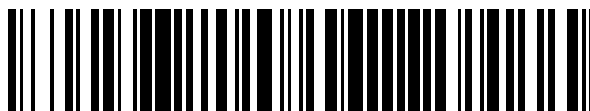


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 437**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2011** **PCT/US2011/030370**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011** **WO11123456**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011** **E 11713577 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016** **EP 2552475**

54 Título: **Régimen de dosificación de toxina botulínica para la profilaxis de la migraña crónica**

30 Prioridad:

02.04.2010 US 320667 P
30.03.2010 US 319230 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2016

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

TURKEL, CATHERINE C.;
AURORA, SHEENA K.;
DODICK, DAVID W. y
BRIN, MITCHELL F.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 587 437 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

Régimen de dosificación de toxina botulínica para la profilaxis de la migraña crónica.

5 **Campo**

Las realizaciones de la presente invención se refieren al tratamiento de diversos trastornos, específicamente a protocolos de administración por inyección usando la neurotoxina botulínica.

10 **Antecedentes**

Se conoce que las toxinas botulínicas se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos. Los ejemplos incluyen la patente de Estados Unidos 5.714.468 (migraña) concedida el 3 de febrero de 1998; la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 2005019132 (cefalea), número de serie 11/039.506, presentada el 18 de enero de 15 2005; la solicitud de patente de Estados Unidos publicada n.º 20050191320 (cefalea por abuso de medicamentos), número de serie 10/789.180, presentada el 26 de febrero de 2004; y la patente de Estados Unidos 7.811.587 (trastornos neuropsiquiátricos), concedida el 12 de octubre de 2010.

Un ejemplo de un trastorno tratable con toxinas botulínicas es la migraña crónica (CM), un trastorno de cefalea 20 incapacitante que afecta a entre el 1,3 % y el 2,4 % de la población general y considerado el tipo más común de cefalea crónica diaria primaria en Estados Unidos. La CM está ligada al sufrimiento, incapacidad y abuso de medicamentos, y únicamente un tercio de los pacientes de CM usan medicación profiláctica para la cefalea. Pocos son los tratamientos preventivos para la cefalea que se han investigado para los pacientes con CM. Por lo tanto, aún persiste la necesidad de metodologías optimizadas y dirigidas para tratar esta dolencia en particular, paradigmas 25 específicos y útiles de inyección y dosificación para usar las toxinas botulínicas para tratar la CM.

Otra afección sujeta al tratamiento con toxinas botulínicas es el trastorno de cefalea por abuso de medicamentos (MOU). Esto se ha descrito como un ciclo de medicación para la cefalea rítmico y autosostenible que se caracteriza por cefalea diaria o casi diaria con uso predecible e irresistible de medicamentos de alivio inmediato. La evidencia 30 que sustenta la existencia de MOH está ampliamente publicada en la bibliografía médica.

Resumen

La presente invención enseña un método para tratar profilácticamente una cefalea en un paciente que padece 35 cefaleas migrañosas crónicas, consistiendo el método básicamente en la administración local de una neurotoxina botulínica tipo A en los músculos frontal, corrugador, prócer, occipital, temporal, trapecio y paravertebrales cervicales del paciente que padece cefalea migrañosa, donde la neurotoxina botulínica se administra en el músculo frontal en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, en el corrugador en aproximadamente diez unidades divididas entre dos sitios de inyección; en el prócer en aproximadamente cinco unidades en un sitio de 40 inyección; en el occipital en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección a aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección; en el temporal en aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección hasta cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección; en el trapecio en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta aproximadamente cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección y en los músculos paravertebrales 45 cervicales en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, y donde la neurotoxina botulínica se inyecta en 31 a 39 sitios de inyección.

Breve Descripción de las figuras

50 Los siguientes dibujos se presentan para ilustrar aspectos y características de las realizaciones de la presente invención.

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados (cambio promedio en el número de cefaleas por un período de treinta días) de un estudio clínico realizado para el uso de BOTOX® para, entre otros, tratar la cefalea migrañosa, 55 que muestra que los pacientes tuvieron menos cefaleas después de la administración de BOTOX®. En los datos que se muestran en las figuras, a los pacientes se les administró BOTOX® en los días 0, 90 y 180.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados (cambio promedio en el número de días que los pacientes tuvieron que tomar simultáneamente medicación para aliviar la cefalea aguda por un período de treinta días) de un

estudio clínico que usa BOTOX® para, entre otros, tratar la cefalea migrañosa, que muestra que los pacientes tuvieron menos días donde tomaron medicación para aliviar la cefalea aguda después de la administración de BOTOX®.

- 5 La figura 3 es un gráfico que muestra una comparación del porcentaje de pacientes (algunos a los que se les administró BOTOX® y algunos que a los que se les administró un placebo) que estuvieron usando medicación de narcóticos para controlar la cefalea aguda durante un período de treinta días. La figura 3 muestra una disminución en el uso de narcóticos en los pacientes tratados con BOTOX®.
- 10 La figura 4 es un gráfico que muestra una disminución en el porcentaje de pacientes que hicieron abuso de medicamentos para la cefalea aguda en un período de treinta días después de la administración de BOTOX®.
- La figura 5 es un gráfico que muestra una disminución en el porcentaje de pacientes que hicieron un abuso demostrado de triptanos en un período de treinta días después de la administración de BOTOX®.
- 15 La figura 6 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio en el número de cefaleas experimentadas por los pacientes durante un período de treinta días después de la administración de BOTOX®, donde los pacientes no tenían MOU ("sin MOU"; lado izquierdo del gráfico) o los pacientes que si tenían un trastorno MOU (lado derecho del gráfico). "≥15 días y ≥2 días/semana" son criterios usados para determinar si el paciente tenía un trastorno MOU.
- 20 Los términos MOU y MOD son sinónimos. Por definición, un paciente tiene un trastorno MOU si toma medicación 15 o más días al mes y al menos dos veces a la semana en la semana que experimenta el dolor agudo.
- La figura 7 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas durante un período de 30 días en pacientes que usan (gráfico A) y que no usan (gráfico B) medicamentos
- 25 profilácticos para la cefalea en el inicio, para una población combinada de pacientes. El eje Y representa el cambio promedio en el número de cefaleas para un período de treinta días. "n" indica el número de pacientes en la muestra de pacientes evaluados.
- La figura 8 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio en el número de cefaleas experimentadas por
- 30 los pacientes durante un período de treinta días después de la administración de BOTOX®, donde los pacientes no estaban usando otro tratamiento profiláctico para la cefalea simultáneamente (lado izquierdo del gráfico) o los pacientes no estaban usando otro tratamiento profiláctico para la cefalea simultáneamente y si tenían un trastorno MOU (lado derecho del gráfico).
- 35 La figura 9 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio en el número de cefaleas experimentadas por los pacientes durante un período de treinta días después de la administración de BOTOX®, donde los pacientes no estaban usando otro tratamiento profiláctico para la cefalea simultáneamente y no tenían un trastorno MOU (lado izquierdo del gráfico) o los pacientes no estaban usando otro tratamiento profiláctico para la cefalea simultáneamente y tenían un trastorno MOU (lado derecho del gráfico).
- 40 La figura 10 es un gráfico de barras que indica el porcentaje de pacientes durante un período de treinta días después de la administración de BOTOX® que también estaban usando una medicación de opioide para la cefalea aguda.
- 45 La figura 11 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio en el número de las cefaleas experimentadas por pacientes durante un período de treinta días después de la administración de BOTOX®, donde los pacientes o bien eran pacientes con abuso de medicamentos de triptano (lado izquierdo del gráfico) o no eran pacientes con abuso de medicamentos de triptano (lado derecho del gráfico).
- 50 La figura 12 comprende dos gráficos que indican el cambio promedio desde el valor inicial (después de la administración de BOTOX®) en el número de días con el uso de medicación (analgesico) para la cefalea aguda por los pacientes, donde los pacientes eran pacientes con abuso de medicamentos de triptano (lado izquierdo del gráfico) o no eran pacientes con abuso de medicamentos de triptano (lado derecho del gráfico).
- 55 La figura 13 comprende en el lado izquierdo, una vista esquemática del lado izquierdo de la anatomía muscular humana desde los hombros hacia arriba, y en el lado derecho una vista esquemática de la espalda.

La figura 14 comprende dos gráficos que indican el cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia de las cefaleas durante un período de 30 días para los pacientes que no responden a placebo (A) y los pacientes que

responden (B).

La figura 15 muestra el cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia de las cefaleas durante un período de 30 días, para una población combinada de pacientes.

5 La figura 16 comprende dos gráficos que muestran el cambio promedio desde el valor inicial en el número de días de uso de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda durante un período de 30 días para pacientes que usan (A) y que no los usan (B) medicamentos profilácticos para la cefalea en el inicio, para una población combinada de pacientes.

10 La figura 17 representa un ejemplo de lugares fijos donde se administran las dosis de toxina botulínica a un paciente (aquí en posición supina y sentada) de acuerdo con una realización de un paradigma de inyección.

Descripción

15 En ciertas realizaciones, la dosis de una toxina botulínica usada de acuerdo con las realizaciones de la presente invención es menos que la cantidad de toxina botulínica que se usaría para paralizar un músculo, porque la intención de un método de acuerdo con las realizaciones de la presente invención no es paralizar un músculo sino reducir la salida sensorial de dolor de las neuronas sensoriales ubicadas en o sobre un músculo, o en o debajo la piel.

20 Las siguientes definiciones se aplican en el presente documento:

"Aproximadamente" significa aproximadamente o cercano y en el contexto de un valor numérico o intervalo que se expone en el presente documento, se refiere a $\pm 10\%$ del valor numérico o intervalo citado o reivindicado.

25 "Aliviar" se refiere a una reducción en la aparición de un dolor, de una cefalea o de un síntoma de cefalea. Por lo tanto, aliviar incluye alguna reducción, una reducción significativa, la reducción casi total, y la reducción total. Un efecto de alivio puede no aparecer clínicamente durante entre 1 a 7 días después de la administración de una toxina Clostridial a un paciente o algún tiempo después.

30 "Toxina botulínica" significa una neurotoxina botulínica como toxina pura o compleja, nativa, recombinante o modificada, e incluye la toxina botulínica tipo A, tipo B, tipo C₁, tipo D, tipo E, tipo F y tipo G. Como se usa en el presente documento, este término excluye las no neurotoxinas, tales como las toxinas botulínicas citotóxicas C₂ y C₃.

35 "Administración local" significa la administración de un agente farmacéutico para o en área adyacente de un músculo o una posición subdérmica en un paciente por vía no sistémica. Por lo tanto, la administración local excluye las rutas de administración sistémica, tales como la administración intravenosa u oral.

40 "Administración periférica" significa la administración en un lugar alejado de una posición sintomática, en contraposición a la administración local.

"MOU" significa cefalea por abuso de medicamentos o trastorno de cefalea por abuso de medicamentos.

45 "Tratar" o "tratamiento" significa aliviar (o eliminar) al menos un síntoma (tal como, por ejemplo, el dolor de cabeza), ya sea temporal o permanentemente. Esto puede incluir aplicaciones profilácticas para prevenir al menos un síntoma de cefalea.

50 En el presente documento se desvelan realizaciones de un paradigma de administración de neurotoxinas botulínicas. En algunas realizaciones, el método puede incluir lugares de inyección y cantidades de dosis de toxina botulínica específicos para tratar diversos trastornos, que incluyen, por ejemplo, CM, MOU, ND, y similares. En ciertas realizaciones de la invención, el trastorno se puede tratar por administración intramuscular de la toxina en cantidades específicas o intervalos de cantidades a sitios específicos dentro de la parte superior del torso del paciente. En ciertas realizaciones, dichos sitios pueden incluir, por ejemplo, la cabeza, cuello, o uno o ambos
55 hombros, tanto en la posición anterior o posterior. La toxina botulínica puede ser una toxina botulínica de tipo A. La neurotoxina botulínica puede ser una neurotoxina botulínica hecha de forma recombinante, tal como toxinas botulínicas producidas por *E. coli*.

Adicionalmente, la neurotoxina botulínica puede ser una neurotoxina modificada, que es una neurotoxina botulínica

- que tiene al menos uno de sus aminoácidos eliminados, modificados o reemplazados, en comparación con una toxina nativa, o la neurotoxina botulínica modificada puede ser una neurotoxina botulínica producida por recombinación o un derivado o fragmento de la misma. En ciertas realizaciones, la toxina modificada tiene una capacidad de direccionamiento celular alterada para una célula neuronal o no neuronal de interés. Esta capacidad alterada se consigue sustituyendo el dominio diana de origen natural de una toxina botulínica natural con un dominio diana que muestra una actividad selectiva de unión para el receptor de la toxina no botulínica presente en una célula diana de toxina no botulínica. Tales modificaciones de un dominio diana resultan en una toxina modificada que es capaz de unirse selectivamente a un receptor de la toxina no botulínica (receptor diana) presente en forma de célula diana de toxina no botulínica (redirigida). Una toxina botulínica modificada con una actividad de unión selectiva a una célula diana de toxina no botulínica puede unirse a un receptor presente sobre la célula diana de toxina no botulínica, translocarse en el citoplasma y ejercer su efecto proteolítico sobre el complejo SNARE de la célula diana. En esencia, una cadena ligera de toxina botulínica que comprende un dominio enzimático se administra intracelularmente a cualquier célula deseada seleccionando el dominio diana adecuado.
- 15 Las toxinas botulínicas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden almacenarse de forma liofilizada, secarse al vacío en recipientes a presión de vacío o como líquidos estables. Antes de la liofilización, la toxina botulínica puede combinarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, estabilizadores y/o vehículos, tales como, por ejemplo, albúmina, o similares. En las realizaciones que contienen albúmina, la albúmina puede ser, por ejemplo, albúmina sérica humana, o similares. El material liofilizado puede reconstituirse con un líquido apropiado como, por ejemplo, solución salina, agua, o similares para crear una solución o composición que contiene la toxina botulínica que se va a administrar a los pacientes.

La cantidad de toxina botulínica administrada según un método dentro del alcance de las realizaciones de la invención puede variar en función de las características particulares del dolor a tratar, incluyendo su gravedad y otras variables distintas del paciente como el tamaño, el peso, la edad y la capacidad de respuesta a la terapia. Para guiar al médico, típicamente, se administra no menos de aproximadamente 1 unidad y no más de aproximadamente 25 unidades de una toxina botulínica tipo A (tal como BOTOX®) por sitio de inyección por sesión de tratamiento de un paciente. Para una toxina botulínica tipo A como DYSPORT®, se administran no menos de aproximadamente 2 unidades y no más de aproximadamente 125 unidades de toxina botulínica tipo A por sitio de inyección, por sesión de tratamiento de un paciente. Para una toxina botulínica de tipo B, tal como MYOBLOC®, se administran no menos de aproximadamente 40 unidades y no más de aproximadamente 1500 unidades de toxina botulínica de tipo B por sitio de inyección, por sesión de tratamiento de un paciente.

Preferiblemente, para BOTOX®, se administran no menos de aproximadamente 2 unidades y no más de aproximadamente 20 unidades de una toxina botulínica tipo A por sitio de inyección por sesión de tratamiento de un paciente; para DYSPORT® se administran no menos de aproximadamente 4 unidades y no más de aproximadamente 100 unidades por sitio de inyección por sesión de tratamiento de un paciente y; para MYOBLOC®, se administran no menos de aproximadamente 80 unidades y no más de aproximadamente 1000 unidades por sitio de inyección, por sesión de tratamiento de un paciente.

Más preferiblemente, para BOTOX® se administran no menos de aproximadamente 5 unidades y no más de aproximadamente 15 unidades de una toxina botulínica tipo A; para DYSPORT® no menos de aproximadamente 20 unidades y no más de aproximadamente 75 unidades, y; para MYOBLOC®, no menos de aproximadamente 200 unidades y no más de aproximadamente 750 unidades, respectivamente por sitio de inyección, por sesión de tratamiento de un paciente.

Generalmente, la cantidad total de BOTOX®, DYSPORT® o MYOBLOC®, adecuadas para la administración a un paciente de acuerdo con los métodos de la invención revelados en el presente documento no deben exceder aproximadamente las 300 unidades, aproximadamente 1.500 unidades o aproximadamente 15.000 unidades respectivamente, por sesión de tratamiento.

Los efectos del tratamiento de la toxina botulínica pueden persistir durante entre aproximadamente 1 mes a 5 años.

Las realizaciones de la invención proporcionan un paradigma de inyección de objetivo fijo dirigido a un conjunto específico de músculos con un número y volumen mínimos específicos de inyección, y prevé además la administración adicional/opcional de toxina botulínica adicional en un sitio específico de músculos seleccionados. En una realización, la dosis fija (es decir, una cantidad de dosis mínima de acuerdo con las cantidades fijas y los lugares especificados en un prospecto o en la información de prescripción) de toxina botulínica se administra en los músculos frontal, corrugador, prócer, occipital, temporal, trapecio y paravertebrales cervicales de un paciente, y

además una cantidad variable de toxina botulínica adicional se puede añadir a cuatro o menos de siete áreas de la cabeza/cuello de modo que la cantidad de toxina botulínica administrada no exceda la dosis máxima total como se indica en el prospecto o en la información de prescripción adjunta al medicamento que contiene la toxina botulínica. La toxina botulínica es toxina botulínica tipo A. La toxina botulínica se puede administrar en una cantidad de entre 5 aproximadamente 1 unidad y aproximadamente 3.000 unidades, o entre aproximadamente 2 unidades y aproximadamente 2.000 unidades, o entre aproximadamente 5 unidades y aproximadamente 1.000 unidades, o entre aproximadamente 10 unidades y aproximadamente 500 unidades, o entre aproximadamente 15 unidades y aproximadamente 250 unidades, o entre aproximadamente 20 unidades y aproximadamente 150 unidades, o entre aproximadamente 25 unidades y aproximadamente 100 unidades, o entre aproximadamente 30 unidades y 10 aproximadamente 75 unidades, o entre aproximadamente 35 unidades y aproximadamente 50 unidades, o similares, y el alivio de los síntomas puede persistir durante entre aproximadamente 1 mes y aproximadamente 5 años.

En una realización, se desvela un método que utiliza un paradigma de dosis e inyección de 155 unidades de BOTOX® (típicamente se proporciona como 100 unidades de complejo de neurotoxina *Clostridium botulinum* tipo A, 15 con 0,5 mg de albúmina sérica humana, y 0,9 mg de cloruro sódico en un estado estéril liofilizado para reconstitución), administradas como inyecciones de dosis fija (5 unidades), en 31 sitios fijos, y 40 unidades opcionales en hasta 8 sitios de inyección adicionales usando un régimen de seguimiento del dolor por ciclo de tratamiento (para hasta 39 sitios de inyección y hasta 195 unidades en total). La dosis total se divide a través de 7 músculos de cabeza/cuello y se repite cada 12 semanas.

En una realización, un método para tratar una migraña tal como, por ejemplo, CM, puede incluir la administración de una toxina botulínica en 31 sitios fijos de inyección a través de 7 músculos de cabeza/cuello. Opcionalmente, se administran en hasta 8 sitios de inyección adicionales en tres músculos específicos, donde estos tres músculos son un subconjunto de los anteriores siete músculos de cabeza/cuello, usando un régimen de seguimiento del dolor para 25 proporcionar flexibilidad en la dosis/músculo para los tres músculos, para abordar las necesidades individuales de cada paciente. En realizaciones particulares, se administra un mínimo de 155 unidades de una toxina botulínica tipo A hasta aproximadamente 195 unidades de una toxina botulínica tipo A, de acuerdo con un paradigma de inyección particular desvelado en el presente documento.

En una realización específica, un método para tratar la CM comprende la etapa de la administración local de una neurotoxina botulínica a los músculos frontal, corrugador, prócer, occipital, temporal, trapecio y paravertebrales cervicales de un paciente de CM de modo que la neurotoxina se administra en los músculos frontal a aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, en el corrugador en aproximadamente diez unidades divididas entre dos sitios de inyección, en el prócer en aproximadamente cinco unidades en un sitio de 35 inyección, en el occipital en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección; en el temporal en aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección hasta aproximadamente cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección, en el trapecio en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta aproximadamente cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección y en el paravertebral 40 cervical en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, de modo que la cantidad total de neurotoxina botulínica administrada está entre aproximadamente 155 unidades hasta 195 unidades inyectadas en 31 a 39 sitios de inyección, respectivamente.

La solicitud también desvela el descubrimiento de que se puede usar una toxina botulínica para tratar a un paciente 45 con MOU para reducir tanto (a) el número de dolores de cabeza experimentados por el paciente (véase la figura 1) y (b) el uso diario de medicación para la cefalea aguda por el paciente (figura 2). En particular, se ha descubierto (véase la figura 3) que se puede usar una toxina botulínica para reducir el uso por los pacientes de la medicación de narcóticos para el dolor.

Adicionalmente, se desvela que los pacientes que estaban abusando de la medicación para aliviar el dolor experimentaron una reducción significativa en el uso de dichos medicamentos después del tratamiento con una toxina botulínica (véase la figura 4). También se descubrió que hubo una reducción significativa en el consumo de medicamentos de triptanos en pacientes con abuso de medicamentos con triptanos (véase la figura 5).

La solicitud de la invención también desvela un método para tratar a un paciente MOU que puede incluir la administración de una toxina botulínica a 31 sitios de inyección fijos por siete músculos de cabeza/cuello. Opcionalmente, se administran en hasta 8 sitios de inyección adicionales en tres músculos específicos, donde estos tres músculos son un subconjunto de los siete músculos de cabeza/cuello anteriores, usando un régimen de seguimiento del dolor para proporcionar flexibilidad en la dosis/músculo para los tres músculos, para abordar las

necesidades individuales de cada paciente. En realizaciones particulares, se administra un mínimo de 155 unidades de una toxina botulínica tipo A hasta aproximadamente 195 unidades de una toxina botulínica tipo A, de acuerdo con un paradigma de inyección particular desvelado en el presente documento.

- 5 En una realización específica, un método para tratar el MOU comprende la etapa de la administración local de una neurotoxina botulínica a los músculos frontal, corrugador, prócer, occipital, temporal, trapecio y paravertebrales cervicales de un paciente de MOU de modo que la neurotoxina botulínica se administra en los músculos frontal a aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, en el corrugador en aproximadamente diez unidades divididas entre dos sitios de inyección, en el prócer en aproximadamente cinco unidades en un sitio de inyección, en el occipital en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección; en el temporal en aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección hasta aproximadamente cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección, en el trapecio en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta aproximadamente cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección y en el paravertebral cervical en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, de modo que la cantidad total de neurotoxina botulínica administrada está entre aproximadamente 155 unidades hasta 195 unidades inyectadas en 31 a 39 sitios de inyección, respectivamente.

- Significativamente, un método puede proporcionar una función mejorada del paciente. "Función mejorada del paciente" se puede definir como una mejora medida por los factores tales como una reducción del dolor, reducción del tiempo de permanencia en cama, aumento de la ambulación, actitud más sana, estilo de vida y/o curación más variado permitido por el tono muscular normal. La función mejorada del paciente se puede medir con la mejora de la calidad de vida (QOL) o la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL). La QOL puede evaluarse, por ejemplo, usando los procedimientos de calificación de la encuesta de salud SF-12 o SF-36, o el cuestionario de calidad de vida específico de migraña (MSQ). El SF-36 evalúa la salud física y mental de un paciente en los ocho dominios del funcionamiento físico, limitaciones de rol debido a problemas físicos, funcionamiento social, dolor corporal, salud mental general, limitaciones de rol debido a problemas emocionales, vitalidad y percepciones de salud generales. Las puntuaciones obtenidas se pueden comparar con valores publicados disponibles para diversas poblaciones generales de pacientes. La versión 2.1 del cuestionario de calidad de vida específica de migraña es una de las herramientas específicas de enfermedad usada con más frecuencia que evalúan el impacto de la migraña en la HRQL. La MSQ mide el impacto de la migraña en la HRQL del paciente durante las pasadas 4 semanas a través de tres dimensiones: Rol función restrictiva (RR), Rol función-preventiva (RP), y Función emocional (EF). La MSQ se desarrolló a partir de una revisión del tema por un experto de la bibliografía de migraña y se validó en una muestra clínica de 458 pacientes de EM nuevos y estables. En el estudio de validación, la MSQ reveló alta consistencia interna (α de Cronbach = 0,79 a 0,85), una validez convergente de moderada a fuerte, así como una validez discriminante adecuada. Martin y 21 colegas realizaron un estudio multicéntrico que además apoyó la evidencia de una alta consistencia interna (α de Cronbach = 0,86 a 0,96), fiabilidad fuerte y buena validez de los 14 elementos de la MSQ entre 267 participantes.
- Los siguientes ejemplos no limitantes proporcionan a los expertos en la técnica métodos preferidos específicos para tratar la migraña crónica dentro del alcance de la presente divulgación, y no pretende limitar el alcance de la invención. En los siguientes ejemplos se pueden realizar 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.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Terapia con Toxina Botulínica Tipo A para el dolor de cabeza asociado a la migraña crónica

- En ensayos de fase 3 diseñados de forma similar, multicéntricos, aleatorios, controlados con placebo, 1384 adultos con CM se escogieron al azar para onabotulinumtoxina A (toxina botulínica tipo A) ($n = 688$) o placebo ($n = 696$). Ambos estudios consistieron en un período de selección del valor inicial de 28 días (en lo sucesivo aquí denominado como valor inicial), una fase de doble ciego (DB) de 24 semanas (2 ciclos de inyección), y una fase de ensayo abierto (OL) de 32 semanas (3 ciclos de tratamiento). Las visitas del estudio se produjeron cada 4 semanas y los pacientes usaron un diario de teléfono cada día para reflejar sus síntomas de cefalea y tratamientos de dolor agudo. Los participantes fueron hombres o mujeres de 18 a 65 años de edad con antecedentes de migraña que cumplieran los criterios de diagnóstico enumerados en la Sección 1, Migraña, de ICHD-II (2004) con la excepción de la "migraña complicada", y con cefalea que aparecía ≥ 15 días/mes con al menos el 50 % de días con cefalea como migraña o días probables de migraña.

La toxina botulínica tipo A bloquea la liberación de neurotransmisores asociados a la génesis del dolor. Como se confirmó por los ensayos preclínicos y clínicos, el presunto mecanismo para la profilaxis del dolor de cabeza es por bloqueo de las señales periféricas al sistema nervioso central, inhibiendo la sensibilización central. El enfoque de sitio fijo desvelado en el presente documento se dirige a la distribución de la toxina botulínica tipo A en los músculos y la piel en la distribución de inervación de los nervios V1 y C2.

En base a los análisis de seguridad, tolerabilidad y eficacia de los paradigmas de dosificación explorados en estudios anteriores, se desarrolló el presente paradigma de inyección. En este ejemplo, la neurotoxina botulínica particular usada es la onabotulinumtoxina A (BOTOX® Allergan Inc. Irvine CA). Las dianas de inyección incluyeron los siguientes músculos:

Frontal, Corrugador y Prócer: En los ensayos anteriores, los pacientes refirieron con más frecuencia la región frontal/glabelar como el origen y fin de sus cefaleas; estos y otros ensayos mostraron que los 3 músculos necesitaron inyecciones para la eficacia máxima.

Temporal: En ensayos previos, la región temporal fue la segunda posición más frecuente citada como el comienzo y fin de la cefalea. De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se administró a este músculo una dosis mínima de 20 unidades por lado y hasta 10 unidades adicionales (estrategia de seguimiento del dolor) totales (se administró a 1 o ambos lados en aumentos de 5 unidades).

Músculos Paravertebrales Cervicales: En ensayos previos, los pacientes indicaron que sus cefaleas frecuentemente comenzaron y/o terminaron en la parte trasera de la cabeza (en el occipital y/o el cuello). Para mantener la eficacia y mejorar la tolerabilidad general (menor incidencia de dolor de cuello, rigidez del cuello, y debilidad muscular del cuello), en un aspecto del paradigma presente de inyección se incluyen las recomendaciones de: (a) aplicar inyecciones en la parte superior del cuello (músculos paravertebrales cervicales) en la base del cráneo; (b) no usar el régimen de seguimiento de inyección después del dolor en el área del cuello; (c) mantener inyecciones superficiales y (d) reducir la dosis total inyectada en la región del cuello a un sitio fijo, dosis fija de 20 unidades totales para este grupo de músculos (10 unidades para cada lado de la cabeza). Por consiguiente, se mostró que este ajuste de la dosis fue exitoso y seguro, ya que solamente 1 paciente tuvo que usar un collar blando en comparación con 10 en estudios anteriores.

Occipital: En ensayos previos, el occipital fue la tercera ubicación más frecuente referida por dolor. En un estudio previo que exploró la estrategia de seguimiento del dolor, la dosis para el occipital se fijó en 20 unidades (10 unidades por lado), mientras que la dosis más alta permitida en este músculo en otro estudio fue de 30 unidades (15 unidades por lado). La dosis total administrada al cuello se redujo y, por lo tanto, se aseguró que habría suficiente dosis "detrás de la cabeza" para asegurar la eficacia, la dosis mínima administrada al músculo occipital fue de 30 unidades (15 unidades por lado); los sitios de inyección se estandarizaron y se localizaron principalmente sobre el surco occipital para reducir el riesgo de debilidad del cuello; se permitió una dosis de seguimiento del dolor opcional con hasta 10 unidades adicionales.

Trapezio: En ensayos previos, aproximadamente del 20 % al 30 % de los pacientes refirieron que sus dolores de cabeza comenzaron y/o terminaron en los músculos del trapecio. Para este grupo de músculos las inyecciones opcionales de seguimiento del dolor ocurrieron frecuentemente. Aunque no una preocupación general de seguridad, la incidencia de dolor en el brazo (hombro) aumentó con altas dosis; por lo tanto, se determinó que un régimen de dosificación preferido para el músculo del trapecio se estandarizaría a la dosis mínima de 30 unidades (15 unidades por cada lado) y permitir las inyecciones de seguimiento del dolor opcionales a una dosis máxima de 50 unidades, si fuese clínicamente necesario.

Masetero: El músculo masetero no se incluyó como grupo de músculos diana para la inyección en el presente paradigma, ya que sorprendentemente las inyecciones en el masetero no ayudaron en el tratamiento de las cefaleas migrañosas.

En un aspecto de los ensayos previos, la más alta dosis por ciclo de inyección evaluado fue de 260 unidades y la más baja fue de 105 unidades (ensayo uno), mientras que los grupos de dosis del segundo ensayo incluyeron 225 unidades, 150 unidades y 75 unidades. Se determinó en la evaluación de una respuesta de dosis en este ensayo para la tolerabilidad, que la dosis total óptima para maximizar la eficacia y tolerabilidad estuvo dentro del intervalo de >150 y <200 unidades.

- En el presente ejemplo, los sujetos se asignaron de forma aleatoria a ciegas (1:1) a onabotulinumtoxina A (BOTOX[®]) (155 unidades) o placebo, administrados como inyecciones intramusculares (IM) en 31 sitios fijos, de dosis fija a través de las 7 áreas de músculos específicas de cabeza/cuello (frontal, corrugador, prócer, temporal, occipital, paravertebrales cervicales, y trapecio) (figura 17): Frontal† 20 unidades (2 sitios en cada lado: 4 sitios en total); el
- 5 Corrugador† 10 unidades (1 sitio en cada lado: 2 sitios en total); el prócer 5 unidades (1 sitio); el Occipital† 30 unidades (3 sitios en cada lado: 6 sitios en total); Temporal† 40 unidades (4 sitios en cada lado: 8 sitios en total); Trapecio† 30 unidades (3 sitios en cada lado: 6 sitios en total); Músculos paravertebrales cervicales† 20 unidades (2 sitios en cada lado: 4 sitios en total). Intervalo de dosis total: 155 unidades. Cada sitio de inyección IM = 0,1 ml = 5 U onabotulinumtoxina A (BOTOX[®]). († Dosis distribuida bilateralmente)
- 10 Se podrían administrar hasta unas 40 unidades adicionales de onabotulinumtoxina A o placebo entre los 3 grupos de músculos (occipital, temporal o trapecio; 8 sitios en total) usando un paradigma de seguimiento del dolor de protocolo definido (figura 17). La dosis máxima fue de 195 unidades en 39 sitios. El intervalo de dosis por ciclo de inyección fue de 155 unidades hasta 195 unidades cada 12 semanas por 5 ciclos.
- 15 En la práctica de este ejemplo, los médicos se instruyeron de acuerdo con lo siguiente: dosificación/administración: cada vial de 100 unidades de onabotulinumtoxina A (BOTOX[®]) o placebo se diluyeron con 2 ml de solución salina normal sin conservantes, dando como resultado una concentración de 5 unidades/0,1 ml. Las dosis de 155 unidades a 195 unidades o el placebo se administraron por vía intramuscular usando una aguja estéril calibre 30 de
- 20 0,5 pulgadas (con Luer Lock) como inyecciones de 0,1 ml (5 unidades) por sitio. A discreción del médico, se permitió una aguja de 1 pulgada en la región del cuello de los pacientes con músculos del cuello más delgados. Las indicaciones para administrar la onabotulinumtoxina A fueron como se indican a continuación: se deben usar guantes durante la administración del tratamiento; antes de la inyección la piel debe estar limpia de acuerdo con la práctica estándar para la inyección intramuscular (por ejemplo, con alcohol); la aguja se debe insertar en el músculo
- 25 con el bisel hacia arriba, en un ángulo de aproximadamente 45 grados; una vez insertada, el cubo de la aguja se debe sujetar con 1 mano mientras se tira del émbolo ligeramente con la otra mano para impedir la torsión y el retorno de la sangre, respectivamente. Si la sangre regresa, la aguja debe insertarse de nuevo en el músculo; el émbolo se debe empujar para administrar 0,1 ml (5 unidades) en cada lado.
- 30 El siguiente es un ejemplo de un orden útil de inyección para la administración de la toxina botulínica de acuerdo con la presente divulgación. Los sitios anatómicos de inyección siguen distribuciones y áreas inervadas por la primera división del nervio trigémino y el segundo nervio cervical.
- En un paradigma ejemplar, un médico palpó cada músculo (bilateralmente, si es apropiado) antes de la inyección
- 35 para verificar la delineación del músculo y determinar la presencia de sensibilidad y/o dolor del músculo que requiere tratamiento adicional. Los pacientes estaban decúbito supino para las inyecciones en el corrugador (2 inyecciones, 1 por lado), prócer (1 inyección, línea media), frontal (4 inyecciones, 2 por lado) y temporal (8 inyecciones, 4 por lado), en esta secuencia (figura 17). Los pacientes se sentaron para las inyecciones en el occipital (6 inyecciones, 3 por lado), paravertebrales cervicales (4 inyecciones, 2 por lado), y trapecio (6 inyecciones, 3 por lado), en esta secuencia
- 40 (figura 17). Si era necesario, se permitieron inyecciones adicionales en los músculos temporal, occipital y trapecio, usando el paradigma de seguimiento del dolor opcional (figura 17).
- Después de la administración, los pacientes se observaron durante 10-15 minutos siguiendo el tratamiento y se les aconsejó no frotar o masajear las áreas afectadas durante 24 horas y se les informó que cualquier protuberancia que
- 45 apareciera en la frente debía desaparecer en aproximadamente 2 horas. Se informó a los pacientes que podían necesitar y debían usar sus medicamentos para el dolor agudo para aliviar las cefaleas y regresar en intervalos de 4 semanas y mantener un diario de las cefaleas.
- Los análisis combinados demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de las dosis desveladas en
- 50 el presente documento de 155 a 195 unidades en comparación con el placebo en todos los puntos temporales en la fase de doble ciego a través de las mediciones de los síntomas múltiples de cefalea, lo que incluye el criterio de valoración primario combinado del cambio desde el valor inicial en la frecuencia de los días con cefalea en 24 semanas: -8,4 onabotulinumtoxina A/-6,6 placebo; p<0,001.
- 55 Todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada combinación de dos o más características, se incluyen dentro del alcance de las realizaciones de la presente invención siempre que las características incluidas en tal combinación no sean incompatibles entre sí.

Ejemplo 2 - Terapia con toxina botulínica tipo A para el dolor de cabeza y para un posible trastorno de

cefalea por abuso de la medicación (No forma parte de la invención reivindicada)

Se realizó un estudio clínico con pacientes aquejados de dolor de cabeza y que tomaban medicamentos frecuentes para el dolor agudo, tales como narcóticos y triptanos, para controlar el dolor. Se administró a los pacientes una
 5 toxina botulínica (BOTOX®) en el día 0, en el día 90 y en el día 180. Las inyecciones de BOTOX® se administraron por vía intramuscular en un promedio de 20 inyecciones separadas a cada paciente en cada una de las 3 sesiones de inyecciones. El BOTOX® se administró en hasta 7 músculos diferentes.

Se administraron de 105 a 260 unidades de (BOTOX®) a cada paciente en cada una de las tres sesiones de
 10 tratamiento. Se descubrió que los pacientes experimentaron una reducción tanto en (a) el número de cefaleas experimentadas por tales pacientes (figura 1), y; (b) el uso diario de medicación para el dolor de cabeza agudo por estos pacientes (figura 2). En particular, se descubrió (figura 3) que la toxina botulínica puede reducir el uso por estos pacientes de medicación narcótica para el dolor.

Adicionalmente, se descubrió que el uso de la toxina botulínica en pacientes que abusaban de la medicación para aliviar el dolor dio como resultado una reducción significativa en sus uso de tales medicamentos (véase la figura 4). También se descubrió que hubo una reducción significativa en el consumo de medicamentos de triptanos en los
 15 pacientes abusadores (figura 5). Por lo tanto, este estudio clínico mostró sorprendentemente que puede usarse una toxina botulínica para tratar el trastorno de cefalea por abuso de medicamentos (MOU) (véase la figura 6).

El estudio también demostró (véase la figura 7) que la toxina botulínica fue más eficaz en pacientes que no estaban usando tratamiento profiláctico simultáneo para la cefalea sin tener en cuenta cualquier tipo de abuso de la
 20 medicación.

Adicionalmente, el mismo estudio mostró (véanse las figuras 8 y 9) que una toxina botulínica fue más eficaz en pacientes que no estaban usando un tratamiento profiláctico simultáneo y estaban abusando de la medicación. Este es un descubrimiento adicional a nuestro descubrimiento de que la toxina botulínica se puede usar para tratar la cefalea en un paciente de abuso de medicamentos fuertes, sin contar con el hecho de que el paciente se trata con una monoterapia de toxina botulínica o que se trata para el dolor de cabeza con otros medicamentos profilácticos
 25 para la cefalea.

Además, considerando el uso de medicamentos fuertes en los pacientes (sin abuso, sino cualquier uso), el estudio mostró que el tratamiento de la cefalea con una toxina botulínica dio como resultado una disminución significativa en el uso de narcóticos por estos pacientes (véase, por ejemplo, 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 hubo una mayor disminución en la frecuencia de la cefalea y en el número de días de medicación de analgésicos fuertes que se requirieron en los pacientes que estaban abusando de la medicación con triptanos para el dolor de cabeza en el inicio, en comparación con los pacientes que no abusaban de la medicación
 35 de triptanos. Esto indica que los triptanos son más eficaces para tratar el dolor de cabeza al usarse junto con una toxina botulínica. Por lo tanto, un método para aumentar la eficacia de un triptano para tratar una cefalea puede realizarse por el uso de un triptano y una toxina botulínica simultáneamente para tratar la cefalea.

Clínicamente, el abuso de medicamentos de triptanos parece causar realmente o exacerbar el dolor de cabeza, en
 40 contraposición con el alivio del dolor de cabeza que es resultado del uso normal de los triptanos. Por lo tanto, fue un descubrimiento sorprendente, como se expone en las figuras 11 y 12, encontrar que la administración de una toxina botulínica ayuda a prevenir las cefaleas en una población de pacientes que tienen cefaleas, cefaleas más frecuentes o cefaleas exacerbadas debido al abuso de medicamentos de triptanos. Este descubrimiento se demuestra por los resultados del estudio y las observaciones de los pacientes que muestran que los pacientes de MOU con triptanos
 45 necesitaron menos medicación con triptano después de la administración de toxina botulínica.

Ejemplo 3 - Terapia con toxina botulínica tipo A para la cefalea crónica (No forma parte de la invención reivindicada)

Este estudio establece el beneficio potencial de BOTOX® en la profilaxis de la cefalea en una población adulta con cefalea crónica diaria. El término cefalea crónica diaria o crónica casi diaria se ha usado para referirse a cefaleas muy frecuentes (16 o más días de cefaleas al mes) no relacionadas con una enfermedad estructural o sistémica (Silberstein y Lipton, 2001). El requisito clave para entrar en el estudio actual fue un trastorno de cefalea primaria con ≥ 16 días de cefalea por mes por la historia y confirmado por el diario electrónico durante el inicio. El trastorno de
 55

cefalea podría incluir cualquier combinación de cefaleas del tipo episódica/tensión crónica, migrañas con o sin aura, y/o cefaleas migrañosas (como se define por los criterios IHS [Subcomité de clasificación de dolores de cabeza de la IHS, 1988, revisión 2004], y/o cefalea crónica diaria como se define por Silberstein y Lipton, 2001).

- 5 Se realizó un estudio con un grupo paralelo multicéntrico de doble ciego, aleatorizado, con control de placebo de múltiples tratamientos con BOTOX® para el tratamiento profiláctico de las cefaleas en una población con cefalea migrañosa crónica. La duración general del estudio para cada paciente fue de 11 meses. Los pacientes se seleccionaron el día -60 (período inicial). Durante este período se recogieron los datos diariamente del paciente considerando características especificadas de sus episodios de cefalea y medicamentos para la cefalea durante
- 10 30 días usando diarios de teléfono electrónico. Tras el período inicial, los pacientes regresaron el día -30 (Tratamiento 1) para el período de preinclusión con placebo. En esta visita, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión fueron inyectados con un placebo simple enmascarado, y nuevamente se recopilaban las características especificadas de sus episodios de cefalea durante 30 días usando los diarios electrónicos. Las inyecciones del Tratamiento 1 fueron en un mínimo de 6 áreas de músculos y de 23 a 58 sitios de inyección dentro
- 15 de estas áreas, dependiendo de la ubicación y la gravedad del dolor. El investigador también tuvo la opción de inyectar el masetero si el paciente estaba experimentando dolor en este músculo.

- Después de 30 días (el Día 0) los pacientes regresaron para ser asignados al azar para el Tratamiento 2. Antes de la asignación al azar, usando la información del diario recogida durante el período de preinclusión con placebo, los
- 20 pacientes se clasificaron como un respondedor a placebo si tuvieron <16 días de dolor de cabeza o tuvieron un descenso de $\geq 30\%$ desde el valor inicial en la frecuencia de los días de dolor de cabeza. Todos los demás pacientes se consideraron no respondedores a placebo. Los pacientes dentro cada estrato (respondedores y no respondedores) se asignaron al azar para recibir BOTOX® o placebo en el Día 0 (Tratamiento 2).

- 25 Los pacientes recibieron tratamientos adicionales el Día 90 (Tratamiento 3) y el Día 180 (Tratamiento 4). Los pacientes regresaron para las visitas de seguimiento en intervalos de 30 días tras cada tratamiento hasta el Día 270. Si un paciente salió del estudio antes del Día 270 (salida), todos los procedimientos de salida y evaluaciones se completaron en esa visita. Para los Tratamientos 2, 3 y 4, los pacientes fueron inyectados con BOTOX® o placebo usando la misma dosis y volumen y en las mismas áreas de músculos y sitios que en el Tratamiento 1. El calendario
- 30 de visitas del estudio y las mediciones se muestran en la Tabla 2.

- El estudio se aleatorizó y se realizó a doble ciego para minimizar el sesgo del investigador y el paciente. El enmascaramiento se aseguró por la similitud en la apariencia de los viales de la medicación del estudio y se requirió que un individuo en cada centro de estudio que no tuviera ninguna otra participación de estudio reconstituyera la
- 35 medicación del estudio y llenara las jeringas para la inyección. El diseño del grupo paralelo controlado con placebo eliminó los posibles efectos de confusión que son inherentes en otros diseños de estudio.

- A diferencia del enfoque del tratamiento sitio fijo/dosis fija que se usa en los estudios clínicos previos en la población migrañosa por episodios, se permitió que los médicos participantes en este estudio usaran un enfoque de
- 40 tratamiento más individualizado o a la medida del paciente dependiendo de la ubicación del dolor de cabeza del paciente. Específicamente, los médicos dieron la oportunidad de determinar el número de sitios de inyección y la dosis dentro del intervalo del protocolo especificado a ser administrado para las áreas de músculos frontales y posteriores especificados de la cabeza y el cuello, dependiendo de la ubicación y la gravedad de un dolor de cabeza del paciente. Los niveles de dosis máxima permitidos en este estudio también fueron más altos que los usados en
- 45 estudios previos debido a la adición de una inyección de músculos posteriores del cuello y pericraniales más grandes.

- Debido a la alta tasa de respuesta del placebo observada en estudios previos, el período de preinclusión con placebo se implementó en el presente estudio para estratificar pacientes en 2 grupos (respondedores a placebo y no
- 50 respondedores a placebo). Durante el período de preinclusión con placebo, a los pacientes no se les informó sobre si fueron inyectados con BOTOX® o placebo. Además, el protocolo del estudio se modificó para incluir 3 ciclos de tratamiento de doble ciego.

- Los criterios de eficacia fueron como se indica a continuación. Para la variable principal, se consideró clínicamente
- 55 significativo, una diferencia de 3 días libres de cefalea entre BOTOX® y placebo en el cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia de días libre de dolor de cabeza por mes el Día 180.

• Todos los pacientes incluidos en este estudio cumplieron al menos los siguientes criterios de inclusión: varón o mujer, de 18 a 65 años de edad;

• trastorno de cefalea primaria con ≥ 16 días de dolor de cabeza por mes por el historial y confirmado por el diario durante el inicio, que podía incluir cualquier combinación de migrañas con o sin aura, cefaleas del tipo episódicas/tensión crónica, y/o cefaleas migrañosas (como se define por los criterios IHS 1988) (Subcomité de clasificación de cefaleas de IHS, 1988);

• voluntad y capacidad de dar consentimiento informado escrito;

• condición médica estable;

10

• tratamientos crónicos estables, si hubiera, incluyendo medicamentos profilácticos para la migraña no fuertes, durante al menos 3 meses inmediatamente antes del Día -60;

• voluntad y capacidad de permanecer con la medicación actual durante el transcurso del estudio;

15

• voluntad y capacidad de completar el transcurso completo del estudio y cumplir con las instrucciones del estudio, incluyendo el sistema del diario telefónico.

Se definió un intervalo de dosis de unidades a inyectar en cada área muscular, excepto para el músculo occipital donde se fijó la dosis. Se determinó por el médico 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) en base al patrón de distribución del dolor y la gravedad del dolor en el área muscular particular. A los pacientes se les inyectó en un mínimo de 6 áreas musculares, que incluían los músculos frontal/glabelar, occipital, temporal, semiespinal, esplenio capitis y trapecio, como se especifica en la Tabla 1 y la figura 13. La inyección en el músculo masetero fue opcional. A los pacientes se les inyectó la misma dosis en las mismas áreas musculares y sitios para los tratamientos 1, 2, 3 y 4. Siempre que fue posible, los tratamientos para cada paciente los realizó el mismo médico durante todo el estudio.

30

Tabla 1 - Dosis de medicación del estudio y sitios de inyección

Área Muscular	Número de unidades ^a	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
Semivertebral	5 - 10	Sí	10 - 20
Esplenio capitis	5 - 10	Sí	10 - 20
Intervalo de dosis total			105 - 260
Nota: A los pacientes se les inyectó BOTOX [®] o placebo en los músculos especificados con dosis determinadas por el investigador.			
^a Los pacientes asignados al azar al grupo de placebo recibieron 0 U de BOTOX [®] .			

Cada vial de BOTOX[®] contenía 100 U de toxina botulínica tipo A, 0,5 mg de albúmina (humana), 0,9 mg de cloruro sódico en forma seca al vacío estéril sin un conservante. Cada vial de placebo contenía 0,9 mg de cloruro sódico en forma seca al vacío estéril sin un conservante. Los viales se almacenaron en un congelador entre -20 °C y -5 °C antes de su uso. En el protocolo se proporcionaron las indicaciones para la reconstitución para inyección con el diluyente, 0,9 % de solución salina estéril (sin conservantes).

En este estudio, a diferencia del enfoque del tratamiento de sitio fijo/dosis fija que se usa en los estudios anteriores, se permitió que los médicos usaran un enfoque de tratamiento más individualizado o a la 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 de músculo) y la dosis inyectada (total de dosis de 105 a 260 U) se determinó por el médico en base a la distribución normal del dolor del paciente y la gravedad del dolor en el área muscular particular.

Durante el transcurso del estudio, los protocolos se modificaron para incluir un total de 3 ciclos de tratamiento (tras la preinclusión con placebo) y el criterio de valoración principal se cambió el Día 180 en el estrato de no respondedor a placebo. Cuando estas modificaciones se implementaron, un número significativo de sujetos habían salido del

estudio original en el punto de tiempo planeado como Día 120. Por lo tanto, la inscripción se prolongó para asegurar que al menos 90 pacientes no respondedores a placebo (45 por grupo de tratamiento) estaban disponibles para el análisis del Día 180.

5 El uso de alguna medicación simultánea (por ejemplo, recetado o sin receta, incluyendo los remedios de hierbas) se recopiló en el CRF del paciente junto con la razón por la que se tomó la medicación. Además, los medicamentos que el paciente había tomado para el tratamiento de sus cefaleas desde 7 días antes del Día -60 se registraron en el CRF de medicación apropiada. Durante el estudio, el paciente tuvo que informar sobre cualquier uso de medicación simultánea para tratar el dolor de cabeza usando el diario electrónico telefónico.

10

Los pacientes que tomaban terapias simultáneas se mantuvieron a una dosis estable y un régimen de dosificación durante el estudio, particularmente con respecto al uso de medicamentos profilácticos para la migraña no aguda. Las medicaciones que se consideraron necesarias para el buen estado del paciente podrían darse a discreción del investigador. La administración de todas las medicaciones se notificaron en los CRF.

15

Mediciones de eficacia

Los pacientes registraron el tiempo de inicio/terminación de las cefaleas, gravedad máxima y promedio de las cefaleas, lugar y el tipo de la cefalea, efecto sobre la actividad física, presencia de aura, presencia de síntomas asociados a la cefalea (náuseas, vómitos, foto/fonofobia), y medicamentos para la cefalea y dosis utilizadas. La medida de eficacia principal fue el cambio del valor inicial en la frecuencia de días sin cefalea en un período de 30 días. La visita principal para la determinación de la eficacia fue el Día 180, con la evaluación que refleja el período previo de 30 días. El valor inicial para las medidas de eficacia se definió como la frecuencia de días libres de cefalea durante los primeros 30 días del período de selección. Se consideró clínicamente significativo una diferencia de 3 días sin cefalea entre BOTOX® y placebo en el cambio promedio desde el valor inicial en la frecuencia de días libres de cefaleas por período de 30 días en el Día 180.

La medida de eficacia secundaria fue la proporción de pacientes con una disminución del valor inicial del 50 % o más en la frecuencia de días de dolor de cabeza por período de 30 días en el Día 180. Otras variables de eficacia incluían las siguientes:

- proporción de pacientes con una disminución del valor inicial del 50 % o más en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días;
- frecuencia de cefaleas de cualquier gravedad (por período de 30 días);
- frecuencia de las migrañas de cualquier gravedad (por período de 30 días);
- proporción de pacientes con una disminución del valor inicial del 50 % o más en la frecuencia de las migrañas por período de 30 días;
- proporción de pacientes con una disminución del valor inicial 2 o más cefaleas migrañosas por período de 30 días;
- frecuencia de cefalea migrañosa de moderada a grave (por período de 30 días);
- evaluación global del paciente de la respuesta al tratamiento desde el valor inicial, como se indica a continuación:

-4 = empeoramiento muy marcado (aproximadamente un 100 % peor o superior)

-3 = empeoramiento marcado (alrededor un 75 % peor)

-2 = empeoramiento moderado (aproximadamente un 50 % peor)

-1 = empeoramiento leve (aproximadamente un 25 % peor)

0 = sin cambios

+ 1 = leve mejoría (aproximadamente un 25 % de mejora)

+ 2 = mejora moderada (aproximadamente un 50 % de mejora)

+ 3 = marcada mejoría (aproximadamente un 75 % de mejora)

5 + 4 = remisión de signos y síntomas (aproximadamente un 100 % de mejora)

- número de días por cada período de 30 días sin cefaleas migrañosas;

- gravedad de la cefalea máxima y promedio (ninguna, leve, moderada, grave);

10

- número de días que se usó medicación para la cefalea aguda durante el estudio; y

- número de usos (tomas) de medicamentos para la cefalea aguda durante el estudio.

15 Calendario de evaluaciones

La frecuencia y el calendario de visitas del estudio y las mediciones se describen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 - Calendario de evaluaciones

	Visita 1 (Periodo 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 consentimiento informado	✓											
Criterios de Inclusión/Exclusión	✓	✓	✓									
Revisión médica e historial de medicamentos	✓	✓	✓									
Examen físico	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Signos vitales	✓											
Instrucciones y revisión del diario de cefaleas	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Inyección de la medicación del estudio		✓	✓			✓			✓			
Evaluación global del paciente			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Diagrama del dolor	✓											✓
Recordatorio del recuento de cefaleas				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inventario de la depresión de Beck	✓											
Evaluación de cefalea crónica primaria									✓			

	Visita 1 (Período Inicial)	Visita 2 (Preinclusión con placebo/Tratamiento 1)	Visita 3 (Aleatorización n/Tratamiento 2)	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (Tratamiento to 3)	Visita 7	Visita 8	Visita 9 (Tratamiento to 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
Cuestionario de evaluación del tratamiento MIDAS	✓					✓			✓			✓
Cuestionario de la calidad de vida específica del dolor de cabeza	✓		✓			✓			✓			✓
Cuestionario del impacto de la cefalea	✓		✓			✓			✓			✓
Encuesta de salud SF-36	✓		✓			✓			✓			✓
	Visita 1 (Período Inicial)	Visita 2 (Preinclusión con placebo/Tratamiento 1)	Visita 3 (Aleatorización n/Tratamiento 2)	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (Tratamiento to 3)	Visita 7	Visita 8	Visita 9 (Tratamiento to 4)	Visita 10	Visita 11	Visita 12 (Salida)
Eventos médicos	✓	✓	✓									
Efectos adversos				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Extracción de sangre de título de anticuerpo neutralizante de toxina	✓					✓			✓			✓
CBC/Química sanguínea	✓											✓

	Visita 1 (Período Inicial)	Visita 2 (Preinclusión con placebo/Tratamiento 1)	Visita 3 (Aleatorización n/Tratamiento 2)	Visita 4	Visita 5	Visita 6 (Tratamiento to 3)	Visita 7	Visita 8	Visita 9 (Tratamiento to 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
Prueba de embarazo de orina		✓	✓			✓			✓			✓
Datos del ciclo menstrual	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

La variable de eficacia primaria fue el cambio en la frecuencia de días libres de cefalea desde un período inicial de 30 días (Día -60 al Día -31). Se determinaron los días libres de cefalea en cada período de 30 días a partir de los datos registrados en el diario de teléfono electrónico. Los datos registrados en los diarios incluían la fecha y hora del inicio de la cefalea y fecha y hora de terminación de la cefalea y las siguientes características de cefalea: dolor de cabeza habitual (leve, moderado, grave); dolor de cabeza empeorado (leve, moderado, grave); lado de la cabeza (unilateral/bilateral); tipo de dolor (pulsátil/punzante o presión/apretón; y el efecto de la actividad física sobre el dolor (empeora, no empeora). También se incluyen los 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]). También se incluyen en los datos del diario la medicación tomada para la cefalea aguda (sí o no) y el nombre y la dosis de la medicación.

De los 571 pacientes seleccionados y evaluados durante el Día -60 al Día -30 del período inicial, 355 se incluyeron/aleatorizaron en el Día 0. Al final del período de preinclusión (Día 0), 279 pacientes se clasificaron como no respondedores a placebo y 76 pacientes como respondedores a placebo. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados dentro de cada estrato (no respondedores a placebo y respondedores a placebo) para recibir tratamiento de BOTOX® o placebo. En el estrato de no respondedores a placebo, 134 pacientes recibieron BOTOX® y 145 pacientes recibieron placebo. En el estrato de respondedores a placebo, 39 pacientes recibieron BOTOX® y 37 pacientes recibieron placebo. Un total de 76,9 % de los pacientes (273/355) completaron el estudio, incluyendo a 132 pacientes que completaron el protocolo original requiriendo sólo 1 tratamiento post-aleatorización. De los pacientes que interrumpieron el tratamiento pronto (22,8% [81/355]): 5,1 % (18/355) por falta de eficacia, 1,4 % (5/355) por efectos adversos, 0,3 % (1/355) por incapacidad de seguir las instrucciones del estudio, 1,1 % (4/355) por motivos personales y 2,8 % (10/355) se perdieron durante el seguimiento.

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

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las características iniciales (Tabla 3).

Tabla 3 - Características iniciales (Población ya tratada)

Características iniciales	BOTOX®105 U a 260 U (N = 173)	Placebo (N = 182)	Total (N = 355)	Valor p
Años desde aparición, media (DE)	14,8 (12,4)	14,2 (12,5)	14,5 (12,4)	0,655 ^a
Edad en aparición, media de edad (DE)	27,5 (12,3)	29,2 (13,6)	28,4 (13,0)	0,301 ^a
Frecuencia de las migrañas/migrañas probables durante un periodo de 30 días en el inicio	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 ^b
Experiencia de cefaleas menstruales, n (%)	0(0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	>0,999 ^b
Puntuación MIDAS inicial, promedio (DE)	55,3 (49,6)	59,8 (59,6)	57,6 (55,0)	0,997 ^a
Puntuación de inventario de depresión de Beck inicial, promedio (DE)	7,8 (6,9)	7,9 (6,8)	7,8 (6,9)	0,847 ^a
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 migraña.
^a Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
^b Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de pruebas de chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher.

Los lugares más comunes donde el dolor de cabeza históricamente comenzó y terminó, según se notificó por los pacientes al inicio del estudio, se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 - Lugar donde se inicia y termina históricamente el dolor de cabeza al inicio del estudio (Número (%) de pacientes)

Lugar	BOTOX [®] 105 U a 260 U (N = 173)	Placebo (N = 182)	Total (N = 355)	Valor p
Lugar histórico donde 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
Lugar histórico donde 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

En los análisis de la frecuencia de cefaleas por período de 30 días, se observó un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días los Días 30, 60, 150, 180, 210 y 240 para los no respondedores a placebo y el Día 180 para los respondedores a placebo (Tabla 5). La figura 14 presenta el valor inicial medio y los cambios promedio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días para los no respondedores a placebo y los respondedores a placebo.

10 Tabla 5 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para no respondedores a placebo y respondedores a placebo

Periodo de Tiempo	No respondedores a placebo			Respondedores a placebo		
	BOTOX [®] (N = 134)	Placebo (N = 145)	valor p ^a	BOTOX [®] (N = 39)	Placebo (N = 37)	valor p ^a
Valor 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
Fuente: Tablas 14,2-12,3 y 14,2-12,4.						
^a Entre comparación de tratamiento a partir de prueba de suma de rangos de Wilcoxon.						

En los análisis de otras variables de eficacia diseñadas por el protocolo, hubo diferencias estadísticamente significativas entre el BOTOX[®] y el placebo en los grupos de respondedores a placebo y no respondedores a placebo. Además, los subgrupos de pacientes se identificaron para que hubiera una respuesta consistentemente mejor al BOTOX[®] que al placebo.

Frecuencia de cefaleas. Población agrupada

20 Se observó un cambio estadísticamente significativo en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días en múltiples puntos temporales (Días 30, 60, 150, 180, 210 y 240) (Tabla 6). La figura 15 presenta el valor inicial medio y los cambios promedio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días. El análisis de la frecuencia de las cefaleas demostró diferencias estadísticamente significativas entre el BOTOX[®] y el placebo que favorecieron al BOTOX[®].

25

Tabla 6 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días; población agrupada

Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 173	Placebo N = 182	valor p ^a
Valor inicial	13,5 (7,7)	12,7(8,3)	0,339
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)			
Preinclusión posterior a placebo	-1,9 (4,7)	-1,0 (4,0)	0,336
Tratamiento 2			
-4,1 (5,6)	-2,7 (4,9)	0,021	
-4,8 (5,7)	-3,2 (5,3)	0,010	
-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 180	-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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Como se observa en la Tabla 6 y la figura 15, el tiempo de la primera diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días fue a los 30 días después del primer tratamiento tras la preinclusión con placebo. En este punto de tiempo, hubo una diferencia significativa ($p = 0,021$) entre el BOTOX[®] y el placebo lo que demuestra un rápido inicio del efecto. Los cambios promedios desde el valor inicial fueron -4,1 para el BOTOX[®] y -2,7 para el placebo.

Tabla 7 - Número (porcentaje) de pacientes con un descenso desde el valor inicial del 50 % o más de cefaleas por periodo de 30 días; población agrupada

Periodo de Tiempo	BOTOX [®]	Placebo	valor p ^a
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)			
Preinclusión posterior a placebo	23/173 (13,3) ^b	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)	32/80 (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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de Prueba de chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher.

^b Número de pacientes con respuesta/número de pacientes evaluados en periodo de tiempo (porcentaje).

La Tabla 8 presenta el valor inicial medio y los cambios promedio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para los pacientes que completaron 2 y 3 ciclos de tratamiento tras la preinclusión con placebo. Los 138 pacientes (69 BOTOX[®], 69 placebo) que completaron 3 ciclos de tratamiento tuvieron una respuesta sostenida al tratamiento. Durante el periodo de 270 días de tratamiento, la respuesta al tratamiento con BOTOX[®] generalmente continuó mejorando, mientras que la respuesta al tratamiento con placebo se mantuvo relativamente estable.

Tabla 8 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes que completaron 2 o 3 ciclos de inyección después de la preinclusión con placebo; población agrupada

	Completados 2 Ciclos de tratamiento Después de preinclusión con placebo			Completados 3 ciclos de tratamiento Después de preinclusión con placebo		
Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 72	Placebo N = 79	valor p ^a	BOTOX [®] N = 69	Placebo N = 69	valor p ^a
Valor 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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

La Tabla 9 presenta el valor inicial medio y los cambios promedio desde el valor inicial en el número de cefaleas con una duración de ≥ 4 horas y < 4 horas por periodo de 30 días. Durante el periodo de 270 días de tratamiento, en cefaleas de ≥ 4 horas de duración, los cambios en el recuento de las cefaleas desde el valor inicial fueron 5 significativamente mayores para el BOTOX[®] que para el placebo en cada visita de vuelta ($p \leq 0,044$; 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.

10

Tabla 9 - Valor inicial medio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas para cefaleas de una duración de ≥ 4 horas y < 4 horas por periodo de 30 días

	Cefaleas de una duración de ≥ 4 horas			Cefaleas de una duración de < 4 horas		
Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 173	Placebo N = 182	valor p ^a	BOTOX [®] N = 173	Placebo N = 182	valor p ^a
Valor 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
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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Las variables de eficacia para las que hubo diferencias clínicamente significativas entre el BOTOX[®] y el placebo en este subgrupo de la subpoblación incluían: una reducción del 50 % desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas 15 por periodo de 30 días; una reducción del 30 % desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días; frecuencia de las migrañas o migrañas probables por periodo de 30 días; y número de días y número de usos de medicación con analgésicos para la cefalea aguda por periodo de 30 días.

20

Tabla 10 - Características iniciales de pacientes que usan y no usan medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio; población agrupada

Características iniciales	Medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio					
	No			Sí		
	BOTOX [®] (N = 117)	Placebo (N = 111)	Valor p	BOTOX [®] (N = 56)	Placebo (N = 71)	Valor p
Edad, media de edad (DE)	42,2 (10,4)	42,5 (11,5)	0,978 ^a	44,4 (8,5)	46,5 (10,3)	0,232 ^a
Sexo, n (%)						
Varón	11 (9,4)	22 (19,8)	0,025 ^b	11(19,6)	11(15,5)	0,540 ^b
Mujer	106 (90,6)	89 (80,2)		45 (80,4)	60 (84,5)	
Raza, n (%)						
Caucásica	10 (87,2)	93 (83,8)	0,466 ^b	52 (92,9)	65 (91,5)	>0,999 ^b
No caucásica	15 (12,8)	18 (16,2)		4(7,1)	6(8,5)	
Años desde aparición, media (DE)	15,3 (13,2)	14,3 (12,8)	0,656 ^a	13,8(10,7)	14,2(12,1)	0,864 ^a
Edad en aparición, media de edad (DE)	26,2 (12,2)	27,6(13,1)	0,562 ^a	30,1(12,1)	31,8(13,9)	0,407 ^a
Medicamentos profilácticos para cefalea, n (%)						
Beta bloqueadores	NA	NA	NA	16 (28,6)	21 (29,6)	0,901
Bloqueadores del canal 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 MIDAS inicial, promedio (DE)	54,0 (44,4)	55,7 (60,3)	0,302	58,0 (59,7)	66,1(58,8)	0,264 ^a
Puntuación del inventario de la depresión de Beck inicial, promedio (DE)	6,9 (6,6)	7,3 (7,0)	0,945 ^a	9,5 (7,4)	8,6 (6,4)	0,739 ^a

DE = desviación estándar, NA = no aplicable, NC = no computado.
^a Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
^b Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de pruebas de chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher.

El valor inicial medio y los cambios promedio desde el valor inicial a cada punto de tiempo de evaluación en la frecuencia de días de cefaleas por período de 30 días se presentan en la Tabla 11 y la figura 16 para las poblaciones de pacientes que usan y no usan medicamentos profilácticos para el dolor de cabeza en el inicio. Los tipos de medicamentos profilácticos para el dolor de cabeza que se usan en el inicio incluían beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, anticonvulsivos y antidepresivos (excluyendo inhibidores de la captación de serotonina [por ejemplo, PROSAC[®]], ya que no existe evidencia de ningún efecto en la cefalea para esta clase).

- 10 Tabla 11 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas durante un periodo de 30 días por el uso de medicamentos para la cefalea profilácticos al inicio del tratamiento; población agrupada

Periodo de Tiempo	Uso de medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio					
	Sí			No		
	BOTOX [®] N = 56	Placebo N = 71	valor p ^a	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p ^a
Valor 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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Para los pacientes que usaban antidepresivos en el inicio (31 BOTOX[®], 43 placebo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en ningún punto de tiempo, excepto en el Día 210 ($p = 0,048$), en el cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días. Del Día 120 al Día 270, la disminución promedio desde el valor inicial fue mayor en el BOTOX[®] de 1,6 a 3,7 cefaleas por cada período de 30 días. Para los pacientes que no usaban antidepresivos en el inicio, del Día 60 al Día 270, la disminución promedio desde el valor inicial fue mayor para el BOTOX[®] de 1,7 a 3,6 cefaleas por período de 30 días. Los cambios desde el valor inicial fueron significativamente mayores ($p \leq 0,020$) para el BOTOX[®] los Días 30, 60 y 180.

- 10 Los porcentajes de pacientes en cada momento de la evaluación con al menos un 50 % de disminución desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días (definido como un respondedor) se presentan en la Tabla 12 para los pacientes que usaban y no usaban medicación profiláctica para cefalea en el inicio.

- 15 Para los pacientes que usaban medicación profiláctica para la cefalea en el inicio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el BOTOX[®] y el placebo. Para los pacientes que no usaban medicación profiláctica para la cefalea en el inicio, del Día 150 hasta el Día 270 al menos el 50 % de los pacientes tratados con BOTOX[®] fueron respondedores. Las diferencias entre el BOTOX[®] y el placebo fueron estadísticamente significativas los Días 150 y 210. En esos puntos de tiempo, la tasa de respuesta para el BOTOX[®] fue mayor que la tasa de respuesta para el placebo por al menos un 20 %.

20

Tabla 12 - Número (porcentaje) de pacientes con un descenso desde el valor inicial del 50 % o más cefaleas por período de 30 días por el uso de medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio; población agrupada

Periodo de Tiempo	Uso de medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio					
	Sí			No		
	BOTOX [®] N = 56	Placebo N = 71	valor p^a	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p^a
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Preinclusión posterior a placebo	4/56 (7,1%) _b	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%)	17/39 (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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de prueba de chi cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher.

^b Número de pacientes con respuesta/número de pacientes evaluados en periodo de tiempo (porcentaje).

Los porcentajes de pacientes en cada punto de tiempo de la evaluación con al menos una disminución del 30 % desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días se presentan en la Tabla 13 para los pacientes que usaban y no usaban medicación profiláctica para cefalea en el inicio.

5

Para los pacientes que usaban medicación profiláctica para la cefalea en el inicio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el BOTOX® y el placebo. Para los pacientes que no usaban medicación profiláctica para la cefalea en el inicio, desde el Día 30 hasta el Día 270 al menos el 50 % de los pacientes tratados con el BOTOX® tenían al menos un 30 % de disminución en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días. Las diferencias entre el BOTOX® y el placebo fueron estadísticamente significativas los Días 30, 60, 150, 180 y 210. En esos puntos de tiempo, las tasas de respuesta para el BOTOX® fueron mayores que las tasas de respuesta para el placebo en 16,4 a 26,2 %.

Tabla 13 - Número (porcentaje) de pacientes con un descenso desde el valor inicial del 30 % o más cefaleas por periodo de 30 días por el uso de medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio; población agrupada

Periodo de Tiempo	Uso de medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio					
	Sí			No		
	BOTOX®	Placebo	valor p ^a	BOTOX®	Placebo	valor p ^a
Tratamiento 1: Placebo (seguido de un periodo de preinclusión de 30 días)						
Preinclusión post-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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de prueba de chi cuadrado de Pearson.

El análisis de la frecuencia de cefaleas por período de 30 días para los pacientes con 10 a 20 años y >20 años desde la aparición de la enfermedad se proporcionan en la Tabla 14. La respuesta al BOTOX® fue sistemáticamente mejor que la respuesta al placebo durante todo el periodo de tratamiento para los pacientes con la aparición de la enfermedad de 10 a 20 años con una diferencia estadísticamente significativa sólo en el Día 180 y para los pacientes con >20 años de aparición de la enfermedad con diferencias estadísticamente significativas los Días 30, 60 y 210. Es de destacar la observación de que para el subgrupo de los pacientes de >20 años, la respuesta al tratamiento con placebo fue consistentemente y considerablemente más baja en comparación con la respuesta al tratamiento para el subgrupo de los pacientes de 10 a 20 años.

25

Tabla 14 - Valor inicial medio (Desviación estándar) y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días por tiempo desde la aparición de la enfermedad (de 10 a 20 y >20 años); población agrupada

	Aparición de la enfermedad de 10 a 20 años			Aparición de la enfermedad >20 años		
Periodo de Tiempo	BOTOX® N = 53	Placebo N = 53	valor p ^a	BOTOX® N = 46	Placebo N = 48	valor p ^a
Valor 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)						
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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

El análisis de la frecuencia de cefaleas por período de 30 días por la frecuencia de días de cefaleas en el inicio (de 20 a 24 y de 25 a 30 días con cefalea) se resumen en la Tabla 15. La respuesta al BOTOX[®] fue sistemáticamente mejor que la respuesta al placebo durante el período completo de tratamiento para los pacientes con una frecuencia de días de cefalea inicial de 20 a 24 días con diferencias estadísticamente significativas los Días 60 y 180, y para los pacientes con una frecuencia de días de cefalea inicial de 25 a 30 días con diferencias estadísticamente significativas los Días 30, 60 y 180. En esos puntos de tiempo, la diferencia entre los cambios promedio para el BOTOX[®] y el placebo fueron mayores que para los pacientes con una frecuencia de días de cefalea inicial de 25 a 30 días.

Tabla 15 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes con frecuencia de días con cefalea de 20 a 24 y de 25 a 30 por periodo de 30 días al inicio; población agrupada

	Frecuencia de días con cefalea de 20 a 24 por periodo de 30 días			Frecuencia de días con cefalea de 25 a 30 por periodo de 30 días		
Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 53	Placebo N = 54	valor p ^a	BOTOX [®] N = 70	Placebo N = 81	valor p ^a
Valor 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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Frecuencia de cefaleas por abuso de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda inicial

El abuso de medicamentos se definió como el uso de cualquier medicamento analgésico fuerte durante ≥ 15 días y ≥ 2 días a la semana. En base a esta definición, para los pacientes que no tenían abuso de medicamentos de analgésicos fuertes en el inicio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el BOTOX[®] y el placebo en los cambios a partir del valor inicial en la frecuencia de cefaleas por período de 30 días en cualquier punto de tiempo (Tabla 16). Para los pacientes con abuso de medicamentos analgésicos fuertes en el inicio, excepto el Día 90, la diferencia en la disminución del valor inicial fue significativamente mayor para el BOTOX[®] que para el placebo. Las disminuciones medias desde el valor inicial fueron mayores para el BOTOX[®] por 2,0 a 5,6 cefaleas en todos los puntos de tiempo, excepto el Día 90 (Tabla 16).

Tabla 16 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días para pacientes con abuso de medicamentos analgésicos para cefalea aguda (No, Sí) al inicio; población agrupada

	Cualquier abuso de analgésicos durante ≥ 15 días y ≥ 2 días/semana, No			Cualquier abuso de analgésicos durante ≥ 15 días y ≥ 2 días/semana, Sí		
Periodo de Tiempo	BOTOX® N = 82	Placebo N = 105	valor p ^a	BOTOX® N = 91	Placebo N = 77	valor p ^a
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)	0,018
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
^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.						

Tipos de cefaleas

5 Cada cefalea se clasificó como migrañosa (ICHD 1) o no migrañosa (ICHD 2; por ejemplo, cefaleas de tipo tensional). Todos los pacientes experimentaron al menos 1 migraña durante el período inicial, sugiriendo que todos los pacientes pueden realmente tener un diagnóstico de migraña a pesar de que este diagnóstico no se reconoció por el investigador para todos los pacientes. Durante el estudio, los pacientes experimentaron cefaleas migrañosas y no migrañosas. La mayoría de las cefaleas en ambos grupos de tratamiento se clasificaron como migrañosas (por los criterios de ICHD).

10

Migraña

15 El valor inicial promedio y los cambios promedio desde el valor inicial en la frecuencia de la migraña (ICHD 1.1 o 1.2) o migraña probable (ICHD 1.5.1) por período de 30 días se muestran en la Tabla 17. En todos los puntos de tiempo, las disminuciones desde el valor inicial fueron mayores para el BOTOX® en comparación con el placebo y fueron significativamente mayores ($p \leq 0,048$) en los Días 120, 180 y 210. En esos puntos de tiempo, la disminución promedio desde el valor inicial fue mayor para el BOTOX® en 1,6 a 2,8 cefaleas.

Tabla 17 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas migrañosas y cefaleas por migraña probable por periodo de 30 días; población agrupada

Periodo de Tiempo	BOTOX® N = 173	Placebo N = 182	valor p ^a
Valor 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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

5

Cefaleas no migrañosas

La frecuencia promedio de cefaleas no migrañosas por periodo de 30 días en el inicio fue de 2,3 y 1,8 en los grupos de BOTOX® y placebo, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p \geq 0,065$) entre el BOTOX® y el placebo en los cambios desde el valor inicial en la frecuencia de las cefaleas no migrañosas por periodo de 30 días en todos los puntos de tiempo excepto el Día 90 ($p = 0,034$). En todos los puntos de tiempo después del periodo de preinclusión, la disminución promedio desde el valor inicial fue mayor para el BOTOX® en 0,3 a 1,0 cefaleas no migrañosas. En el Día 90 la disminución promedio fue de 1,0 para el BOTOX® y 0,2 para el placebo.

15

MOU

Hubo pocas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el uso de cualquier medicación para el dolor de cabeza fuerte (por ejemplo, triptanos, opioides, etc.) durante cualquier periodo de 30 días de tratamiento. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo para las categorías individuales de medicación, es decir, ergotaminas, triptanos, analgésicos simples, o antieméticos. Hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para opiáceos el Día 210 (11,4 % [8/70], BOTOX®, placebo de 24,7 % [19/77]; $p = 0,038$ y terapias de combinación el Día 210 (34,3 % [24/70] BOTOX®, 18,2 % [14/77] placebo; $p = 0,026$) y el Día 240 (32,9 % [23/70] BOTOX®, placebo de 18,3 % [13/71]; $p = 0,048$).

25

Las características iniciales de los pacientes con abuso y no abuso de medicamentos analgésicos para el dolor de cabeza agudo en el inicio se resumen en la Tabla 18. Los pacientes que abusaban de la medicación analgésica para la cefalea aguda fueron significativamente mayores en el inicio (edad media, 45,6 frente a 41,6 años; $p = 0,001$), de cualquier otra forma no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los abusadores y no abusadores de la medicación analgésica para la cefalea aguda en el inicio.

30

Tabla 18 - Características iniciales de pacientes con y sin abuso de medicamentos analgésicos para la cefalea al inicio; población agrupada

Características iniciales	Abuso de medicamentos analgésicos para la cefalea ^a al inicio		Valor p
	Sí	No	
	N = 168	187	
Edad, media de edad (DE)	45,6(9,6)	41,6(11,0)	0,001 ^b
Sexo, n (%)			

Varón	32 (19,0)	23 (12,3)	0,079 ^c
Mujer	136 (81,0)	164 (87,7)	
Raza, n (%)			
Caucásica	151 (89,9)	161 (86,1)	0,275 ^c
No caucásica	17 (10,1)	26 (13,9)	
Años desde aparición, media (DE)	15,7 (12,6)	13,5 (12,2)	0,075 ^b
Edad en aparición, media de edad (DE)	29,3 (12,4)	27,5 (13,4)	0,153 ^b
Medicamentos profilácticos para la cefalea, n (%)	61 (36,3)	66 (35,3)	0,842 ^c
Beta bloqueadores	16 (9,5)	21 (11,2)	0,599 ^c
Bloqueadores del canal de calcio	14 (8,3)	13 (7,0)	0,624 ^c
Anticonvulsivos	23 (13,7)	27 (14,4)	0,840 ^c
Antidepresivos	38 (22,6)	36 (19,3)	0,435 ^c
Puntuación MIDAS inicial, promedio (DE)	54,3 (54,7)	60,6 (55,2)	0,144 ^b
Puntuación del inventario de la depresión de Beck inicial, promedio (DE)	7,9 (6,6)	7,8 (7,1)	0,577 ^b

DE = desviación estándar.
^a Abuso = uso durante ≥ 15 días y ≥ 2 días/semana
^b Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.
^c Valores p para comparaciones de tratamiento a partir de pruebas de chi cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher.

En todos los puntos de tiempo después del inicio, en el BOTOX[®] en comparación con el grupo de placebo, hubo una mayor disminución en el número de usos de la medicamentos analgésicos para la cefalea aguda, con una diferencia estadísticamente significativa el Día 90 y 210 ($p \leq 0,047$). Esto también se observó en el análisis del número 5 promedio de días que se usaron medicamentos analgésicos para la cefalea aguda, con diferencias estadísticamente significativas los Días 90, 180, 210 y 240 ($p \leq 0,033$).

Tabla 19 - Promedio (Desviación estándar) en el inicio y cambio desde el inicio en el número de usos y días de uso de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda por periodo de 30 días para pacientes que no usan medicamentos profilácticos para la cefalea al inicio del estudio; población agrupada

10

	Número de usos de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda			Días con el uso de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda		
Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p ^a	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p ^a
Valor 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
	Número de usos de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda	Días con el uso de medicamentos analgésicos para la cefalea aguda				
Periodo de Tiempo	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p ^a	BOTOX [®] N = 117	Placebo N = 111	valor p ^a
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

^a Entre comparación de tratamiento a partir de una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

En general, el 97,7 % (347/355) de los pacientes recibió medicación para la cefalea aguda en el transcurso del estudio, con proporciones similares en cada grupo de tratamiento: 98,3 % (170/173) de los pacientes en el grupo de BOTOX® y 97,3 % (177/182) en el grupo de placebo.

5

En general, el 87,6 % (311/355) de los pacientes recibieron medicamentos concomitantes (distintos de medicamentos para la cefalea aguda), con proporciones similares en cada grupo de tratamiento: 90,2 % (156/173) de los pacientes en el grupo de BOTOX® y 85,2 % (155/182) en el grupo placebo.

10 Un total de 35,8 % (127/355) de los pacientes estaban tomando una medicación profiláctica para la cefalea durante el inicio. Estos incluían un 10,4 % (37/355) de beta bloqueadores, un 7,6 % (27/355) de bloqueadores del canal de calcio, un 14,1 % (50/355) de anticonvulsivos y un 20,8 % (74/355) de antidepresivos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de placebo y BOTOX con progestágenos en el número de pacientes que usaban cualquiera de los medicamentos profilácticos para la cefalea que se han mencionado anteriormente.

15

Durante el periodo de preinclusión con placebo (primer ciclo de tratamiento 1, Día -30 a Día 0) todos los pacientes recibieron placebo el Día -30. El Día 0, los pacientes fueron asignados al azar para recibir 3 ciclos de tratamiento de inyecciones intramusculares de BOTOX® o placebo. De los 355 pacientes inscritos en el estudio, 173 recibieron 105 U a 260 U de BOTOX® y 182 recibieron placebo. La dosis máxima de BOTOX® que los pacientes podrían haber recibido según el protocolo fue de 260 U por ciclo de tratamiento para cada uno de los 3 ciclos de tratamiento para una exposición acumulativa total de 780 U.

20

Dosis

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

30

Tabla 20 - Dosis promedio (media) de BOTOX® inyectado en cada grupo muscular 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)
Semivertebral (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.

El número promedio (media) de sitios inyectados con BOTOX® por grupo muscular para la primera, segunda y 35 terceras inyecciones se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21 - Número promedio (medio) de sitios inyectados con BOTOX® por grupo muscular 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)

Semivertebral (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.

- Se observó una eficacia consistente y significativa que favorecía al BOTOX® sobre el placebo para el cambio desde el valor inicial en la frecuencia de cefaleas por periodo de 30 días. Estos cambios se observaron en los estratos de no respondedor al placebo y respondedor al placebo, los datos agrupados y en el subgrupo de pacientes sin tratamiento profiláctico inicial para la cefalea. El cambio en la frecuencia de la cefalea es el criterio de valoración primario preferido en ensayos de migraña (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2003). Un tratamiento profiláctico reciente aprobado por la FDA de Estados Unidos para la cefalea migrañosa estableció además la eficacia midiendo un cambio en la frecuencia de las cefaleas (prospecto Depakote, 2003).
- Se encontraron diferencias significativas entre los grupos favoreciendo al BOTOX® en el porcentaje de pacientes con una disminución del valor inicial de al menos un 50 % o más por periodo de 30 días en el número de cefaleas el Día 180 (54,2 % frente al 38,0 %, $p = 0,046$) y el Día 210 (57,1 % frente al 36,4 %, $p = 0,012$). Además, el porcentaje de pacientes con una disminución del 50 % en las cefaleas por periodo de 30 días se produjo en más del 50 % de los pacientes los Días 150, 180, 210, 240 y 270 en el grupo de BOTOX®, mientras que este nivel se alcanzó sólo el Día 270 en el grupo placebo.

Ejemplo 4 - Paradigma de inyección de toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la migraña crónica

- Se realizó un estudio clínico para desarrollar y optimizar la dosificación y un paradigma de inyección para la administración de la toxina botulínica, útil en el tratamiento de la migraña, particularmente la migraña crónica. Este estudio desarrolló un nuevo método y una selección de los músculos a inyectar; se especificaron en este estudio las dosis y números de sitios de inyección mínimos, así como los máximos opcionales, por músculo. En este estudio se usó una formulación preferida de toxina botulínica (BOTOX®). El paradigma de inyección en el presente documento es particularmente útil para el tratamiento de los pacientes con migraña de 15 o más días de cefalea durante un periodo de 28 días. En un aspecto (fase doble ciego), el estudio comparó la administración de la toxina botulínica, de acuerdo con esta inyección y el paradigma de dosificación, con el placebo como un tratamiento profiláctico para la cefalea para los pacientes con migraña de 15 o más días de cefalea por un periodo de 4 semanas.

- Se descubrió que la inyección, en una realización preferida, de un paradigma de inyección de un mínimo de 31 sitios de inyección a un máximo de 39, una dosis mínima de 155 hasta la administración máxima de 195 unidades de toxina botulínica del tipo A (aquí BOTOX®) detallado a continuación, proporcionó resultados clínicos muy positivos y eficaces para los pacientes tratados.

- En una realización de un paradigma de dosificación usado en el Ejemplo 3, la administración de 155 unidades a 195 unidades (en 31 a 39 sitios de inyección) por ciclo de tratamiento se repitió cada 12 semanas, hasta un máximo de 5 ciclos de inyección. Este paradigma de inyección, en una realización, requirió una dosis mínima de 155 U mediante un régimen de inyección de sitio fijo de dosis fija en 31 sitios a través de los 7 músculos de la cabeza/cuello. Una dosis adicional opcional de la toxina botulínica de hasta 40 U (hasta en 8 sitios), usando un régimen de seguimiento del dolor, proporciona flexibilidad en la dosis por músculo para 3 músculos (temporal, occipital y trapecio) para abordar las necesidades de cada paciente. En el uso de la parte opcional adicional del régimen de seguimiento del dolor de este nuevo paradigma de inyección para estos 3 músculos (temporal, occipital y trapecio), la toxina botulínica opcional y adicional se administró unilateral o bilateralmente en una o hasta tres de las áreas musculares específicas de cabeza/cuello (temporal y/u occipital y/o trapecio).

- Volviendo a la figura 17, se representa un ejemplo de lugares fijos donde se administraron dosis de toxina botulínica a los pacientes (aquí administrados en las posiciones decúbito supino y sentado, por ejemplo) de acuerdo con un aspecto de un paradigma de inyección. En la figura 17, en cada sitio indicado, se administraron 0,1 ml = 5 U de toxina botulínica tipo A. Las abreviaturas usadas en la figura 17 (debajo de cada uno de los músculos nombrados), significan FSFD = sitio fijo, dosis fija; FTP = seguimiento del dolor opcional (se detallan a continuación las ubicaciones y cantidades de toxina botulínica administrada, si se utiliza la parte opcional de seguimiento del dolor del paradigma de inyección).

- Se determinó que la región frontal/glabelar fue el lugar más frecuente donde comenzó y terminó el dolor de cabeza. Se determinó que para garantizar la eficacia, la coherencia y la estandarización del tratamiento, se seleccionaron tres músculos (frontal, corrugador y prócer) para incluirlos como parte de los 31 sitios fijos y los músculos de dosificación fija del paradigma de inyección del Ejemplo 2. Con el fin de reducir el riesgo de efectos adversos focales

como la ptosis del párpado, se determinó que era más ventajosa una dosis total de 35 U. Además, el número exacto y lugares para la inyección a estos músculos se especificaron para asegurar una óptima tolerabilidad y minimizar específicamente la ptosis de párpado. De hecho, el método de inyección especificado en estos músculos logra estos objetivos ya que se encontró una separación estadísticamente significativa del placebo a través de múltiples mediciones de los síntomas de cefalea con una tasa total de ptosis de párpado en los pacientes tratados con BOTOX® en la fase controlada con placebo doble ciego.

Al inyectar estos músculos superficiales, la aguja se mantuvo preferiblemente de manera superficial para evitar golpear el periostio. En un aspecto, el músculo corrugador recibió un total de 2 inyecciones una a cada lado de la frente (figura 17, A). El sitio de inyección se encuentra aproximadamente a 1,5 cm (ancho de 1 dedo) por encima del borde superior medial de la cresta orbital (punto de referencia óseo). El pulgar se colocó debajo del músculo corrugador y la inyección se realiza con la aguja en ángulo hacia arriba y lejos del ojo (hacia el frente), para evitar la ptosis del párpado. En otro aspecto, el músculo prócer puede tener 1 sitio de inyección, que es la línea media de la frente aproximadamente 1,5 cm por encima y la línea media para la cara medial superior de la cresta orbital (punto de referencia óseo) de cada ojo (figura 17, B). Este sitio de la inyección está prácticamente a medio camino entre las 2 inyecciones del corrugador. Al inyectar el frontal, no se necesitó la aguja dirigida hacia arriba para estas inyecciones. Un total de 4 inyecciones (2 en el lado izquierdo y 2 a la derecha) se realizaron en el frontal. Para los 2 sitios de inyección medial, una línea imaginaria hacia arriba desde el borde medial de la ceja a aproximadamente 1,5 cm (ancho de un dedo) del sitio de inyección del corrugador es un método útil para determinar la colocación de la aguja (figura 17, C). Los sitios de inyección laterales fueron paralelos y aproximadamente a 1,5 cm laterales de los sitios de inyecciones mediales.

Volviendo al temporal, se determinó que el área temporal fue el segundo lugar más frecuente donde comenzó y terminó el dolor de cabeza. Se utilizó un régimen de sitio fijo, dosis fija para este músculo en el presente paradigma de inyección. Debido a que este músculo es un lugar muy común de dolor predominante para muchos pacientes, se determinó una dosis mínima de 20 unidades por lado (mínimo 40 unidades totales), y se permitieron hasta 10 unidades totales adicionales (administradas en 1 o ambos lados en aumentos de 5 unidades) a este grupo muscular usando una estrategia de seguimiento del dolor.

El área temporal recibió un mínimo total de 8 inyecciones, 4 a cada lado (figura 17, D). Además, se usaron hasta 2 inyecciones adicionales usando el paradigma de seguimiento del dolor opcional. Antes de cualquier inyección, los músculos en ambos lados de la cabeza se palparon para la sensibilidad o dolor. El paciente al rechinar los dientes ayuda al médico a localizar la cara anterior del músculo temporal, el cual se palpa después. La primera inyección se hizo justo detrás de este punto, tratando de permanecer detrás de la línea del cabello. La segunda inyección fue aproximadamente 0,5 cm superior y 1,5 cm posterior a la primera inyección en la cara medial del músculo. El tercer sitio de inyección fue paralelo y aproximadamente 1,5 cm posterior a la segunda inyección. La cuarta inyección de sitio fijo fue 1,5 cm por debajo y perpendicular a la segunda inyección, en la cara medial del músculo. Si se usaron inyecciones adicionales (utilizando el aspecto de seguimiento del dolor de este paradigma de inyección del Ejemplo 2) de la toxina botulínica, se realizan otros sitios de inyección (en lugar de aumentar el volumen de inyección a los 4 sitios fijos).

Volviendo al grupo de músculos paravertebrales cervicales (músculos del cuello), se determinó que el dolor se inició y/o se terminó frecuentemente en la parte posterior de la cabeza (en el occipital y/o el cuello). Por lo tanto, se determinó que, para el paradigma de inyección utilizado en este ejemplo, las inyecciones se administraron en la parte superior del cuello (músculos paravertebrales cervicales por encima de la cresta occipital) en la base del cráneo, en lugar de la región media del cuello (para evitar el dolor de cuello y rigidez del cuello) y, por lo tanto, no se permitió un régimen de inyección de seguimiento del dolor en la región del cuello, y las inyecciones fueron más superficiales en lugar de insertar profundamente en los músculos del cuello (en una realización preferida, la longitud de la aguja de inyección y el calibre se normalizaron a 0,5 pulgadas y calibre 30, respectivamente) y se redujo la dosis total inyectada a la región del cuello. Así, la dosis general para el grupo de músculos paravertebrales cervicales fue de sitio fijo, dosis fija de 20 U en total para este grupo muscular (10 U a cada lado de la cabeza divididas entre 4 sitios (5 U por sitio, figura 17, F)). Se determinó que esta dosis es suficiente desde una perspectiva de eficacia y esta dosis particular para el cuello da como resultado menos o ningún dolor en el cuello, menos o ninguna rigidez de cuello y disminuyó el riesgo de debilidad muscular excesiva del cuello, lo que mejoró el perfil de tolerabilidad general manteniendo la eficacia. Comenzando en el lado izquierdo, los sitios de inyección del grupo muscular paravertebral cervical se ubicaron palpando la columna cervical y fue preferible no ir demasiado profundo en los músculos paravertebrales cervicales y trapecio con las inyecciones (el cubo de la aguja de 0,5 pulgadas sirve como guía relativamente precisa de "profundidad"). Se administró la primera inyección lateral en la línea media, aproximadamente a 3-5 centímetros inferiores a la protuberancia occipital. Se administró una segunda inyección en

el mismo lado, 1 cm lateral y superior a la primera inyección (en diagonal hacia la oreja de la primera inyección). Este procedimiento se repitió simétricamente en el lado contralateral, para un total de 4 inyecciones (sitios fijos).

- En relación con el trapecio, se determinó que el dolor comenzó y terminó frecuentemente en los músculos del trapecio. Por lo tanto, el régimen de dosificación para el músculo trapecio se estandarizó a una dosis mínima de 30 U (15 U en cada lado) (para evitar/reducir el dolor en el brazo (hombro)), con la opción de tratamiento de seguimiento del dolor adicional a una dosis máxima de 50 U (es decir, 20 unidades adicionales y hasta 10 sitios generales), si se necesita clínicamente.
- 10 En consecuencia, las partes superiores de los músculos del trapecio se palparon para identificar las áreas de sensibilidad o dolor. Comenzando en el lado izquierdo, el músculo visualmente estaba dividido en 3 secciones. En una realización, la primera inyección para el trapecio se administró en la cara lateral del músculo. Se administró la segunda inyección, en la porción media del trapecio con un movimiento central, mientras que la tercera inyección se administró centralmente y superior, en la tercera sección del músculo. Este procedimiento se repitió simétricamente
- 15 en el lado contralateral para un total de 6 inyecciones (figura 17, G.). Según uno de los aspectos del paradigma de dosificación opcional de seguimiento del dolor, se distribuyeron 4 inyecciones adicionales, si era necesario, entre los músculos trapecio izquierdo y derecho en las zonas identificadas como de máxima sensibilidad. Se evitaron las porciones infero-medial del músculo trapecio para limitar la posibilidad de debilidad del cuello.
- 20 En relación con el occipital, se determinó que el occipital fue el tercer lugar más frecuente donde comenzó y terminó el dolor. De acuerdo con un aspecto de esta nueva inyección y paradigma de dosificación, la dosis mínima administrada en el occipital fue de 30 U en 6 sitios para inyección en el occipital, principalmente por encima de la cresta occipital, lo que redujo el riesgo de debilidad del cuello. Se determinó además que para hacer frente a posibles quejas de un dolor predominante en la parte posterior de la cabeza, se permitió la dosificación adicional de
- 25 seguimiento del dolor en el occipital.
- Antes de inyectar la zona occipital, los lados de la izquierda y la derecha se palparon para identificar las áreas de sensibilidad o dolor. Para localizar los sitios de inyección occipital, se palpó la protuberancia occipital externa. Los sitios son superiores a la cresta superior de la nuca a ambos lados de esta protuberancia. En una realización, se
- 30 administraron tres inyecciones a la derecha e izquierda de los músculos occipitales, para un total de 6 inyecciones (figura 17, E). Como un ejemplo, la primera inyección se suministró justo por encima de la protuberancia occipital a lo largo de la cresta superior de la nuca y aproximadamente a 1 cm a la izquierda/derecha (según el lado) de la protuberancia occipital externa. La segunda inyección se suministró aproximadamente a 1 cm a la izquierda/derecha y aproximadamente a 1 cm por encima de la primera inyección. La tercera inyección se suministró de 1 cm central y
- 35 1 cm por encima del primer sitio de la inyección. De acuerdo con y en uno de los aspectos de la realización, el paradigma de dosificación opcional de seguimiento del dolor, unas 2 inyecciones adicionales, si era necesario, se distribuyeron entre los músculos occipitales derecho e izquierdo (1 inyección cada lado o 2 inyecciones en 1 lado) en las áreas que se identificaron como de máxima sensibilidad.
- 40 En una realización de esta invención, el músculo masetero no se incluyó como un grupo muscular para la inyección en el presente paradigma de inyección/dosificación utilizado. Sorprendentemente, se determinó que, a pesar de que algunos pacientes tenían dolor en la región de masetero como parte de sus síntomas de migraña crónica, la inyección de toxina botulínica en los músculos maseteros no era necesaria para obtener resultados clínicos positivos para los pacientes de dolor de cabeza.
- 45 Por lo tanto, este paradigma, que utiliza una combinación de sitios fijos y de seguimiento del dolor para la administración de la toxina botulínica, proporciona una óptima distribución de la toxina botulínica, tal como una toxina botulínica tipo A, en base a los síntomas de pacientes individuales.
- 50 Así, en una realización se probó una dosis mínima fija de 155 U y un número fijo de sitios de inyección (31 sitios) divididos en 7 músculos específicos de la cabeza y cuello (denominado como un régimen de sitio fijo, dosis fija) (Tabla 23). Curiosamente, este protocolo también permitió un régimen de seguimiento del dolor modificado y descrito de hasta 40 U adicionales divididas en 3 músculos específicos: temporal (hasta 10 U adicionales en total en hasta 2 sitios adicionales), occipital (hasta un total en hasta 2 sitios adicionales de 10 U adicionales en total) y trapecio
- 55 (hasta un total de 20 U adicionales en hasta 4 sitios adicionales) (Tabla 24). Como se indica a continuación, la parte opcional del régimen de seguimiento del dolor no fue necesaria, ni hubo un requisito para estandarizar el uso de seguimiento del dolor de un ciclo de inyección a otro ciclo de inyección (toxina administrada cada 12 semanas).

El estudio general fue un estudio clínico multicéntrico, de doble ciego, aleatorio, controlado con placebo, de grupos

paralelos con una fase de extensión de ensayo abierto y se realizó durante 60 semanas (incluyendo una fase inicial de 4 semanas, seguida de una fase de tratamiento doble ciego de 24 semanas, antes de que los pacientes entraran en una fase de extensión de ensayo abierto de 32 semanas. Los pacientes se asignaron al azar/se estratificaron tras una fase inicial de 4 semanas, mediante la cual a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión se les asignó un número aleatorio proporcionado a través de un sistema de aleatorización telefónica central. Los pacientes se clasificaron como abusadores de medicación ("s") si cumplen 1 o más de estas categorías.

Tabla 22 - Criterios de abuso

Fármaco	Criterios para abuso
General: combinado a través de al menos dos categorías entre ergotaminas, triptanos, analgésicos (incluyendo analgésicos simples y combinación de analgésicos como una categoría) y opioides.	>10 días por mes y al menos 2 días por semana
Ergotamina	≥10 días por mes y al menos 2 días por semana
Triptano	≥10 días por mes y al menos 2 días por semana
Analgésico simple	≥15 días por mes y al menos 2 días por semana
Opioide	≥10 días por mes y al menos 2 días por semana
Medicamento analgésico en combinación	≥10 días por mes y al menos 2 días por semana

10

Dentro de cada estrato, el paciente se asignó al azar para recibir la toxina botulínica o el placebo en una proporción 1:1. Respecto a la dosis y al régimen de dosificación, se realizaron dos (2) sesiones de tratamiento en la fase de doble ciego y tres (3) sesiones de tratamiento en la extensión del ensayo abierto. En la fase de doble ciego, todos los pacientes recibieron una dosis mínima de 155 U de la toxina botulínica o placebo administrada como 31 inyecciones de sitio fijo, de dosis fija a través de las siete (7) áreas de músculo específicas de cabeza/cuello enumeradas en la Tabla 23. Además, a discreción del médico, se administraron inyecciones adicionales de la toxina botulínica o placebo unilateral o bilateralmente, utilizando un paradigma de seguimiento del dolor en hasta tres (3) áreas de músculo específicos de cabeza/cuello (temporal, occipital y/o trapecio). De acuerdo con una realización, la dosificación y el número de sitios posibles de inyección se describen a continuación en forma de tabla:

20

Tabla 23 - Dosis requerida usando una inyección de sitio fijo y dosis fija

Área de cabeza/cuello	IZQUIERDA Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)	DERECHA Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)	TOTAL Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)
Frontal	10 (2 sitios)	10 (2 sitios)	20 (4 sitios)
Corrugador	5 (1 sitio)	5 (1 sitio)	10 (2 sitios)
Prócer	-	-	5 (1 sitio)
Occipital	15 (3 sitios)	15 (3 sitios)	30 (6 sitios)
Temporal	20 (4 sitios)	20 (4 sitios)	40 (8 sitios)
Trapecio	15 (3 sitios)	15 (3 sitios)	30 (6 sitios)
Grupo de músculos paravertebrales cervicales	10 (2 sitios)	10 (2 sitios)	20 (4 sitios)
Mínimo total	-	-	155 U (31 sitios)
^a 1 sitio de inyección = 0,1 ml = 5 U de toxina botulínica de tipo A o 0 U de grupo placebo			

Las inyecciones adicionales opcionales (es decir, además de las que se detallan en la Tabla 23) no necesitaban ser consistentes a través de las visitas de tratamiento, con respecto a la dosis o el número de sitios de inyección (ya que se administraron en una base de caso por caso y a discreción del médico, pero no excedieron la dosis máxima permitida (es decir, 195 unidades)). Se determinó que el médico tiene en cuenta el lugar habitual de dolor predominante que notifica el paciente, la gravedad de la sensibilidad del músculo mientras palpa el músculo antes de la inyección y el mejor criterio médico sobre el beneficio potencial de las dosis adicionales en los músculos especificados (por ejemplo, tamaño de los músculos grandes) para determinar cuántas unidades adicionales inyectar por encima de la cantidad mínima fija para una región particular del músculo (por ejemplo, temporal y occipital y/o trapecio). Por lo tanto, por ejemplo, la dosis mínima total fue de 155 U con 31 inyecciones de cabeza/cuello, y la dosis máxima total fue de 195 U con 39 inyecciones de cabeza/cuello.

Tabla 24 - Dosificación adicional opcional usando un paradigma de inyección de seguimiento del dolor:

Área de cabeza/cuello	IZQUIERDA Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)	DERECHA Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)	Localización de dolor habitual o sensibilidad al palpar	TOTAL Número de unidades por músculo (número de sitios de inyección ^a)
Occipital ^b	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	0	lado izquierdo	0, 5 o 10 U (0, 1 o 2 sitios)
	0	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	lado derecho	
	5 U (1 sitio)	5 U (1 sitio)	ambos lados	
Temporal ^b	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	0	lado izquierdo	0, 5 o 10 U (0, 1 o 2 sitios)
	0	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	lado derecho	
	5 U (1 sitio)	5 U (1 sitio)	ambos lados	
Trapecio ^b	5 U/sitio (hasta 4 sitios)	0	lado izquierdo	0, 5, 10, 15 o 20 U (0, 1, 2, 3 o 4 sitios)
	5 U/sitio (hasta 3 sitios)	5 U (1 sitio)		
	0	5 U/sitio (hasta 4 sitios)	lado derecho	
	5 U (1 sitio)	5 U/sitio (hasta 3 sitios)		
	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	5 U/sitio (hasta 2 sitios)	ambos lados	
Máx. adicional				40 U (8 sitios)
Máx. Total				195 U (39 sitios)

^a 1 sitio de inyección = 0,1 ml = 5 U de toxina botulínica de tipo A o 0 U de grupo de placebo

^b La dosis máxima adicional distribuida unilateral o bilateralmente es como se indica a continuación: Occipital = 10 U. Temporal = 10 U. Trapecio = 20 U

15 Durante la fase inicial de este ejemplo (Semana -4 a Día 0) el paciente tuvo al menos 15 días de cefalea y al menos 4 episodios de cefalea de cualquier tipo, cada uno con una duración mínima de 4 horas. Al menos el 50 % de estos episodios de cefalea se clasificaron como migraña (ICHD-II 1.1 o 1.2), o migraña probable (ICHD-II 1.6). Después de la fase inicial de 4 semanas, los futuros pacientes regresaron a la consulta de los investigadores para calificar la entrada en la fase de tratamiento de doble ciego de 24 semanas. Las mujeres con potencial para la maternidad tuvieron que tener una prueba de embarazo de orina negativa antes de la entrada en la fase inicial de 4 semanas y también antes de la primera inyección de medicamento del estudio en el Día 0.

25 Por consiguiente, y como un ejemplo, se describe un sitio fijo combinado y un paradigma de seguimiento del dolor de una dosificación de toxina botulínica y los sitios de administración, con un número mínimo de áreas de cabeza, cuello, hombro a administrar una mínima cantidad de toxina botulínica, junto con un subconjunto de las áreas de cabeza, cuello, hombro a las que se puede administrar la toxina botulínica adicional (hasta una dosis máxima indicada, tal como una dosificación máxima enumerada en el prospecto o la información de prescripción).

REIVINDICACIONES

1. Una neurotoxina botulínica de tipo A para su uso en un método para el tratamiento de una migraña crónica (CM), cuyo método comprende la etapa de administración local de una neurotoxina botulínica en los
- 5 músculos frontal, corrugador, prócer, occipital, temporal, trapecio y paravertebral cervical del paciente de CM de tal forma que la neurotoxina botulínica se administra en el frontal en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, en el corrugador en aproximadamente diez unidades divididas entre dos sitios de inyección, en el prócer en aproximadamente cinco unidades en un sitio de inyección, en el occipital en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección a aproximadamente cuarenta unidades
- 10 divididas entre ocho sitios de inyección, en el temporal en aproximadamente cuarenta unidades divididas entre ocho sitios de inyección hasta cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección, en el trapecio en aproximadamente treinta unidades divididas entre seis sitios de inyección hasta cincuenta unidades divididas entre diez sitios de inyección y en el paravertebral cervical en aproximadamente veinte unidades divididas entre cuatro sitios de inyección, de tal forma que la cantidad total de neurotoxina botulínica administrada es de aproximadamente
- 15 155 unidades a aproximadamente 195 unidades inyectadas en 31 a 39 sitios de inyección, respectivamente.

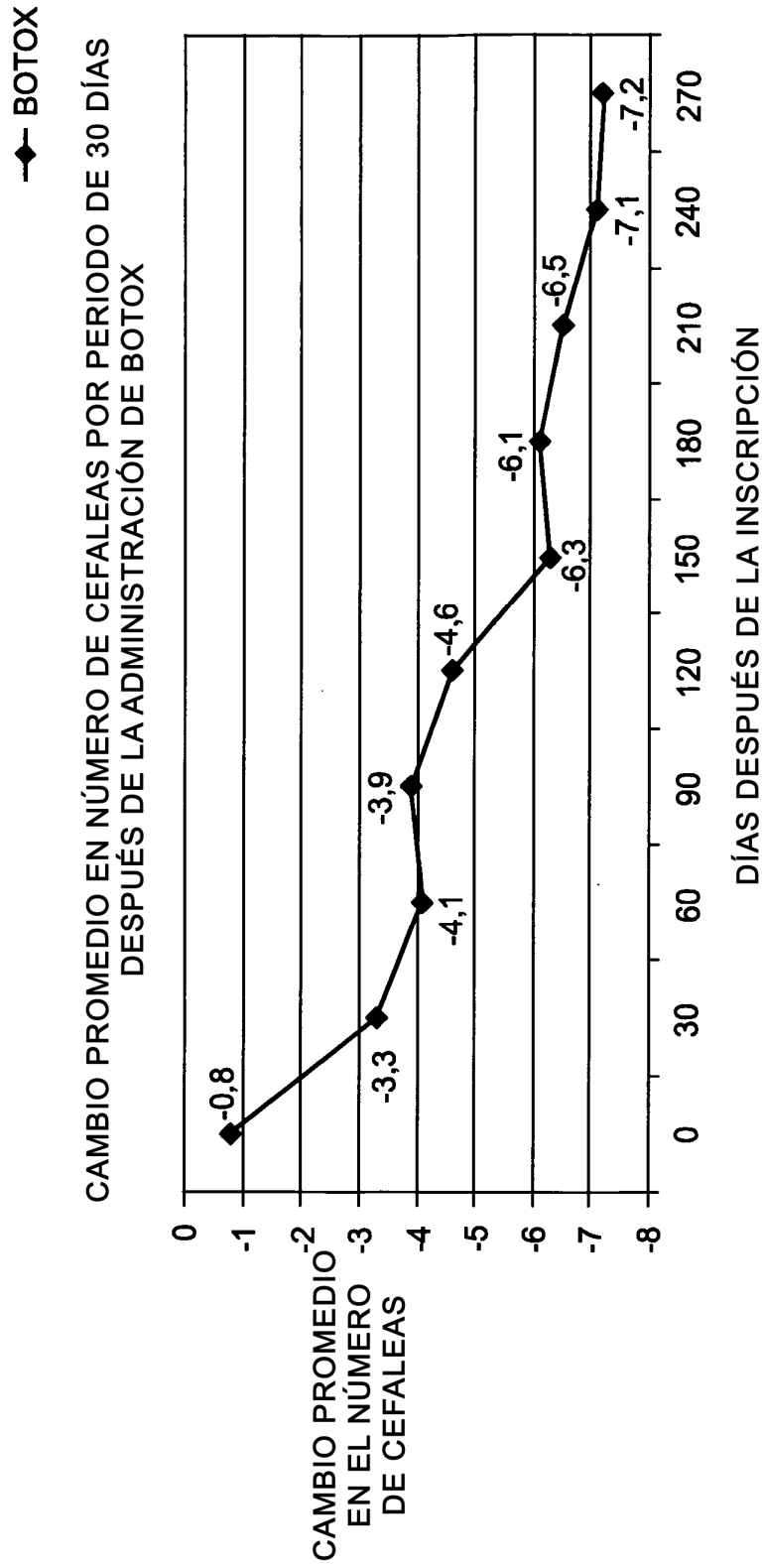


FIG. 1

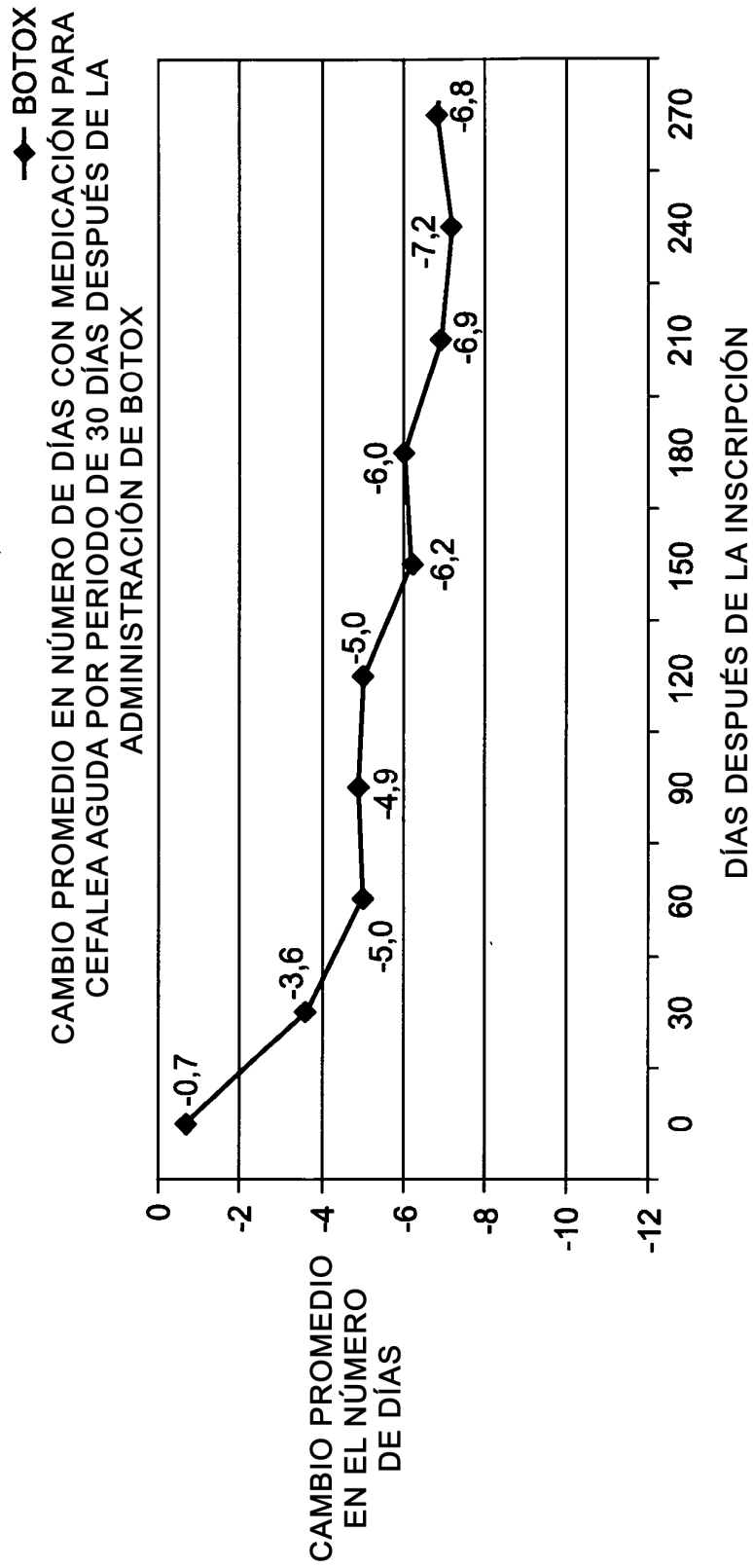


FIG. 2

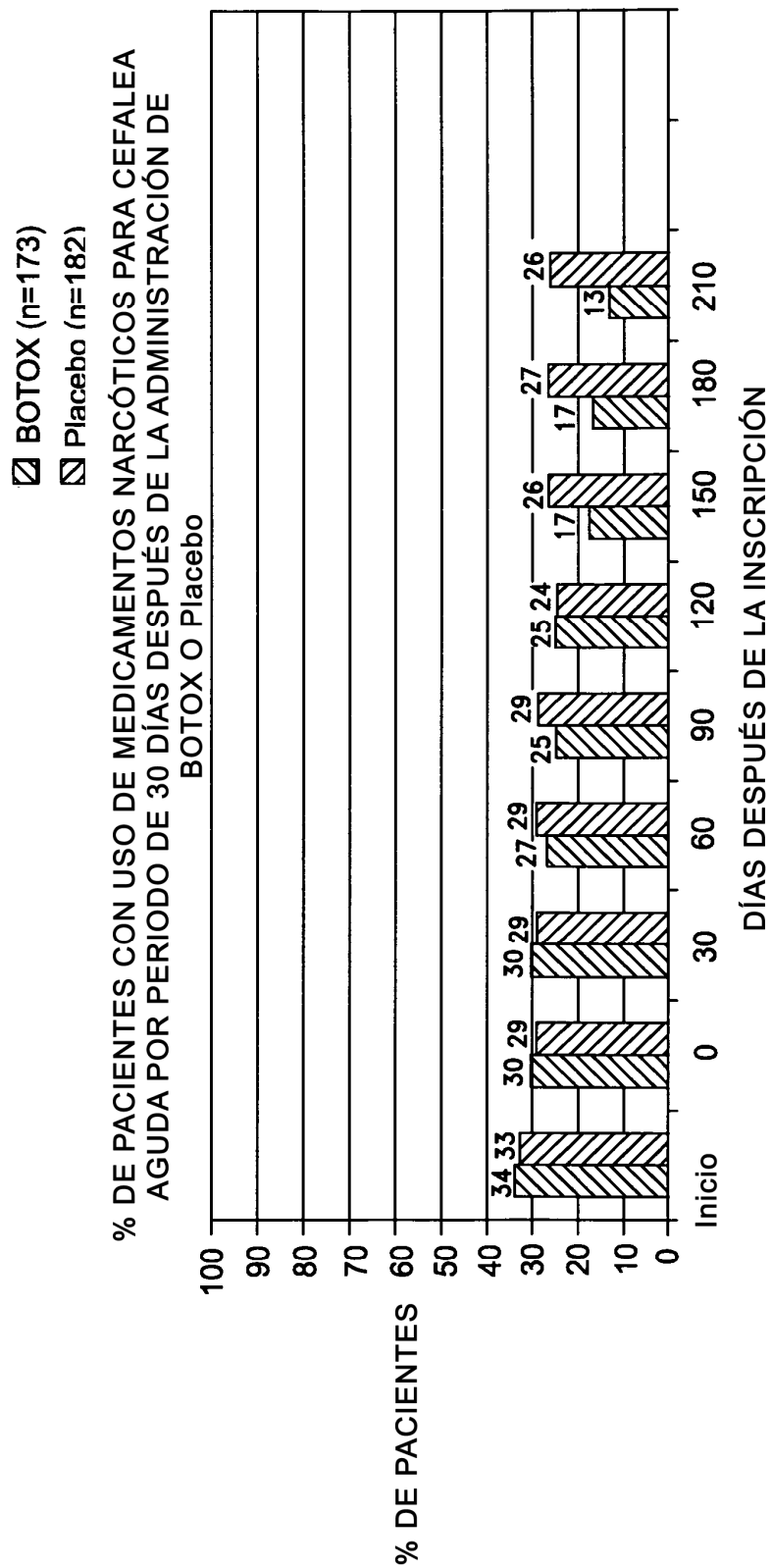


FIG. 3

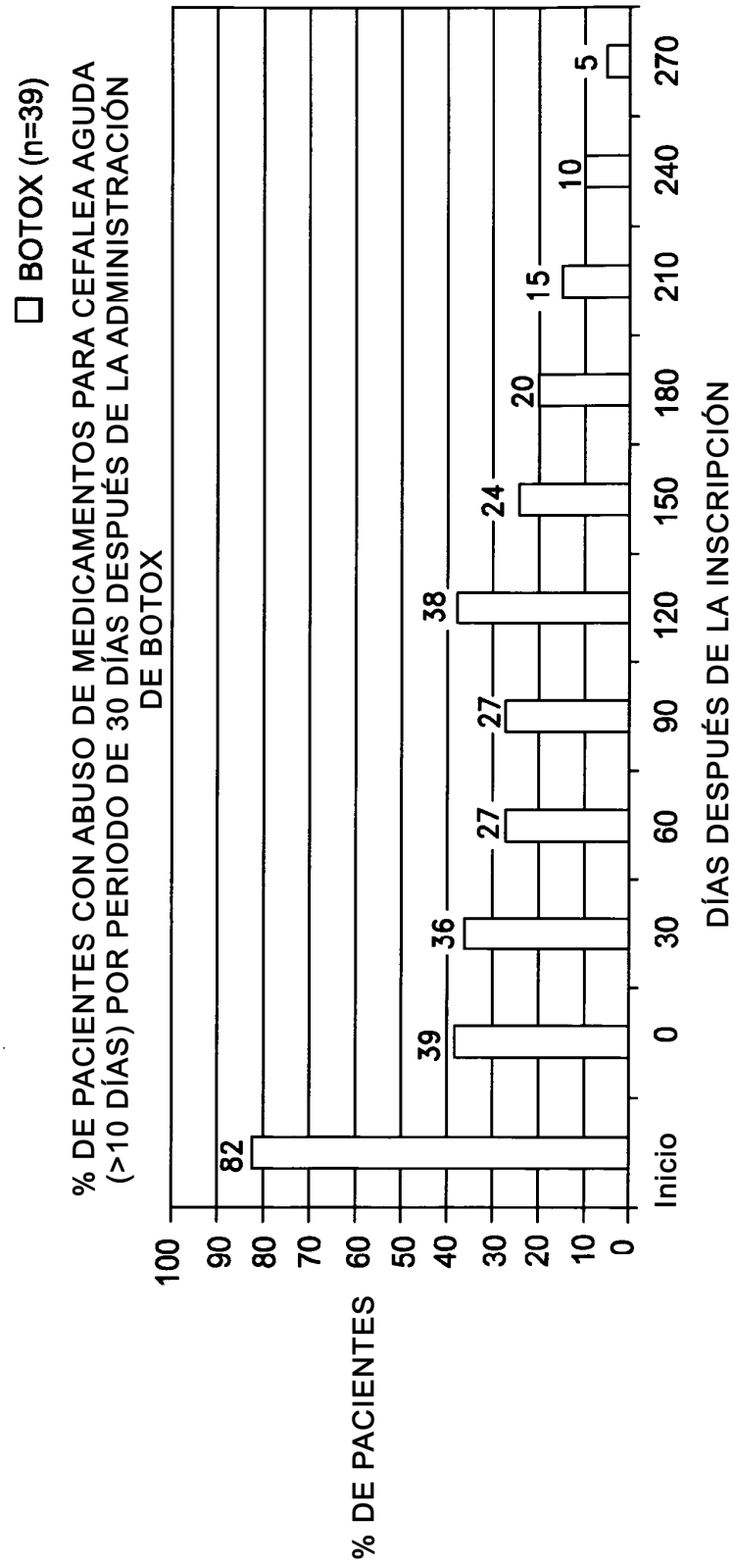


FIG. 4

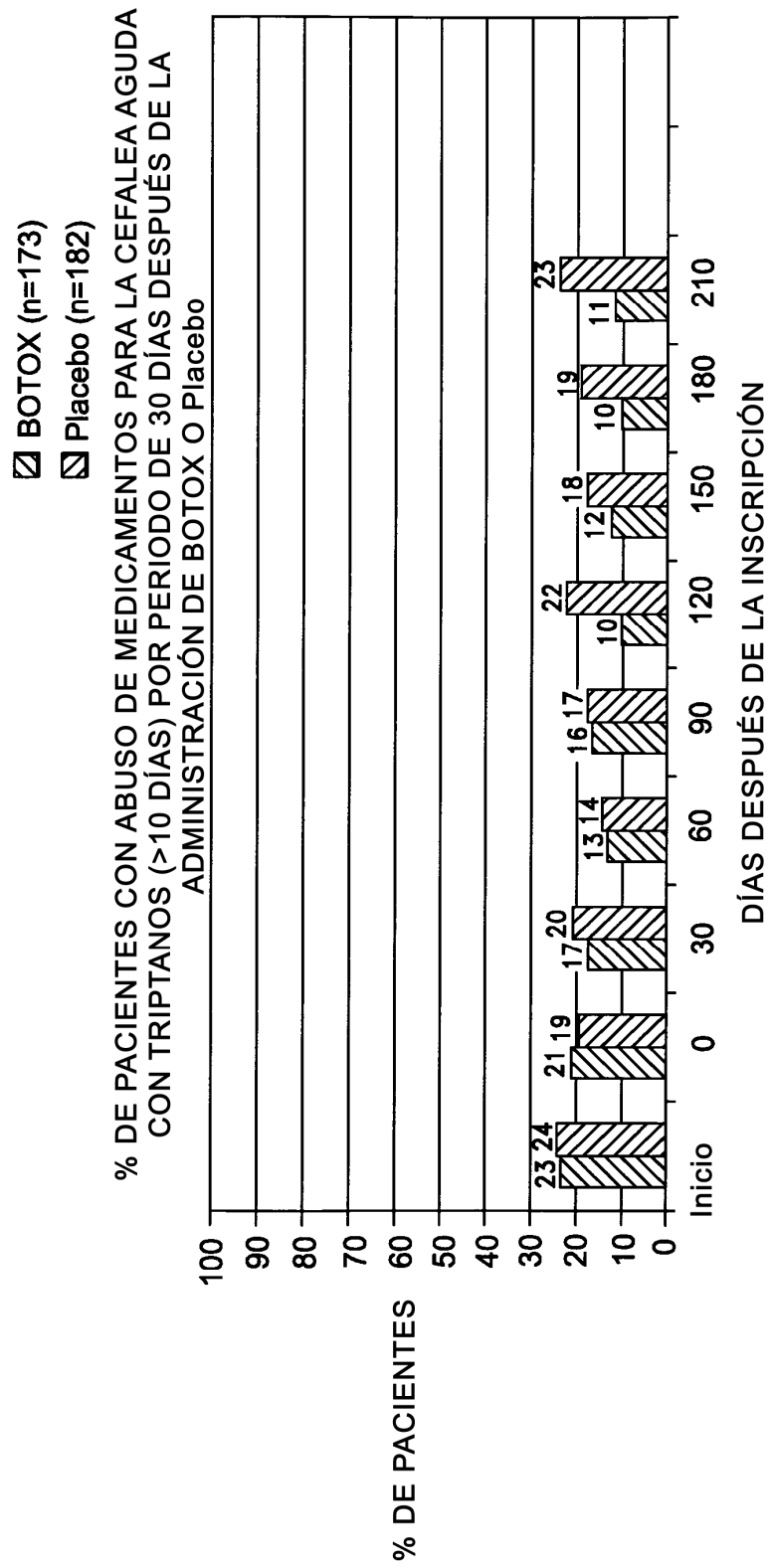


FIG. 5

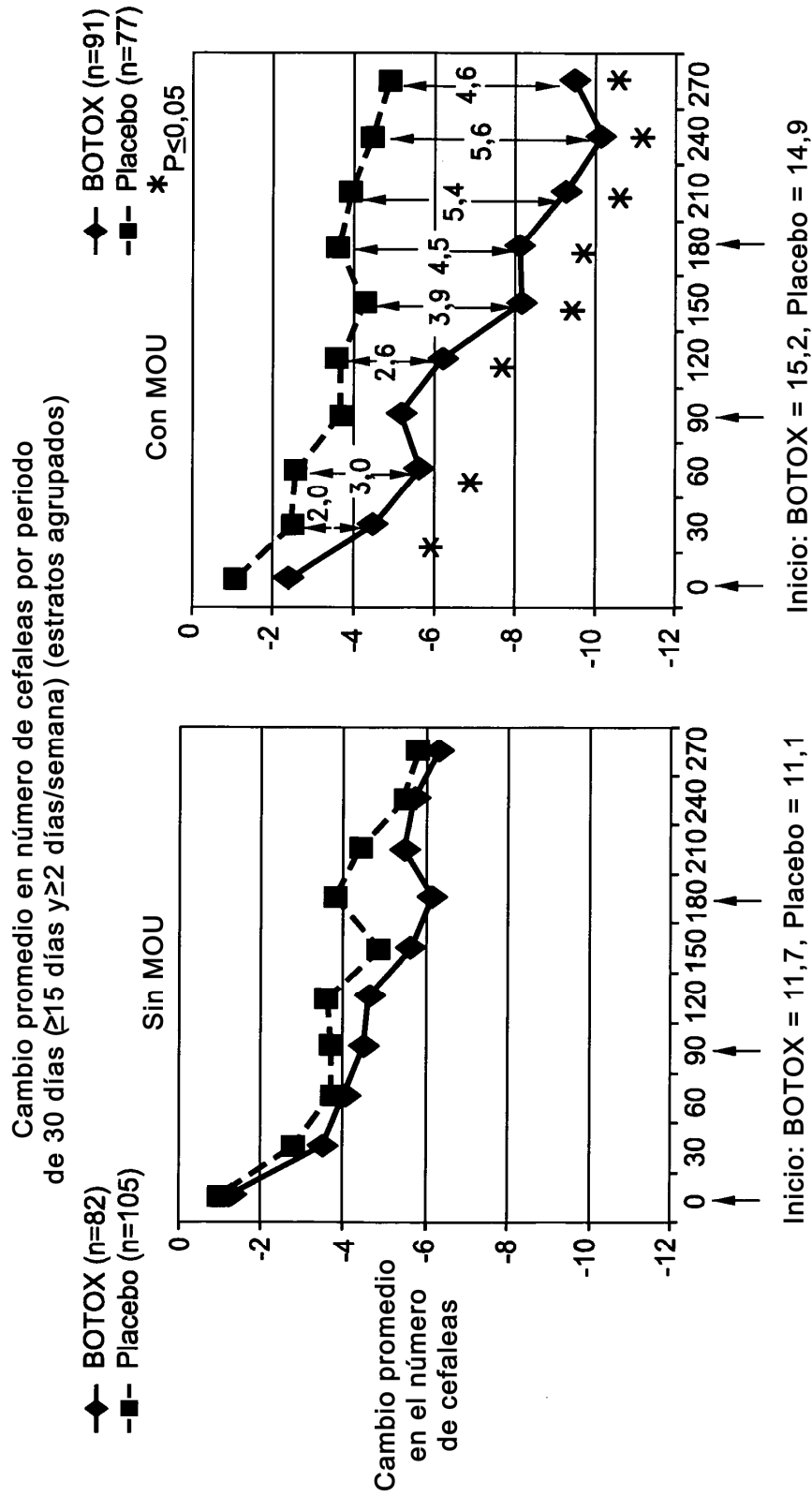


FIG. 6

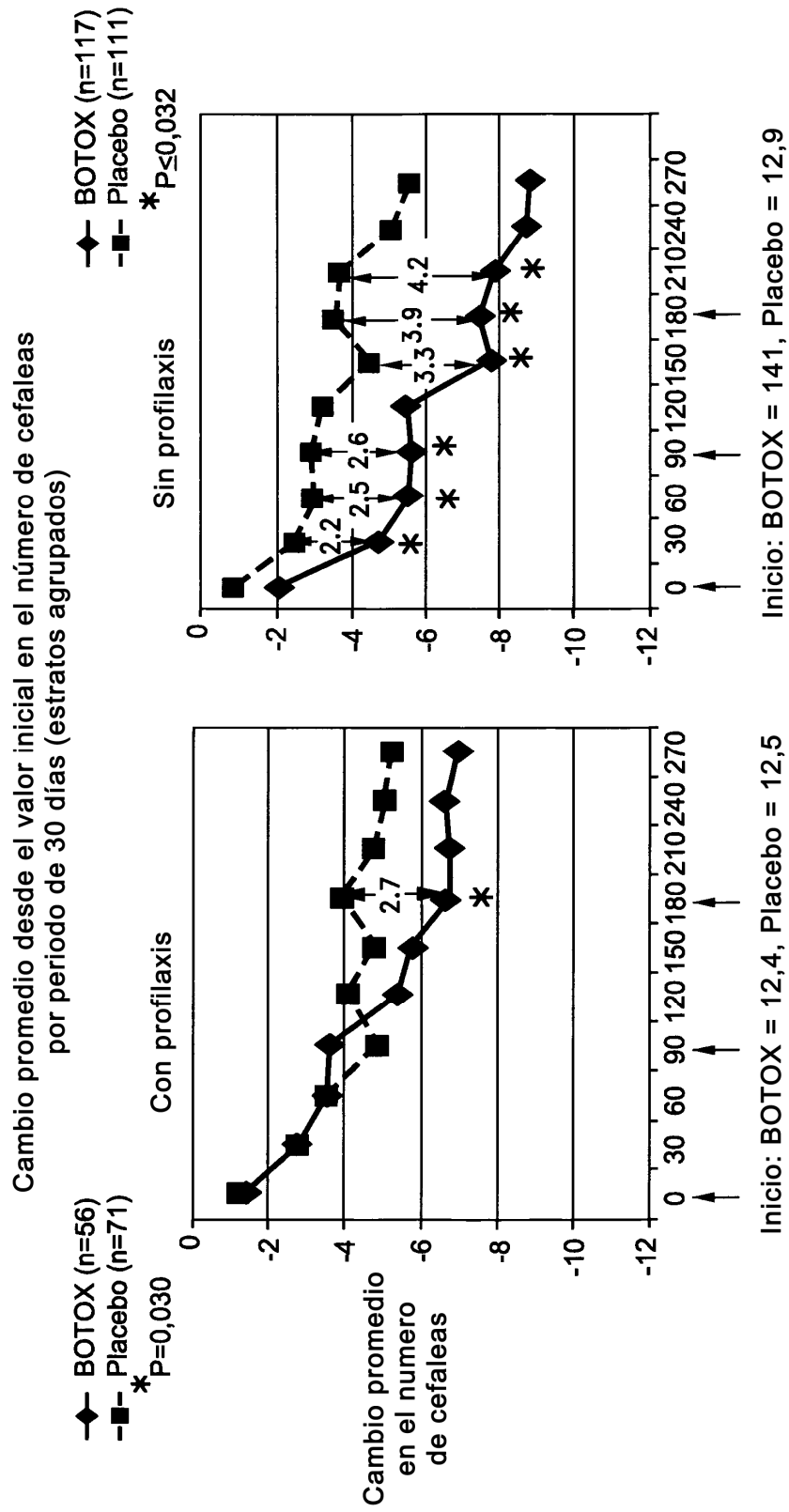


FIG. 7

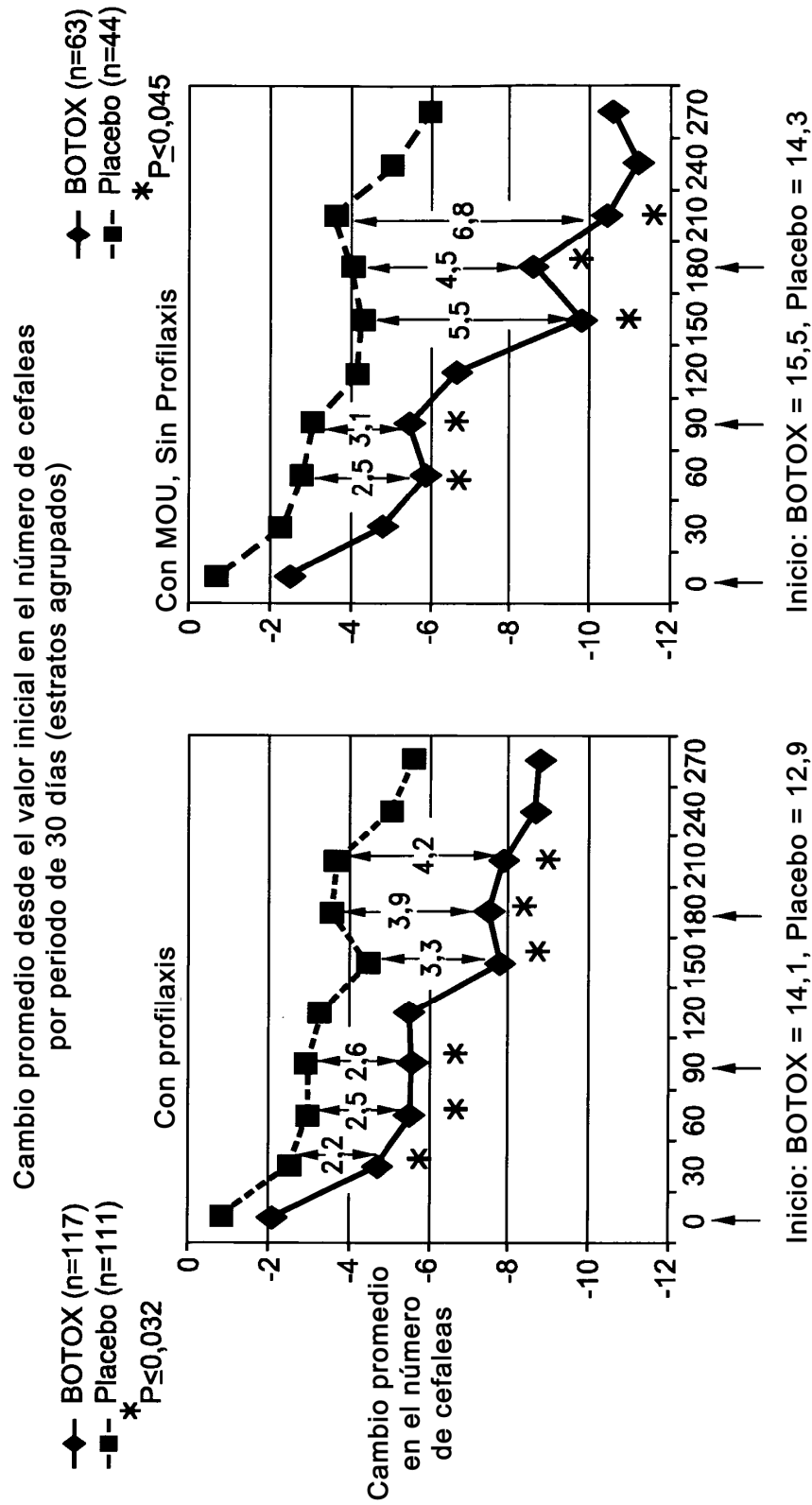


FIG. 8

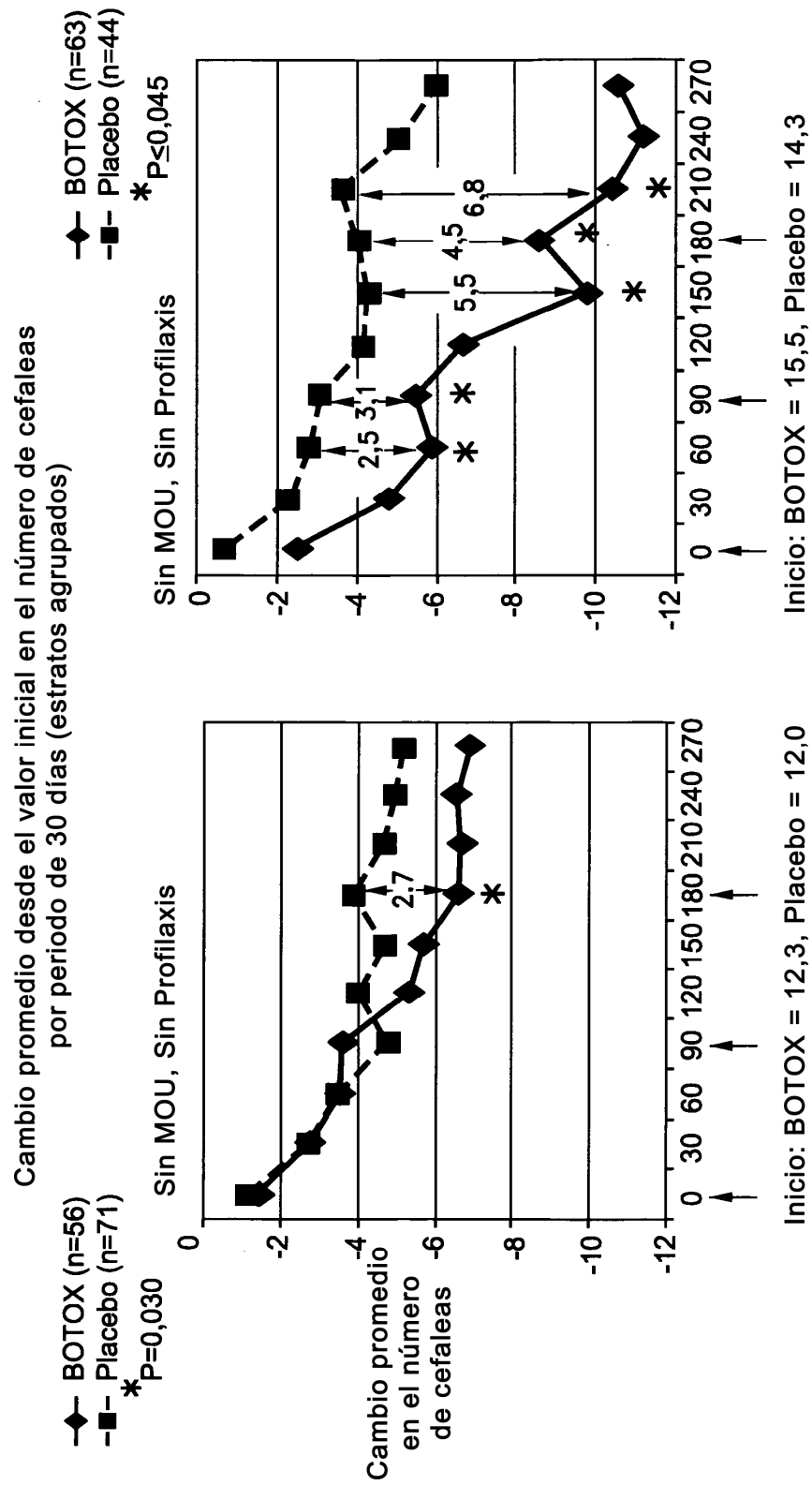


FIG. 9

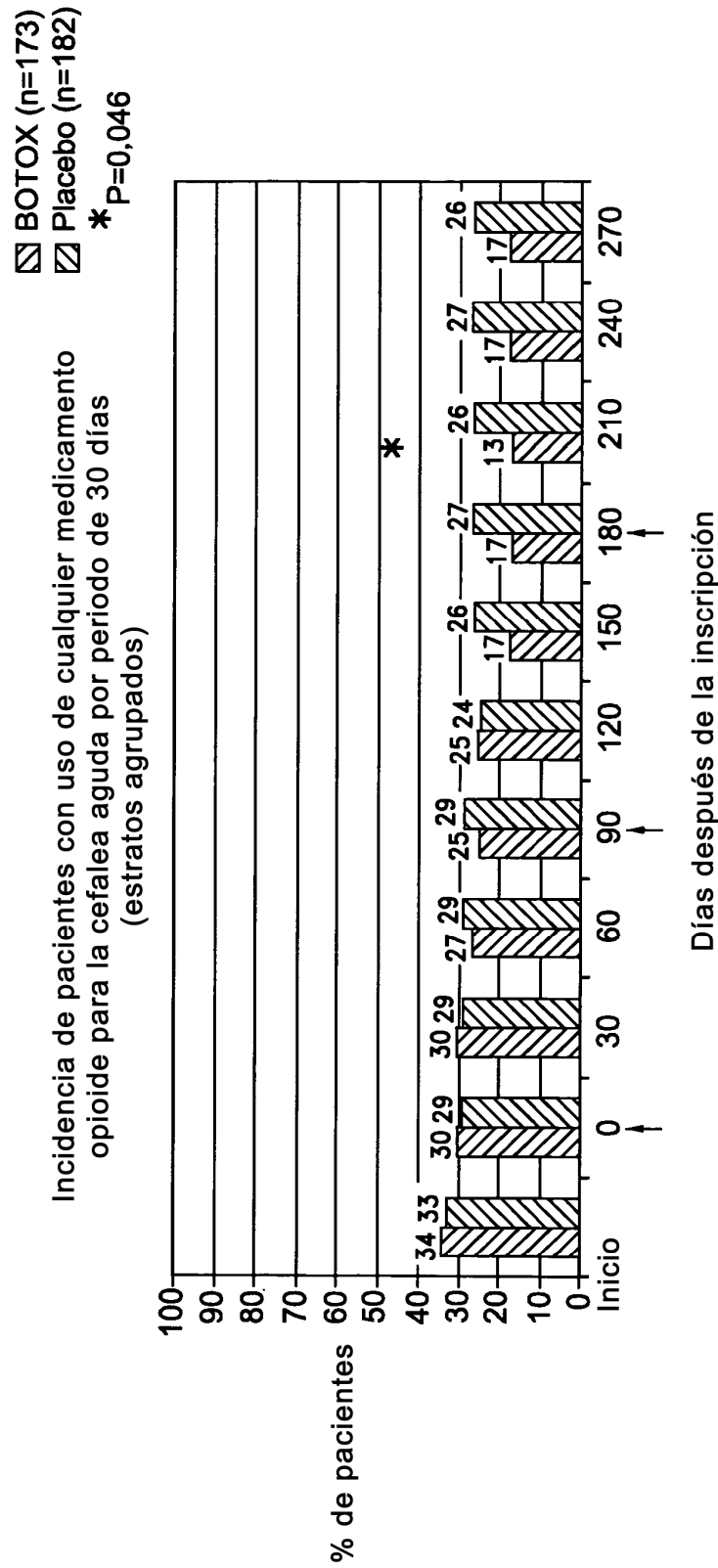


FIG. 10

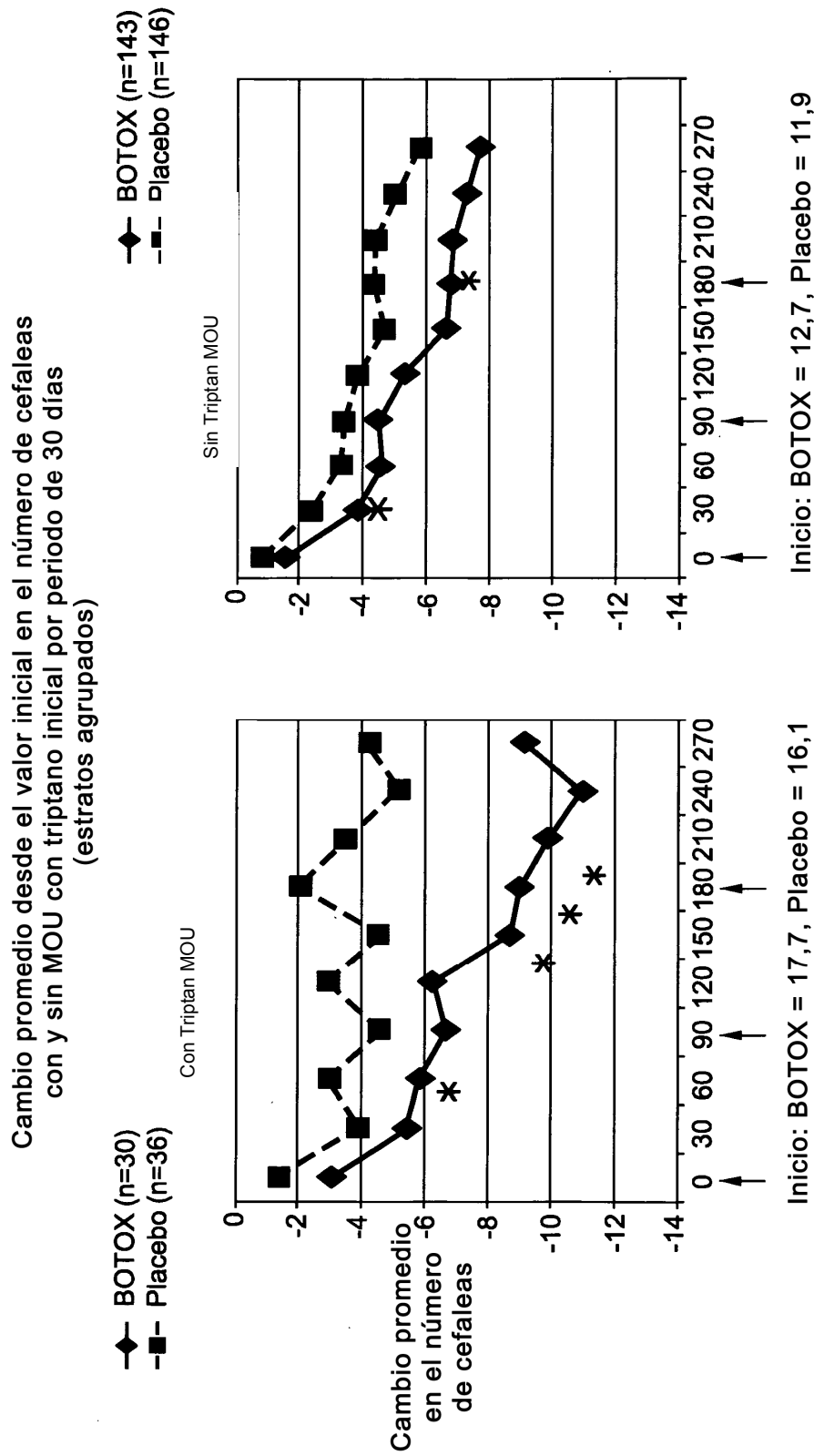


FIG. 11

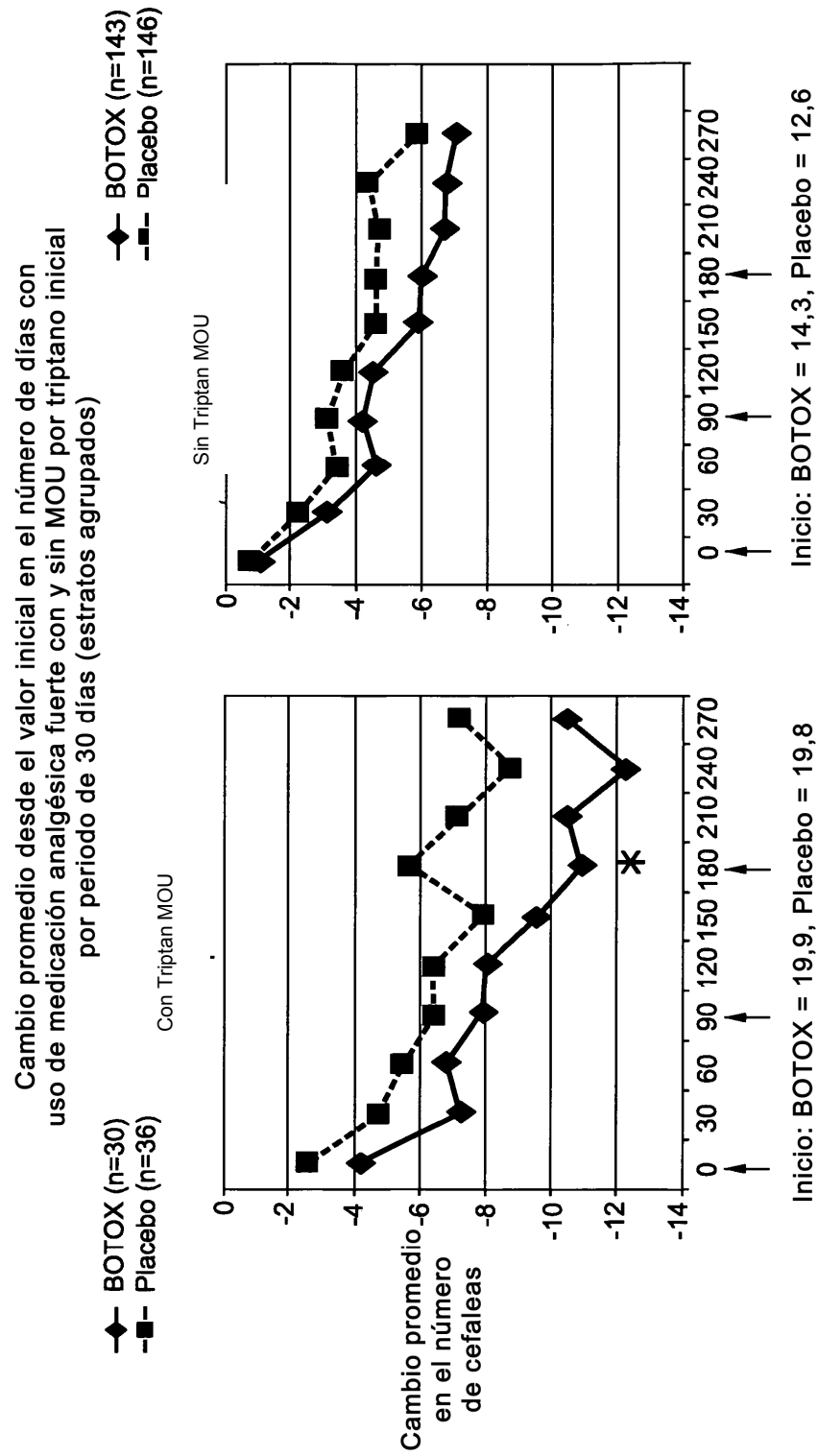


FIG. 12

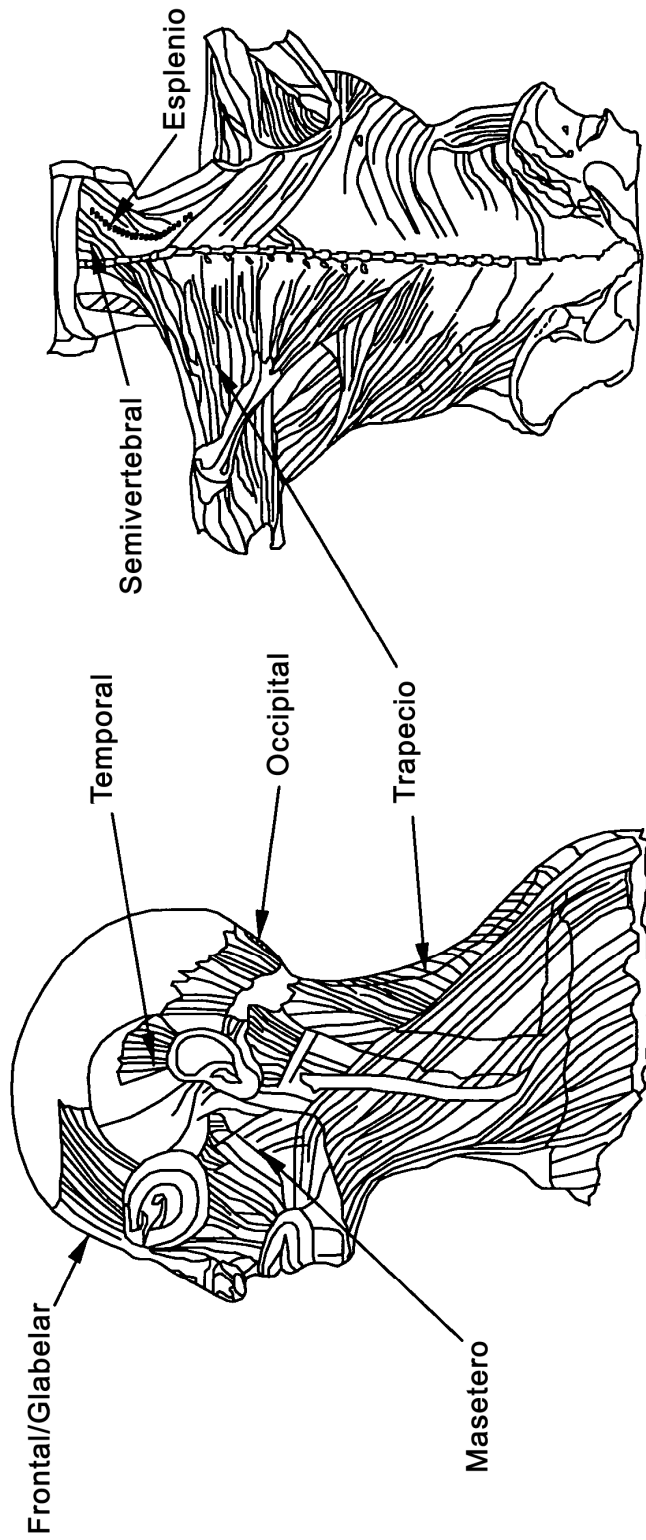


Ilustración de la cara y sitios para inyectar los Tratamientos 1, 2, 3 y 4

FIG. 13

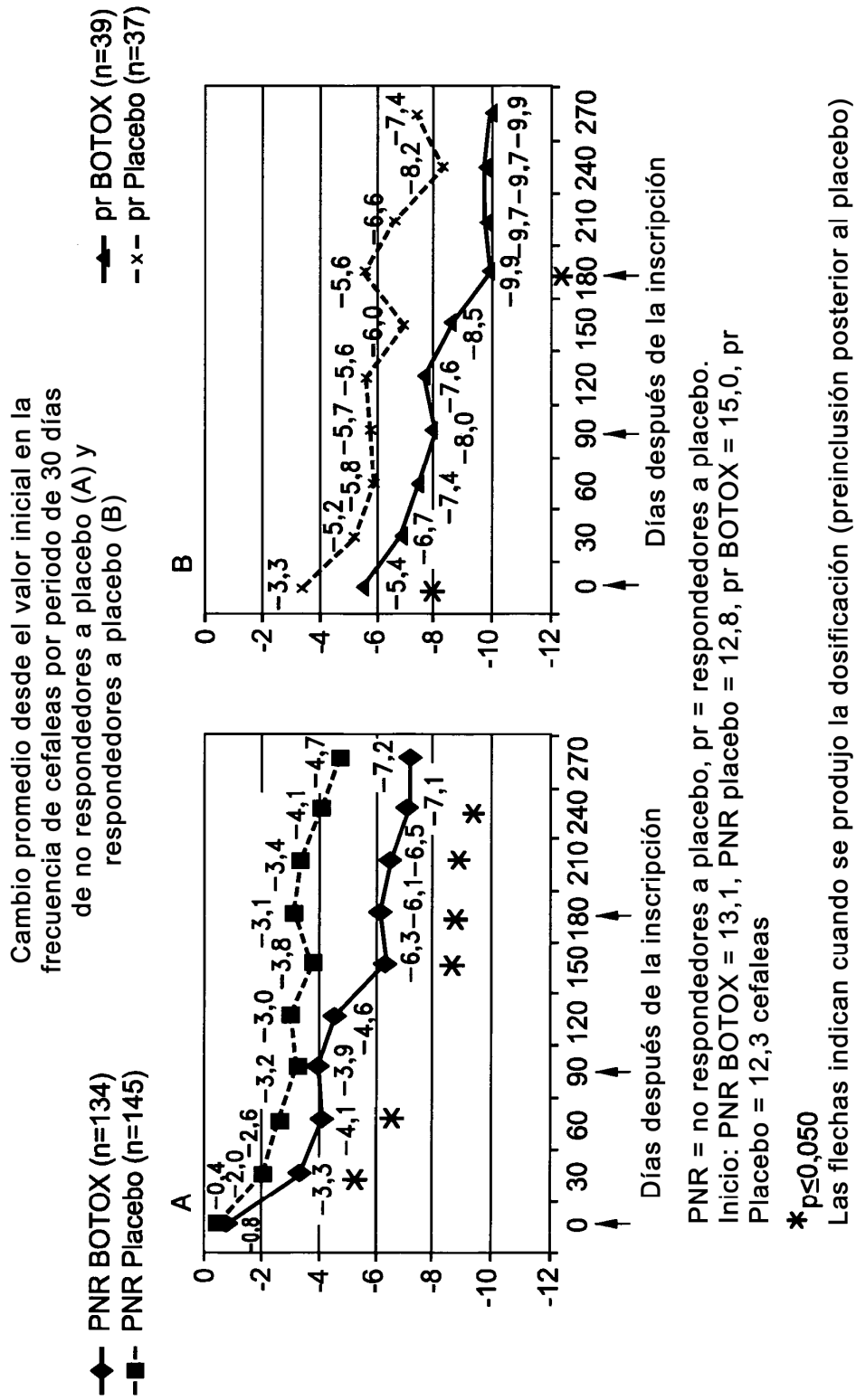
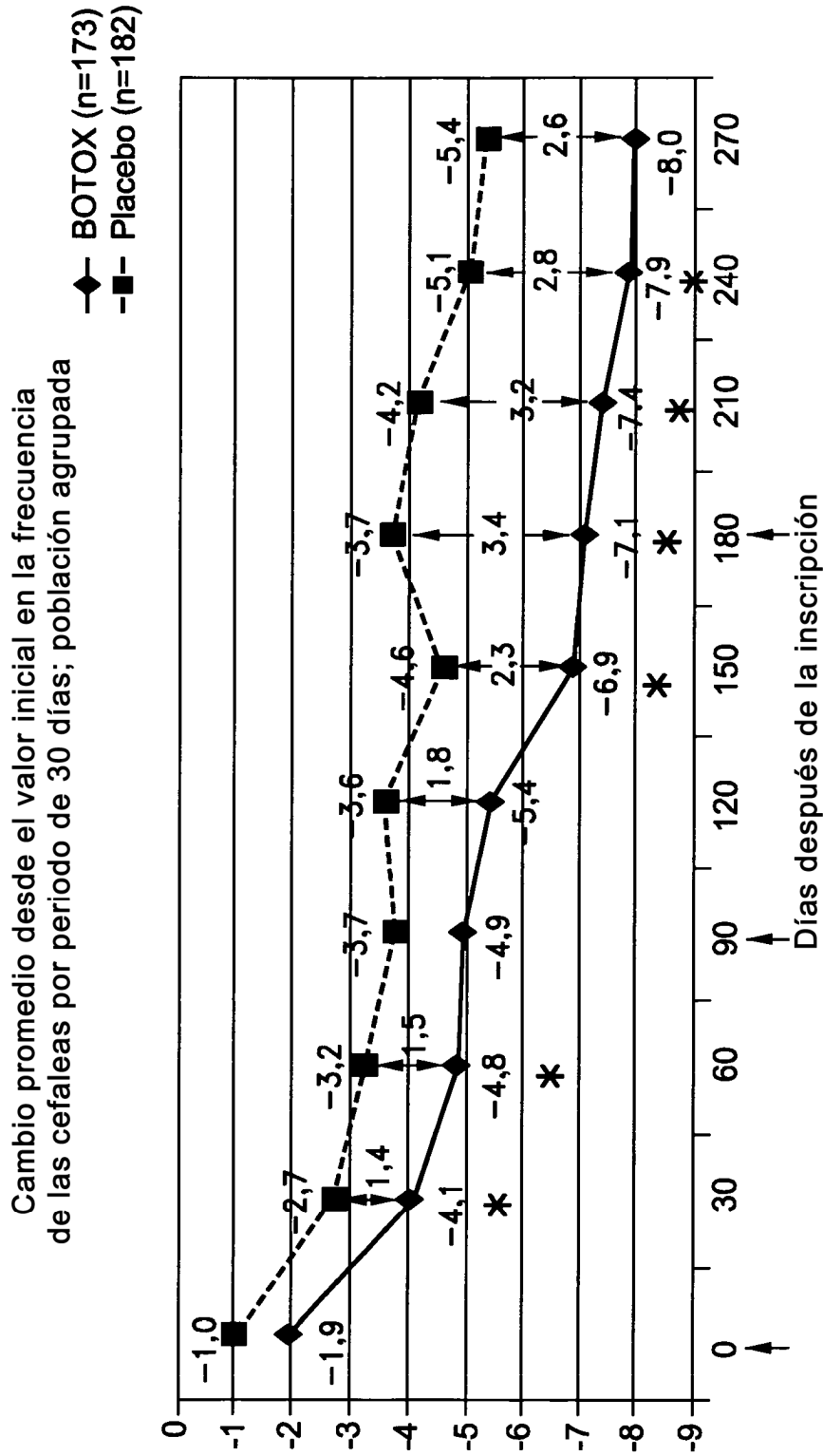


FIG. 14

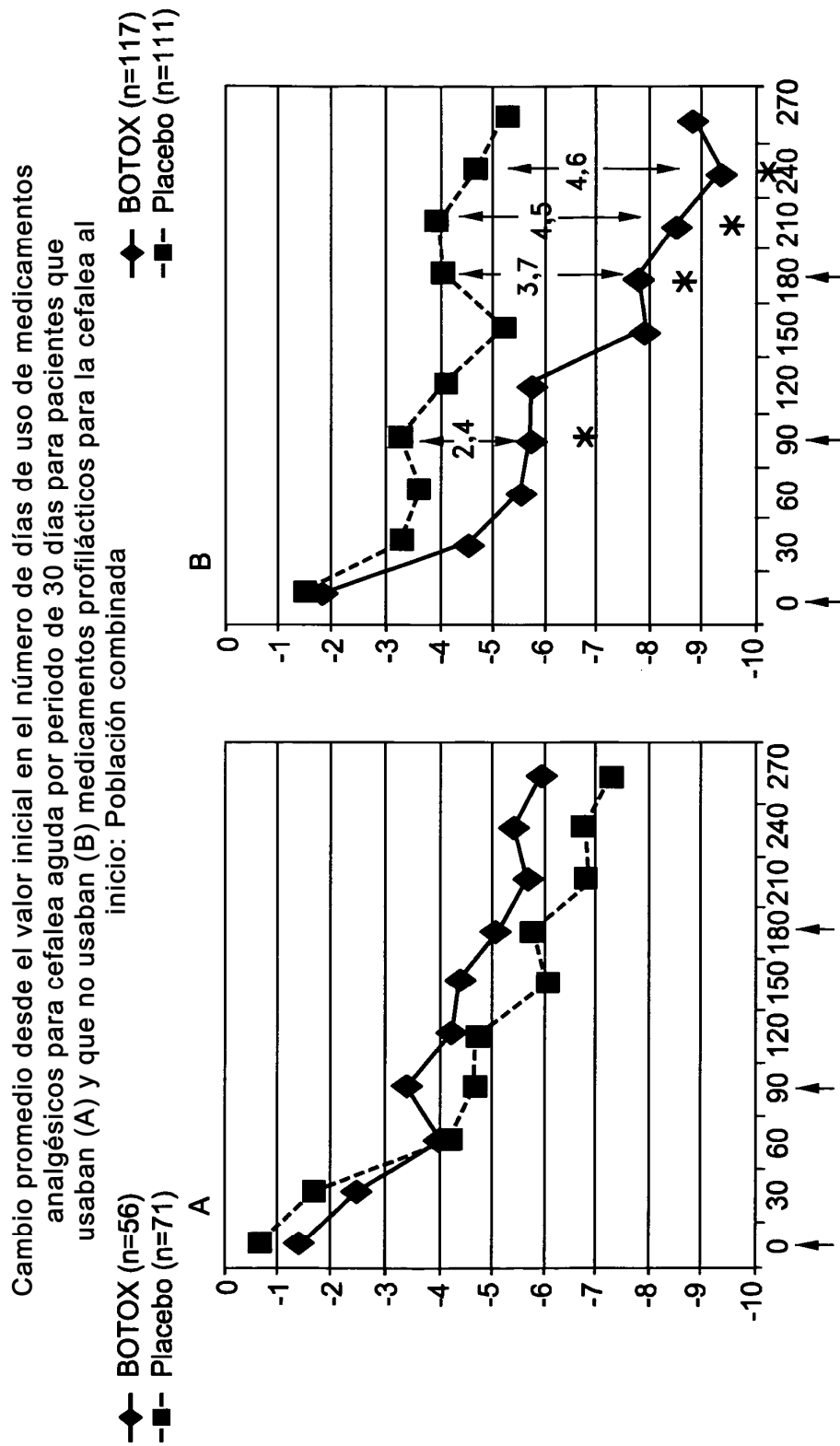


Inicio: BOTOX = 13,5, Placebo = 12,7 cefaleas

* $p \leq 0,050$

Las flechas indican cuando se produjo la dosificación (preinclusión posterior al placebo)

FIG. 15



Inicio: BOTOX Con Profilaxis = 14,9, Días de Placebo con Profilaxis = 14,8 días,
 BOTOX sin Profilaxis = 15,5 días, placebo sin profilaxis = 13,5 días de uso.

* $p \leq 0,050$

Las flechas indican cuando se produjo la dosificación
 (preinclusión posterior al placebo)

FIG. 16

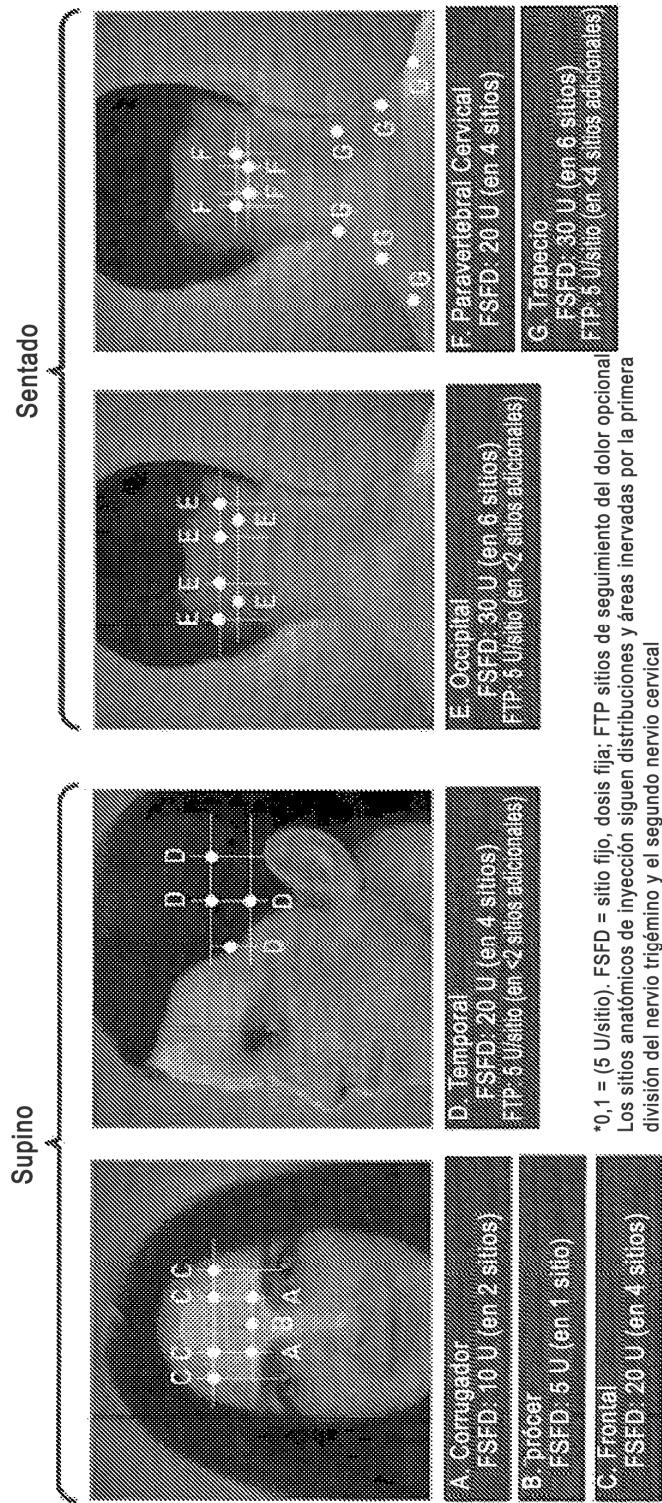


FIG. 17