

BOTOX® (onabotulinum toxinaA)
Tratamiento profiláctico en la
migraña crónica.....

Prof.Dr. Nelson Barrientos Uribe
UDP- USACH- DIPRECA

BOTOX[®] para el Dolor

- BOTOX[®] ha demostrado tener un efecto antinociceptivo y efecto analgésico en varias enfermedades *:
 - Distonía Cervical^{1,2}
 - Dolor Neuropático^{1,3}
 - Dolor en la parte inferior de la espalda^{1,4}
 - Espasticidad^{1,5}
 - Síndrome del dolor Miofascial¹
 - Dolor en la vejiga⁶

*BOTOX[®] is indicated for spasticity, neck pain associated with cervical dystonia, and chronic migraine.

1. Jeynes LC et al. *Pain Practice*. 2008;8:269-276. 2. Aoki KR. *J Neurol*. 2001;248:1-10.
3. Ranoux D et al. *Ann Neurol*. 2008;64:274-283. 4. Foster L et al. *Neurology*. 2001;56:1290-1293.
5. Wissel J et al. *J Pain Symptom Management*. 2000;20:44-49. 6. Apostolidis A et al. *J Urol*. 2005;174:977-982.

Hipótesis: BOTOX[®] en Antinocicepción

- El mecanismo exacto de BOTOX[®] en antinocicepción no ha sido completamente aclarado.
- Estudios en humanos y animales indican que BOTOX[®] inhibe la liberación de mediadores nociceptivos^{1,2,5}:
 - CGRP
 - Glutamato
 - Substancia P
- El bloqueo de la liberación de estos neurotransmisores inhibe la inflamación neurogénica, lo que, a su vez inhibe la sensibilización periférica de las fibras nerviosas nociceptivas^{1,5,6}
- Como resultado, las señales periféricas del dolor al sistema nervioso central se reducen e indirectamente, la sensibilización central se bloquea^{1,6}

cGRP = calcitonin gene-related peptide.

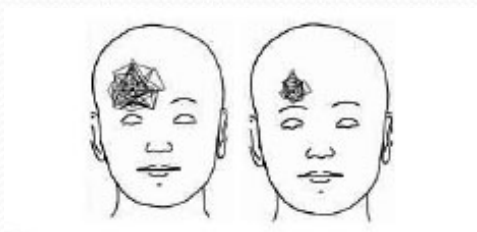
1. Aoki KR. *Headache*. 2003;43(suppl 1):S9-S15.
2. Aoki KR. *Neurotoxicology*. 2005;26:785-793.
3. Cui M. *Pain*. 2004;107:125-133.
4. DurHA [Cefalea]m PL. *Headache*. 2004;44:35-42.
5. Gazerani P. *Pain*. 2006;122:315-325.
6. Gazerani P. *Pain*. 2009;141:60-69.

Inhibición de la Liberación de Neuropeptidos: *In vitro e In Vivo*

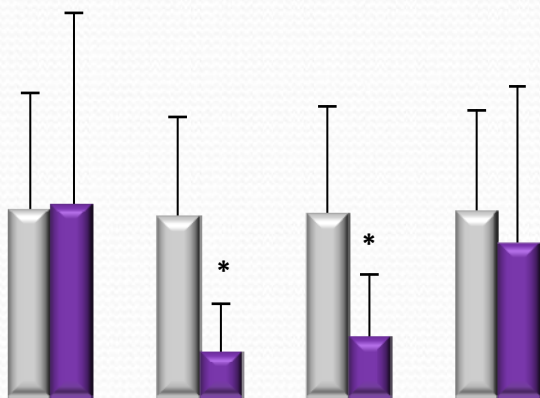
<i>In Vitro/In Vivo</i>	Inhibición
Tejido ocular de conejos ¹	Acetilcolina y Substancia P
Hipocampal/aplasia ²	Glutamato
Cultivo de los ganglios de las neuronas del trigémino ³	CGRP
Neuronas embrionarias del ganglio de la raíz dorsal ^{4,5}	Substancia P
Neuronas ganglionares del trigémino en ratas ⁶	CGRP, substancia P
Dolor inducido por formalina en ratas ^{7,8}	C-fos
Dolor inducido por formalina en ratas ^{8,9}	Glutamato

1. Ishikawa H et al. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44:106-109. 2. Aplan J et al. *J Protein Chem.* 2003;22:147-153. 3. DurHA [Cefalea]m PL. *Headache.* 2004;44:35-42.
4. Welch MJ. *Toxicol.* 2000;38:245-258. 5. Purkiss J. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1403-1406. 6. Meng J et al. *J Cell Sci.* 2007;120:2684-2874.
7. Cui M et al. *Pain.* 2004;107:125-133. 8. Cui M et al. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002;365(suppl 2):R17.
9. Aoki R. *Headache.* 2003;43(suppl 1):S9-S15.

Efecto Supresor de BOTOX® en el Trigémino/Sistema Cervical Nociceptivo Activado por la Inyección de Capsaicina en la Región Frontal



■ Saline ■ BOTOX®



- BOTOX® redujo significativamente el área de la intensidad del dolor inducido por capsaicina ($p=0.011$)
- El efecto supresor de BOTOX® en la reducción del dolor se observó a la primera semana
- La media del área de hiperalgesia secundaria fue significativamente menor en el grupo de BOTOX® que en el grupo de solución salina ($p=0.040$)
- Estos efectos pueden haber sido causados por un efecto local



Resumen

- BOTOX[®] inhibe la inflamación neurogénica por la atenuación de la liberación de neurotransmisores^{1,2}
 - Lo que resulta en la inhibición de la sensibilización periférica
- Los ensayos con capsaicina sugieren que el pretratamiento de BOTOX[®] reduce ambas, la sensibilización periférica y posiblemente, la central^{1,2}

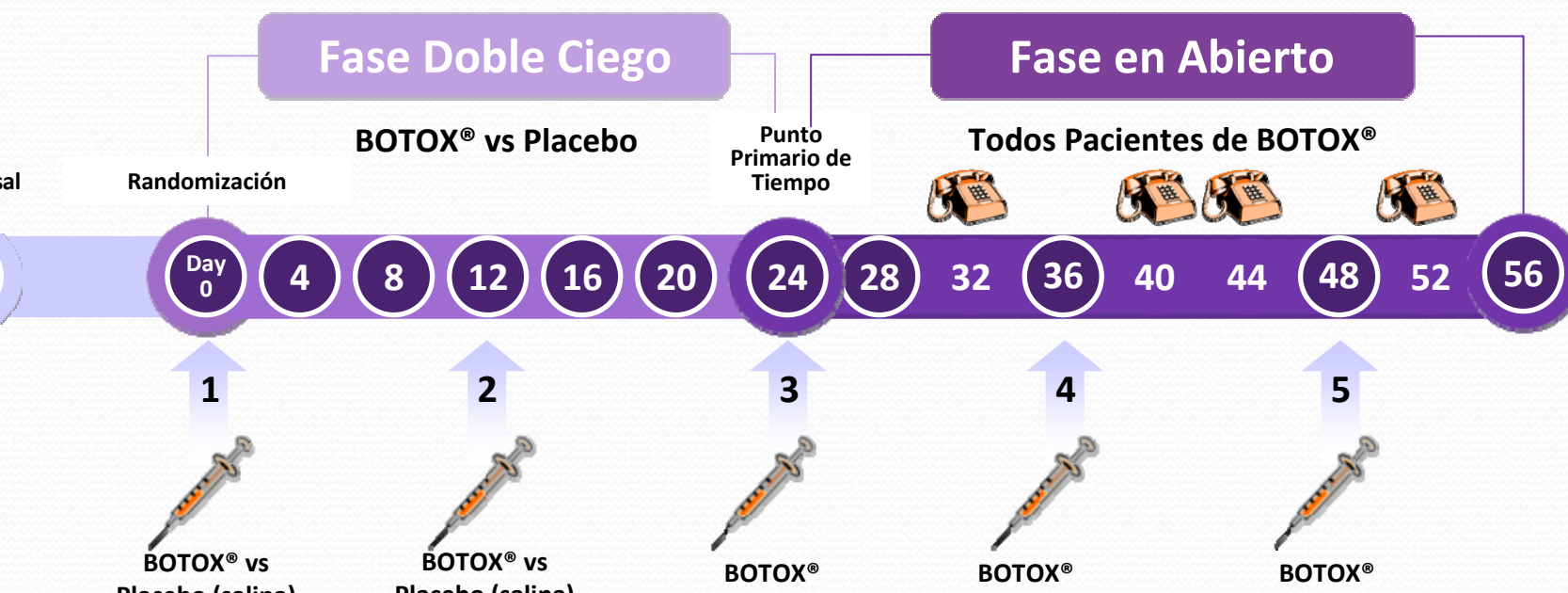
Etapa 3 Investigación de la Evaluación de la Terapia Profiláctica de la Migraña (PREEMPT-)

TOX[®] para la Migraña Crónica

Diseño del Estudio

El PREEMPT consiste de 3 estudios de dos fases con pacientes portadores de MC

- Mayor programa clínico realizado con enfermos con MC (1384 pacientes)
- Estudio global a través de 122 centros de Norteamérica y Europa
- Estudio de 24 semanas, randomizado, doble ciego, fase controlada con placebo
- 32 semanas de fase abierta



Criterios de Inclusión/Exclusión

Hombres o Mujeres de 18 a 65 años de edad¹

Diagnóstico de migraña según ICHD-II (2004) Sección 1, Migraña²

Cefalea ≥ 15 días/mes,³ con crisis de dolor de cabeza continuo *de duración ≥ 4 horas

≥ 4 episodios distintos de dolor de cabeza/mes, con cada episodio ≥ 4 horas continuas de dolor de cabeza¹

Ausencia de medicación profiláctica del dolor de cabeza en las 4 semanas antes del comienzo del estudio

- Los pacientes bajo uso excesivo de medicación crónica no fueron excluidos

Excluidos si la puntuación del *Beck Depression Inventory* ha sido > 24 ¹

Ausencia de exposición previa a cualquier serotipo de toxina



Estudio Randomizado y Tratamiento

Randomizado (1:1) con BOTOX® o placebo^{1,2}

- Estratificado por frecuencia del uso excesivo de medicación crónica (sí / no) al inicio

Los tratamientos estaban equilibrados dentro de cada estrato de uso excesivo de medicamento para cada investigador local²

Inicio fijo, dosis fija, inyecciones IM (Intramusculares) cada 12 semanas a lo largo de 56 semanas (5 ciclos; 155 U)¹

- 7 áreas específicas de la cabeza/ áreas musculosas del cuello; total 31 sitios

Opción de BOTOX® adicional (hasta 40 U) o placebo¹

- 3 grupos musculares (occipitales, temporales, o trapecio); total 8 sitios

Dosis Máxima: 195 U BOTOX® o placebo en 39 sitios¹

Datos Demográficos al inicio

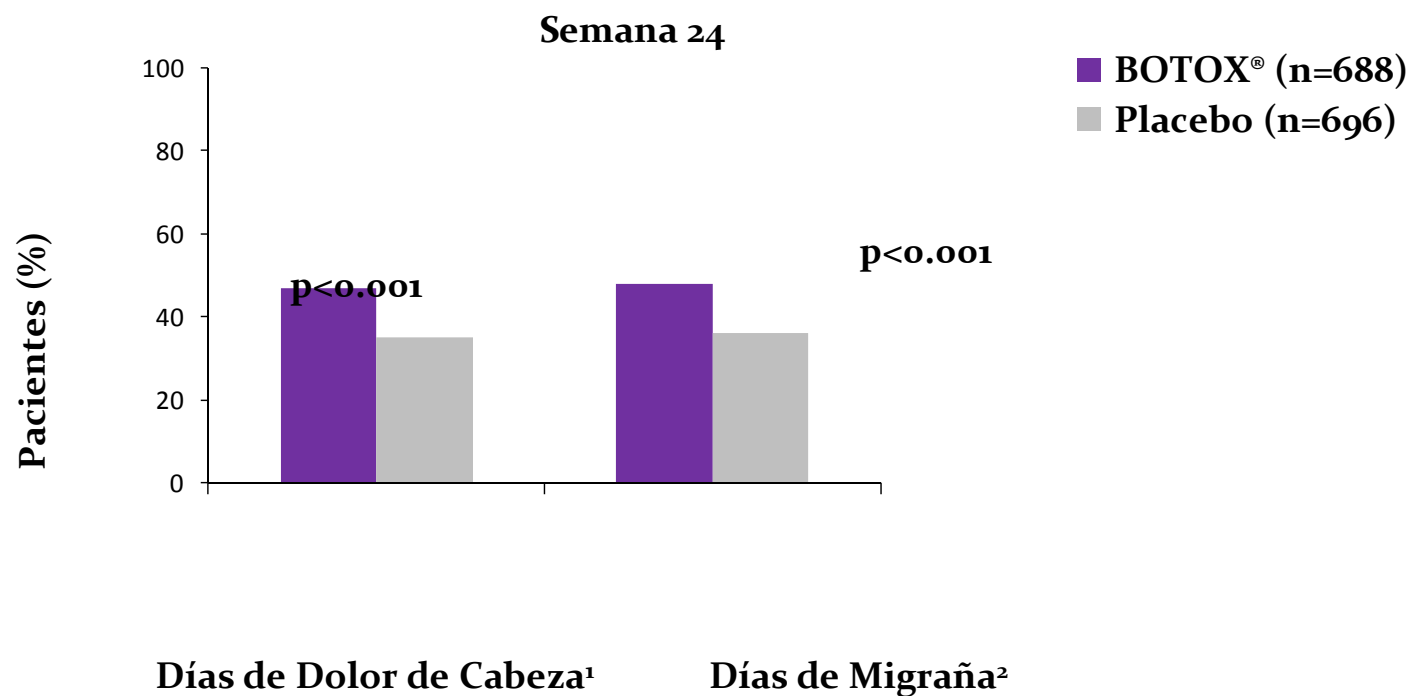
	BOTOX® (n=688)	Placebo (n=696)
Edad media, años	41	42
Promedio de años de evolución de la MC	19	19
Sexo femenino, %	88	85
Raza caucásicos, %	90	91
Promedio de Dolor de Cabeza (SD)	20 (4)	20 (4)
Promedio de días con Migraña (SD)	19 (4)	19 (4)
Promedio de días de Dolor de Cabeza moderada/severa (SD)	18 (4.1)	18 (4.3)
Promedio de horas acumuladas de Dolor de Cabeza /días (SD)	296 (117)*	281 (115)*
Promedio de la puntuación de HIT- score 6	66	65
Número de Pacientes con puntuación de grave (≥ 60) HIT- score 6	94	93
Promedio de episodios de Dolor de Cabeza (SD)	12 (5)*	13 (6)*

Resultados de la Eficacia de BOTOX® en la Semana 24

Punto de cierre, Media de cambio desde el inicio	BOTOX® (n=688)	Placebo (n=696)	p Valor*
Frecuencia de días de Dolor de Cabeza	-8.4	-6.6	<0.001
Frecuencia de días de Migraña	-8.2	-6.2	<0.001
Frecuencia de días de Dolor de Cabeza de moderada/severa	-7.7	-5.8	<0.001
Reducción total acumulada HA [Cefalea] horas en los días de HA [Cefalea]	-119.7	-80.5	<0.001
Porcentaje de Pacientes con incapacidad severa (≥ 60) resultado HIT-6	67.6	78.2	<0.001
Cambio total del resultado del HIT-6 score	-4.8	-2.4	<0.001
Frecuencia de episodios de HA [Cefalea]	-5.2	-4.9	0.009
Frecuencia de episodios de migraña	-4.9	-4.5	0.004
Frecuencia de consumo de medicación para HA [Cefalea] (todas las categorías)	-10.1	-9.4	0.247
Frecuencia del uso de triptanes	-3.2	-2.1	<0.001

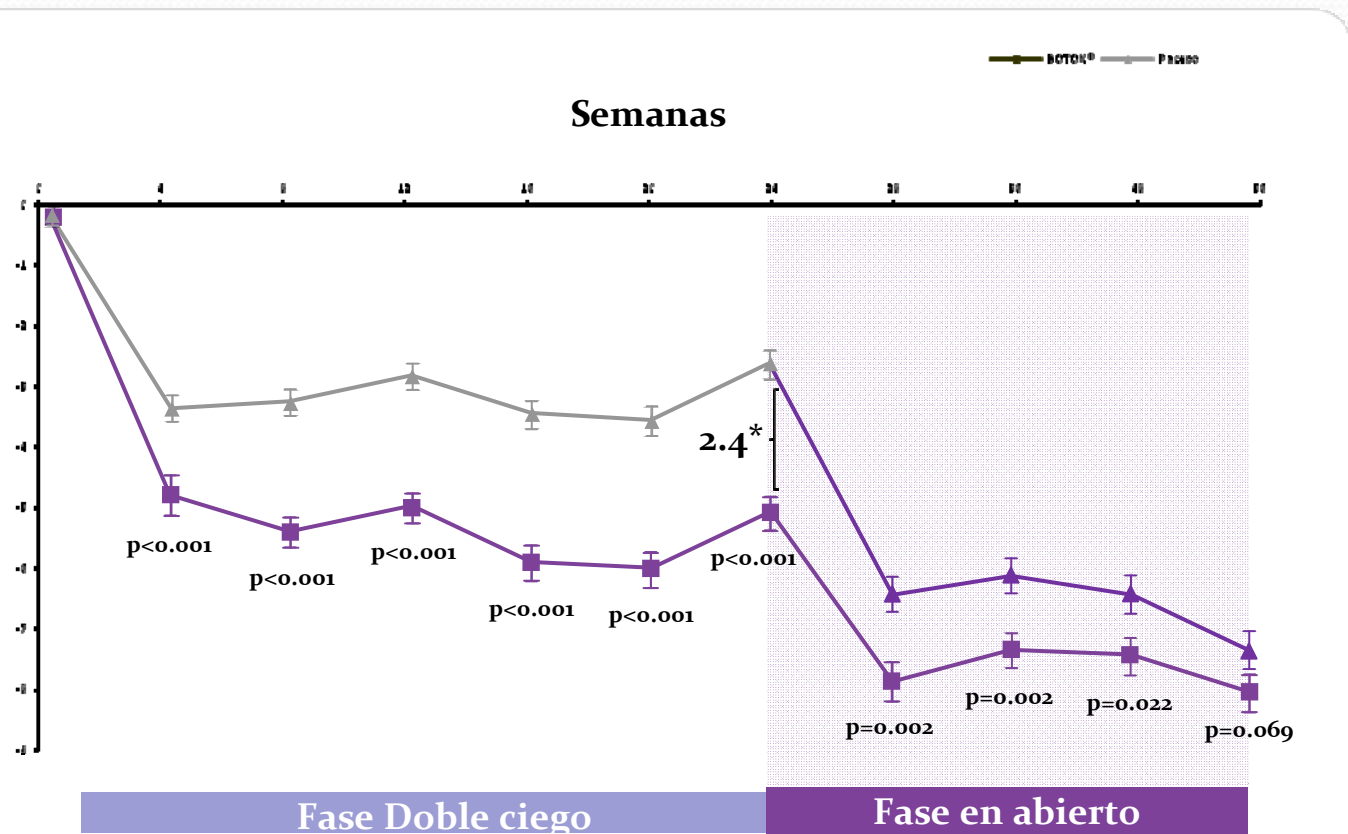
Grupos Agrupados del PREEMPT: Disminución de $\geq 50\%$ desde el inicio en los Días de Dolor de Cabeza y de Migraña

En la Semana 56, $\sim 70\%$ de los pacientes alcanzaron $\geq 50\%$ de reducción en los días de dolor de cabeza ¹ y en los días de migraña ²



Datos Agrupados del PREEMPT: Promedio de Puntuaciones del HIT-6

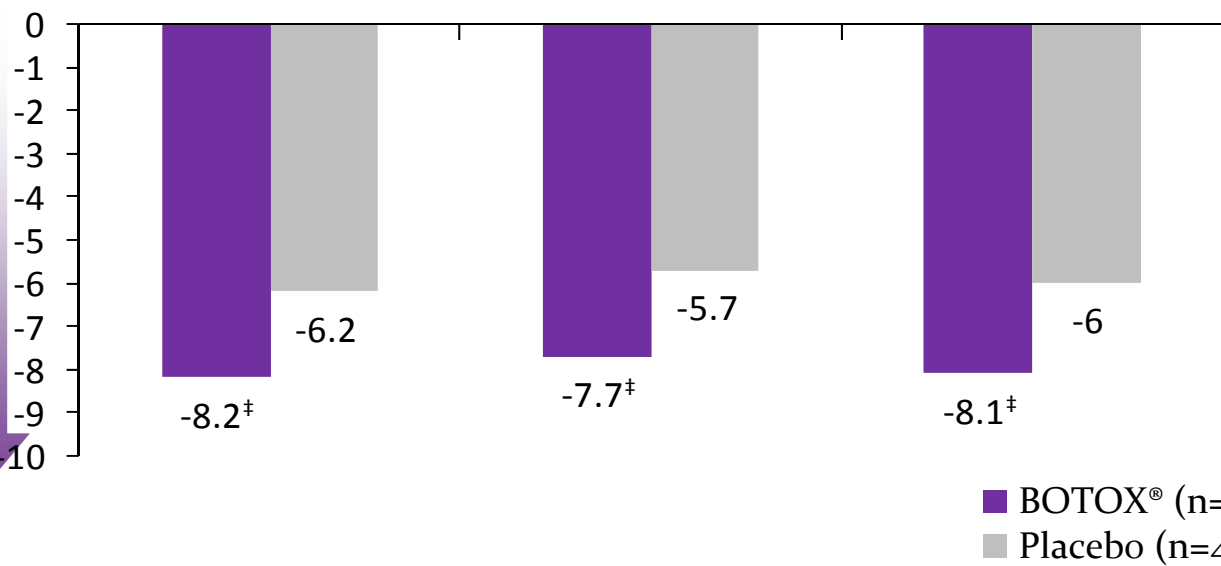
Cambios desde la línea de base HIT-6 Score



Los Agrupados del PREEMPT: Eficacia de BOTOX® en el Subgrupo de Ingestión Excesiva de Medicación * en la Semana 24

Cambios en la frecuencia desde la línea de base

Días con Dolor de Cabeza†
Días con Dolor de Cabeza Moderada/Severa
Días con Migraña



REEMPT: EAs (Eventos Adversos) Relacionados con el Tratamiento
 Reportado en $\geq 2\%$ de los Datos Agrupados de Pacientes, Fase Doble-
 ciego (%)

No fueron identificados nuevos eventos adversos relacionados
 con el tratamiento

	BOTOX® (n=687)	Placebo (n=692)
Total de los EAs (Eventos Adversos) relacionados al tratamiento	29.4	12.7
Dolor en el cuello	6.7	2.2
Debilidad muscular	5.5	0.3
Opisosis de los párpados	3.2	0.3
Dolor músculo esquelético	2.2	0.7
Dolor en el sitio de la inyección	3.2	2.0
Dolor de Cabeza	2.8	1.6
Mialgia	2.6	0.3



temen:

BOTOX® es Eficaz y Bien Tolerado en la Migraña Crónica

En los ensayos clínicos del PREEMPT, el tratamiento con BOTOX® dio lugar a mejoras muy significativas frente al placebo para evaluar las diversas características del dolor de cabeza en pacientes con MC.¹

- El tratamiento precoz con BOTOX® durante el período de 56 semanas demostró mejoras significativas desde la línea de base en comparación con el tratamiento tardío con BOTOX®²

En los ensayos clínicos del PREEMPT, el tratamiento con 155 U a 195 U de BOTOX® cada 12 semanas resultó ser seguro y bien tolerado, con bajas tasas de discontinuación debido a los EAs (Eventos Adversos)¹

- La mayoría de los Eventos Adversos relacionados con el tratamiento con BOTOX® son transitorios y de leves a moderados en gravedad
- BOTOX® es un tratamiento focal; efectos colaterales sistémicos e interacciones medicamentosas son raros

BOTOX® ha sido estudiado en > 3000 pacientes con migraña episódica y crónica, con bajas tasas de interrupción debido a eventos adversos³

Inyección-Paradigma

El programa clínico PREEMPT estableció un exitoso paradigma de tratamiento

Grupos musculares inyectados en PREEMPT fueron los mismos que se inyectaron en la fase 2 de los ensayos anteriores con algunas modificaciones *

El paradigma incluye un sitio fijo, con dosis fija, y con modelo modificado de tratamiento para seguimiento del dolor

- 155 U de BOTOX® son aplicadas en 31 sitios fijos; inyecciones de dosis fijas a través de 7 áreas de músculos de la cabeza / del cuello

Hasta 40 U adicionales de BOTOX® pueden ser administradas a criterio del médico usando una estrategia de seguimiento del dolor modificada, con dosis de hasta el máximo de 195 U

- La decisión de inyectar dosis adicional de BOTOX® se deja al criterio del médico tratante

Dosificación

- Para cada sitio a ser inyectado, el volumen será 0.1 mL (5 U)
- Cada músculo recibe dosis fijas:
 - Dosis Total
 - Numero de sitios a ser inyectados

Reconstitución y Dilución de BOTOX®

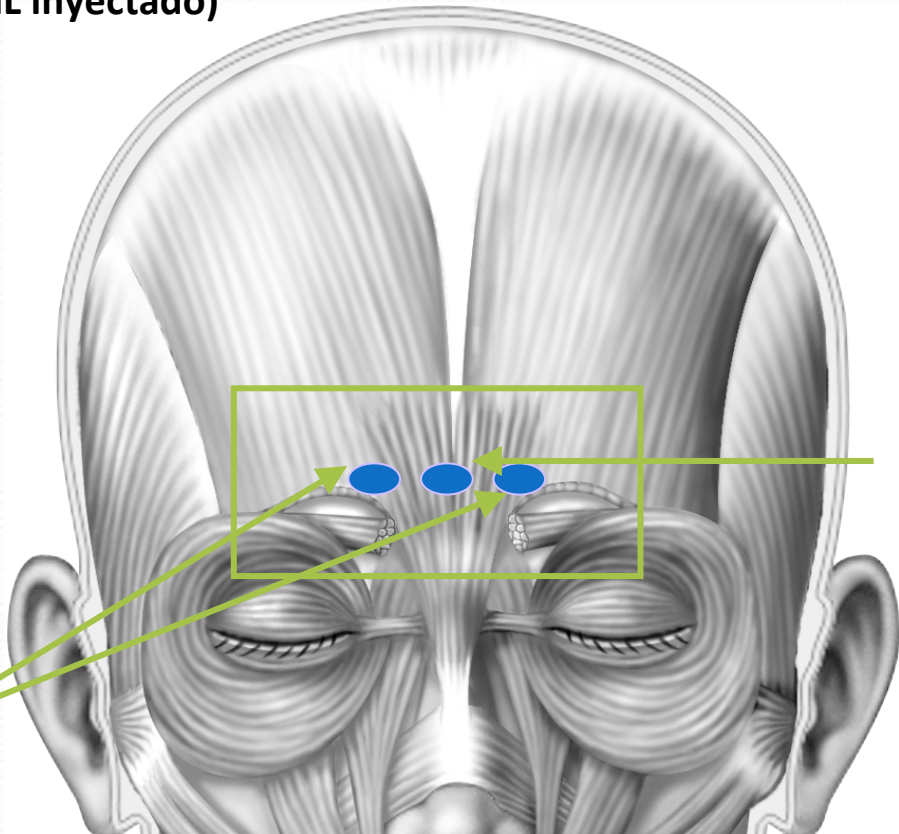
Recomendación de Dilución

Solución Salina adicionada (cloruro de sodio 0.9%)	Dosis de BOTOX® resultante (U por 0.1 mL)
200 U vial	
4.0 mL	5.0 U
100 U viales	
2.0 mL	5.0 U

La concentración resultante es de 5 U por 0.1 mL

5 sitios de Inyección: Corrugador y Procerus

● 5 U BOTOX® (0.1 mL inyectado)

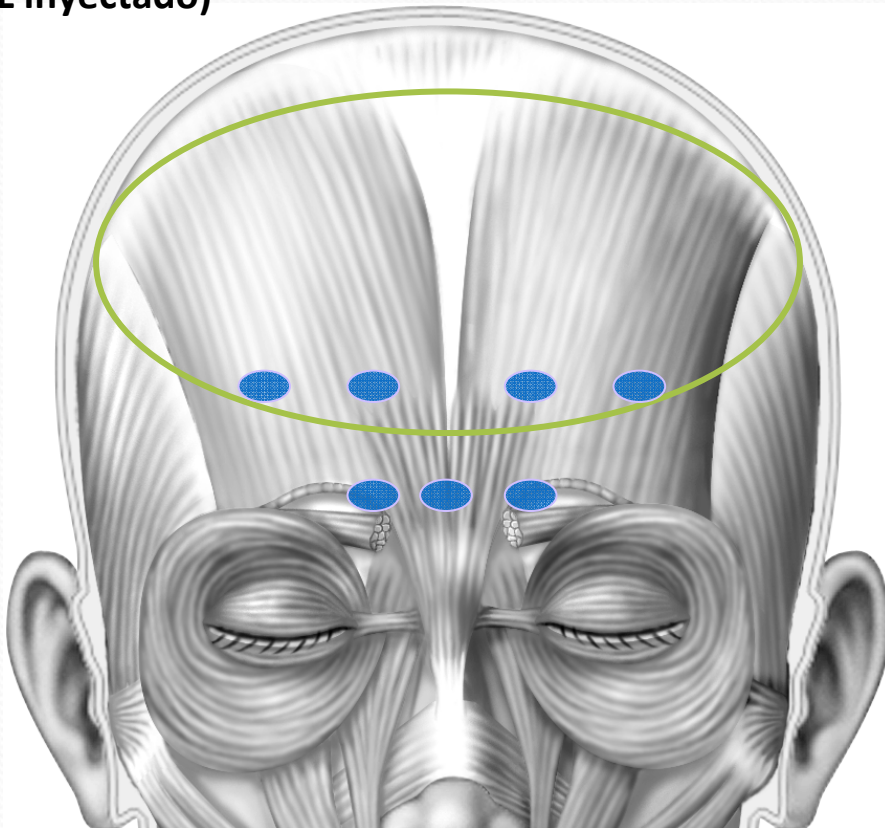


Corrugador:
5 U en cada
sitio

Procerus:
5 U en cada
sitio

Indicaciones de Inyección: Región Frontal

● 5 U BOTOX® (0.1 mL inyectado)

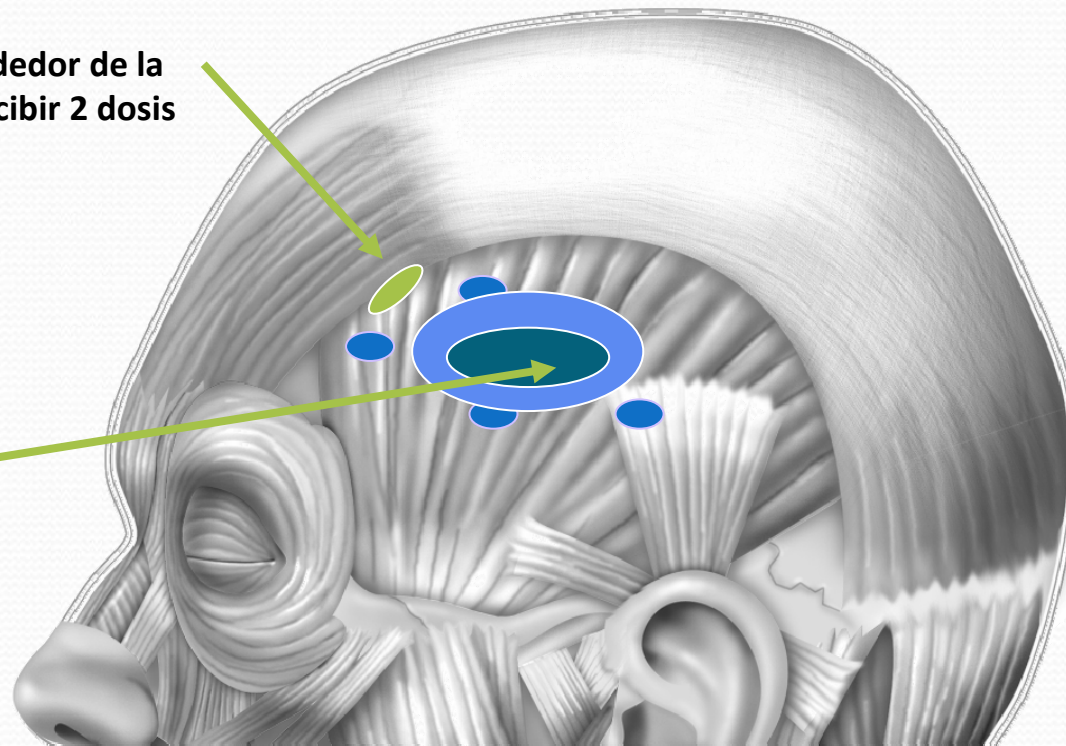


Puntos de Inyección: Temporal

● 5 U BOTOX® (0.1 mL inyectado)

Los pacientes pueden tener dolor alrededor de la zona temporal; en ese caso puede recibir 2 dosis adicionales de seguimiento del dolor.

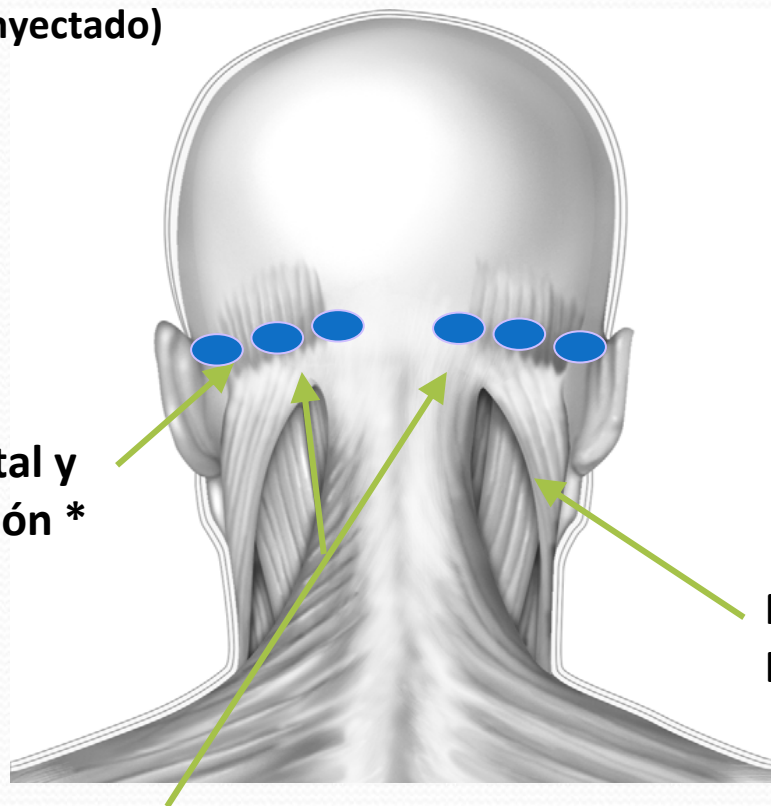
Si el paciente aprieta los dientes, se producirá un bulto palpable en el músculo temporal, que sirve de guía para las infiltraciones.



Inicio de Inyección: Occipital

5 U BOTOX® (0.1 mL inyectado)

Músculo Occipital y
sitios de inyección *

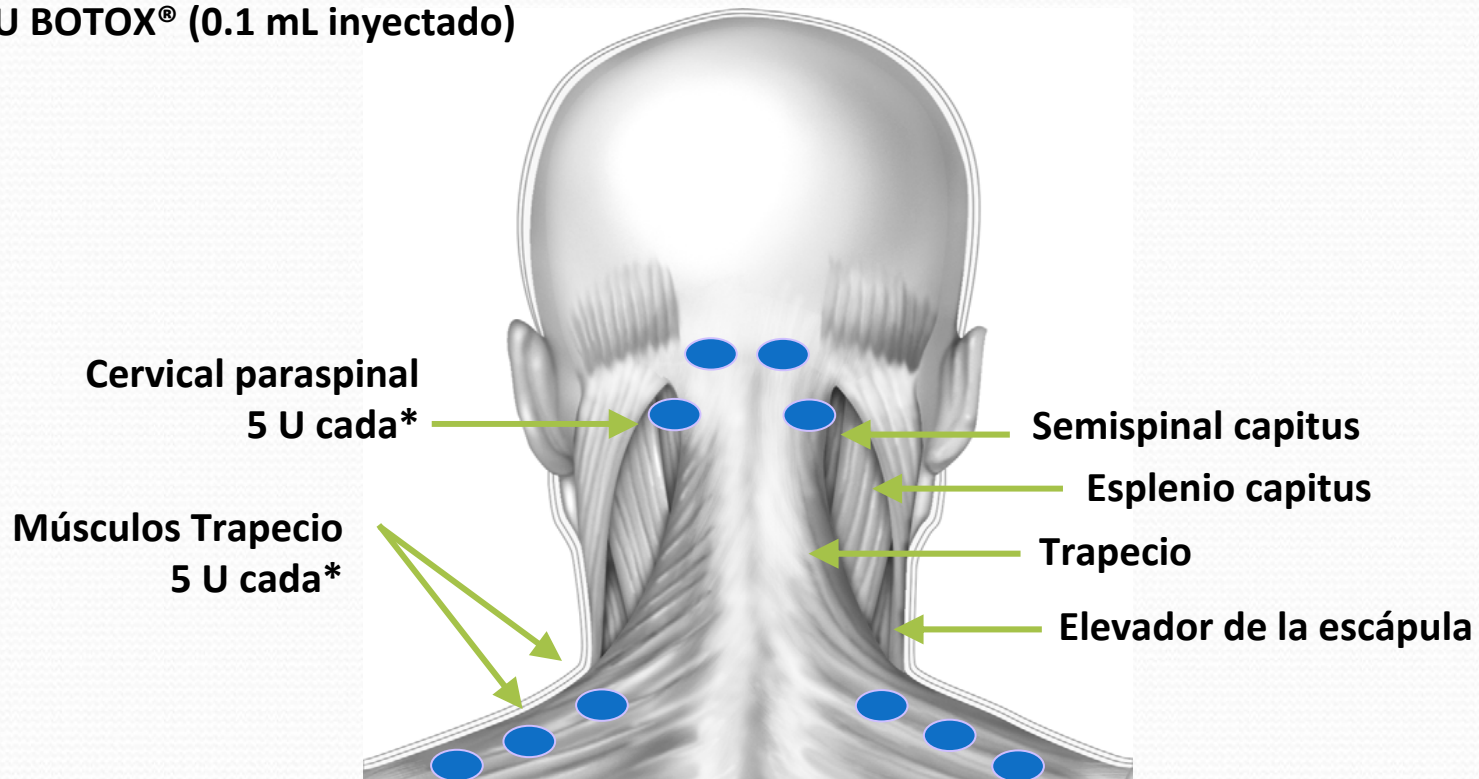


Músculo
Esternocleidomastoideo

Cresta nuchal

Puntos de Inyección: Cervical paraespinal y Trapecio

● 5 U BOTOX® (0.1 mL inyectado)



Inyecciones adicionales en los músculos paravertebrales del cuello.

Recepción Paradigma: Requiere el Uso de Dosis Fija, Sitio Fijo, Dosis Fijas / Paradigma

Orden	Músculo	Número de Unidades (U)
A	Corrugator	10 (5 each side)
B	Procero	5
C	Frontalis	20 (10 cada lado)
D	Temporal	40 (20 cada lado)
E	Occipital	30 (15 cada lado)
F	Cervical paraspinal	20 (10 cada lado)
G	Trapezio	30 (15 cada lado)
Total numero de unidades (U)		155

dosificación para la Migraña Crónica Usando el Algoritmo de Inyección de Seguimiento del Dolor del EMPT

Orden	Musculo	Numero de Unidades (U)		Unidades Adicionales (U), si necesario
A	Corrugador	10 (5 cada lado)		NA
B	Procerio	5		NA
C	Frontalis	20 (10 cada lado)		NA
D	Temporal	40 (20 cada lado)	+	10 (hasta 2 sitios)
E	Occipital	30 (15 cada lado)	+	10 (hasta 2 sitios)
F	Cervical paraspinal	20 (10 cada lado)		NA
G	Trapezio	30 (15 cada lado)	+	20 (hasta 4 sitios)
Número total de unidades		155	a	195

dosificación y los resultados en estos estudios son específicos para la formulación de BOTOX® que no es intercambiable con otros productos de la toxina botulínica y no se puede convertir en una proporción de dosis.