de tratamiento de 3 meses para otras indicaciones relacionadas con músculos con BOTOX<sup>®</sup>. Por tanto, en los presentes estudios se acortaron los ciclos de tratamiento a cada 3 meses. Se incluyeron un total de 3 ciclos de tratamiento de doble ciego debido a que, basándose en la experiencia clínica médica, se esperaba que se necesitaran múltiples tratamientos para demostrar el beneficio para este tratamiento.

Este hipótesis se soportó por los estudios de espasticidad y estudios de líneas glabellares en los que se observó un aumento del beneficio en pacientes tras inyecciones repetidas con BOTOX<sup>®</sup>.

La preinclusión con placebo fue un tratamiento de simple ciego por el cual el investigador, pero no el paciente, sabían que el tratamiento administrado iba a ser placebo. Empezando en el día 0, fue un estudio de doble ciego y ni el investigador ni el paciente sabían qué tratamiento iba a administrarse en el día 0, día 90 y día 180. Para mantener este cegado, un individuo, sin otras responsabilidades en el estudio, reconstituyó la medicación del estudio y llenó las jeringuillas para inyección. El cegado del tratamiento también se protegió no describiendo el tamaño de bloque de aleatorización para el estudio.

Si fuera necesario para la seguridad y el apropiado tratamiento del paciente, el investigador podría haber no cegado

la asignación de tratamiento a los pacientes para determinar qué tratamiento había recibido el paciente e instituir el cuidado de seguimiento apropiado.

5 El uso de cualquier medicación simultánea (por ejemplo, recetada o de venta sin receta, incluyendo remedios herbales) se registró en el CRF del paciente junto con el motivo por el que se tomaba la medicación. Además, las medicaciones que el paciente había tomado para tratamiento de sus cefaleas desde 7 días antes del día -60 se registraron en el CRF de medicación apropiado. Durante el estudio, el paciente tenía que informar de cualquier uso de medicación simultánea para el tratamiento de cefalea usando diariamente el diario telefónico electrónico.

10 Los pacientes que tomaban terapias simultáneas tuvieron que mantener una dosis y pauta de dosis estable durante el estudio, particularmente con respecto al uso de medicaciones profilácticas no agudas para la migraña. Las medicaciones que se consideraron necesarias para el bienestar del paciente podrían administrarse al criterio del investigador. La administración de todas las medicaciones tuvo que informarse en los CRF.

15 Durante la evolución del estudio, los pacientes no iban a tomar o recibir antibióticos de aminoglucósido, antagonistas colinérgicos, agentes similares a curare o agentes que pudieran interferir con la función neuromuscular. El uso ocasional de relajantes musculares fue permisible a criterio del investigador. Sin embargo, los pacientes no iban a tomar relajantes musculares crónicamente en los 3 meses antes de la entrada en el estudio y/o durante el estudio. Finalmente, los pacientes no iban a cambiar sus medicaciones crónicas durante el estudio a menos que fuera médicamente necesario.

20 La decisión de administrar una medicación/tratamiento prohibido iba a hacerse con la seguridad del participante del estudio como consideración primaria. El investigador administró la medicación del estudio a cada paciente por inyección intramuscular.

25 **Medidas de eficacia**

30 Las medidas de eficacia fueron variables derivadas de la información registrada por pacientes durante la duración del estudio usando un diario de cefaleas electrónico validado usando un sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) telefónico y la evaluación global del paciente de respuesta al tratamiento obtenida de los CRF. Los diarios electrónicos tuvieron que completarse diariamente durante todo el estudio. Los pacientes registraron tiempos de inicio/parada de cefaleas, gravedad máxima y promedio de las cefaleas, localización y tipo de dolor por cefalea, efecto sobre la actividad física, presencia de aura, presencia de síntomas asociados de cefaleas (náuseas, vómitos, foto/fonofobia) y medicaciones para la cefalea y dosis usadas.

35 La medida principal de eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea en un periodo de 30 días. La visita primaria para la determinación de la eficacia fue el día 180, reflejando la evaluación el periodo de 30 días previo. El nivel inicial para las medidas de eficacia se definió como la frecuencia de días sin cefalea durante los primeros 30 días del periodo de selección. Una diferencia de los 3 días sin cefalea entre BOTOX® y placebo en el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea por periodo de 30 días en el día 180 se consideró clínicamente significativo.

40 La medida secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más en la frecuencia de días de cefalea por periodo de 30 días en el día 180.

45 Otras variables de eficacia incluyeron las siguientes:

- proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días
- frecuencia de cefaleas de cualquier gravedad (por periodo de 30 días)
- 50 • frecuencia de cefaleas migrañosas de cualquier gravedad (por periodo de 30 días)
- proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más en la frecuencia de cefaleas migrañosas por periodo de 30 días
- proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial de 2 o más cefaleas migrañosas por periodo de 30 días
- 55 • frecuencia de cefaleas migrañosas de moderada a grave (por periodo de 30 días)
- evaluación global del paciente de respuesta al tratamiento desde el nivel inicial, del siguiente modo:
  - 4 = empeoramiento muy marcado (empeoramiento de aproximadamente el 100 % o mayor)
  - 3 = empeoramiento marcado (empeoramiento de aproximadamente el 75 %)
  - 2 = empeoramiento moderado (empeoramiento de aproximadamente el 50 %)
  - 60 -1 = ligero empeoramiento (empeoramiento de aproximadamente el 25 %)
  - 0 = sin cambio
  - +1 = ligera mejora (mejora de aproximadamente el 25 %)
  - +2 = mejora moderada (mejora de aproximadamente el 50 %)
  - +3 = marcada mejora (mejora de aproximadamente el 75 %)
  - 65 +4 = eliminación de signos y síntomas (mejora de aproximadamente el 100 %)



- número de días por periodo de 30 días con cefaleas no migrañosas
- gravedad máxima y promedio de las cefaleas (ninguna, leve, moderada, grave)
- número de días que se usó la medicación aguda para la cefalea durante el estudio
- número de usos (ingestas) de medicación aguda para la cefalea durante el estudio

5

Otras variables incluyeron las siguientes:

10 *Cuestionario de evaluación del tratamiento:* Este cuestionario se diseñó para recoger información de los pacientes con respecto al tratamiento que ellos creían que habían recibido (BOTOX® o placebo). El cuestionario se dio en el día 90 (preguntando a los pacientes que indicaran qué tratamiento creían que habían recibido en el día -30 y en el día 0), día 180 (preguntando a los pacientes que indicaran qué tratamiento creían que habían recibido en el día 90) y día 270 o cuando los pacientes salieron del estudio (preguntando a los pacientes que indicaran qué tratamiento creían que habían recibido en el día -180).

15 *Diagrama de dolor:* Los pacientes completaron un diagrama de dolor en el nivel inicial y la salida para ilustrar las áreas musculares en las que se originaron sus cefaleas y en las que terminaron.

20 *Recuerdo del número de cefaleas:* Los pacientes informaron cuántas cefaleas creían que habían experimentado en los últimos 30 días en cada visita a partir del día 30. Esta información iba a usarse como datos de apoyo en el supuesto caso de que no estuvieran disponibles los datos del diario electrónico.

25 *Medidas de los resultados de salud:* Los cuestionarios se dieron a pacientes para completar en un área tan tranquila como fuera posible antes de cualquier consulta referente a su salud o afección y antes de realizar cualquier procedimiento de estudio. Los pacientes fueron instruidos para poner las iniciales y la fecha en la última página de cada cuestionario en el espacio proporcionado en el momento de completarlo. El personal del sitio del estudio revisó los cuestionarios para asegurar la completitud y pidió a los pacientes que completaran cualquier respuesta sin responder si la habían dejado en blanco involuntariamente.

30 *Evaluación de la discapacidad por migrañas (MIDAS)*

MIDAS se administró en los días -60, 90, 180 y 270. El cuestionario recogió información sobre el efecto de las cefaleas sobre la productividad y actividad durante el periodo de 3 meses previo.

35 *Cuestionario de calidad de vida específico para dolor por cefalea*

40 Este cuestionario se dio en los días -60, 0, 90, 180 y 270. Esta serie de cuestiones se adoptó originalmente del Cuestionario de evaluación de la confianza del paciente en los resultados médicos (Stewart y col., 1992). Estas cuestiones se han usado previamente con pacientes con migraña (con referencia a dolor, específicamente dolor no por migraña) para evaluar cuánto dolor interfirió con cuatro dominios de la vida de un paciente (es decir, actividades diarias, salud emocional, salud física y trabajo) durante un periodo de 4 semanas (Solomon y col., 1995). Las cuestiones se midieron en una escala de 5 puntos (nada en absoluto, un poco, moderadamente, bastante, extremadamente).

45 *Encuesta de salud SF-36*

Esta encuesta se dio en los días -60, 0, 90, 180 y 270. La SF-36 es un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud general que contiene 8 dominios; funcionamiento físico, función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, funcionamiento social, función emocional y salud mental. SF-36 puede informarse usando los dominios o las 2 escalas resumen (escala de componentes físicos y escala de componentes mentales).

50

*Cuestionario del impacto de cefaleas (HIQ)*

La versión 3.0.1 de HIQ se diseñó para recoger información de pacientes sobre cómo sus migrañas pueden afectar diversos aspectos de su vida. Los datos se recogieron en 2 secciones:

55

*Utilización de recursos:* Los pacientes informaron de la frecuencia de recursos utilizados debido a síntomas y tratamientos de migraña (por ejemplo, frecuencia de visitas al médico, visitas a urgencias y hospitalización). La utilización de recursos se evaluó en el día -60 solo.

60 *Satisfacción del paciente:* Los pacientes evaluaron su satisfacción con diversos aspectos del tratamiento (es decir, eficacia global de medicaciones agudas y profilácticas, efecto de los tratamientos sobre la frecuencia y gravedad de los síntomas, capacidad para evitar y gestionar síntomas, y cantidad gastada en tratamientos) en una escala de 5 puntos (muy satisfecho, algo satisfecho, neutro, algo insatisfecho, muy insatisfecho). La satisfacción se evaluó en los días -60, 0, 90, 180 y 270 o salida.

65

*Evaluación primaria de cefaleas diarias crónicas:* En el día 180, el investigador indicó el diagnóstico predominante para el paciente eligiendo 1 de 4 tipos de cefalea diaria crónica primaria experimentada por el paciente (es decir, migraña transformada, cefalea tipo tensión crónica, cefalea persistente diaria nueva, hemicránea continua) usando los criterios de diagnóstico de Silberstein para subtipos de cefalea diaria crónica (Silberstein y Upton, 2001).

5

Programa de evaluaciones

La frecuencia y el momento adecuado de las visitas y mediciones del estudio se explican brevemente en la Tabla 2. Se realizaron exámenes adicionales según fuera necesario para garantizar la seguridad y el bienestar de los pacientes durante el estudio.

10

Tabla 2 Programa de evaluaciones

	Visita 1 (periodo de nivel inicial)	Visita 2 (preinclusión con placebo / tratamiento 1)	Visita 3 (aleatorización / tratamiento 2)	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (tratamiento 3)	Visita 7	Visita 8	Visita 9 (tratamiento 4)	Visita 10	Visita 11	Visita 12 (salida)
	Día -60	Día -30	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90	Día 120	Día 150	Día 180	Día 210	Día 240	Día 270
Ver vídeo/obtener el consentimiento informado	✓											
Criterios de inclusión/exclusión	✓	✓	✓									
Revisar la historia médica y de medicación	✓	✓	✓									
Examen físico	✓											
Constantes vitales	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Instrucciones del diario de cefaleas y revisión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inyección de la medicación del estudio		✓	✓			✓			✓			
Evaluación global del paciente			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Diagrama de dolor	✓											
Recuerdo del número de cefaleas				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inventario de depresión de Beck	✓											
Evaluación de cefaleas crónicas primarias									✓			
Cuestionario de evaluación del tratamiento						✓			✓			✓
MIDAS	✓					✓			✓			✓
Cuestionario de la calidad de vida específico para dolor por cefalea	✓		✓			✓			✓			✓
Cuestionario del impacto de cefaleas	✓		✓			✓			✓			✓
Encuesta de salud SF-36	✓		✓			✓			✓			✓

	Visita 1 (periodo de nivel inicial)	Visita 2 (preinclusión con placebo / tratamiento 1)	Visita 3 (aleatorización / tratamiento 2)	Visita 4 Día 30	Visita 5 Día 60	Visita 6 (tratamiento 3)	Visita 7 Día 120	Visita 8 Día 150	Visita 9 (tratamiento 4)	Visita 10 Día 210	Visita 11 Día 240	Visita 12 (salida) Día 270
Acontecimientos médicos	√	√	√									
Acontecimientos adversos			√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Extracción de sangre para título de anticuerpo neutralizante de toxina	√					√			√			√
Análisis bioquímico de la sangre de CBC	√											√
Prueba de embarazo en orina		√	√			√			√			√
Datos del ciclo menstrual	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√

## Conveniencia de mediciones

Las medidas de eficacia usadas en este estudio se han utilizado en otros estudios de tratamiento para la profilaxis de cefaleas (incluyendo BOTOX®) y se consideraron que eran apropiadas para este estudio en pacientes con CDC.

- 5 La evaluación de la seguridad por acontecimientos adversos, constantes vitales y pruebas de laboratorio clínico es una práctica habitual en estudios de fase 2.

## Variable(s) principales de eficacia

- 10 El criterio principal de valoración fue el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea en un periodo de 30 días al estrato de pacientes que no responden al placebo en el día 180.

## Análisis estadístico

- 15 La población "ya tratada" para tanto los análisis de seguridad como de eficacia incluyó todos los pacientes tratados con la segunda inyección en el día 0 (aleatorización/tratamiento 2), independientemente de inyecciones posteriores. Para comparaciones de todas las variables, los pacientes que se aleatorizaron y trataron se analizaron según el tratamiento que recibieron en la segunda inyección (es decir, día 0/tratamiento 2). Se analizaron en el estrato de pacientes que responden al tratamiento/pacientes que no responden al tratamiento indicado por los datos del nivel inicial y de la preinclusión con placebo, independientemente del estrato al que se asignaron durante la aleatorización.
- 20

La variable principal de eficacia fue el cambio en la frecuencia de días sin cefalea desde un periodo del nivel inicial de 30 días (día -60 a día -31). Los días sin cefalea en cada periodo de 30 días se determinaron de datos registrados en el diario electrónico telefónico. Los datos registrados en los diarios incluyeron fecha de inicio de la cefalea y hora y fecha de parada de la cefalea y hora, y las siguientes características de la cefalea: dolor por cefalea usual (leve, moderado, grave); dolor por cefalea peor (leve, moderado, grave); lado de la cabeza (unilateral/ bilateral); tipo de dolor (pulsátil/punzante o apremiante/opresivo); y efecto de la actividad física sobre el dolor (peor, no peor). También incluyó síntomas de cefalea: aura (sí o no); interferencia de actividades (sí o no); y otros síntomas (náuseas, vómitos, sensibilidad a la luz [fotofobia], sensibilidad al ruido [fonofobia]). Los datos del diario también incluyeron medicación aguda tomada para la cefalea (sí o no) y el nombre y dosis de la medicación.

25

30

Un episodio de cefalea se determinó registrando en el diario las horas de inicio y/o parada de la cefalea y/o las características de la cefalea, síntomas de la cefalea y/o medicaciones tomadas para las cefaleas. Para calcular la duración de las cefaleas, los tiempos de inicio y/o parada perdidos se estimaron del siguiente modo:

35

- Si se registró un tiempo de inicio sin tiempo de parada correspondiente, el tiempo de parada se fijó como 6 AM del día siguiente, siguiendo el último registro contiguo de cualquier característica de cefalea, síntomas de cefalea o uso de medicación para cefalea.
  - Si se registró un tiempo de parada sin tiempo de inicio correspondiente, el tiempo de inicio se fijó como 6 AM del mismo día. Si el tiempo de parada precedió al tiempo de inicio (es decir, tiempo de parada antes de 6 AM), la fecha de parada se reajustó al día después de la fecha de inicio.
  - Si se registró una cefalea sin tanto tiempo de inicio como tiempo de parada, los tiempos de inicio y de parada se fijaron según las 2 reglas precedentes. Una cefalea tal se indicó por el registro de cualquiera de las características de cefalea, síntomas de cefalea o uso de medicaciones para la cefalea.
- 40
- 45

Para cefaleas migrañosas, una regla predominante era que si durante 2 cefaleas migrañosas consecutivas hubo menos de 24 horas entre el tiempo de parada de la primera cefalea y el tiempo de inicio de la segunda cefalea, se consideraron que eran 1 cefalea migrañosa continua.

50

Un día de cefalea se definió como la aparición de un episodio de cefalea en el periodo de 24 horas desde la medianoche (incluida) al inicio del día hasta la medianoche (no incluida) al final del día, y no dependió de la frecuencia de episodios de cefaleas durante ese día. El recuento de días de cefalea (y, así, días sin cefalea) se hizo independiente de la anterior regla de 24 horas para migrañas.

55

- Un día sin cefaleas se definió como un día que no era un día de cefaleas. Si un paciente continuo tuvo datos del diario para un día dado que falta y siguió faltando después de la implementación de las reglas del tiempo de cefalea perdido dadas anteriormente, se asumió que era un día sin cefaleas. Si un paciente registró datos del diario al menos 10 días, pero menos de 30 días en un periodo de estudio de 30 días, la frecuencia de días sin cefalea para el periodo de 30 días se prorrateó consecuentemente y se redondeó a un número entero. Por ejemplo, si el periodo de 'nivel inicial' de un paciente fue 26 días, la frecuencia de días sin cefalea se multiplicó por 30/26. Si los datos del diario registrados de un paciente se prolongaron menos de 10 días en un periodo de 30 días, el paciente no se incluyó en las tablas resumen para ese periodo de 30 días. Si el periodo de nivel inicial entre la inyección de la visita de selección y la preinclusión con placebo superó 30 días, el periodo de nivel inicial solo incluyó los 30 primeros 30. Las mismas convenciones se aplicaron a otros periodos de 30 días.
- 60
- 65

- 5 La variable principal de eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea en un periodo de 30 días. El tiempo primario de evaluación fue el día 180. El interés principal fue en la comparación de BOTOX® y placebo en el estrato de pacientes que no responden al tratamiento. El análisis principal usó datos “observados”, como modificados por las reglas del tiempo de cefalea perdido anteriores y las reglas para prorratear la frecuencia de días de cefalea.
- 10 La hipótesis principal nula fue que el tratamiento con BOTOX® y placebo fue igualmente de eficaz como se mide por el cambio en la frecuencia de días sin cefalea en el periodo de 30 días terminando en el día 180 en el estrato de pacientes que no responden al tratamiento. La hipótesis alternativa bilateral fue que BOTOX® y placebo no fueron igualmente de eficaces. Hipótesis análogas se aplicaron a otras variables de eficacia.
- 15 Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales. Para el análisis provisional en el día 90, la significancia estadística para la variable principal se declaró solo para un valor de  $p < 0,005$ . Se hicieron ajustes de comparaciones múltiples usando el procedimiento secuencial del grupo de O'Brien-Fleming para fijar el nivel de significancia a 0,048 para el análisis principal en el día 180. No se hicieron ajustes para multiplicidad para el análisis final exploratorio en el día 270. Todas las otras pruebas de hipótesis usaron un error tipo I de  $\alpha = 0,05$  para determinar la significancia estadística, excepto que las interacciones de los tratamientos por subgrupo se examinaron al nivel de 0,10.
- 20 Para la frecuencia de días sin cefalea en el nivel inicial y su cambio desde el nivel inicial en el estrato de pacientes que no responden al tratamiento se hicieron comparaciones entre grupos de tratamiento con la prueba del orden de Wilcoxon (Siegel, 1956). Si hubieran sido significativas las diferencias del nivel inicial entre tratamientos en la variable principal, el valor del nivel inicial de la variable se habría incluido como covariable en un análisis de la covarianza de los órdenes de la variable.
- 25 Para justificar el conjunto de datos en múltiples sitios clínicos se hizo un examen de los efectos de la interacción de los tratamientos por sitio clínico en el análisis de la variable principal de eficacia (cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de días sin cefalea por periodo de 30 días). Este análisis se realizó usando un análisis de la varianza (con sumas de cuadrados de tipo III) que modela la respuesta en función del sitio clínico, tratamiento y su interacción. En este análisis, los sitios clínicos se reunieron (como un pseudocentro) si tuvieron menos de 6 pacientes en tanto el
- 30 estrato de pacientes que responden al tratamiento como de pacientes que no responden al tratamiento durante el periodo final de 30 días del análisis (días 90, 180 ó 270). Todos los centros pequeños se reunieron independientemente del tamaño del centro reunido resultante. Sin embargo, en algunas de las tablas por investigador suplementarias exploratorias, los centros pequeños se excluyeron del análisis.
- 35 Se realizaron análisis similares para evaluar las interacciones de tratamientos por subgrupo para edad, sexo, raza, tiempo desde la aparición de la enfermedad, subtipo de cefalea diaria crónica, cefalea menstrual en el nivel inicial, puntuación de días totales de MIDAS en el nivel inicial, tratamiento profiláctico en el nivel inicial, uso de beta-bloqueantes en el nivel inicial, uso de bloqueantes de canales de calcio en el nivel inicial, uso de anticonvulsivos en el nivel inicial y uso de antidepresivos en el nivel inicial.
- 40 La comparación de los grupos de tratamiento en el estrato de pacientes que responden al tratamiento fue un objetivo secundario del análisis. Análisis suplementarios incluyeron análisis de datos reunidos a través de los estratos, y con y sin tratamiento simultáneo para la profilaxis de cefalea.
- 45 Los criterios secundarios de evaluación incluyeron los cambios desde el nivel inicial a otros momentos de tiempo (días 30, 60, 90, 120, 150, 210, 240 y 270) en la frecuencia de días sin cefalea por periodo de 30 días en cada estrato. Los procedimientos estadísticos usados para analizar estos otros momentos de tiempo fueron los mismos que para el momento de tiempo primario.
- 50 Además de los análisis de “casos observados” se realizaron análisis suplementarios usando datos atribuidos para valores perdidos. La metodología detallada referente a cómo se introdujeron los datos perdidos se incluye en la Sección 5.3.1 del plan de análisis (Apéndice 16.1.9).
- 55 Hubo 1 variable secundaria de eficacia para resumir para cada periodo del diario de 30 días asociado a cada visita, concretamente, la proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de días de cefalea por periodo de 30 días para el estrato de pacientes que no respondían al placebo en el día 180. Esta variable se analizó usando los datos observados con la prueba de la chi al cuadrado de Pearson. Para esta variable secundaria de eficacia, como para la variable principal, se realizaron análisis suplementarios usando datos atribuidos para valores perdidos. La comparación de los grupos de tratamiento en el estrato de pacientes que respondían al
- 60 tratamiento fue un objetivo secundario del análisis. Los análisis suplementarios incluyeron análisis de datos reunidos a través de los estratos, y el subgrupo por interacción de tratamientos, que incluye con y sin tratamiento simultáneo para la profilaxis de cefalea.

- Otras variables de eficacia especificadas por el protocolo continuo que van a resumirse para cada periodo de 30 días incluyeron las siguientes: frecuencia de cefaleas de cualquier gravedad, frecuencia de cefaleas migrañosas de cualquier gravedad, frecuencia de cefaleas migrañosas de moderadas a graves (como se ha determinado por la gravedad de cefalea “peor” en vez de la gravedad de cefalea “usual”), gravedad de cefalea peor (leve, moderada, grave), gravedad de cefalea usual (leve, moderada, grave), número de días con cefaleas no migrañosas, número de días con uso de medicación analgésica aguda para cefalea y evaluación global del paciente de respuesta a tratamiento. El cambio desde el nivel inicial para variables continuas se analizó como se describe para variables ordinales.
- Los análisis también se realizaron para las siguientes variables de eficacia especificadas por protocolo para cada periodo de 30 días: proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas, proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas migrañosas y proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial de 2 o más cefaleas migrañosas. Como en el análisis de una disminución desde el nivel inicial de al menos el 50 % en la frecuencia de cefaleas, también se realizaron análisis separados para la disminución del 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % y 100 % para cefaleas, día de cefalea, migrañas y migrañas de moderadas o peores.
- Además, se realizaron análisis de las proporciones de pacientes con una disminución del 50 % sostenida desde el nivel inicial en la frecuencia de días de cefalea. Dentro de un ciclo de tratamiento, un paciente se consideró que era un paciente que respondía al tratamiento sostenido si el paciente tenía al menos una disminución del 50 % durante 2 periodos de 30 días consecutivos dentro del ciclo. Una disminución sostenida durante el estudio significa que hubo una disminución sostenida dentro de cada ciclo de tratamiento después de la aleatorización.
- Los análisis de las proporciones de pacientes fueron los mismos que aquellos descritos para variables nominales.
- Los análisis para evaluar interacciones de tratamientos por subgrupo se realizaron para frecuencia de días sin cefalea, días de cefalea, frecuencia de cefaleas, días de migraña, frecuencia de migrañas, días de migrañas o migrañas probables, frecuencia de migrañas o migrañas probables, días de cefalea (no grupo de profilaxis), frecuencia de cefaleas por el grupo de profilaxis del nivel inicial, días de migrañas o migrañas probables (no grupo de profilaxis), frecuencia de migrañas o migrañas probables (no grupo de profilaxis), días con uso de medicación analgésica aguda para la cefalea (no grupo de profilaxis) y usos de medicación analgésica aguda para la cefalea (no grupo de profilaxis). Se realizaron análisis a posteriori adicionales como se describe más adelante.
- Para detectar una diferencia entre tratamientos de 3,0 o más días sin cefalea en el cambio medio desde el nivel inicial fueron necesarios aproximadamente 45 pacientes por tratamiento en el estrato de pacientes que no respondían al placebo. Este cálculo estimado supuso el nivel de error bilateral usual de  $\alpha = 0,05$  y 80 % de potencia. También tuvo en cuenta una desviación estándar de 5 unidades para días sin cefalea. El cálculo se realizó usando nQuery Advisor (Elashoff, 2000).
- Aproximadamente 494 pacientes iban a seleccionarse en 7 a 15 sitios de investigación para lograr un mínimo de 90 pacientes (45 pacientes por grupo de tratamiento) que recibieran un tercer tratamiento (día 180) en el estrato de pacientes que no respondían al placebo. De los 494 pacientes, se estimó que aproximadamente el 40 % abandonaría del día -60 al día 0, y el 15 % abandonaría entre el día 0 y el día 90. También se esperaba que la tasa de abandono de pacientes entre el día 90 y el día 180 fuera del 15 %. Usando estas tasas de abandono, se estimó que con 494 pacientes seleccionados en el día -60, 296 pacientes permanecerían en el estudio en el día 0, 252 pacientes en el día 90 y 129 pacientes en el día 180. De los pacientes que permanecieron en el día 180, se esperó que 90 fueran pacientes que no respondían al placebo, con 45 pacientes en cada grupo de tratamiento. Se esperó que los 39 pacientes restantes en el día 180 fueran pacientes que respondían al placebo.
- De los 571 pacientes seleccionados y evaluados durante el periodo de nivel inicial del día -60 al día -30, 355 se enrolaron/aleatorizaron en el día 0. Al final del periodo de preinclusión (día 0), 279 pacientes se clasificaron como pacientes que no respondían al placebo y 76 pacientes como pacientes que respondían al placebo. Posteriormente, los pacientes se aleatorizaron dentro de cada estrato (pacientes que no respondían al placebo y pacientes que respondían al placebo) para recibir tanto tratamiento de BOTOX<sup>®</sup> como de placebo. Dentro del estrato de pacientes que no respondían al placebo, 134 pacientes recibieron BOTOX<sup>®</sup> y 145 pacientes recibieron placebo. Dentro del estrato de pacientes que respondían al placebo, 39 pacientes recibieron BOTOX<sup>®</sup> y 37 pacientes recibieron placebo. Un total del 76,9 % de pacientes (273/355) completaron el estudio, incluyendo 132 pacientes que completaron el protocolo original que requirieron solo 1 tratamiento después de la aleatorización. De los pacientes que se retiraron pronto (22,8 % [81/355]): 5,1 % (18/355) por falta de eficacia, 1,4 % (5/355) por acontecimientos adversos, 0,3 % (1/355) por incapacidad para seguir las instrucciones del estudio, 1,1 % (4/355) por motivos personales y 2,8 % (10/355) se perdieron para el seguimiento.
- Todos los análisis de seguridad y eficacia se realizaron usando la población “ya tratada”, que consiste en todos los pacientes que recibieron tratamiento en el día 0 (tratamiento 2). Los pacientes se analizaron según el tratamiento que en realidad recibieron (día 0), no el tratamiento al que se aleatorizaron para recibir. La población “ya tratada” incluyó todos los 355 pacientes aleatorizados.

No hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento en características demográficas. En general, los pacientes tuvieron de 19 a 65 años de edad (media, 43,5 años), el 84,5 % (300/355) fueron mujeres y el 87,9 % (312/355) fueron caucásicos.

5 No hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento en las características del nivel inicial (Tabla 3). El momento medio desde la aparición de cefaleas diarias crónicas fue 14,5 años y la edad media en la aparición fue 28,4 años. La puntuación de MIDAS en el nivel inicial promedio fue 57,6 (que indica grave discapacidad) y la puntuación del inventario de depresión de Beck fue 7,8 (que indica no depresión clínica). El subtipo de diagnóstico de cefalea asignado por el investigador no se registró durante aproximadamente la mitad de los pacientes, ya que esto fue parte de una modificación del protocolo iniciada a mitad de camino del estudio. En aquellos para los que se registró, el subtipo más frecuente fue migraña transformada. Basándose en datos telefónicos, el tratamiento profiláctico de la cefalea se usó por el 35,8 % (127/355) de los pacientes. Ningún paciente había informado cefaleas predominantemente asociadas a la menstruación.

15 Tabla 3 Características del nivel inicial (Población ya tratada)

Característica del nivel inicial	BOTOX <sup>®</sup> 105 U a 260 U (N=173)	Placebo (N=182)	Total (N=355)	Valor de p
Años desde la aparición, media (DE)	14,8 (12,4)	14,2 (12,5)	14,5 (12,4)	0,655 <sup>a</sup>
Edad de aparición, media de años (DE)	27,5 (12,3)	29,2 (13,6)	28,4 (13,0)	0,301 <sup>a</sup>
Frecuencia de migrañas/migrañas probables por periodo de 30 días en el nivel inicial	11,2 (6,6)	10,8 (7,9)	11,0 (7,3)	0,274
Uso de tratamiento profiláctico, n (%)	56 (32,4)	71 (39,0)	127 (35,8)	0,192 <sup>b</sup>
Experiencia de cefaleas menstruales, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	> 0,999 <sup>b</sup>
Puntuación de MIDAS en el nivel inicial, media (DE)	55,3 (49,6)	59,8 (59,6)	57,6 (55,0)	0,997 <sup>a</sup>
Puntuación del inventario de depresión de Beck en el nivel inicial, media (DE)	7,8 (6,9)	7,9 (6,8)	7,8 (6,9)	0,847 <sup>a</sup>
Dosis total media para el segundo ciclo de tratamiento	190,8 U	NA	NA	NA

DE = desviación estándar, NA = no aplicable, MIDAS = evaluación de la discapacidad por migrañas.

<sup>a</sup> Valores de p para las comparaciones de tratamientos de la prueba del orden de Wilcoxon.

<sup>b</sup> Valores de p para las comparaciones de tratamientos de las prueba de la chi al cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

20 Las localizaciones más comunes en las que la cefalea se inició y terminó históricamente, como se informa por pacientes en el nivel inicial, se presentan en la Tabla 4.

25 Tabla 4: Localización en la que el dolor por cefalea se inicia y termina históricamente informada en el nivel inicial (número (%) de pacientes)

Localización	BOTOX <sup>®</sup> 105 U a 260 U (N=173)	Placebo (N=182)	Total (N=355)	Valor de P
Localización histórica en la que se inicia el dolor				
Frontal/glabelar	125 (72,7)	140 (76,9)	265 (74,9)	0,357
Temporal	100 (58,1)	114 (62,6)	214 (60,5)	0,387
Occipital	80 (46,5)	85 (46,7)	165 (46,6)	0,971
Localización histórica en la que termina el dolor				
Frontal/glabelar	123 (71,9)	145 (79,7)	268 (75,9)	0,089
Temporal	98 (57,3)	113 (62,1)	211 (59,8)	0,360
Occipital	97 (56,7)	111 (61,0)	208 (58,9)	0,416

30 Distinto de cefalea, los hallazgos de la historia médica más comunes registrados en la visita del nivel inicial para todos los pacientes fueron migraña (61,4 % [218/355]), trastornos ginecológicos (58,7 % de mujeres [176/300]), trastornos musculoesqueléticos (44,8 % [159/355]), trastornos psiquiátricos (43,9 % [156/355]), trastornos gastrointestinales (34,1 % [121/355]), trastornos del oído, nariz y garganta (33,5 % [119/355]), alergias (31,8 % [113/355]) y sensibilidades a fármacos (23,7 % [84/355]) (Tabla 14.1-4.1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en historias médicas entre los grupos de tratamiento.

35 El uso de medicación profiláctica para la cefalea antes de la entrada del estudio se informó en la visita del nivel inicial para el 32,4 % (56/173) de los pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> y el 39,0 % (71/182) tratados con placebo



(Tabla 14.1-3.4). Se observó abuso de medicación analgésica aguda ( $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días/semana por periodo de 30 días) en el 52,6 % (91/173) de los pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> y el 42,3 % (77/182) de los pacientes tratados con placebo (Tabla 14.2-76.3). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

5 El protocolo especificó una variable secundaria de eficacia como el número de pacientes con una disminución del 50 % o más desde el nivel inicial en días de cefalea por periodo de 30 días con un momento de tiempo primario asociado (día 180) y grupo (pacientes que no responden al placebo). Se examinaron varias otras variables de eficacia especificadas por protocolo para determinar qué población de pacientes era la más sensible al tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> y qué variable(s) de eficacia demostraron mejor la eficacia de BOTOX<sup>®</sup> con respecto al placebo  
10 (resumido para periodo de 30 días).

Criterio secundario de valoración: Disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de días de cefalea por periodo de 30 días

15 En el estrato de pacientes que no respondían al placebo, un porcentaje significativamente mayor ( $p = 0,027$ ) de pacientes con BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo tuvo al menos una disminución del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de días de cefalea por periodo de 30 días en el día 180 (32,7 % frente al 15,0 %).

Otros análisis secundarios y exploratorios

20 En el análisis de la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días se observó un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días en los días 30, 60, 150, 180, 210 y 240 para pacientes que no respondían al placebo y en el día 180 para pacientes que respondían al placebo (Tabla 5). La Figura 14 presenta el nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por  
25 periodo de 30 días para pacientes que no respondían al placebo y pacientes que respondían al placebo.

Tabla 5 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que no respondían al placebo y pacientes que respondían al placebo

Periodo de tiempo	Pacientes que no respondían al placebo			Pacientes que respondían al placebo		
	BOTOX <sup>®</sup> (N=134)	Placebo (N=145)	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> (N=39)	Placebo (N=37)	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	13,1 (8,4)	12,8 (9,0)	0,780	15,0 (5,0)	12,3 (4,9)	0,021
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-3,3 (5,0)	-2,0 (4,8)	0,028	-6,7 (6,5)	-5,2 (4,7)	0,705
Día 60	-4,1 (5,5)	-2,6 (5,3)	0,018	-7,4 (5,7)	-5,8 (4,4)	0,855
Día 90	-3,9 (5,6)	-3,2 (5,9)	0,307	-8,0 (6,3)	-5,7 (4,5)	0,534
Tratamiento 3						
Día 120	-4,6 (5,2)	-3,0 (6,3)	0,118	-7,6 (5,2)	-5,6 (3,3)	0,412
Día 150	-6,3 (6,0)	-3,8 (6,2)	0,039	-8,5 (5,3)	-6,9 (4,6)	0,851
Día 180	-6,1 (5,5)	-3,1 (6,8)	0,013	-9,9 (4,9)	-5,6 (2,8)	0,013
Tratamiento 4						
Día 210	-6,5 (6,9)	-3,4 (7,0)	0,021	-9,7 (5,8)	-6,6 (4,9)	0,259
Día 240	-7,1 (7,3)	-4,1 (6,5)	0,035	-9,7 (6,1)	-8,2 (4,5)	0,948
Día 270	-7,2 (7,4)	-4,7 (7,3)	0,172	-9,9 (4,7)	-7,4 (5,4)	0,488

30 Fuente: Tablas 14.2-12. 3 y 14.2-12.4.

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de prueba del orden de Wilcoxon.

35 En el análisis de otras variables de eficacia designadas por el protocolo hubo *diferencias estadísticamente significativas entre* BOTOX<sup>®</sup> y placebo en los grupos de pacientes que no respondían al placebo y pacientes que respondían al placebo. Adicionalmente, se identificaron subgrupos de pacientes para los que hubo una respuesta coherentemente mejor a BOTOX<sup>®</sup> que a placebo.

40 Como parte del procedimiento de identificar poblaciones de pacientes para las que hubo una respuesta coherente al tratamiento, se realizaron análisis para identificar efectos de interacciones significativas de tratamiento y diversas características de pacientes del nivel inicial. Los estratos de pacientes que no respondían al placebo y de pacientes que respondían al placebo se reunieron y los datos resultantes se analizaron para comparar BOTOX<sup>®</sup> con placebo (población reunida). En las siguientes secciones se presentan análisis solo para la población reunida.  
Frecuencia de cefaleas, población reunida

Se observó un *cambio estadísticamente significativo* en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días en múltiples momentos de tiempo (días 30, 60, 150, 180, 210 y 240) (Tabla 6). La Figura 15 presenta el nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días.

- 5 El análisis de frecuencia de cefaleas demostró *diferencias estadísticamente significativas* entre BOTOX® y placebo que favoreció BOTOX®.

Tabla 6 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días; población reunida

Periodo de tiempo	BOTOX® N = 173	Placebo N = 182	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	13,5 (7,7)	12,7 (8,3)	0,339
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)			
Después de la preinclusión con placebo	-1,9 (4,7)	-1,0 (4,0)	0,336
Tratamiento 2			
Día 30	-4,1 (5,6)	-2,7 (4,9)	0,021
Día 60	-4,8 (5,7)	-3,2 (5,3)	0,010
Día 90	-4,9 (6,0)	-3,7 (5,7)	0,135
Tratamiento 3			
Día 120	-5,4 (5,3)	-3,6 (5,8)	0,061
Día 150	-6,9 (5,8)	-4,6 (6,0)	0,033
Día 130	-7,1 (5,6)	-3,7 (6,1)	0,001
Tratamiento 4			
Día 210	-7,4 (6,7)	-4,2 (6,7)	0,005
Día 240	-7,9 (7,0)	-5,1 (6,3)	0,035
Día 270	-8,0 (6,8)	-5,4 (7,0)	0,080

- 10 <sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de la prueba del orden de Wilcoxon.

Como se observa en la Tabla 6 y la Figura 15, el tiempo de la primera *diferencia estadísticamente significativa* entre grupos de tratamiento en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fue 30 días después del primer tratamiento tras la preinclusión con placebo. En este momento de tiempo, hubo una *diferencia significativa* (p = 0,021) entre BOTOX® y placebo, demostrando una rápida aparición del efecto. Los cambios medios desde el nivel inicial fueron -4,1 para BOTOX® y -2,7 para placebo.

El porcentaje de pacientes con al menos una disminución del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fue *significativamente mayor* para BOTOX® en comparación con placebo en los días 180 y 210 (Tabla 7). En el grupo de BOTOX®, en todos los momentos de tiempo después del día 120 al menos el 50 % de los pacientes tuvieron al menos una disminución del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días.

Tabla 7 Número (porcentaje) de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas por periodo de 30 días; población reunida

Periodo de tiempo	BOTOX®	Placebo	Valor de p <sup>a</sup>
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)			
Después de la preinclusión con placebo	23/173 (13,3) <sup>b</sup>	20/182 (11,0)	0,506
Tratamiento 2			
Día 30	45/172 (26,2)	47/182 (25,8)	0,942
Día 60	60/164 (36,6)	49/166 (29,5)	0,172
Día 90	54/149 (36,2)	49/157 (31,2)	0,352
Tratamiento 3			
Día 120	33/80 (41,3)	28/82 (34,1)	0,351
Día 150	38/75 (50,7)	33/80 (41,3)	0,240
Día 180	39/72 (54,2)	30/79 (38,0)	0,046
Tratamiento 4			
Día 210	40/70 (57,1)	28/77 (36,4)	0,012
Día 240	39/70 (55,7)	32/71 (45,1)	0,206
Día 270	40/69 (58,0)	38/69 (55,1)	0,731

- <sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de la prueba de la chi al cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

<sup>b</sup> Número de pacientes con respuesta/número de pacientes evaluados en el periodo de tiempo (porcentaje).

El porcentaje de pacientes con al menos una disminución del 30 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fue *significativamente mayor* para BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo en los días 30 (47,7 % frente al 37,4 %; p = 0,050), 60 (53,0 % frente al 41,0 %; p = 0,028), 180 (73,6 % frente al 55,7 %; p = 0,022) y 210 (72,9 % frente al 51,9 %; p = 0,009 Tabla 14.2-15.3). En el grupo de BOTOX<sup>®</sup>, en todos los momentos de tiempo después del día 120, al menos el 70 % de los pacientes tuvieron al menos una disminución del 30 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días.

10 La Tabla 8 presenta el nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que completaron 2 y 3 ciclos de tratamiento después del periodo de preinclusión con placebo. Los 138 pacientes (69 BOTOX<sup>®</sup>, 69 placebo) que completaron 3 ciclos de tratamiento tuvieron una respuesta sostenida al tratamiento. Durante el periodo de tratamiento de 270 días, la respuesta al tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> continuó generalmente mejorando mientras que la respuesta al tratamiento con placebo permaneció relativamente estable.

Tabla 8 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que completaron 2 ó 3 ciclos de inyección después de la preinclusión con placebo; población reunida

Periodo de tiempo	2 Ciclos de tratamiento completados después de la preinclusión con placebo			3 Ciclos de tratamiento completados después de la preinclusión con placebo		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 72	Placebo N = 79	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 69	Placebo N = 69	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	14,3 (7,5)	12,8 (8,3)	0,183	14,4 (7,5)	12,6 (8,1)	0,136
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-4,7 (5,3)	-3,4 (5,0)	0,072	-4,7 (5,4)	-3,4 (5,1)	0,098
Día 60	-5,3 (5,3)	-3,5 (5,4)	0,037	-5,3 (5,4)	-3,7 (5,6)	0,091
Día 90	-4,8 (5,6)	-3,5 (5,6)	0,198	-4,7 (5,7)	-3,4 (5,8)	0,229
Tratamiento 3						
Día 120	-5,8 (5,2)	-3,6 (5,8)	0,023	-5,7 (5,2)	-3,6 (6,0)	0,036
Día 150	-6,8 (5,8)	-4,5 (5,9)	0,042	-6,8 (5,9)	-4,5 (6,1)	0,056
Día 180	-7,1 (5,6)	-3,7 (6,1)	0,001	-7,1 (5,6)	-3,7 (6,3)	0,001
Tratamiento 4						
Día 210	-7,4 (6,8)	-4,2 (6,7)	0,008	-7,5 (6,7)	-3,9 (6,8)	0,004
Día 240	-7,9 (7,1)	-5,1 (6,3)	0,030	-7,9 (7,0)	-5,0 (6,3)	0,025
Día 270	-8,0 (6,8)	-5,4 (7,0)	0,041	-8,0 (6,8)	-5,4 (7,0)	0,042

20 <sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

La Tabla 9 presenta el nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial en el número de cefaleas con una duración ≥ 4 horas y < 4 horas por periodo de 30 días. Durante el periodo de tratamiento de 270 días, en cefaleas ≥ 4 horas de duración, los cambios desde la cifra de cefaleas del nivel inicial fueron *significativamente mayores* para BOTOX<sup>®</sup> que para placebo en cada visita de vuelta (p ≤ 0,044; Tabla 14.5-325). No se observó una diferencia significativa entre los grupos en cualquier visita de vuelta para cefaleas de < 4 horas de duración.

Tabla 9 Nivel inicial medio y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas para cefaleas de duraciones ≥ 4 horas y < 4 horas por periodo de 30 días

Periodo de tiempo	Cefaleas de una duración ≥ 4 horas			Cefaleas de una duración < 4 horas		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 173	Placebo N = 182	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 173	Placebo N = 182	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	9,6	9,2	0,186	3,9	3,5	0,488
Tratamiento 1 : Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-2,9	-1,2	0,001	-1,2	-1,5	0,307
Día 60	-3,4	-1,9	0,017	-1,4	-1,3	0,784
Día 90	-3,3	-2,0	0,024	-1,6	-1,7	0,848

30

Tratamiento 3						
Día 120	-3,8	-2,0	0,013	-1,6	-1,6	0,867
Día 150	-4,8	-2,8	0,044	-2,0	-1,8	0,906
Día 180	-4,6	-2,2	0,005	-2,5	-1,6	0,134
Tratamiento 4						
Día 210	-5,1	-2,4	0,003	-2,3	-1,7	0,688
Día 240	-5,1	-3,0	0,016	-2,7	-2,1	0,309
Día 270	-5,5	-3,1	0,013	-2,4	-2,2	0,872

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

- 5 Los análisis a posteriori encontraron que para el subgrupo de subpoblación de pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial hubo mayor separación y preservación de significancia estadística de BOTOX<sup>®</sup> frente a placebo en la mayoría de los momentos de tiempo en el análisis de la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Otras variables de eficacia para las que hubo diferencias clínicamente significativas entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo en este subgrupo de subpoblación incluyeron:
- 10
- Una reducción del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días
  - Una reducción del 30 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días
  - Frecuencia de migrañas o migrañas probables por periodo de 30 días
  - Número de días y número de usos de medicación analgésica aguda para la cefalea por periodo de 30 días
- 15 El subgrupo de subpoblación de pacientes que no estuvo usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial incluyó el 67,6 % (117/173) de los pacientes aleatorizados a y tratados con BOTOX<sup>®</sup> y el 61,0 % (111/182) de los pacientes aleatorizados a y tratados con placebo. Las características demográficas de pacientes con BOTOX<sup>®</sup> y placebo que estuvieron usando y que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial se facilitan en la Tabla 10. Para ambos de los subgrupos de pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento con respecto a sus características del nivel inicial, excepto para sexo en el subgrupo de pacientes que no estuvo usando medicaciones profilácticas (p = 0,025). Los pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial en comparación con aquellos que estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea fueron más jóvenes (edad media, 42,4 frente a 45,6; p = 0,010), tuvieron una edad temprana de aparición de la cefalea diaria crónica (edad media, 26,9 frente a 31,1 años; p = 0,005), tuvieron menores puntuaciones del inventario de depresión de Beck (puntuación media, 7,1 frente a 9,0; p = 0,004) y fueron similares con respecto a todas las otras variables del nivel inicial.
- 20
- 25

Tabla 10 Características del nivel inicial de pacientes que usaron y que no usaron medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial; población reunida

Característica del nivel inicial	Medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial					
	No			Sí		
	BOTOX <sup>®</sup> (N=117)	Placebo (N=111)	Valor de p	BOTOX <sup>®</sup> (N=56)	Placebo (N=71)	Valor de p
Edad, media de años (DE)	42,2 (10,4)	42,5 (11,5)	0,978 <sup>a</sup>	44,4 (8,5)	46,5 (10,3)	0,232 <sup>a</sup>
Sexo, n (%)						
Masculino	11 (9,4)	22 (19,8)	0,025 <sup>b</sup>	11 (19,6)	11 (15,5)	0,540 <sup>b</sup>
Femenino	106 (90,6)	89 (80,2)		45 (80,4)	60 (84,5)	
Raza, n (%)						
Caucásico	102 (87,2)	93 (83,8)	0,466 <sup>b</sup>	52 (92,9)	65 (91,5)	> 0,999 <sup>b</sup>
No caucásico	15 (12,8)	18 (16,2)		4 (7,1)	6 (8,5)	
Años desde la aparición, media (DE)	15,3 (13,2)	14,3 (12,8)	0,656 <sup>a</sup>	13,8 (10,7)	14,2 (12,1)	0,864 <sup>a</sup>
Edad de aparición, media de años (DE)	26,2 (12,2)	27,6 (13,1)	0,562 <sup>a</sup>	30,1 (12,1)	31,8 (13,9)	0,407 <sup>a</sup>
Medicaciones profilácticas para la cefalea, n (%)						
Beta-bloqueantes	NA	NA	NA	16 (28,6)	21 (29,6)	0,901
Bloqueantes de los canales de calcio	NA	NA	NA	9 (16,1)	18 (25,4)	0,204
Anticonvulsivos	NA	NA	NA	23 (41,1)	27 (38,0)	0,727
Antidepresivos	NA	NA	NA	31 (55,4)	43 (60,6)	0,555
Puntuación de MIDAS en el nivel inicial, media (DE)	54,0 (44,4)	55,7 (60,3)	0,302 <sup>a</sup>	58,0 (59,7)	66,1 (58,8)	0,264 <sup>a</sup>
Puntuación del inventario de depresión de Beck en el nivel inicial, media (DE)	6,9 (6,6)	7,3 (7,0)	0,945 <sup>a</sup>	9,5 (7,4)	8,6 (6,4)	0,739 <sup>a</sup>

DE = desviación estándar, NA= no aplicable, NC = no calculado.

<sup>a</sup> Valores de p para las comparaciones de los tratamientos de la prueba del orden de Wilcoxon.

<sup>b</sup> Valores de p para las comparaciones de los tratamientos de las pruebas de la chi al cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

5 Frecuencia de cefaleas en pacientes usando y sin usar medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial

10 El nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial a cada momento de tiempo de evaluación en la frecuencia de días de cefalea por periodo de 30 días se presentan en la Tabla 11 y la Figura 16 para las poblaciones de pacientes que usan y que no usan medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial. Los tipos de medicaciones profilácticas para la cefalea usadas en el nivel inicial incluyeron beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, anticonvulsivos y antidepresivos (excluyendo inhibidores de la captación de serotonina [por ejemplo, Prozac<sup>®</sup>], ya que no hay pruebas de ningún efecto en la cefalea para esta clase).

15 Para pacientes que estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, los cambios medios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo en el día 120 al día 270 por 1,0 a 2,7. Las diferencias en los cambios desde el nivel inicial fueron *estadísticamente significativamente diferentes* solo en el día 180. Para pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, los cambios medios desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo por 2,2 a 4,2. Las diferencias entre grupos de tratamiento fueron tanto estadísticamente significativas ( $p \leq 0,032$ ) como marginalmente estadísticamente significativas ( $p \leq 0,072$ ) en todos los momentos de tiempo.

25 Tabla 11 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días por uso de medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial; población reunida

Periodo de tiempo	Uso de medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial					
	Sí			No		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 56	Placebo N = 71	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 117	Placebo N = 111	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	12,4 (7,5)	12,5 (8,6)	0,855	14,1 (7,9)	12,9 (8,2)	0,205
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-2,8 (4,1)	-2,8 (3,7)	0,887	-4,7 (6,1)	-2,5 (5,6)	0,004
Día 60	-3,5 (4,4)	-3,5 (4,6)	0,836	-5,5 (6,1)	-3,0 (5,7)	0,005
Día 90	-3,6 (5,0)	-4,8 (4,9)	0,201	-5,6 (6,3)	-3,0 (6,1)	0,011
Tratamiento 3						
Día 120	-5,3 (4,3)	-4,0 (4,9)	0,255	-5,5 (6,0)	-3,3 (6,5)	0,072
Día 150	-5,7 (5,1)	-4,7 (5,3)	0,564	-7,8 (6,2)	-4,5 (6,6)	0,032
Día 180	-6,6 (5,0)	-3,9 (4,7)	0,030	-7,5 (6,0)	-3,6 (7,3)	0,007
Tratamiento 4						
Día 210	-6,7 (5,5)	-4,7 (5,1)	0,138	-7,9 (7,4)	-3,7 (7,9)	0,023
Día 240	-6,6 (6,0)	-5,0 (5,5)	0,279	-8,7 (7,6)	-5,1 (7,1)	0,062
Día 270	-6,9 (6,3)	-5,2 (5,5)	0,369	-8,8 (7,1)	-5,6 (8,1)	0,062

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

30 En comparación con pacientes que usaron medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, pacientes que no usaron medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial tuvieron cambios medios desde el nivel inicial que generalmente fueron mayores para pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> y más pequeños para pacientes tratados con placebo.

35 Análisis por tipo de medicación profiláctica para la cefalea usada en el nivel inicial

Los análisis de la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días se realizaron para el uso del nivel inicial de beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, anticonvulsivos y antidepresivos.

40 No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en cualquier momento de tiempo en el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes usando beta-bloqueantes en el nivel inicial o bloqueantes de los canales de calcio en el nivel inicial. En el nivel inicial, 37 pacientes (16 BOTOX<sup>®</sup>, 21 placebo) estuvieron usando beta-bloqueantes y 27 pacientes (9 BOTOX<sup>®</sup>, 18 placebo) estuvieron usando bloqueantes de los canales de calcio. El análisis de pacientes que no estuvieron usando beta-

bloqueantes en el nivel inicial y el análisis de pacientes que no estuvieron usando bloqueantes de los canales de calcio en el nivel inicial mostró *diferencias estadísticamente significativas* entre grupos de tratamiento en múltiples momentos de tiempo que fueron comparables a aquellos para el mayor grupo de pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial (Tabla 11).

5 Para pacientes que usan anticonvulsivos en el nivel inicial (23 BOTOX<sup>®</sup>, 27 placebo) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en cualquier momento de tiempo, *excepto en el día 180* (p = 0,006), en el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Del día 120 al día 270, la disminución media desde el nivel inicial fue mayor para BOTOX<sup>®</sup> por 2,2 a 4,9 cefaleas por periodo de 30 días. Para pacientes que no estuvieron usando anticonvulsivos en el nivel inicial, los cambios desde el nivel inicial fueron *significativamente mayores* (p ≤ 0,026) para BOTOX<sup>®</sup> en los días 30, 60, 180 y 210. En estos momentos de tiempo, los cambios medios fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 1,6 a 3,2 cefaleas por periodo de 30 días.

15 Para pacientes que estuvieron usando antidepresivos en el nivel inicial (31 BOTOX<sup>®</sup>, 43 placebo) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en cualquier momento de tiempo, *excepto en el día 210* (p = 0,048), en el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Del día 120 al día 270, la disminución media desde el nivel inicial fue mayor para BOTOX<sup>®</sup> por 1,6 a 3,7 cefaleas por periodo de 30 días. Para pacientes que no estuvieron usando antidepresivos en el nivel inicial, del día 60 al día 270, la disminución media desde el nivel inicial fue mayor para BOTOX<sup>®</sup> por 1,7 a 3,6 cefaleas por periodo de 30 días. Los cambios desde el nivel inicial fueron *significativamente mayores* (p ≤ 0,020) para BOTOX<sup>®</sup> en los días 30, 60 y 180.

Disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas por periodo de 30 días en pacientes con y sin profilaxis de cefalea simultánea usando y sin usar medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial

25 Los porcentajes de pacientes en cada momento de tiempo de evaluación con al menos una disminución del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días (definido como un paciente que responde al tratamiento) se presentan en la Tabla 12 para pacientes que estuvieron usando y que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial.

30 Para pacientes que estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo. Para pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, del día 150 al día 270 al menos 50 % de los pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> fueron pacientes que respondían al tratamiento. Las diferencias entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo fueron estadísticamente significativas en los días 150 y 210. En estos momentos de tiempo, la tasa de respuesta para BOTOX<sup>®</sup> fue superior a la tasa de respuesta para placebo al menos el 20 %.

Tabla 12 Número (porcentaje) de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas por periodo de 30 días por uso de medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial; población reunida

Periodo de tiempo	Usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial					
	Sí			No		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 56	Placebo N = 71	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 117	Placebo N = 111	Valor de p <sup>a</sup>
Tratamiento 1: Placebo seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Después de la preinclusión con placebo	4/56 (7,1 %) <sup>b</sup>	7/71 (9,9 %)	0,754	19/117 (16,2 %)	13/111 (11,7 %)	0,325
Tratamiento 2						
Día 30	10,56 (17,9 %)	17/71 (23,9 %)	0,405	35/116 (30,2 %)	30/111 (27,0 %)	0,600
Día 60	15/54 (27,8 %)	20/66 (30,3 %)	0,762	45/110 (40,9 %)	29/100 (29,0 %)	0,071
Día 90	15/53 (28,3 %)	22/63 (34,9 %)	0,446	39/96 (40,6 %)	27/94 (28,7 %)	0,085
Tratamiento 3						
Día 120	17/34 (50,0 %)	17/39 (43,6 %)	0,584	16/46 (34,8 %)	11/43 (25,6 %)	0,345
Día 150	13/30 (43,3 %)	19/38 (50,0 %)	0,584	25/45 (55,6 %)	14/42 (33,3 %)	0,037
Día 180	16/28 (57,1 %)	15/38 (39,5 %)	0,155	23/44 (52,3 %)	15/41 (36,6 %)	0,146
Tratamiento 4						
Día 210	18/29 (62,1 %)	17/38 (44,7 %)	0,159	22/41 (53,7 %)	11/39 (28,2 %)	0,021
Día 240	18/29 (62,1 %)	17/35 (48,6 %)	0,280	21/41 (51,2 %)	15/36 (41,7 %)	0,402
Día 270	16/29 (55,2 %)	19/33 (57,6 %)	0,849	24/40 (60,0 %)	19/36 (52,8 %)	0,526

40 <sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de la prueba de la chi al cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher.  
<sup>b</sup> Número de pacientes con respuesta/número de pacientes evaluados en el periodo de tiempo (porcentaje).

Disminución desde el nivel inicial del 30 % o más de cefaleas por periodo de 30 días en pacientes que estuvieron usando y que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial

5 Los porcentajes de pacientes en cada momento de tiempo de evaluación con al menos una disminución del 30 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días se presentan en la Tabla 13 para pacientes que estuvieron usando y que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial.

10 Para pacientes que estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX® y placebo. Para pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial, del día 30 al día 270 al menos el 50 % de los pacientes tratados con BOTOX® tuvieron al menos una disminución del 30 % en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Las diferencias entre BOTOX® y placebo fueron estadísticamente significativas en los días 30, 60, 150, 180 y 210. En estos momentos de tiempo, las tasas de respuesta para BOTOX® fueron superiores a las tasas de respuesta para placebo del 16,4 al 26,2 %.

15 Tabla 13 Número (porcentaje) de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 30 % o más de cefaleas por periodo de 30 días por uso de medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial; población reunida

Periodo de tiempo	Uso de medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial					
	Sí			No		
	BOTOX®	Placebo	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX®	Placebo	Valor de p <sup>a</sup>
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Después de la preinclusión con placebo	15/56 (26,8 %)	18/71 (25,4 %)	0,855	24/117 (20,5 %)	29/111 (26,1 %)	0,316
Tratamiento 2						
Día 30	21/56 (37,5 %)	28/71 (39,4 %)	0,824	61/116 (52,6 %)	40/111 (36,0 %)	0,012
Día 60	25/54 (46,3 %)	28/66 (42,4 %)	0,671	62/110 (56,4 %)	40/100 (40,0 %)	0,018
Día 90	21/53 (39,6 %)	36/63 (57,1 %)	0,060	59/96 (61,5 %)	47/94 (50,0 %)	0,112
Tratamiento 3						
Día 120	20/34 (58,8 %)	23/39 (59,0 %)	0,990	26/46 (56,5 %)	20/43 (46,5 %)	0,345
Día 150	18/30 (60,0 %)	26/38 (68,4 %)	0,471	35/45 (77,8 %)	24/42 (57,1 %)	0,040
Día 180	20/28 (71,4 %)	24/38 (63,2 %)	0,481	33/44 (75,0 %)	20/41 (48,8 %)	0,013
Tratamiento 4						
Día 210	23/29 (79,3 %)	22/38 (57,9 %)	0,064	28/41 (68,3 %)	18/39 (46,2 %)	0,045
Día 240	22/29 (75,9 %)	23/35 (65,7 %)	0,376	31/41 (75,6 %)	22/36 (61,1 %)	0,171
Día 270	20/29 (69,0 %)	23/33 (69,7 %)	0,950	30/40 (75,0 %)	23/36 (63,9 %)	0,292

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de la prueba de chi al cuadrado de Pearson.

20 Frecuencia de cefaleas por aparición de enfermedad (10 a 20, > 20 años)

25 El análisis de la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que tuvieron 10 a 20 años y > 20 años desde la aparición de la enfermedad se facilitan en la Tabla 14. La respuesta a BOTOX® fue coherentemente mejor que la respuesta a placebo durante todo el periodo de tratamiento para pacientes con aparición de la enfermedad de 10 a 20 años con una *diferencia estadísticamente significativa* solo en el día 180 y para pacientes con aparición de la enfermedad de > 20 años con *diferencias estadísticamente significativas* en los días 30, 60 y 210. Es de notar la observación de que para el subgrupo de pacientes de > 20 años la respuesta al tratamiento con placebo fue coherentemente y considerablemente menor en comparación con la respuesta al tratamiento para el subgrupo de

30 pacientes de 10 a 20 años.

Tabla 14 Nivel inicial medio (desviación estándar) y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días por tiempo desde la aparición de la enfermedad (10 a 20 y > 20 años); población reunida

Periodo de tiempo	Aparición de la enfermedad 10 a 20 años			Aparición de la enfermedad > 20 años		
	BOTOX® N = 53	Placebo N = 53	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX® N = 46	Placebo N = 48	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	13,2 (7,1)	11,5 (8,1)	0,170	14,1 (7,9)	14,2 (9,5)	0,931
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						

35

Tratamiento 2						
Día 30	-3,6 (5,0)	-3,4 (5,1)	0,472	-4,7 (5,0)	-1,9 (4,2)	0,014
Día 60	-4,9 (5,0)	-4,1 (4,9)	0,269	-5,8 (5,8)	-1,8 (5,2)	0,003
Día 90	-4,9 (5,6)	-4,4 (4,9)	0,693	-5,4 (5,4)	-2,8 (6,2)	0,078
Tratamiento 3						
Día 120	-6,2 (5,8)	-4,5 (5,3)	0,205	-6,1 (4,7)	-2,5 (6,3)	0,107
Día 150	-7,7 (6,2)	-5,7 (5,1)	0,244	-6,3 (5,1)	-3,5 (6,6)	0,146
Día 180	-8,1 (6,4)	-4,8 (5,2)	0,045	-6,1 (4,6)	-2,3 (6,3)	0,055
Tratamiento 4						
Día 210	-8,3 (6,8)	-6,4 (5,7)	0,256	-6,7 (6,9)	-1,4 (6,9)	0,025
Día 240	-8,2 (6,7)	-6,1 (5,6)	0,278	-8,1 (7,8)	-3,4 (6,7)	0,074
Día 270	-7,4 (6,2)	-6,3 (6,1)	0,481	-8,8 (8,5)	-4,8 (6,9)	0,209

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

5 Frecuencia de cefaleas por frecuencia de días de cefalea en el nivel inicial (20 a 24 y 25 a 30 días de cefalea por periodo de 30 días)

10 El análisis de la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días por frecuencia de días de cefalea en el nivel inicial (20 a 24 y 25 a 30 días de cefalea) se resumen en la Tabla 15. La respuesta a BOTOX<sup>®</sup> fue coherentemente mejor que la respuesta a placebo durante todo el periodo de tratamiento para pacientes con una frecuencia de días de cefalea en el nivel inicial de 20 a 24 con *diferencias estadísticamente significativas* en los días 60 y 180, y para pacientes con una frecuencia de días de cefalea en el nivel inicial de 25 a 30 con *diferencias estadísticamente significativas* en los días 30, 60 y 180. En cada momento de tiempo, la diferencia entre los cambios medios para BOTOX<sup>®</sup> y placebo fueron mayores para pacientes con una frecuencia de días de cefalea en el nivel inicial de 25 a 30.

15 Tabla 15 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes con frecuencia de días de cefalea de 20 a 24 y 25 a 30 por periodo de 30 días en el nivel inicial; población reunida

Periodo de tiempo	Frecuencia de días de cefalea de 20 a 24 por periodo de 30 días			Frecuencia de días de cefalea de 25 a 30 por periodo de 30 días		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 53	Placebo N = 54	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 70	Placebo N = 81	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	16,6 (5,9)	14,8 (6,3)	0,127	11,5 (10,0)	11,5 (10,7)	0,769
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-5,7 (5,1)	-4,2 (5,4)	0,248	-3,5 (6,4)	-1,2 (4,5)	0,014
Día 60	-6,9 (5,7)	-4,7 (5,6)	0,036	-3,9 (6,2)	-1,4 (4,9)	0,015
Día 90	-6,5 (6,1)	-4,6 (5,7)	0,158	-4,0 (6,4)	-2,9 (5,9)	0,318
Tratamiento 3						
Día 120	-6,9 (5,9)	-4,6 (6,1)	0,166	-4,1 (5,7)	-2,5 (5,9)	0,154
Día 150	-9,0 (6,0)	-6,4 (5,7)	0,137	-6,2 (6,5)	-2,7 (5,6)	0,059
Día 180	-8,9 (6,0)	-5,0 (6,0)	0,038	-6,0 (6,0)	-2,5 (5,8)	0,019
Tratamiento 4						
Día 210	-9,6 (7,4)	-6,3 (6,1)	0,064	-6,5 (7,6)	-2,4 (6,1)	0,104
Día 240	-10,1 (7,2)	-6,8 (5,5)	0,125	-7,5 (8,6)	-3,1 (6,5)	0,057
Día 270	-10,0 (6,1)	-7,3 (6,1)	0,080	-7,6 (9,1)	-3,3 (7,7)	0,139

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

20 Frecuencia de cefaleas por abuso de medicación analgésica aguda para la cefalea en el nivel inicial

25 El abuso de medicación se definió como el uso de cualquier medicación analgésica aguda durante  $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días/semana. Basándose en esta definición, para pacientes que no tenían abuso de medicaciones analgésicas agudas en el nivel inicial no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo en los cambios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días en cualquier momento de tiempo (Tabla 16). Para pacientes con abuso de medicaciones analgésicas agudas en el nivel inicial, excepto para el día 90, la diferencia en la disminución desde el nivel inicial fue *significativamente mayor* para BOTOX<sup>®</sup> que placebo. Las disminuciones medias desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 2,0 a 5,6 cefaleas en todos los momentos de tiempo, excepto en el día 90 (Tabla 16).



Tabla 16 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes con abuso de medicación analgésica aguda para la cefalea (No, Sí) en el nivel inicial; población reunida

Periodo de tiempo	Cualquier abuso de analgésicos durante $\geq 15$ días y $\geq 2$ días/semana, No			Cualquier abuso de analgésicos durante $\geq 15$ días y $\geq 2$ días/semana, Sí		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 82	Placebo N = 105	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 91	Placebo N = 77	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	11,7 (6,7)	11,1 (7,5)	0,477	15,2 (8,2)	14,9 (8,9)	0,592
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-3,5 (4,8)	-2,8 (5,0)	0,320	-4,5 (6,1)	-2,5 (4,9)	0,020
Día 60	-4,0 (5,3)	-3,7 (5,4)	0,756	-5,6 (5,9)	-2,6 (5,2)	0,001
Día 90	-4,5 (5,5)	-3,7 (5,8)	0,726	-5,2 (6,4)	-3,7 (5,6)	0,168
Tratamiento 3						
Día 120	-4,6 (3,9)	-3,6 (6,3)	0,342	-6,2 (6,4)	-3,6 (5,2)	0,044
Día 150	-5,6 (4,7)	-4,9 (5,7)	0,585	-8,2 (6,6)	-4,3 (6,3)	0,013
Día 180	-6,1 (4,7)	-3,8 (6,0)	0,088	-8,1 (6,3)	-3,6 (6,4)	0,003
Tratamiento 4						
Día 210	-5,5 (5,6)	-4,4 (7,1)	0,495	-9,3 (7,3)	-3,9 (6,2)	0,003
Día 240	-5,7 (4,9)	-5,5 (6,6)	0,885	-10,1 (8,1)	-4,5 (6,1)	0,007
Día 270	-6,3 (4,9)	-5,8 (7,5)	0,800	-9,5 (8,0)	-4,9 (6,4)	0,017

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

5

Frecuencia de cefaleas por puntuación de MIDAS en el nivel inicial de moderada y grave

Algunos pacientes tuvieron puntuaciones de MIDAS en el nivel inicial mínimas (8 BOTOX<sup>®</sup>, 10 placebo) o leves (9 BOTOX<sup>®</sup>, 16 placebo). Para pacientes con una puntuación de MIDAS en el nivel inicial moderada (21 BOTOX<sup>®</sup>, 25 placebo), en todos los momentos de tiempo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo. Sin embargo, después del día 60, las disminuciones medias desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 2,1 a 5,8 cefaleas por periodo de 30 días. Para pacientes con una puntuación de MIDAS en el nivel inicial grave (134 BOTOX<sup>®</sup>, 131 placebo), las disminuciones en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fueron *significativamente mayores* ( $p \leq 0,046$ ) para BOTOX<sup>®</sup> en los días 30, 60, 180, 210 y 240. En estos momentos de tiempo, las disminuciones medias fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 1,3 a 3,2 cefaleas por periodo de 30 días.

15

Tipo de cefaleas

20

Cada cefalea se clasificó como migraña (ICHD 1) o no migraña (ICHD 2; por ejemplo, cefalea tipo tensión). Todos los pacientes experimentaron al menos 1 migraña durante el periodo de nivel inicial, sugiriendo que todos los pacientes pueden tener actualmente un diagnóstico de migraña aún cuando este diagnóstico no era reconocido por el investigador para todos los pacientes. No es inusual para pacientes con migraña que estén infradiagnosticados (Lipton y Stewart, 1998). Durante el estudio, los pacientes experimentaron tanto cefaleas migrañosas como no migrañosas. La mayoría de las cefaleas en ambos grupos de tratamiento se clasificaron como migraña (por los criterios de ICHD).

25

Migraña

30

El nivel inicial medio y los cambios medios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas migrañosas (ICHD 1.1 ó 1.2) o migrañosas probables (ICHD 1.5.1) por periodo de 30 días se muestran en la Tabla 17. En todos los momentos de tiempo, las disminuciones desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> en comparación con placebo y fueron *significativamente mayores* ( $p \leq 0,048$ ) en los días 120, 180 y 210. En estos momentos de tiempo, las disminuciones medias desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 1,6 a 2,8 cefaleas.

35

Tabla 17 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas migrañosas y migrañosas probables por periodo de 30 días; población reunida

Periodo de tiempo	BOTOX <sup>®</sup> N = 173	Placebo N = 182	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	11,2 (6,6)	10,8 (7,9)	0,274
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)			

Tratamiento 2			
Día 30	-3,2 (4,9)	-2,7 (4,4)	0,335
Día 60	-3,9 (5,2)	-3,1 (5,0)	0,134
Día 90	-3,9 (5,6)	-3,5 (5,3)	0,768
Tratamiento 3			
Día 120	-4,7 (5,0)	-3,1 (5,5)	0,048
Día 150	-5,7 (5,2)	-3,7 (6,0)	0,057
Día 180	-5,8 (5,4)	-3,0 (5,7)	0,002
Tratamiento 4			
Día 210	-5,9 (5,9)	-3,3 (6,3)	0,018
Día 240	-6,0 (5,6)	-4,2 (5,7)	0,083
Día 270	-6,4 (5,8)	-4,3 (6,5)	0,067

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

#### Cefaleas no migrañosas

5 La frecuencia media de cefaleas no migrañosas por periodo de 30 días en el nivel inicial fue 2,3 y 1,8 en los grupos de BOTOX<sup>®</sup> y placebo, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p \geq 0,065$ ) entre BOTOX<sup>®</sup> y placebo en los cambios desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas no migrañosas por periodo de 30 días en todos los momentos de tiempo, *excepto en el día 90* ( $p = 0,034$ ). En todos los momentos de tiempo  
10 después del periodo de preinclusión, las disminuciones medias desde el nivel inicial fueron mayores para BOTOX<sup>®</sup> por 0,3 a 1,0 cefaleas no migrañosas. En el día 90, la disminución media fue 1,0 para BOTOX<sup>®</sup> y 0,2 para placebo.

#### Uso de medicación aguda para cefalea

15 Uso y abuso de medicación analgésica aguda para la cefalea

20 Hubo algunas diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en el uso de cualquier medicación aguda para la cefalea (por ejemplo, triptanos, opioides, etc.) durante cualquier periodo de tratamiento de 30 días. También hubo diferencias entre grupos no estadísticamente significativas para las categorías individuales de medicación, es decir, ergotaminas, triptanos, analgésicos simples o antieméticos. Hubo *diferencias significativas* entre grupos de tratamiento para opioides en el día 210 (11,4 % [8/70], BOTOX<sup>®</sup>, 24,7 % [19/77] placebo;  $p = 0,038$ ) y para terapias de combinación en el día 210 (34,3 % [24/70] BOTOX<sup>®</sup>, 18,2 % [14/77] placebo;  $p = 0,026$ ) y día 240 (32,9 % [23/70] BOTOX<sup>®</sup>, 18,3 % [13/71] placebo;  $p = 0,048$ ).

25 El abuso de medicación aguda se definió como  $\geq 15$  días/mes y  $\geq 2$ /semana para cualquier uso de medicación, analgésicos simples y antieméticos, y  $\geq 10$  días por mes y  $\geq 2$ /semana para triptanos, ergotaminas, opioides y medicaciones agudas de combinación. Para abuso de medicación aguda no hubo diferencias entre grupos estadísticamente significativas para ningún analgésico agudo, ergotaminas, triptanos, opioides, combinaciones o antieméticos. Se observaron *diferencias entre grupos estadísticamente significativas* en la categoría de analgésicos  
30 simples en el día 90 (10,1 % [15/149] de pacientes con BOTOX<sup>®</sup> y 3,8 % [6/157] de pacientes con placebo [ $p = 0,031$ ]).

#### Uso de medicación analgésica aguda para la cefalea (número de días y número de usos)

35 No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de BOTOX<sup>®</sup> y de placebo en el número de días con cualquier uso de medicación analgésica aguda para la cefalea o en el número de usos de cualquier uso de medicación analgésica aguda para la cefalea en cualquier momento de tiempo. En todos los momentos de tiempo, el número de días con cualquier uso de medicación analgésica aguda para la cefalea y el número de usos de cualquier medicación analgésica aguda para la cefalea disminuyó en ambos grupos de tratamiento con mayores  
40 disminuciones en el grupo de BOTOX<sup>®</sup>.

45 Las características del nivel inicial de pacientes que abusan y que no abusan de medicación analgésica aguda para la cefalea en el nivel inicial se resume en la Tabla 18. Los pacientes que abusan de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea fueron significativamente mayores en el nivel inicial (edad media, 45,6 frente a 41,6 años;  $p = 0,001$ ), de otro modo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de pacientes que abusan y que no abusan de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea en el nivel inicial.

Tabla 18 Características del nivel inicial de pacientes con y sin abuso de medicación analgésica para cefalea en el nivel inicial; población reunida

Característica del nivel inicial	Abuso <sup>a</sup> de medicación analgésica para cefalea en el nivel inicial		
	Sí N = 168	No 187	Valor de p
Edad, media de años (DE)	45,6 (9,6)	41,6 (11,0)	0,001 <sup>b</sup>
Sexo, n (%)			
Masculino	32 (19,0)	23 (12,3)	0,079 <sup>c</sup>
Femenino	136 (81,0)	164 (87,7)	
Raza, n (%)			
Caucásico	151 (89,9)	161 (86,1)	0,275 <sup>c</sup>
No caucásico	17 (10,1)	26 (13,9)	
Años desde la aparición, media (DE)	15,7 (12,6)	13,5 (12,2)	0,075 <sup>b</sup>
Edad de aparición, media de años (DE)	29,3 (12,4)	27,5 (13,4)	0,153 <sup>b</sup>
Medicaciones profilácticas para la cefalea, n (%)	61 (36,3)	66 (35,3)	0,842 <sup>c</sup>
Beta-bloqueantes	16 (9,5)	21 (11,2)	0,599 <sup>c</sup>
Bloqueantes de los canales de calcio	14 (8,3)	13 (7,0)	0,624 <sup>c</sup>
Anticonvulsivos	23 (13,7)	27 (14,4)	0,840 <sup>c</sup>
Antidepresivos	38 (22,6)	36 (19,3)	0,435 <sup>c</sup>
Puntuación de MIDAS en el nivel inicial, media (DE)	54,3 (54,7)	60,6 (55,2)	0,144 <sup>b</sup>
Puntuación del inventario de depresión de Beck en el nivel inicial, media (DE)	7,9 (6,6)	7,8 (7,1)	0,577 <sup>b</sup>

DE = desviación estándar.

<sup>a</sup> Abuso = uso durante  $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días/semana

5 <sup>b</sup> Valores de p para las comparaciones de tratamientos de la prueba del orden de Wilcoxon.

<sup>c</sup> Valores de p para las comparaciones de tratamientos de las pruebas de la chi al cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

10 No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en el cambio desde el nivel inicial en el número de usos o en el número de días de uso de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea en todos los momentos de tiempo. En ambos grupos de tratamiento, el número de usos y días de uso disminuyeron desde el nivel inicial y, en todos los momentos de tiempo hubo una mayor disminución para pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> que para tratados con placebo.

15 Uso de cualquier medicación analgésica aguda para la cefalea en pacientes sin uso de profilaxis para la cefalea en el nivel inicial

20 El número de usos de cualquier medicación analgésica aguda para la cefalea y el número de días que se usaron estas medicaciones para pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial y para cada periodo de tratamiento de 30 días se resumen en la Tabla 19 y en la Figura 16, respectivamente.

25 En todos los momentos de tiempo después del nivel inicial, en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> en comparación con el de placebo hubo una mayor disminución en el número de usos de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea, con una *diferencia estadísticamente significativa* en los días 90 y 210 ( $p \leq 0,047$ ). Esto también se observó en el análisis del número medio de días que se usaron medicaciones analgésicas agudas para la cefalea, con *diferencias estadísticamente significativas* en los días 90, 180, 210 y 240 ( $p \leq 0,033$ )

Tabla 19 Media (desviación estándar) en el nivel inicial y cambio desde el nivel inicial en el número de usos y días de uso de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea por periodo de 30 días para pacientes que no estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial; población reunida

30

Periodo de tiempo	Número de usos de medicaciones analgésicas agudas para cefalea			Días con uso de medicaciones analgésicas agudas para cefalea		
	BOTOX <sup>®</sup> N = 117	Placebo N = 111	Valor de p <sup>a</sup>	BOTOX <sup>®</sup> N = 117	Placebo N = 111	Valor de p <sup>a</sup>
Nivel inicial	25,1 (17,7)	21,0 (15,9)	0,058	15,5 (8,4)	13,5 (8,3)	0,069
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Tratamiento 2						
Día 30	-8,7 (13,3)	-5,7 (10,2)	0,096	-4,5 (6,3)	-3,3 (5,9)	0,206
Día 60	-10,3 (14,8)	-6,4 (10,1)	0,076	-5,5 (7,0)	-3,6 (6,6)	0,052
Día 90	-10,3 (14,2)	-6,2 (9,9)	0,047	-5,7 (6,7)	-3,3 (6,8)	0,025

Tratamiento 3						
Día 120	-10,0 (16,7)	-7,7 (9,0)	> 0,999	-5,7 (6,9)	-4,1 (5,9)	0,427
Día 150	-13,2 (16,5)	-8,7 (10,6)	0,199	-7,9 (6,8)	-5,2 (6,7)	0,098
Día 180	-12,9 (15,5)	-7,9 (11,4)	0,110	-7,8 (6,3)	-4,1 (6,6)	0,015
Tratamiento 4						
Día 210	-14,6 (17,3)	-7,4 (11,3)	0,018	-8,5 (7,6)	-4,0 (7,4)	0,011
Día 240	-15,8 (18,1)	-8,5 (9,5)	0,151	-9,3 (8,1)	-4,7 (7,0)	0,033
Día 270	-15,6 (15,9)	-9,2 (11,3)	0,093	-8,8 (7,6)	-5,2 (7,3)	0,086

<sup>a</sup> Entre comparación de tratamientos de una prueba del orden de Wilcoxon.

5 El estudio comparó BOTOX<sup>®</sup> y placebo; no hubo control activo. Se especificó un intervalo de dosis de BOTOX<sup>®</sup> que iba a usarse (105 a 260 U), por tanto, no se fijó la dosis exacta usada. Dependiendo de la localización y gravedad del dolor por cefalea de los pacientes, el número de sitios de inyección y la dosificación que iba a administrarse para las áreas musculares frontales y posteriores especificadas podría personalizarse para cada paciente (dentro de un intervalo especificado). Por tanto, no podría evaluarse un efecto de respuesta a dosis. La misma dosis e inyección administrada para el tratamiento 1 iba a repetirse en cada tratamiento posterior.

10 En general, el 97,7 % (347/355) de los pacientes recibieron medicaciones agudas para la cefalea mientras que en el estudio, con proporciones similares en cada grupo de tratamiento: el 98,3 % (170/173) de los pacientes en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> y el 97,3 % (177/182) en el grupo de placebo.

15 Las clases más comunes de medicaciones agudas para la cefalea simultáneas (> 10 %) tomadas durante el estudio fueron agonistas selectivos de receptores de 5HT1 (67,0 %, 238/355), anilidas (62,3 %, 221/355), derivados de ácido propiónico (55,2 %, 196/355), todos los otros productos terapéuticos (39,4 %, 140/355), alcaloides del opio naturales (22,3 %, 79/355), clase desconocida (15,8 %, 56/355), ácido salicílico y derivados (14,6 %, 52/355) e hipnóticos y sedantes (13,5 %, 48/355). No hubo diferencias notables en los tipos o frecuencias de uso de medicación aguda para la cefalea entre los grupos de BOTOX<sup>®</sup> y de placebo.

25 En general, el 87,6 % (311/355) de los pacientes recibieron medicaciones simultáneas (distintas de medicaciones agudas para la cefalea), con proporciones similares en cada grupo de tratamiento: 90,2 % (156/173) de pacientes en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> y 85,2 % (155/182) en el grupo de placebo.

30 Las clases más comunes de medicaciones simultáneas (> 10 %) tomadas durante el estudio fueron inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (21,4 %, 76/355), inhibidores no selectivos de la recaptación de monoamina (16,9 %, 60/355), estrógenos naturales y semisintéticos (15,2 %, 54/355), hormonas tiroideas (11,5 %, 41/355), derivados de benzodiazepina (11,3 %, 40/355) y progestágenos y estrógenos/combinaciones fijas (11,0 %, 39/355). No hubo diferencias notables en los tipos o frecuencias del uso de medicación simultánea entre los grupos de BOTOX<sup>®</sup> y de placebo.

35 Un total del 35,8 % (127/355) de pacientes estuvieron tomando una medicación para la profilaxis de la cefalea durante el nivel inicial. Éstos incluyeron 10,4 % (37/355) de beta-bloqueantes, 7,6 % (27/355) de bloqueantes de los canales de calcio, 14,1 % (50/355) de anticonvulsivos y 20,8 % (74/355) de antidepresivos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de BOTOX<sup>®</sup> y de placebo en el número de pacientes que estuvieron usando cualquiera de las medicaciones profilácticas para la cefalea anteriormente mencionadas.

#### 40 Conclusiones de eficacia

45 En este estudio de fase 2 se cumplió el criterio secundario de valoración de la proporción de pacientes con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de días de cefalea por periodo de 30 días en los estratos que no respondían al tratamiento. Hubo diferencias estadísticamente significativas ocasionales en el análisis de otras variables diseñadas por protocolo (por ejemplo, frecuencia de cefaleas, incidencia de sujetos con una disminución desde el nivel inicial del 50 % o más de cefaleas por periodo de 30 días, frecuencia de migrañas por periodo de 30 días) cuando se realizaron análisis en tanto subpoblaciones de pacientes que no respondían al placebo como de pacientes que respondían al placebo. Ninguna interacción de tratamiento por paciente que responde al tratamiento fue estadísticamente significativa; por tanto, no fue necesaria la estratificación por pacientes que responden al tratamiento/pacientes que no responden al tratamiento.

50 Se realizaron otros análisis a posteriori que identificaron las siguientes poblaciones de pacientes que fueron las más sensibles al tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> con respecto a placebo:

- 55 • El estrato reunido de pacientes que no respondían al placebo y pacientes que respondían al placebo (población reunida).
- Pacientes que no estuvieron usando medicación profiláctica para la cefalea en el nivel inicial en comparación con

pacientes que estuvieron usando medicaciones profilácticas para la cefalea en el nivel inicial.

- Pacientes con días de cefalea más frecuentes en el nivel inicial (es decir, 20 a 24 y 25 a 30 días de cefalea) en comparación con aquellos con días de cefalea menos frecuentes en el nivel inicial (es decir, < 20 días de cefalea).
- Pacientes con más años de enfermedad por cefaleas crónicas (es decir, >20 años) en comparación con aquellos con menos cronicidad (es decir, < 10 años y 10 a 20 años).
- Pacientes con abuso de medicación analgésica aguda en el nivel inicial en comparación con aquellos sin abuso de medicación analgésica aguda.

A partir de los análisis a posteriori de la población reunida de pacientes se concluyó que:

- Hubo una *disminución estadísticamente significativa persistente* en la frecuencia de cefaleas para pacientes tratados con BOTOX® en comparación con placebo en múltiples momentos de tiempo. Hubo una disminución concomitante en el uso de y días de uso de cualquier medicación analgésica aguda para la cefalea para pacientes tratados con BOTOX® en comparación con aquellos tratados con placebo
- El criterio de valoración de eficacia que mejor demostró la eficacia de BOTOX® con respecto al placebo fue la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días.

Durante el periodo de preinclusión con placebo (primer ciclo de tratamiento 1, día -30 a día 0), todos los pacientes recibieron placebo en el día -30. En el día 0, los pacientes se aleatorizaron para recibir 3 ciclos de tratamiento de inyecciones intramusculares de BOTOX® o placebo. De los 355 pacientes enrolados en el estudio, 173 recibieron 105 U a 260 U de BOTOX® y 182 recibieron placebo. La máxima dosis de BOTOX® que los pacientes podrían haber recibido según el protocolo era 260 U por ciclo de tratamiento para cada uno de los 3 ciclos de tratamiento para una exposición acumulada total de 780 U.

#### Dosis

La dosis total media (mediana) de BOTOX® para el segundo, tercero y cuarto ciclos de tratamiento fue 190,8 U (200 U), 190,9 U (200 U) y 190,5 (200 U), respectivamente. La dosis media y mediana de BOTOX® inyectada en cada grupo de músculo para el segundo, tercero y cuarto ciclos de tratamiento se presentan en la Tabla 20. Es de notar la observación de que la inyección opcional del masetero se administró a menos de la mitad de los pacientes en tanto los grupos de BOTOX® como de placebo.

Tabla 20 Dosis media (mediana) de BOTOX® inyectada en cada grupo de músculo por tratamiento

Músculo inyectado (intervalo de dosis permisible)	Ciclo de tratamiento 2 (día 0)	Ciclo de tratamiento 3 (día 90)	Ciclo de tratamiento 4 (día 180)
Frontal/glabelar (25 a 40 U)	38,0 U (40 U)	37,3 U (40 U)	37,1 U (40 U)
Occipital (20 U)	19,8 U (20 U)	19,8 U (20 U)	19,7 U (20 U)
Temporal (20 a 50 U)	42,0 U (40 U)	42,7 U (45 U)	43,7 U (45 U)
Masetero (opcional; 0 a 50 U)	8,0 U (0 U)	7,6 U (0 U)	6,5 U (0 U)
Trapezio (20 a 60 U)	47,4 U (60 U)	48,3 U (60 U)	48,4 U (60 U)
Semiespinal (10 a 20 U)	18,2 U (20 U)	18,0 U (20 U)	17,9 U (20 U)
Esplenio capitis (10 a 20 U)	18,6 U (20 U)	18,1 U (20 U)	18,1 U (20 U)

Nota: Durante el ciclo de tratamiento 1 todos los pacientes se trataron con placebo.

#### Número de sitios inyectados

La media (mediana) del número total de sitios inyectados con BOTOX® para el primer, segundo y tercer tratamientos fue 32,0 (30), 31,6 (29) y 31,8 (29), respectivamente. La media (mediana) del número de sitios inyectado con BOTOX® por grupo de músculos para la primera, segunda y tercera inyecciones se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21 Media (mediana) del número de sitios inyectados con BOTOX® por grupo de músculos por ciclo de tratamiento

Músculo inyectado (intervalo de dosis permisible)	Ciclo de tratamiento 2 (día 0)	Ciclo de tratamiento 3 (día 90)	Ciclo de tratamiento 4 (día 180)
Frontal/glabelar (25 a 40 U)	9,5 (9,0)	9,8 (10,0)	9,7 (10,0)
Occipital (20 U)	3,0 (2,0)	2,8 (2,0)	2,9 (2,0)
Temporal (20 a 50 U)	6,5 (6,0)	6,3 (6,0)	6,4 (6,0)
Masetero (opcional; 0 a 50 U)	1,3 (0,0)	1,2 (0,0)	1,2 (0,0)
Trapezio (20 a 60 U)	5,9 (6,0)	6,0 (6,0)	6,0 (6,0)
Semiespinal (10 a 20 U)	3,0 (2,0)	2,9 (2,0)	2,9 (2,0)
Esplenio capitis (10 a 20 U)	3,1 (2,0)	2,9 (2,0)	3,0 (2,0)

Nota: Durante el ciclo de tratamiento 1 todos los pacientes se trataron con placebo.

#### Discusión

5 La cefalea diaria crónica se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por alta frecuencia de cefaleas, frecuentemente asociadas a discapacidad considerable (Welch y Goadsby, 2002). Mathew y col. (1987) informaron que el 78 % de pacientes con CDC de su clínica habían evolucionado de una historia previa de migraña episódica. Según Holroyd y col. (2000), pacientes con CDC informan de su funcionamiento de roles y bienestar como  
10 frecuentemente y gravemente alterados, recalcando el impacto de esta enfermedad sobre la calidad de vida (Monzon y Lainez, 1998; Wang y col., 2001). Todavía no hay enfoque terapéutico satisfactorio para estos pacientes (Silvestrini y col., 2003).

Las consideraciones patofisiológicas sugieren que la posible base para el desplazamiento de cefalea episódica a crónica puede ser cambios progresivos en la actividad del sistema nociceptivo central (Hering y col., 1993). Se ha  
15 mostrado que BOTOX<sup>®</sup> tiene efectos anti-nociceptivos (Cui, 2004). Esta observación podría explicar su eficacia en el tratamiento de migraña que se ha informado en la bibliografía (Binder y col., 2000; Klapper y col., 2000; Mathew y col., 2003; Mauskop, 1999; Ondo y col., 2004). Este estudio exploró el posible beneficio del tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> en la población con CDC. Se usó un paradigma de tratamiento de seguimiento del dolor modificado en este estudio. Todos los pacientes recibieron al menos 105 U, la dosis mínima, cada 3 meses durante hasta 3 ciclos de  
20 tratamiento. Esta dosis mínima requiere inyección en seis músculos específicos (bilateral cuando convenga) con una dosis mínima por músculo especificada en el protocolo. Se dejó que los investigadores personalizaran el tratamiento para cada paciente basándose en la localización y gravedad de su dolor por cefalea. La dosis máxima permitida en 7 músculos especificados fue 260 U (para una exposición total máxima de 780 U durante los 3 ciclos de tratamiento). El protocolo especificó la dosis máxima por músculo y un desequilibrio máximo para el tratamiento de músculos bilaterales. En este estudio, la dosis total promedio recibida fue 190 U.

La significativa y coherente eficacia que favorece BOTOX<sup>®</sup> con respecto a placebo se observó para el cambio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Estos cambios se observaron en los estratos de pacientes que no respondían al placebo y los pacientes que respondían al placebo, los datos reunidos, y en el  
30 subgrupo de pacientes sin tratamiento profiláctico para la cefalea en el nivel inicial. El cambio en la frecuencia de cefalea es un criterio principal de valoración preferido en ensayos de migraña (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, 2003). El tratamiento profiláctico autorizado recientemente por la FDA estadounidense para cefalea migrañosa también estableció la eficacia midiendo un cambio en la frecuencia de cefaleas (prospecto de Depakote, 2003).

Basándose en los datos para la frecuencia de cefaleas, BOTOX<sup>®</sup> demostró una aparición inicial de la acción en el plazo de 30 días desde el primer tratamiento activo. La respuesta en el día 180 en aquellos pacientes que completaron 2 ó 3 ciclos de inyecciones fue similar y osciló de -7,1 a -8,0 cefaleas en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> (nivel inicial = 14) y -3,7 a -5,4 cefaleas en el grupo de placebo (nivel inicial = 13) ( $p < 0,042$  del día 180 al día 270). La mayoría de las cefaleas experimentadas por pacientes en este estudio fueron superiores a 4 horas de duración. Además de mostrar que el tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> produjo una *disminución clínicamente y estadísticamente significativa* de todas las cefaleas, independientemente de la duración, hubo una *diferencia clínicamente y estadísticamente significativa* (que favorece BOTOX<sup>®</sup>) en el cambio en la frecuencia de cefaleas de  $\geq 4$  horas de duración. La respuesta en el día 180 en aquellos pacientes con cefaleas de  $\geq 4$  horas de duración fue -4,6 cefaleas en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> frente a -2,2 en el grupo de placebo (nivel inicial = 9,6 y 9,2, respectivamente;  $p = 0,005$ ). En pacientes con cefaleas de  $< 4$  horas hubo una disminución de -2,5 cefaleas en el grupo de BOTOX<sup>®</sup> y -1,6 cefaleas en el grupo de placebo (nivel inicial = 3,9 y 3,5, respectivamente). Esto demuestra que el tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> redujo el número de cefaleas de carga clínica sustancial.

50 La incidencia de pacientes que experimentaron una disminución en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días proporciona información sobre la eficacia de BOTOX<sup>®</sup> como tratamiento para la profilaxis de cefalea para la *población diana*. Aunque no es un *requisito* para la entrada, todos los pacientes en este estudio tuvieron una cefalea migrañosa durante el periodo de nivel inicial (nivel 1 de ICHD), soportando el diagnóstico de cefalea primaria subyacente de cefalea migrañosa y no tipo tensión. Por tanto, la actual población estudiada era pacientes con migraña con CDC. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos que favorecen BOTOX<sup>®</sup> en el porcentaje de pacientes con una disminución desde el nivel inicial de al menos 50 % o más por periodo de 30 días en el número de cefaleas en el día 180 (54,2 % frente al 38,0 %,  $p = 0,046$ ) y día 210 (57,1 % frente al 36,4 %,  $p = 0,012$ ). Además, el porcentaje de pacientes con una disminución del 50 % en cefaleas por periodo de 30 días se produjo en más del 50 % de los pacientes en los días 150, 180, 210, 240 y 270 en el grupo de BOTOX<sup>®</sup>, mientras que este nivel se alcanzó solo en el día 270 en el grupo de placebo.

La población de pacientes que no estuvieron usando una medicación profiláctica para la cefalea en el nivel inicial fue un subgrupo que respondió al tratamiento con BOTOX<sup>®</sup>. Se observaron diferencias entre grupos *estadísticamente significativas* para eficacia que favorece BOTOX<sup>®</sup> para el cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas, además de otras variables de eficacia tales como: reducción del 50 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días, reducción del 30 % desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo  
65

de 30 días, número de días de cefalea y número de usos y días de uso de medicación analgésica aguda para la cefalea por periodo de 30 días.

5 El uso frecuente de medicaciones analgésicas es un factor importante a considerar en la población con CDC ya que  
 10 pacientes con CDC pueden estar abusando de medicaciones analgésicas agudas (Colas y col., 2004). Actualmente, la definición de “abuso de medicación analgésica” está en discusión por la comunidad de investigación de la cefalea (Bigal y col., 2002; Silberstein y col., 1994) y el Subcomité de Clasificación de la Cefalea de la Sociedad Internacional de la Cefalea (comunicación verbal de Silberstein [presidente del subcomité para definir los criterios del IHS para el abuso de medicación], junio de 2004). La definición más recientemente propuesta en consideración es cualquier uso de  $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días por semana (comunicación verbal de Silberstein, 2004).

15 En este estudio, los pacientes iban a excluirse si, en opinión del investigador, el paciente estaba abusando de una medicación analgésica. Para investigar los  $\geq 15$  días y  $\geq 2$  días por semana a posteriori en esta población, los pacientes se estratificaron en 2 grupos: “sí” (el paciente abusa de medicación analgésica) o “no” (paciente no abusa de medicación analgésica). Un total del 52,6 % (91/173) de pacientes con BOTOX<sup>®</sup> y 42,3 % (77/182) de pacientes con placebo en este estudio cumplieron este criterio para abuso de medicación analgésica en el nivel inicial. Las disminuciones medias desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días en el subgrupo de abuso de medicación analgésica sí fueron significativamente mayores para BOTOX<sup>®</sup> que para placebo por 2,0 a 5,6 cefaleas en todos los momentos de tiempo, excepto para el día 90.

20 Se ha sugerido el frecuente uso de analgésicos como una causa para CDC (Linton-Dahlof y col., 2000). Sin embargo, algunos han sugerido que el frecuente uso de analgésicos puede simplemente seguir la frecuencia creciente de cefaleas (Lipton y Bigal, 2003). Independientemente, el abuso de medicación analgésica es una condición que disminuye enormemente la calidad de vida de los pacientes y añade carga socioeconómica significativa a su cuidado (Colas y col., 2004; Bigal y col., 2002; Schwartz y col., 1997). BOTOX<sup>®</sup> como agente preventivo para pacientes con migraña y CDC puede demostrar ser importante en reducir la frecuencia de cefaleas, además de reducir el uso de medicación analgésica, y posiblemente el abuso de medicación analgésica.

25 Este estudio demostró que BOTOX<sup>®</sup> es eficaz y bien tolerado en pacientes con migraña con CDC, y ofrece una alternativa a otras terapias profilácticas en las que la alta incidencia y gravedad de acontecimientos adversos afectan el cumplimiento del paciente.

30 El criterio secundario de valoración de incidencia de pacientes con disminución del 50 % o más en la frecuencia de días de cefalea se logró en el día 180 en el grupo de pacientes que no respondían al placebo. En todos los análisis de eficacia hubo una fuerte respuesta al tratamiento con BOTOX<sup>®</sup>. Los análisis a priori y a posteriori identificaron varias poblaciones de pacientes para las que el tratamiento con BOTOX<sup>®</sup> mostró *diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo*. Los *hallazgos estadísticamente significativos* en múltiples momentos de tiempo para múltiples parámetros de eficacia se encontraron en el subgrupo de pacientes que no tomaban una profilaxis para la cefalea en el nivel inicial. Con respecto a los criterios de valoración, la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días demostró mejor eficacia con BOTOX<sup>®</sup> con respecto al placebo. Adicionalmente, hubo una *disminución significativamente mayor* en el uso y días de uso de medicaciones analgésicas agudas para la cefalea para pacientes tratados con BOTOX<sup>®</sup> en comparación con aquellos tratados con placebo, particularmente en el subgrupo de pacientes que no tomaban una profilaxis para la cefalea en el nivel inicial. También se mostró que BOTOX<sup>®</sup> era seguro y bien tolerado en esta pauta de seguimiento del dolor modificada, cuando se administra cada 3 meses en dosis de hasta 260 U por ciclo de tratamiento.

35 Una toxina botulínica tipo B, C, D, E, F o G puede sustituirse para la toxina botulínica tipo A usada anteriormente, por ejemplo, usando aproximadamente 10.000 unidades de una toxina botulínica tipo B, que es por uso de aproximadamente cincuenta veces la cantidad de la toxina botulínica tipo A usada en el estudio expuesto en el Ejemplo 1.

40 Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con respecto a ciertos procedimientos preferidos, son posibles otras realizaciones, versiones y modificaciones dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye procedimientos de administración local para aliviar un dolor por cefalea crónica o para reducir el número de cefaleas crónicas en las que dos o más toxinas botulínicas se administran simultáneamente o consecutivamente. Por ejemplo, la toxina botulínica tipo A puede administrarse hasta que se desarrolle una pérdida de respuesta clínica o anticuerpos neutralizantes, seguido de administración de toxina botulínica tipo B. Alternativamente, puede administrarse localmente una combinación de cualesquiera dos o más de los serotipos botulínicos A-G para controlar la aparición y duración del resultado terapéutico deseado. Además, pueden administrarse compuestos de no neurotoxina antes de, simultáneamente con o posterior a la administración de la toxina botulínica A para proporcionar efecto adjunto tal como aparición potenciada o más rápida de la desnervación antes de que la toxina botulínica A empiece a ejercer su efecto terapéutico.

45 Un procedimiento para tratar un trastorno según la invención desvelado en el presente documento tiene muchos beneficios y ventajas, que incluyen los siguientes:

1. Pueden eliminarse cefaleas crónicas.
2. Pueden reducirse o eliminarse espectacularmente síntomas de dolor, tales como un dolor por cefalea crónica.
3. Los síntomas del dolor pueden reducirse o eliminarse durante al menos aproximadamente dos a aproximadamente seis meses por inyección de neurotoxina y durante de aproximadamente un año a aproximadamente cinco años tras el uso de un implante de neurotoxina de liberación controlada.
4. Las cefaleas crónicas pueden eliminarse durante al menos aproximadamente dos a aproximadamente seis meses por inyección de neurotoxina y durante de aproximadamente un año a aproximadamente cinco años.
5. Puede tratarse eficazmente un trastorno por abuso de medicación, tal como CAM.
6. Puede aumentarse la eficacia de una medicación de triptano.

10 Aunque la presente invención se ha descrito en detalle con respecto a ciertos procedimientos preferidos, son posibles otras realizaciones, versiones y modificaciones dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención incluye procedimientos de administración local en los que dos o más toxinas botulínicas se administran simultáneamente o consecutivamente. Por ejemplo, la *toxina botulínica* tipo A puede  
15 administrarse localmente hasta que se desarrolle una pérdida de respuesta clínica o anticuerpos neutralizantes, seguido de administración de toxina botulínica tipo B. Además, los compuestos de no neurotoxina pueden administrarse localmente antes de, simultáneamente con o posterior a la administración de la toxina botulínica A para proporcionar efecto adjunto tal como aparición potenciada o más rápida de la supresión de dolor antes de que la neurotoxina, tal como una toxina botulínica, empiece a ejercer su efecto supresor de dolor y de CAM de duración  
20 más larga.



**REIVINDICACIONES**

1. Una toxina botulínica tipo A para su uso en un procedimiento para tratar una cefalea crónica, comprendiendo el procedimiento administración local de la toxina botulínica tipo A mediante inyección de una composición que comprende toxina botulínica tipo A, albúmina y cloruro sódico reconstituidos en solución salina o agua como diluyente, en la que el número de sitios de inyección es 23 a 58, el número de áreas musculares inyectadas es 6 a 7 y la dosis de toxina botulínica tipo A es 105 a 260 unidades, y en la que al menos se inyectan los músculos frontal/glabelar, occipital, temporal, semiespinal, esplenio capitis y trapecio.

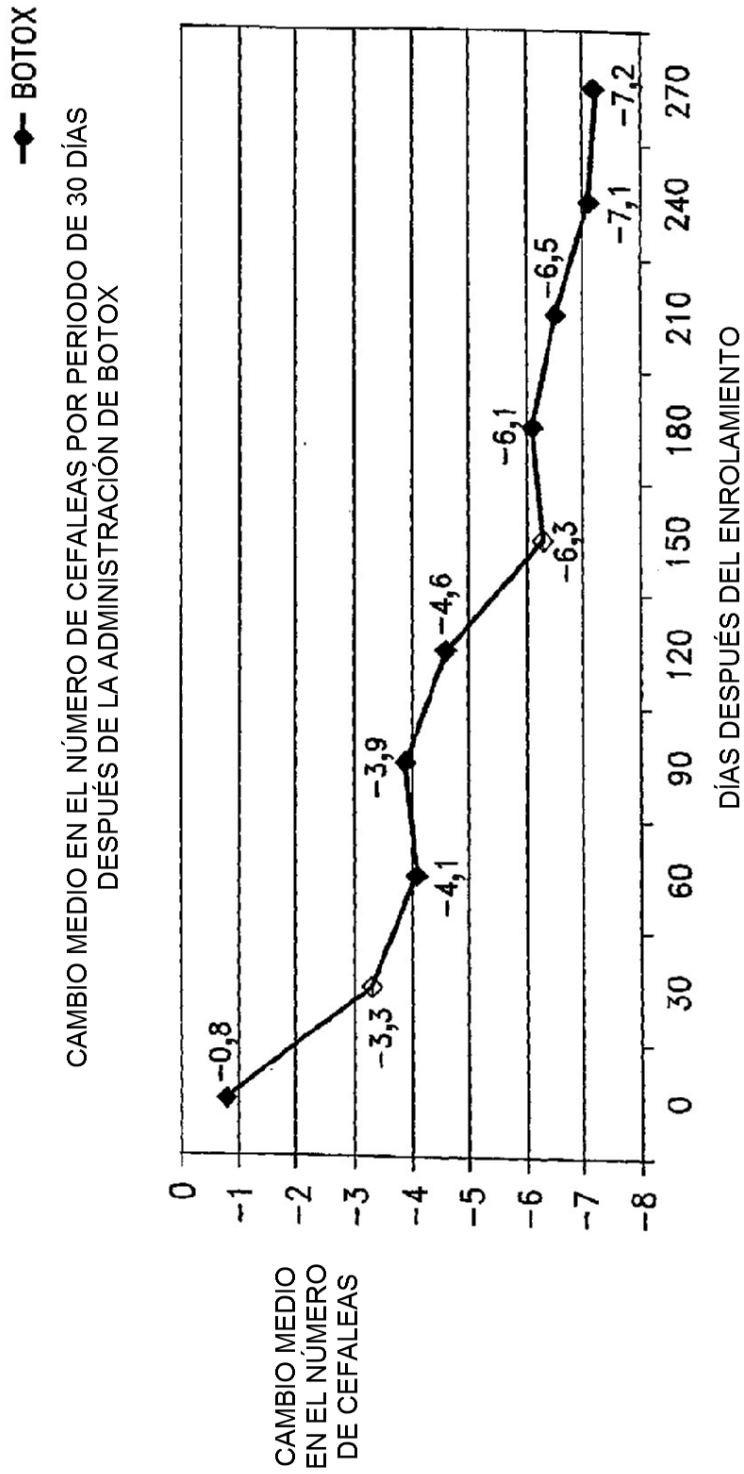


FIG. 1

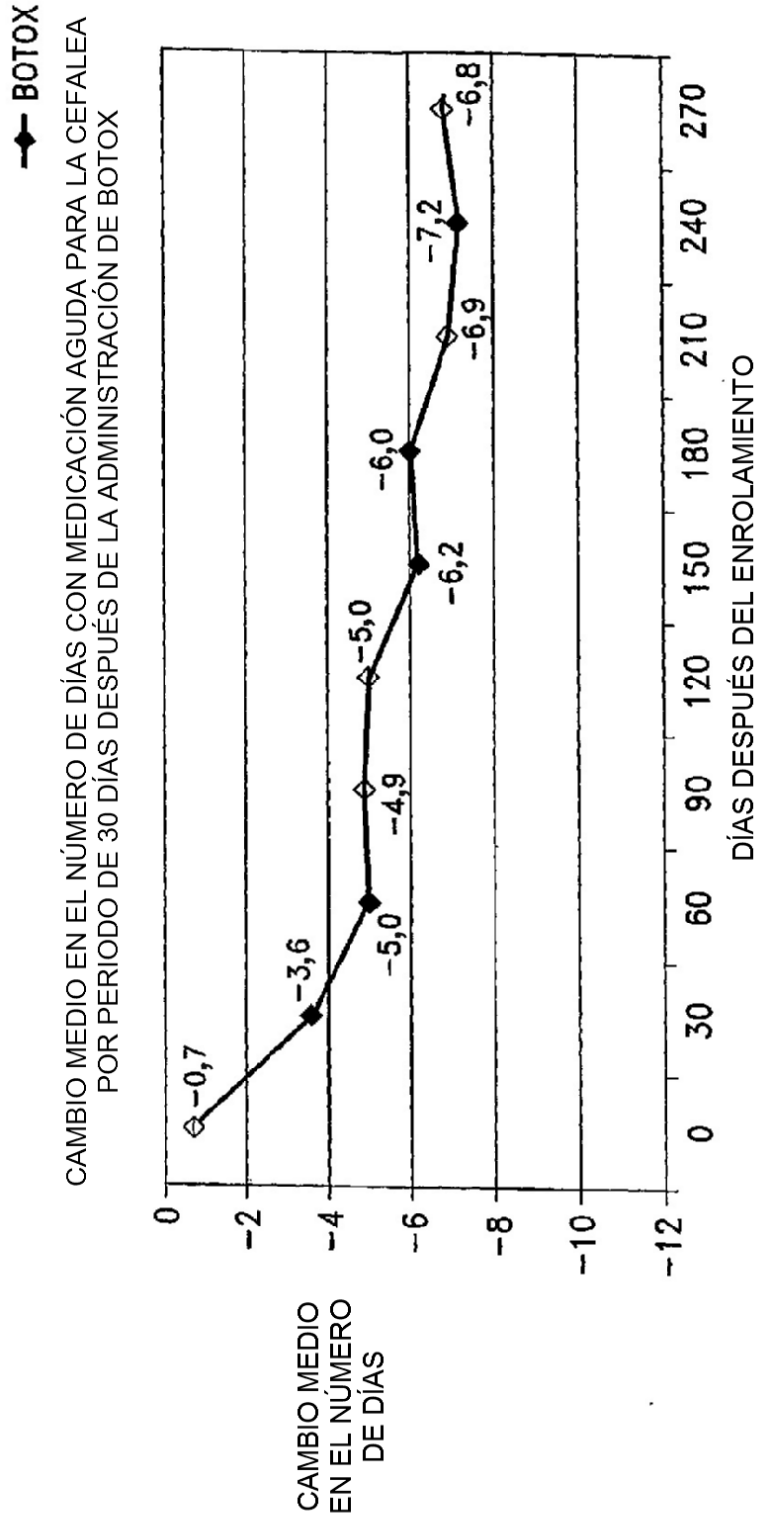


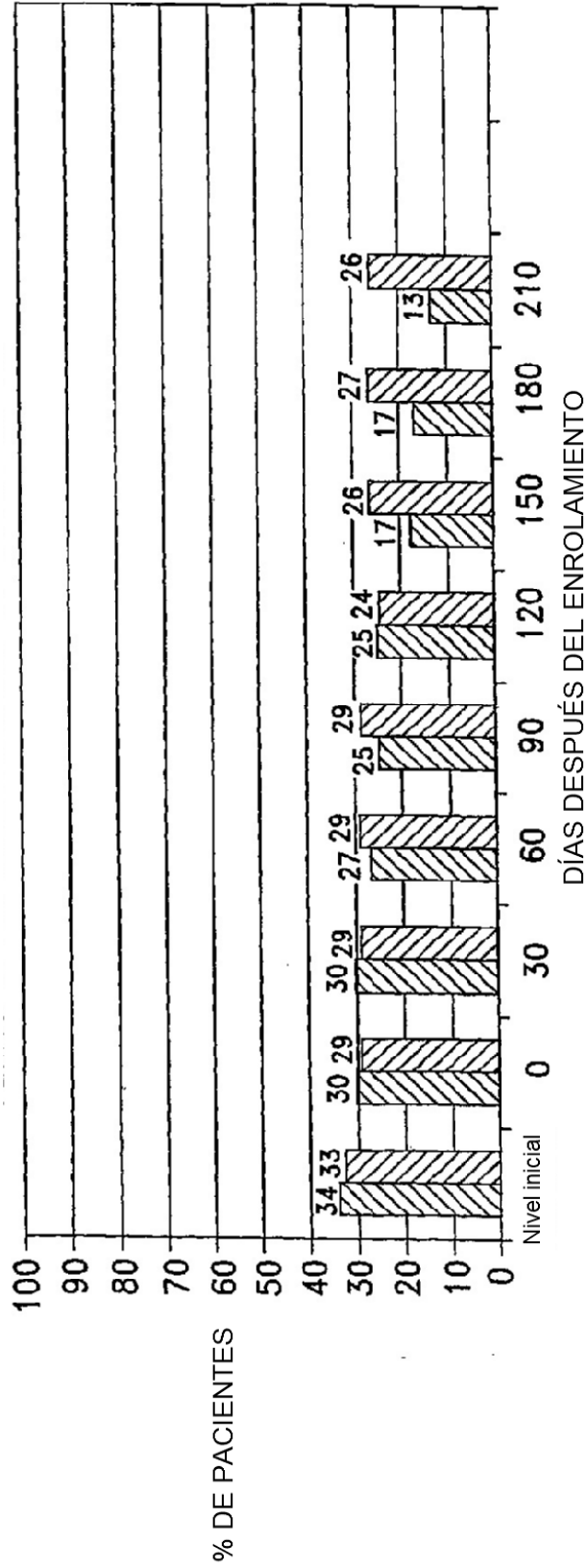


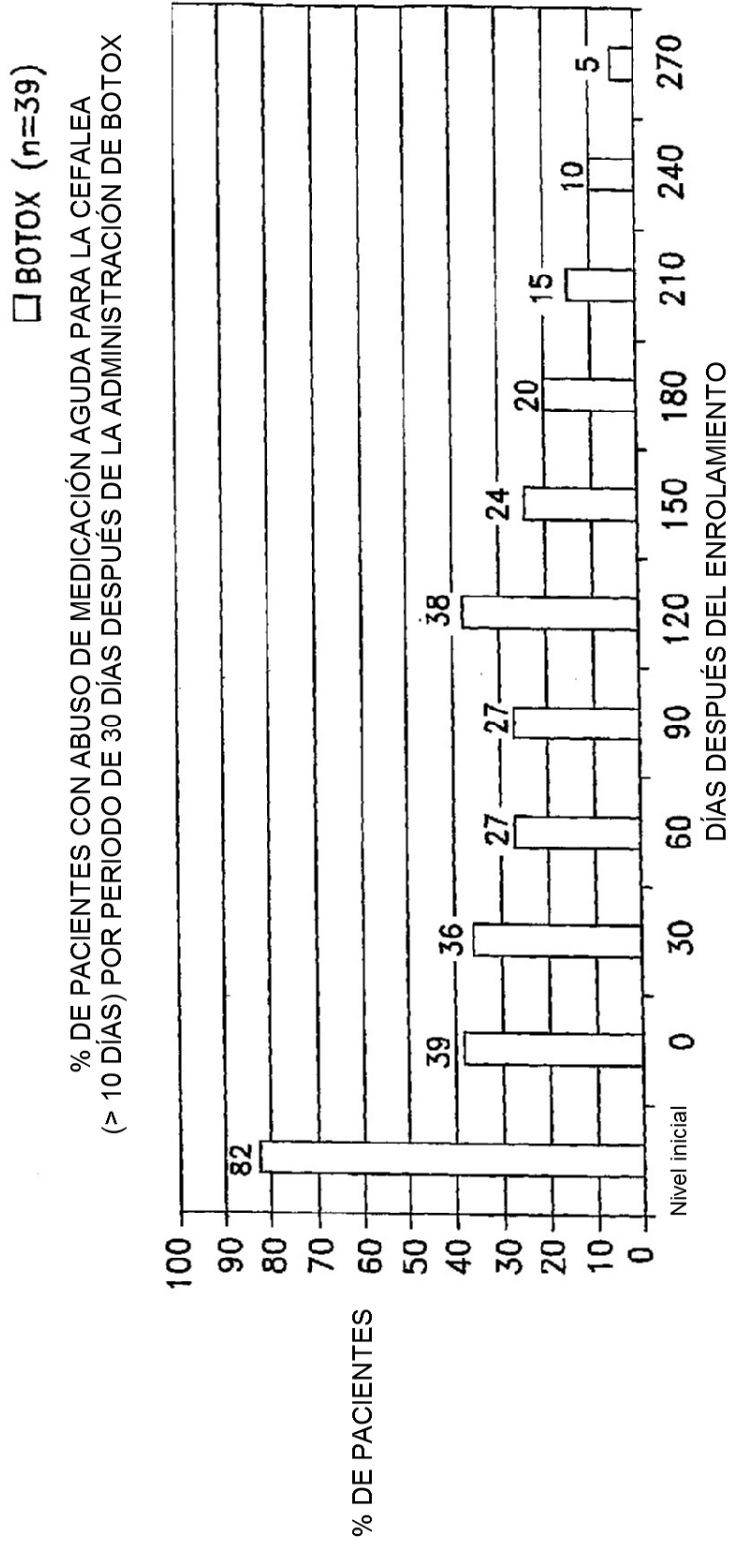
FIG. 2

 BOTOX (n=173)  
 Placebo (n=182)

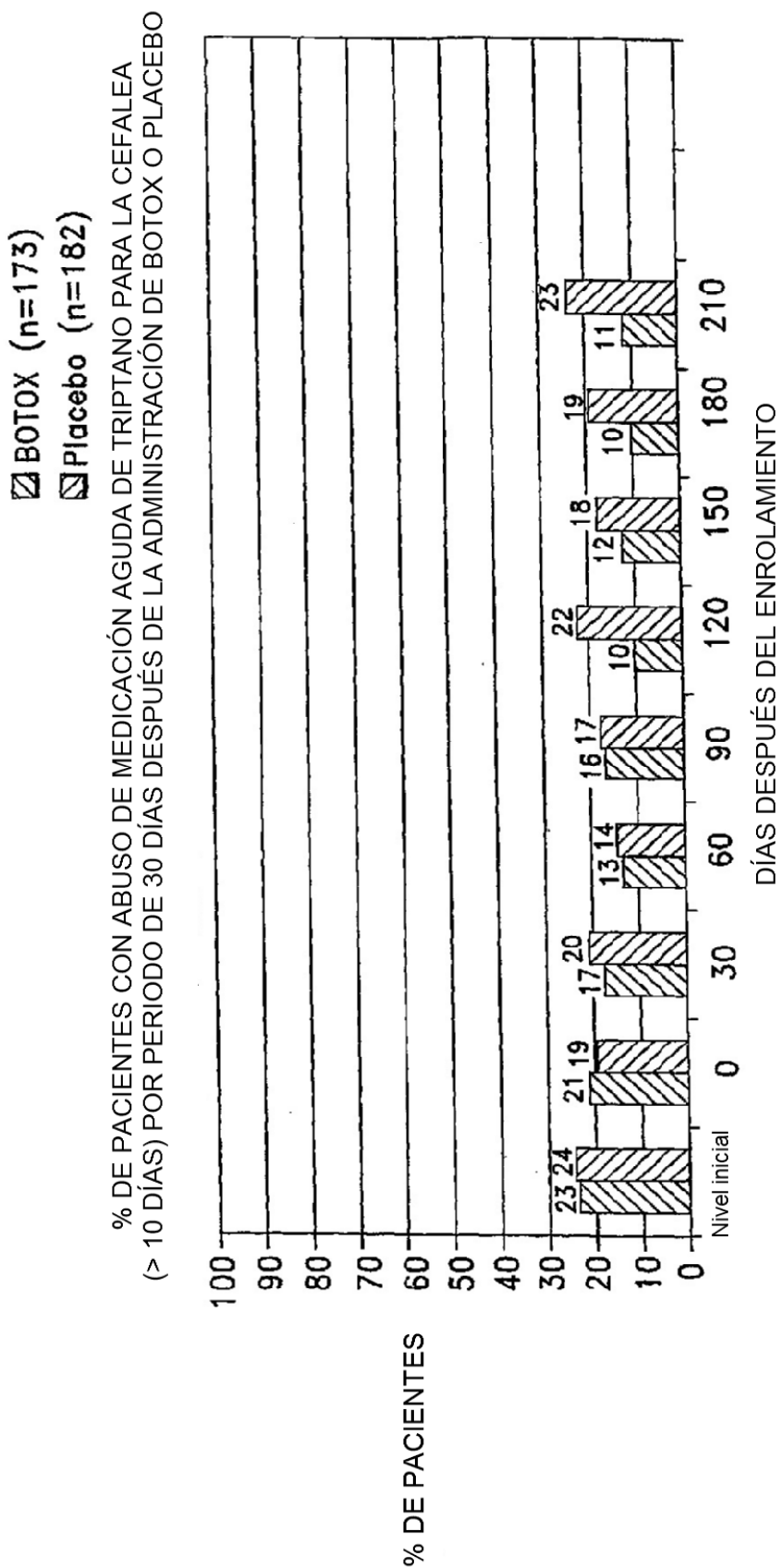
% DE PACIENTES CON USO DE MEDICACIÓN AGUDA NARCÓTICA PARA LA CEFALEA POR PERIODO DE 30 DÍAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE BOTOX O PLACEBO



**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**

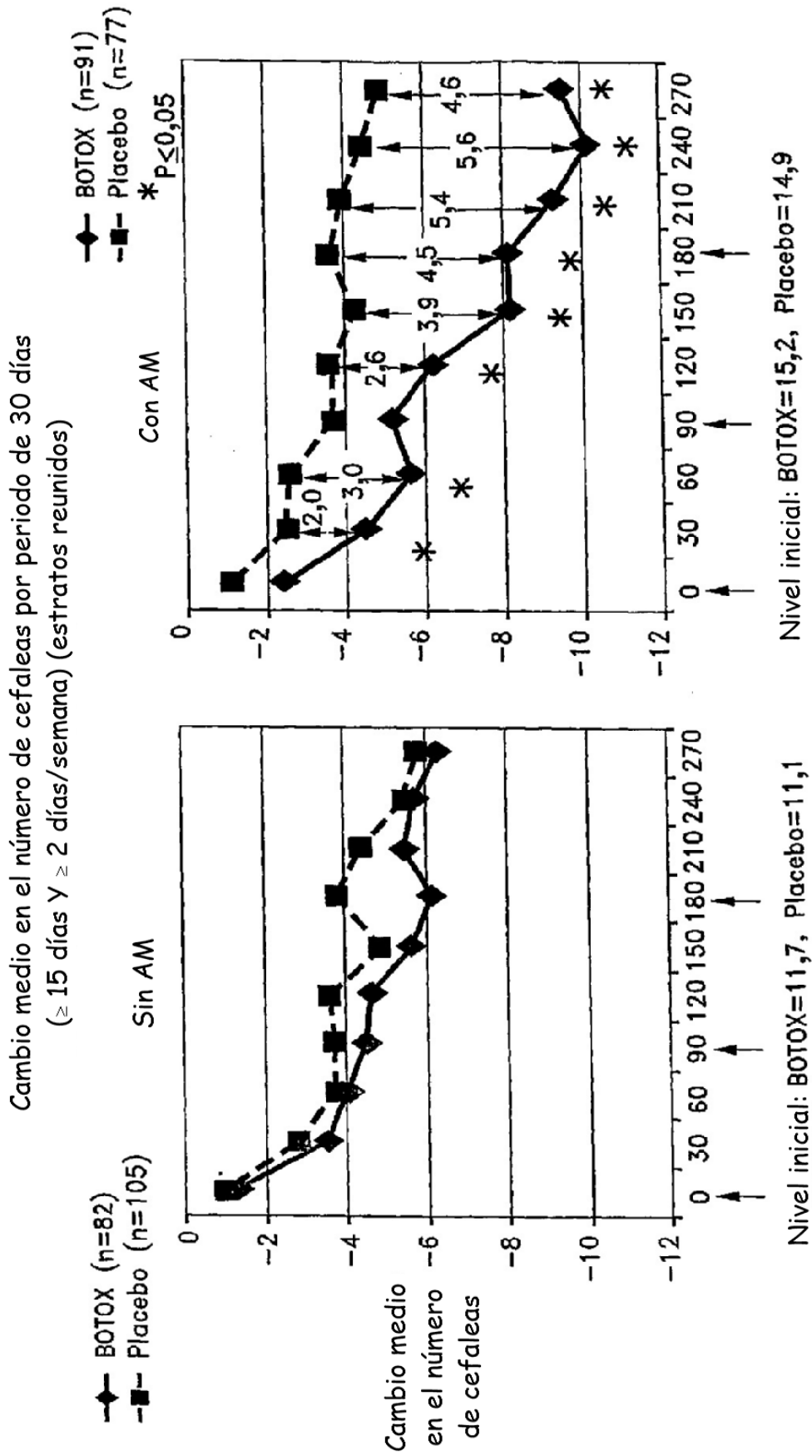
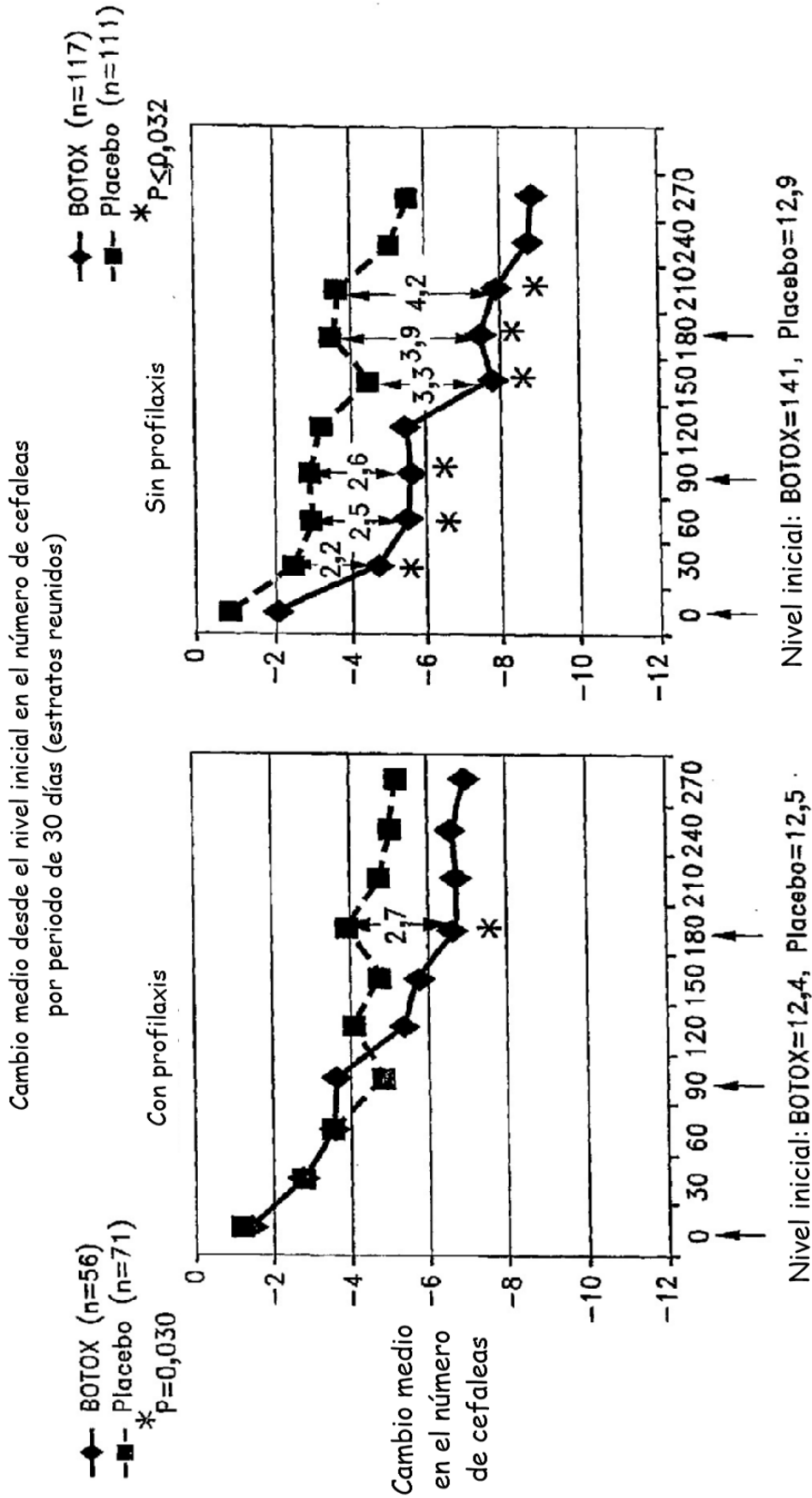


FIG. 6



**FIG. 7**



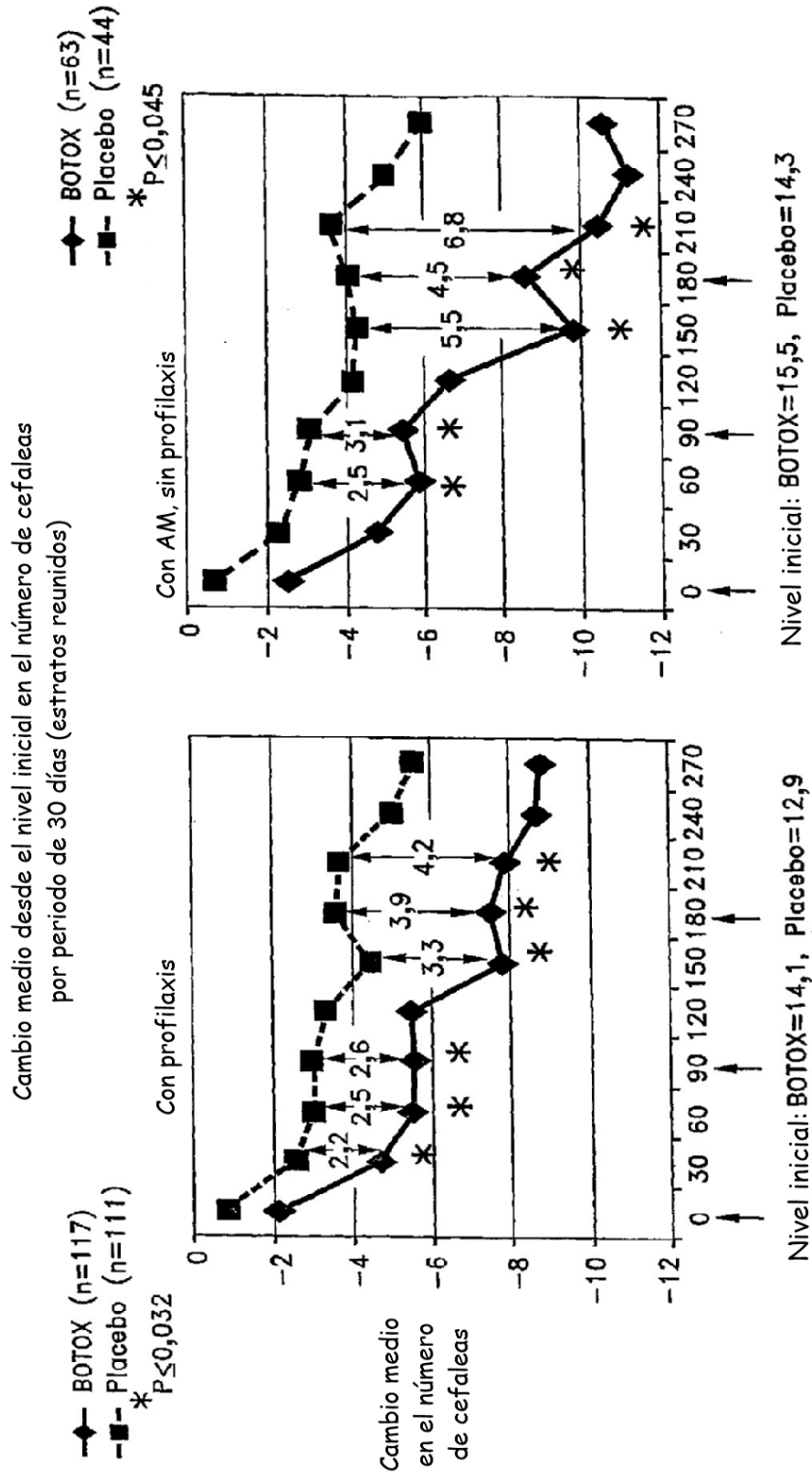
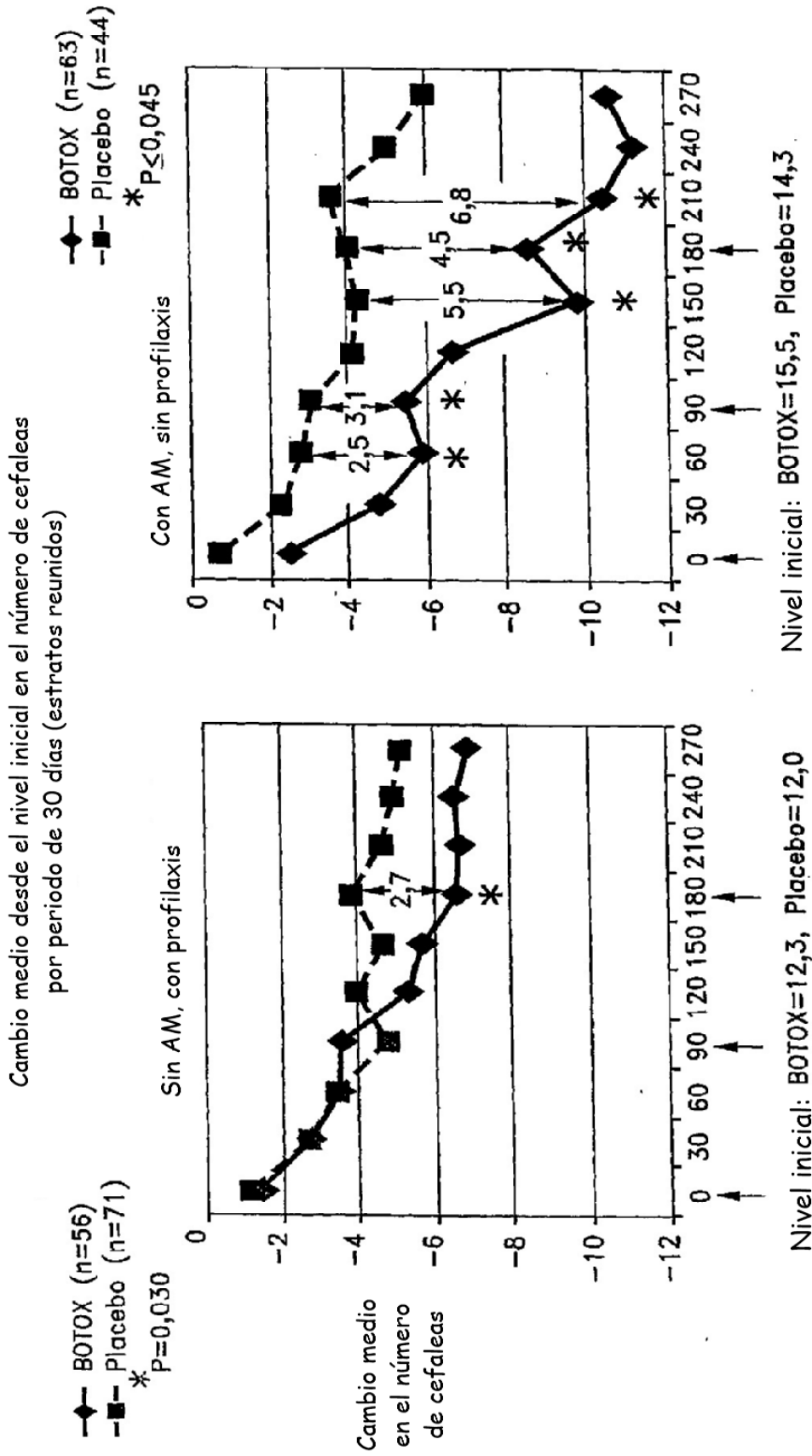




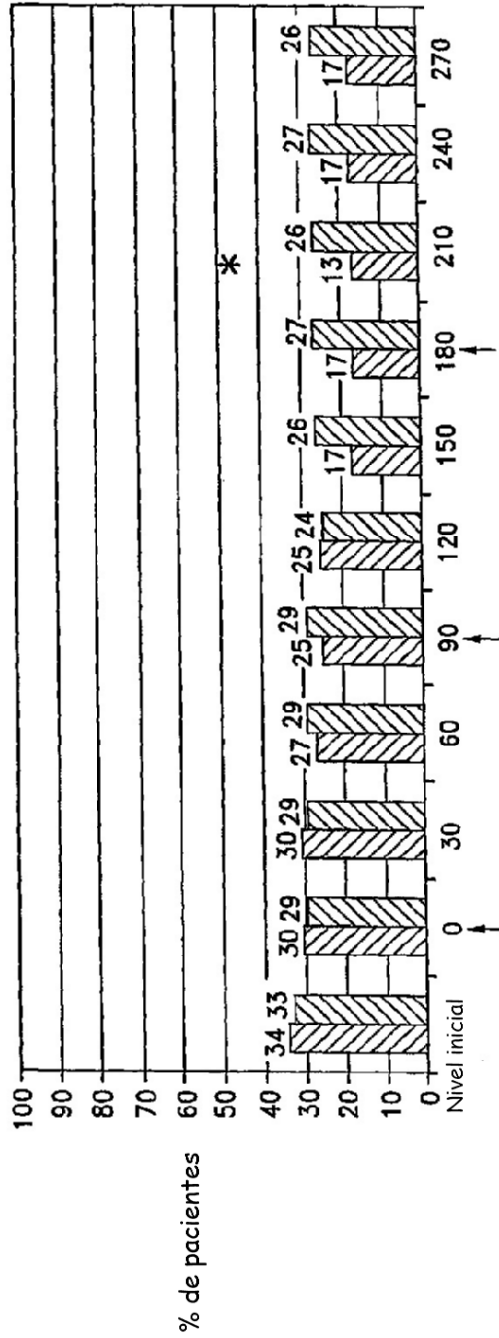
FIG. 8



**FIG. 9**

 BOTOX (n=173)  
 Placebo (n=182)  
 \* P=0,046

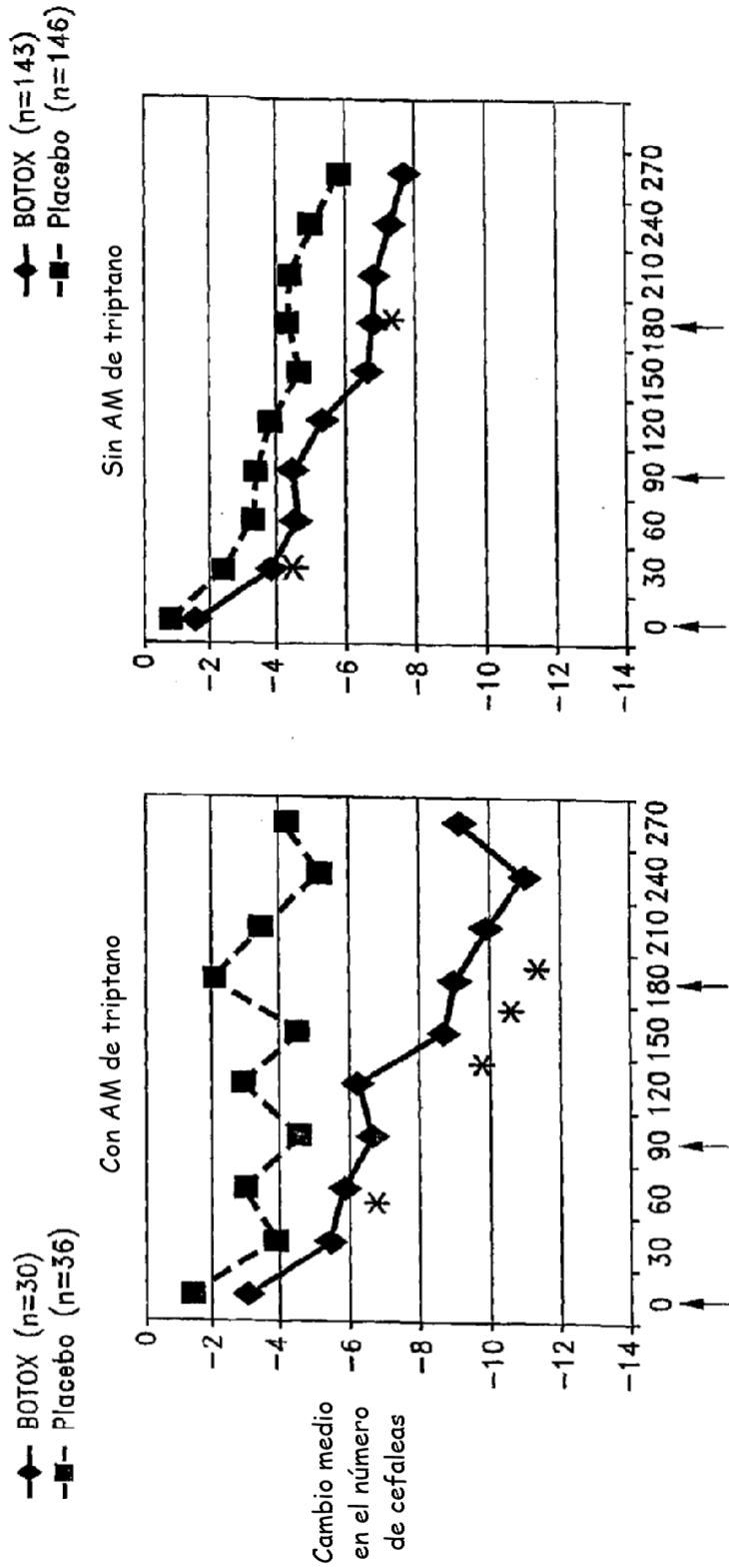
Incidencia de pacientes con cualquier uso de medicación aguda  
 de opioides para la cefalea por periodo de 30 días (estratos reunidos)



Días después del enrolamiento

**FIG. 10**

Cambio medio desde el nivel inicial en el número de cefaleas con y sin AM de triptano en el nivel inicial por periodo de 30 días (estratos reunidos)



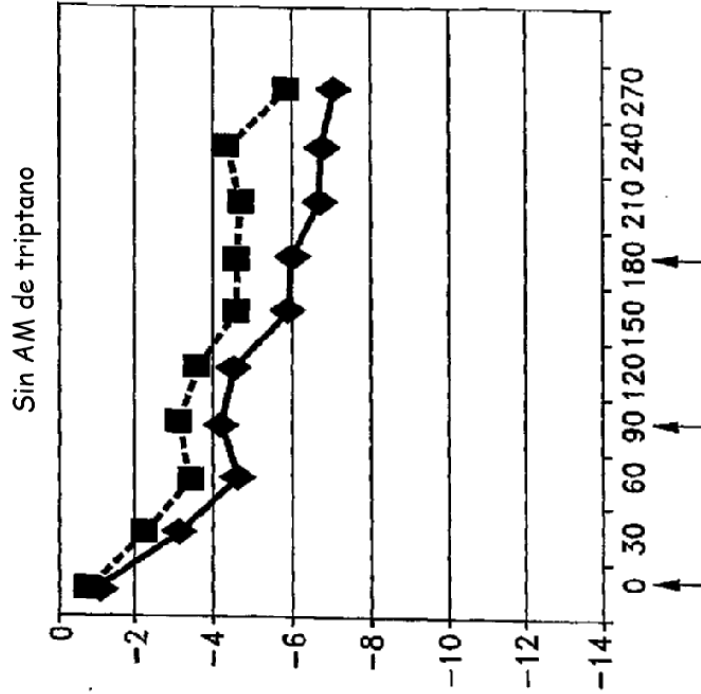
Nivel inicial: BOTOX=17.7, Placebo=16.1

Nivel inicial: BOTOX=12.7, Placebo=11.9

FIG. 11

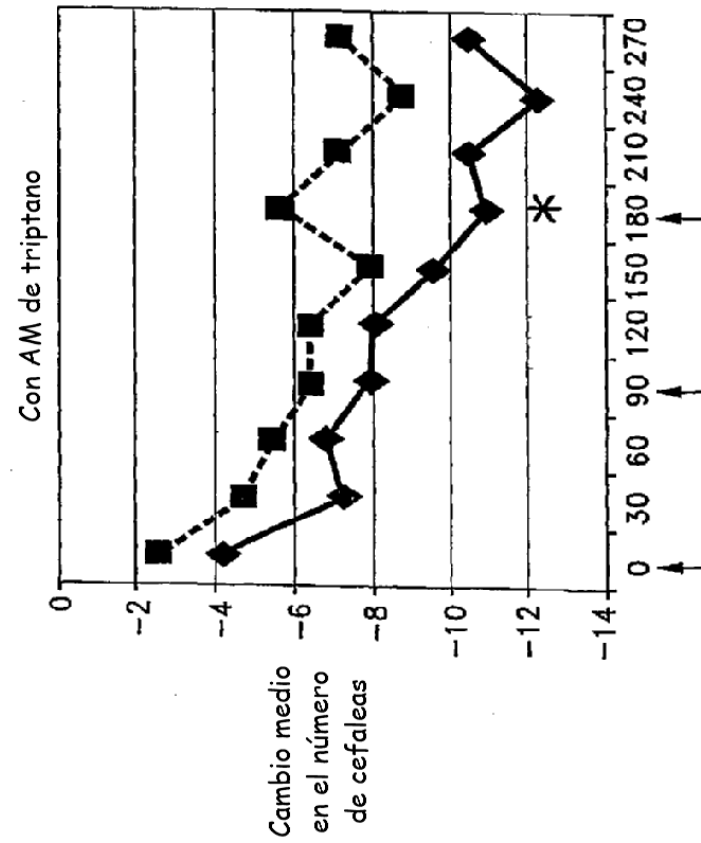
Cambio medio desde el nivel inicial en el número de días con uso de medicación analgésica aguda con y sin AM de triptano en el nivel inicial por periodo de 30 días (estratos reunidos)

◆ BOTOX (n=143)  
 ■ Placebo (n=146)



Nivel inicial: BOTOX=14,3, Placebo=12,6

◆ BOTOX (n=30)  
 ■ Placebo (n=36)



Nivel inicial: BOTOX=19,9, Placebo=19,8

FIG. 12

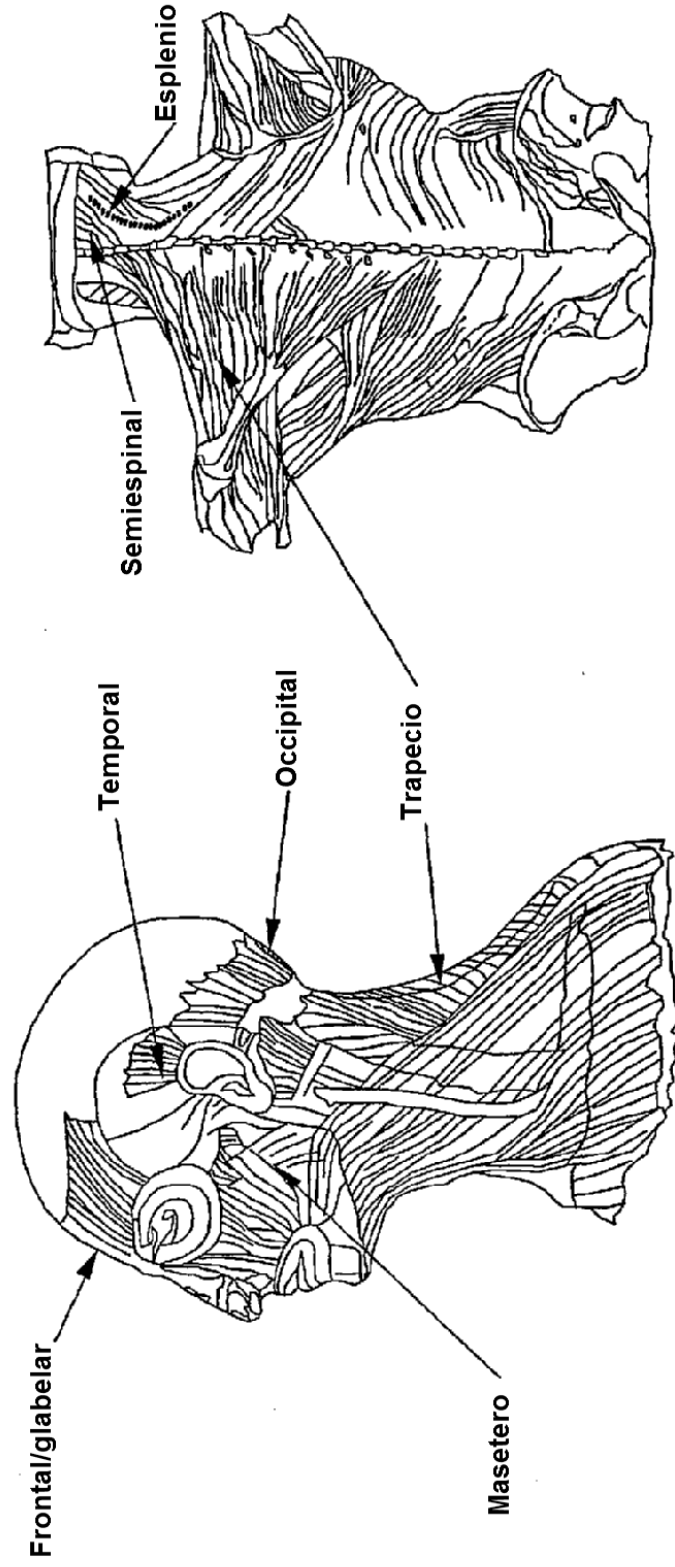
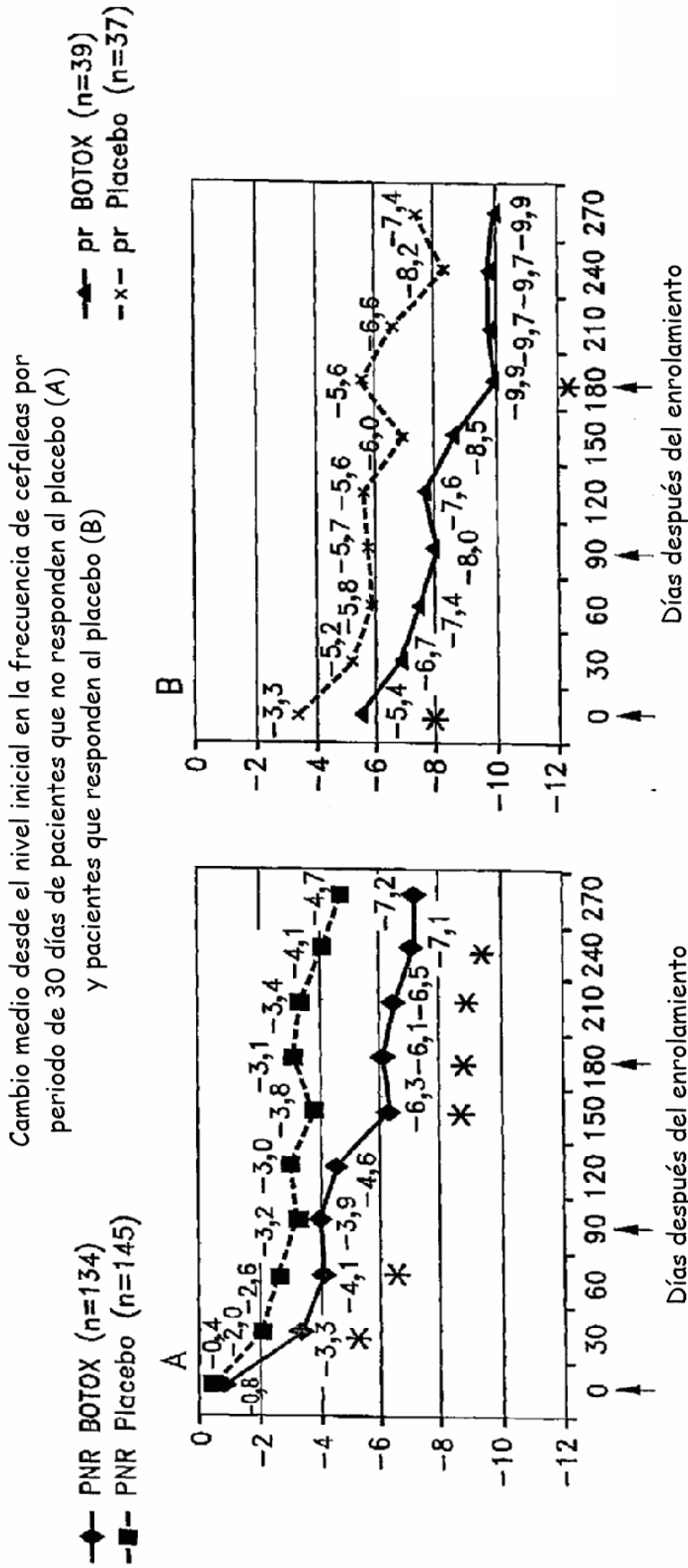


Ilustración de la cara y sitios para inyectar para los tratamientos 1, 2, 3 y 4

**FIG. 13**



PNR = pacientes que no responden al placebo, pr = pacientes que responden al placebo  
 Nivel inicial: PNR BOTOX = 1,31, PNR placebo = 12,8, pr BOTOX = 15,0 pr placebo = 12,3 cefaleas

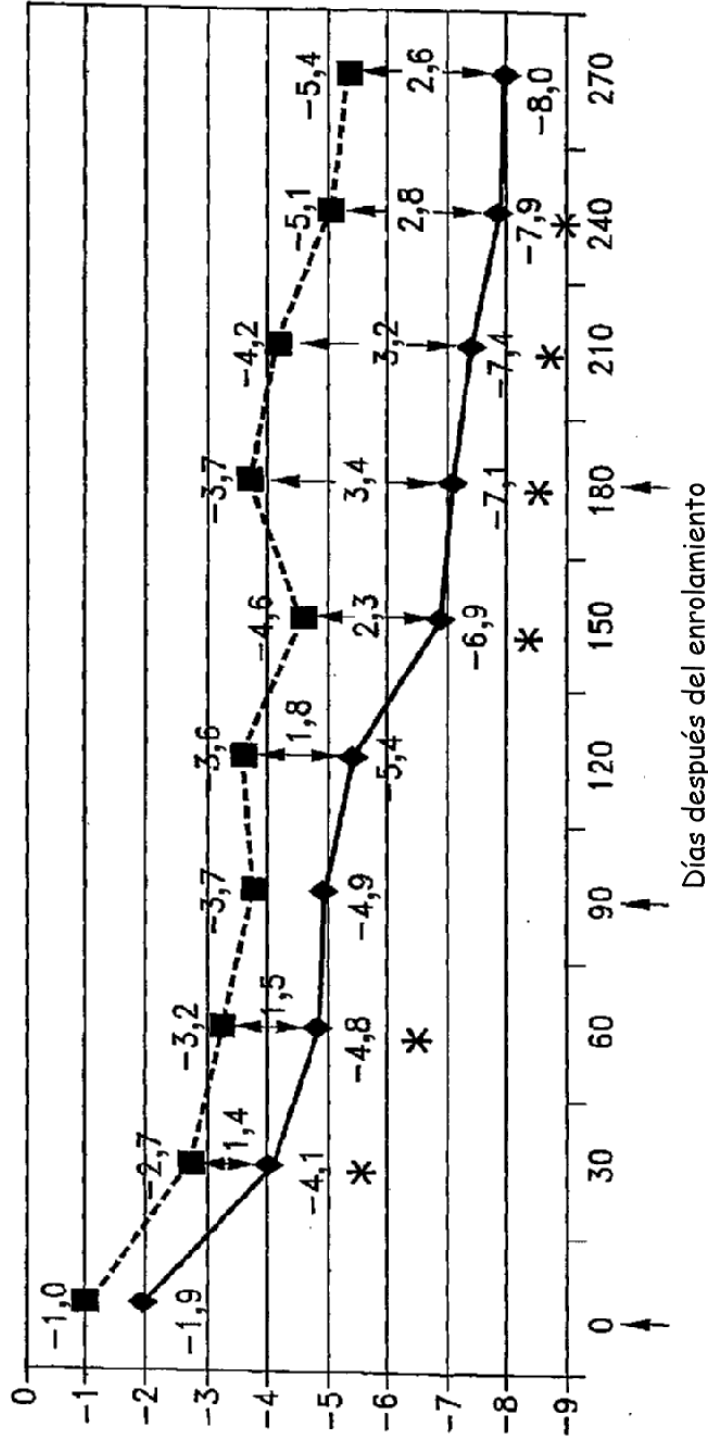
\* p ≤ 0,050

Las flechas indican cuándo se produjo la dosificación (después de la preinclusión con placebo)

FIG. 14

Cambio medio desde el nivel inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días; población reunida

◆ BOTOX (n=173)  
 ■ Placebo (n=182)



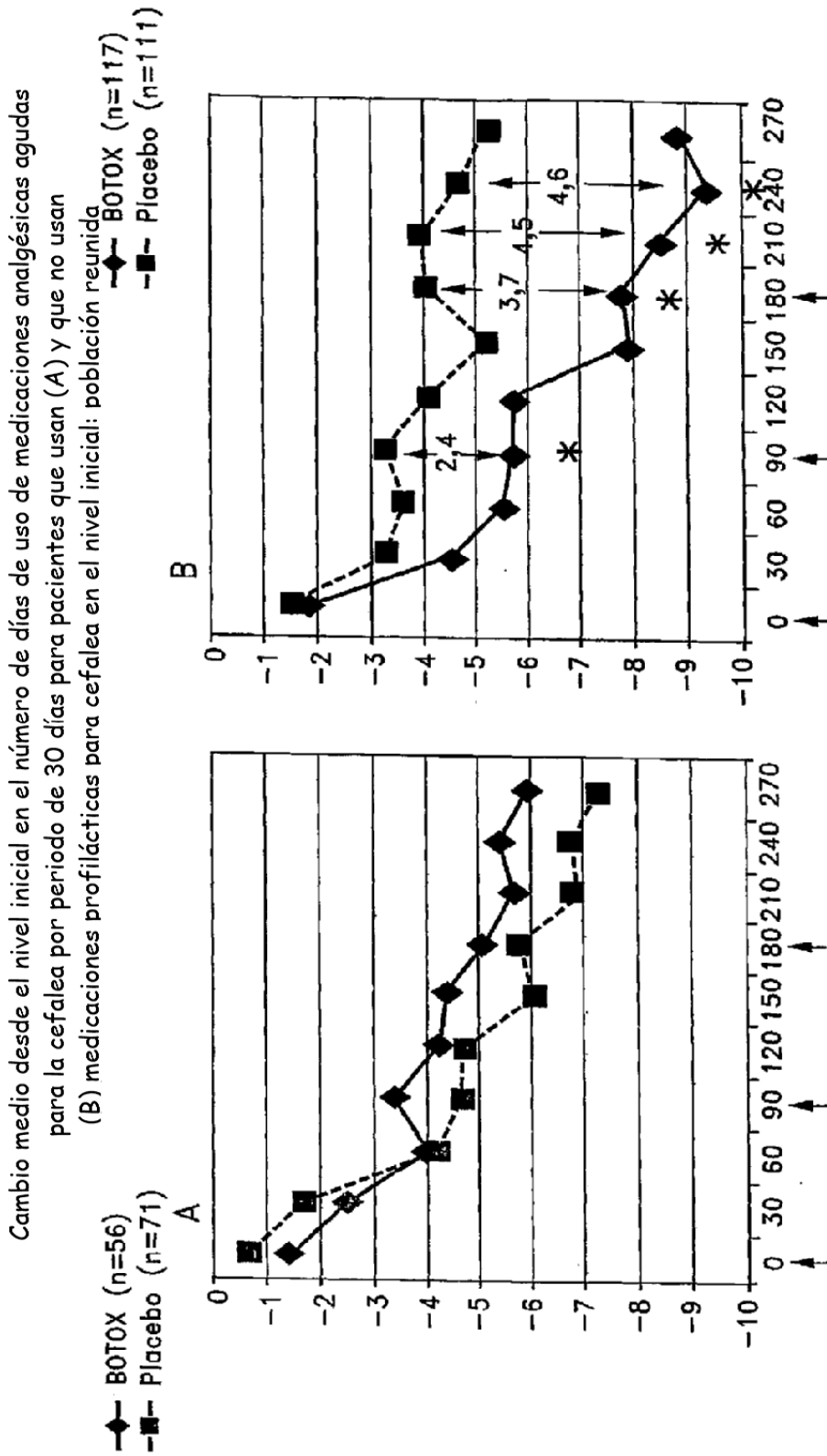
Nivel inicial: BOTOX = 13,5, placebo = 12,7 cefaleas

\*  $p \leq 0,050$

Las flechas indican cuándo se produjo la dosificación (después de la preinclusión con placebo).

FIG. 15





Nivel inicial: con profilaxis BOTOX = 14,9 días, con profilaxis placebo = 14,8 días, sin profilaxis BOTOX = 15,5 días, sin profilaxis placebo = 13,5 días de uso.

\*  $p \leq 0,050$

Las flechas indican cuándo se produjo la dosificación (después de la preinclusión con placebo)

**FIG. 16**