

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 664**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/522** (2006.01)  
**A61P 31/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06739956 .8**  
96 Fecha de presentación: **29.03.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1865961**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.12.2007**

54 Título: **Famciclovir para el tratamiento de herpes labial recurrente usando un tratamiento de un día**

30 Prioridad:  
**30.03.2005 US 666536 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.06.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**BILLSTEIN, Stephan;  
CHARNAS, Robert y  
SPRUANCE, Spotswood, L.**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 382 664 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

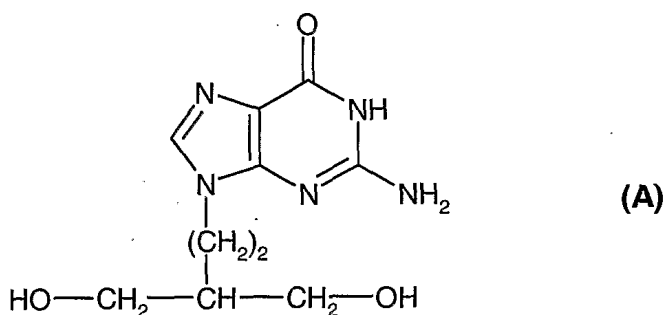
Famciclovir para el tratamiento de herpes labial recurrente usando un tratamiento de un día

## Campo de la invención

5 Esta invención se refiere al tratamiento de herpes labial recurrente usando un régimen de tratamiento de un día y al uso de compuestos en la preparación de un medicamento para su uso en un régimen de tratamiento de un día de este estado.

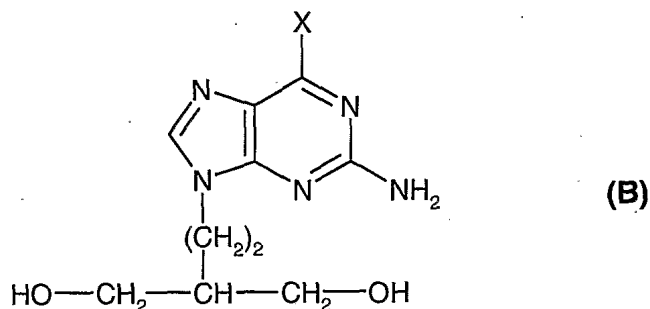
## Antecedentes de la invención

El documento EP-A-141927 (Beecham Group p.l.c) da a conocer penciclovir, el compuesto de fórmula (A):



10 y sales, ésteres de fosfato y derivados de acilo del mismo, como agentes antivirales. El hidrato de sal de sodio de penciclovir se da a conocer en el documento EP-A-216459 (Beecham Group p.l.c.). El penciclovir y su actividad antiviral también se da a conocer en el resumen P. V11-5, p. 193 de Abstracts of 14th Int. Congress of Microbiology, Manchester Inglaterra, 7-13 de sep. de 1986 (Boyd *et. al*).

Los bioprecusores activos por vía oral del compuesto de fórmula (A) son de fórmula (B):



15 y sales y derivados de los mismos como se define en la fórmula (A); en la que X es alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NH<sub>2</sub> o hidrógeno. Los compuestos de fórmula (B), en la que X es alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o NH<sub>2</sub> se dan a conocer en el documento EP-A-141927 y los compuestos de fórmula (B), en la que X es hidrógeno, dados a conocer en el documento EP-A-1822024 (Beecham Group p.l.c), son profármacos preferidos. Un ejemplo particularmente preferido de un compuesto de fórmula (B) es aquél en el que X es hidrógeno y en el que los dos grupos OH están en forma del derivado de acetilo, descrito en el ejemplo 2 del documento EP-A-182024, denominado a continuación en el presente documento famciclovir.

25 Los compuestos de fórmula (A) y (B) y sales y derivados de los mismos se han descrito como útiles en el tratamiento de infecciones causadas por el virus del herpes, tales como herpes simple tipo 1 (HSV-1), herpes simple tipo 2 (HSV-2), varicela-zóster y virus de Epstein-Barr. Especialmente, HSV-1 es la principal causa del herpes labial.

El herpes labial recurrente es una enfermedad común que se produce en más del 40% de la población adulta. Es principalmente causado por HSV-1, que se adquiere usualmente durante la infancia con una seroprevalencia tan alta como el 90% en personas con más de 50 años de edad. Aunque es benigno en la mayoría de los casos, el herpes labial puede asociarse con consecuencias transitorias pero reales tales como irritación significativa, dolor e molestia

en un entorno social. En personas susceptibles, como neonatos y pacientes inmunocomprometidos, HSV puede conducir a una morbilidad significativa.

5 Las opciones de tratamiento tópico o sistémico actualmente disponibles consisten en análogos de nucleósido, tales como aciclovir y penciclovir. Los tratamientos tópicos que contienen o bien aciclovir o bien penciclovir reducen la duración de episodios de herpes labial con cicatrización de lesión y resolución de dolor más rápida en comparación con placebo. Típicamente éstos requieren múltiples aplicaciones durante varios días y no previenen el desarrollo de lesiones (Jensen 2004).

10 El aciclovir oral no está aprobado para el tratamiento de infección por herpes orolabial. Sin embargo, pacientes tratados con aciclovir (200 mg o 400 mg cinco veces al día durante cinco días) han experimentado una reducción significativa pero limitada en el tiempo para la cicatrización de lesiones vesiculares y dolor (Jansen 2004). Ninguno de los tratamientos aumentó la proporción de pacientes con lesiones abortadas. Se aprobó recientemente el valaciclovir para el tratamiento de herpes labial a una dosificación recomendada de 2.000 mg dos veces al día durante un día. Se evaluó la eficacia de este tratamiento en dos estudios controlados con placebo, de doble ciego, aleatorios en pacientes adultos inmunocompetentes con más de tres episodios durante el año anterior. El tiempo 15 medio para cicatrizar lesiones se redujo en aproximadamente un día con valaciclovir en comparación con placebo (Spruance 2003). Se aprueba el famciclovir para tratamiento de la infección por HSV orolabial recurrente en pacientes infectados por VIH. En un estudio de intervalo de dosis, de doble ciego, aleatorio, pacientes adultos inmunocompetentes con una historia de herpes labial recurrente tuvieron un tiempo más corto para cicatrizar y una reducción del tamaño de las lesiones cuando fueron tratados con 500 mg de famciclovir tres veces al día por cinco 20 días en comparación con placebo (Spruance 1999).

Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de una terapia que alivie o acorte la duración de los síntomas asociados con herpes labial recurrente. Las ventajas de tal tratamiento también sirven para proporcionar una terapia eficaz y conveniente que no solo puede reducir la preocupación en presupuestos de salud sino puede aumentar el cumplimiento del tratamiento.

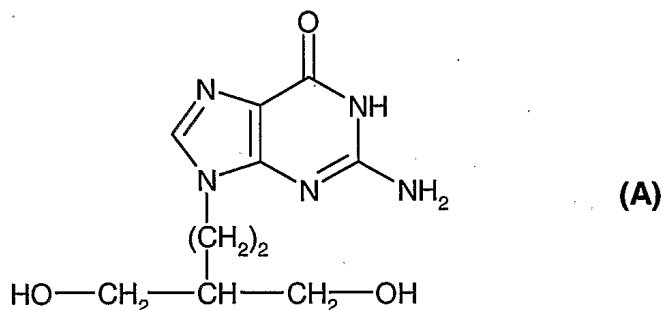
## 25 Sumario de la invención

La presente invención es para el uso de compuestos de fórmulas (A) y (B) tal como se describe en el presente documento, preferiblemente famciclovir o penciclovir, para el tratamiento de herpes labial recurrente usando un régimen de tratamiento de un día.

### Descripción detallada de la invención

30 Se ha descubierto ahora que los compuestos anteriores son particularmente eficaces en la reducción del tiempo de cicatrización o la duración de lesiones de herpes labial recurrente en pacientes inmunocompetentes cuando se administra como un tratamiento de un día con dosis alta.

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de herpes labial recurrente en seres humanos, método que comprende la administración para un periodo de tratamiento de un día a un ser humano que necesita tal tratamiento, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (A):



o un bioprecursor, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster de fosfato y/o derivado de acilo de cualquiera de los anteriores.

40 El término "derivado de acilo" se usa en el presente documento para incluir cualquier derivado de los compuestos de fórmula (A) en los cuales uno o más grupos acilo están presentes. Tales derivados se incluyen como bioprecusores de los compuestos de fórmula (A) además de aquellos derivados que son por sí mismos biológicamente activos.

El compuesto de fórmula (A) puede estar en una de las formas dadas a conocer en el documento EP-A-216459 (Beecham Group p.l.c.).

5 Ejemplos de bioprecusores, sales farmacéuticamente aceptables y derivados son tal como se describe en las referencias de patente europea mencionadas anteriormente, el contenido de las cuales se incorpora en el presente documento como referencia.

Un compuesto particular de fórmula (B) de interés es 9-(4-acetoxi-3-acetoximetilbut-1-il)-2-aminopurina, conocida como famciclovir (FCV), la forma oral bien absorbida de penciclovir (PCV).

El compuesto de fórmula (A), bioprecusores, sales y derivados pueden prepararse como se describe en las referencias de patente europea mencionadas anteriormente.

10 El compuesto, en particular, famciclovir, puede administrarse por la vía oral a seres humanos y puede estar compuesto en forma de jarabe, comprimidos o cápsula. Cuando en forma de un comprimido, puede usarse cualquier portador farmacéutico adecuado para formular dichas composiciones sólidas, por ejemplo, estearato de magnesio, almidón, lactosa, glucosa, arroz, harina y tiza. El compuesto también puede estar en forma de una cápsula que se puede ingerir, por ejemplo, de gelatina, para contener el compuesto, o en forma de un jarabe, una disolución o una  
15 suspensión. Portadores farmacéuticos líquidos adecuados incluyen alcohol etílico, glicerina, solución salina y agua a los cuales pueden añadirse agentes colorantes y saborizantes para formar jarabes. También se prevén formulaciones de liberación sostenida por ejemplo comprimidos que contienen un recubrimiento entérico.

20 Para la administración parenteral, se preparan las formas de dosis unitaria de fluido conteniendo el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, puede o bien estar suspendido o bien disuelto. Las disoluciones parenterales se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un vehículo y filtro de esterilización antes de rellenar un vial o ampolla adecuados y sellarlos. De manera ventajosa, los adyuvantes tales como un anestésico local, agentes de tamponamiento y conservantes también se disuelven en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, puede congelarse la composición después de rellenar los viales y eliminarse el agua a vacío.

25 Las suspensiones parenterales se preparan substancialmente de la misma manera excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en vez de disolverse y esterilizarse por exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. De manera ventajosa, un agente humectante o tensioactivo se incluye en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.

30 Las formulaciones parenterales preferidas incluyen formulaciones acuosas usando agua estéril o solución salina normal, a un pH de alrededor de 7,4 o más, en particular, conteniendo hidrato de sal de sodio de penciclovir.

Tal como es una práctica común, habitualmente las composiciones estarán acompañadas por instrucciones escritas o impresas para su uso en el tratamiento médico referente.

35 Una unidad de dosificación adecuada podría contener entre 50-1.500 g de principio activo, por ejemplo 250-1.000 mg. Tales dosis pueden administrarse como un régimen de tratamiento de un día, tal como 250 mg seis veces al día, 500 mg tres veces al día, 750 mg dos veces al día o 1.500 mg una vez al día, o cualquier esquema de dosificación adecuado que de cómo resultado una dosis de 1.500 mg al día.

El periodo de tratamiento es de 1 día.

40 El tratamiento de transcurso corto de la presente invención se realiza preferiblemente tan pronto como sea posible después del comienzo del pródomo que precede signos clínicos de herpes labial recurrente, usualmente en el plazo de 24 horas, preferiblemente en el plazo de 12 horas, más preferiblemente en el plazo de una hora del primer síntoma prodromal sin ningún signo clínico de lesiones visibles.

La lesión del herpes labial clásico progresa a través de estadios que implican eritema, pápulas, vesículas, úlcera, costras, pérdida de costras y pérdida de eritema. La evaluación clínica más consistente para lesiones de herpes labial vesicular (clásico) es el tiempo cicatrización de lesión seguido de terapia antiviral.

45 "Pródromo" se refiere a comezón, ardor, escozor y/o dolor focal en el sitio en el que se han producido herpes febril en el pasado y que el paciente de estudio ha sentido que era premonitoria, para él o ella, del inicio de un herpes febril.

"Eritema" se refiere a cualquier enrojecimiento, pero sin evidencia de un estadio más avanzado. La presencia de cualquier signo físico de un episodio indica el final del pródomo incluso si comezón, dolor, etc., asociados con el pródomo continúan.

“Pápula” se refiere a cualquier hinchazón, elevación sólida sin evidencia de un estadio más avanzado.

5 “Vesícula” se refiere a cualquier presencia de una elevación en la piel como ampolla de la piel en la cual el fluido es visible a través de la capa córnea, sin evidencia de un estadio más avanzado. El desarrollo de cualquier evidencia de vesiculación, ulceración o costrificación define lesiones como vesicular, también se requiere como “clásica”. Cuando las vesículas, úlceras y/o costras duras se presentan juntas, entonces el estadio de la lesión (clásica) vesicular podrá describirse según el estadio predominante.

10 “Úlcera/costra suave” se refiere al colapso o ruptura de una ampulla formando una úlcera. El piso de la úlcera puede estar húmedo o contener algún exudado como pasta suave. Cuando las vesículas, úlceras y/o costras duras se presentan juntas, entonces el estadio de la lesión clásica (vesicular) podrá describirse según el estadio predominante.

”Costra dura” se refiere al secado de la úlcera continuado para formar una masa notablemente dura, consolidada, inflexible, o una postilla, escara. Cuando las vesículas, úlceras y/o costras duras se presentan juntas, entonces el estadio de la lesión clásica (vesicular) podrá describirse según el estadio predominante.

15 “Anormalidades residuales” se refiere a hinchazón, escamas de piel seca y/o eritema que pueden estar presentes después de la pérdida de la costra dura.

“Piel normal” se refiere a la desaparición completa de todos los signos de la enfermedad.

“Lesiones clásicas (vesiculares) cicatrizadas” se refiere a la pérdida completa de costra. Anormalidades residuales aún pueden estar presentes.

20 “Lesiones abortadas cicatrizadas” se refiere a la desaparición completa de todos los signos de la enfermedad (piel normal).

25 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (A) o un bioprecursor, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster de fosfato y/o derivado de acilo de cualquiera de los anteriores, en la preparación de un medicamento para su uso en un régimen de tratamiento de un día de herpes labial y en particular en la reducción del tiempo para cicatrizar lesiones de herpes labial. Tal tratamiento puede realizarse de la manera descrita en el presente documento.

30 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para su uso en un régimen de tratamiento de un día de herpes labial recurrente, y en particular en la reducción del tiempo para cicatrizar lesiones de herpes labial, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (A) o un bioprecursor, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster de fosfato y/o derivado de acilo de cualquiera de los anteriores, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones pueden prepararse de la manera descrita a continuación en el presente documento.

35 El compuesto de fórmula (A) y sus profármacos muestran un efecto antiviral sinérgico junto con interferones; y el tratamiento usando productos en combinación que comprenden estos dos componentes para la administración secuencial o concomitante, por la misma o diferentes rutas, están por tanto dentro del ámbito de la presente invención. Tales productos se describen en el documento EP-A-271270 (Beecham Group p.l.c.).

Los siguientes datos clínicos ilustran la invención.

#### Diseño

El diseño del estudio es un ensayo controlado con placebo aleatorio, doble simulación, doble ciego, grupo paralelo de pacientes que iniciaron la terapia en pacientes inmunocompetentes adultos con herpes labial recurrente.

40 Se seleccionan pacientes inmunocompetentes adultos con una historia de herpes labial recurrente y al menos tres episodios en los 12 meses anteriores. Estos pacientes tienen una historia de síntomas prodromales que preceden al menos el 50% de sus episodios de herpes labial y una historia de lesiones vesiculares que se produce en al menos el 50% de esos episodios.

45 Después de examinar, un total de 900 pacientes elegibles se asignan aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento y se dispensa la medicación de estudio. La razón asignada total es 1:1:1. Se instruye a los pacientes para iniciar el tratamiento en el plazo de una hora del primer síntoma prodromal sin ningún otro signo clínico de un episodio recurrente de herpes labial.

Cada paciente toma un total de nueve cápsulas durante el tratamiento de estudio de un día tal como sigue:

Grupo 1, 1500 mg de famciclovir diario (1500 mg po seguido por placebo 12 horas después)

Grupo 2, 1500 mg de famciclovir diario (750 mg po dos veces al día) o

Grupo 3, cápsulas de placebo equivalentes (po dos veces al día.)

5 Después de iniciar la terapia, se pide a los pacientes que regresen a la clínica en el plazo de 24 horas para la evaluación clínica inicial. Los pacientes que perdieron el intervalo de una hora o que tienen síntomas o signos de lesiones intraorales o lesiones dentro de las fosas nasales son instruidos para esperar hasta la siguiente recurrencia de herpes labial. Ni las lesiones intraorales ni las lesiones dentro de fosas nasales se tratan con este protocolo.

10 Después de la visita inicial se requiere que los pacientes regresen a la clínica una vez al día durante tres días consecutivos y luego Cada dos días hasta la cicatrización de la lesión.

El tiempo máximo en el estudio después de la aleatorización es 10 meses.

La tabla 1 a continuación resume el diseño del estudio para el tratamiento del herpes labial.

**Tabla 1. Diseño del estudio**

<b>Periodo de pre-tratamiento</b>	<b>Periodo de tratamiento (1ª evaluación clínica)</b>	<b>Evaluación clínica continuada</b>				
	Episodio activo de herpes labial recurrente iniciando con pródromo					
Examen	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 7	F/U#
Aleatorización*						
Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Cada dos días hasta la cicatrización de la lesión
Dispensación-fármaco del estudio (FE)	Inicio FE	No FE	No FE	No FE	No FE	No FE
* Medicación de estudio dispensada.						
# Pacientes con lesiones seguidas hasta que se complete la cicatrización de las lesiones.						

15 Mediciones

Los criterios para la evaluación incluyen la variable de eficacia primaria y variables de eficacia secundaria. La variable de eficacia primaria es el tiempo evaluado por el investigador para la cicatrización (re-epitelialización) del complejo de lesión primaria no abortada, definida como el tiempo a partir del inicio del tratamiento hasta la pérdida de costra (eritema puede haber estado presente). Las variables de eficacia secundaria incluyen tiempo para cicatrizar de todas las lesiones no abortadas (complejo de lesión primaria y lesiones secundarias), tiempo para cicatrizar todas las lesiones (no abortadas y abortadas; asignado luego un tiempo de cicatrizar de cero), y la proporción de pacientes con lesiones abortadas.

25 La cicatrización de la lesión para lesiones vesiculares se define como pérdida de costra, si bien eritema puede estar aún presente. A cada visita iniciando con la Visita 2, el investigador hace evaluaciones basadas en ambas: el examen del investigador de la visita en curso y el registro diario del paciente desde la visita anterior. Si la cicatrización se confirma, el tiempo para cicatrizar se define como el tiempo más temprano que se notificó y se

mantuvo continuamente en el diario. Esta convención aplica para la evaluación de ambos: el complejo de lesión primaria y todas las lesiones vesiculares.

Los tipos de lesiones medidas se definen como sigue:

5 “Complejo de lesión primaria” se refiere a las primeras lesiones que aparecen durante el episodio recurrente, lesiones adicionales que aparecen en el mismo día como las primeras lesiones, o lesiones que aparecen más tarde pero dentro de 1 cm de las lesiones previas.

“Lesiones secundarias” se refiere a lesiones que aparecen después de más de 24 horas fuera de 1 cm alrededor del complejo de lesión primaria.

10 “Lesiones no abortadas” se refiere a todas las lesiones que requieren re-epitelialización (por ejemplo lesiones anteriores vesiculares, úlceras, costra suave y/o formación de costra dura).

“Lesiones abortadas” se refiere a lesiones que no se desarrollan más allá del estadio de pápula.

15 Durante la evaluación de lesión, el investigador identifica pacientes cuya recurrencia de herpes labial no progresó más allá del estadio de pápula basado en el examen y los registros diarios. Si no puede hacerse esta determinación debido a visitas y registros perdidos, se asume que el paciente ha tenido lesiones (vesiculares) clásicas en el periodo no observado.

20 Los cambios en las lesiones se observan en cada visita y se registran los estadios de la lesión. Ya que más de un estadio de lesión puede estar presente a cualquier tiempo dado, pero solamente uno será transcrito en los historiales, es crítico seleccionar el estadio de lesión (un estadio de lesión puede tener varias lesiones en el mismo) que mejor caracterice la enfermedad. La identificación del estadio de lesión debe ser la más significativa biológicamente para el estudio al mismo tiempo que también práctica para el personal de estudio. Algunos estadios de lesión se perderán por el paciente y/o el investigador porque éstos han sido muy cortos o se han producido durante la noche. Por ejemplo, una costra dura aparente puede temporalmente revertirse a una úlcera tras bañarse.

Cuando se evalúa el estadio del complejo de lesión primaria, también se determinan los siguientes criterios:

- (a) cualquier presencia del siguiente estadio más avanzado;
- 25 (b) el estadio predominante (>50%); o
- (c) ausencia completa o desaparición de un estadio.

#### Análisis estadístico

30 El análisis de eficacia primario de este estudio compara el tiempo para cicatrizar el complejo de lesión primaria en un episodio solo de herpes labial para cada uno de los regímenes de tratamiento con placebo. Las comparaciones se presentan usando tiempos medios estimados para cicatrizar y sus intervalos de confianza, así como análisis inferenciales en el tiempo para cicatrizar.

Los análisis inferenciales del resultado primario evalúan la superioridad de cualquiera de los regímenes de curso corto de famciclovir para placebo, como se midió por el tiempo para cicatrizar el complejo de lesión primaria. La tasa de error de tipo uno global se mantiene al nivel del 5% para estas pruebas.

35 Los análisis secundarios evalúan los regímenes de famciclovir, en comparación con placebo, en su seguridad y tolerabilidad; su eficacia en resolver el dolor y sensibilidad comparado con placebo; su eficacia en prevenir el comienzo de herpes febril (lesiones (clásicas) vesiculares) evaluando la proporción de pacientes con lesiones abortadas; y su eficacia como se midió por el tiempo para cicatrizar todas las lesiones (vesiculares (clásicas) y abortadas).

40 Los datos se resumen con respecto a la disposición de pacientes, características de referencia y demográficas, medicación de estudio, terapia concomitante, evaluación de eficacia y evaluación de seguridad. Todas las variables continuas se resumen usando estadísticas descriptivas (promedio, media, desviación estándar, mínimo y máximo). Las variables categóricas son resumidas usando tablas de frecuencia. Las variables de tiempo para evento se resumen usando cuartiles.

45 Un plan de análisis estadístico completo se produce antes de dar a conocer el estudio.

5 El método de Kaplan-Meier se usa para estimar la distribución de tiempo de cicatrización para cada grupo de tratamiento y el tiempo medio de cicatrización. Se representan las curvas de supervivencia estimadas. Se construyen los intervalos de confianza del 95% para los tiempos medios de cicatrización basados en la aproximación de series de Taylor de primer orden de sus errores estándar usando los errores estándar de las funciones de supervivencia estimadas. Se construyen los intervalos de confianza del 95% de diferencias medias entre tratamiento usando errores estándar.

10 La distribución global del tiempo para la cicatrización se comparará entre los grupos de tratamiento usando el modelo de riesgo proporcional, con el tratamiento y centro como las variables explicativas. El método de probabilidad aproximada de Efron se usará para la resolución de vínculos. Se proporcionarán los intervalos de confianza para razones de riesgo.

Las siguientes dos comparaciones basadas en el modelo de riesgo proporcional anterior se usan para el análisis de eficacia primaria (para cualquier tratamiento T activo, posición  $\theta_T$  para su razón de logaritmo-riesgo en comparación con el placebo):

(1) Dosis única de 1500 mg de Famciclovir frente al placebo

15  $H_{O1}: \theta_{\text{famciclovir 1500 mg}} = 0$ ,

(2) 750 mg de famciclovir dos veces al día durante un día frente al placebo

$H_{O2}: \theta_{\text{famciclovir 750 mg dos veces al día 1 día}} = 0$ .

20 El procedimiento de Bonferroni modificado para comparaciones múltiples propuesto por (Hochberg 1988) se usa como sigue para mantener el nivel del 5% (global) múltiple de significación: si ambas comparaciones son simultáneamente significativas al nivel del 5% entonces las hipótesis nulas de ambas comparaciones se rechazan al nivel del 5%. De otra manera, cada comparación se someterá a prueba separadamente al nivel de significación del 2,5%.

### Sensibilidad y análisis exploratorio

25 El análisis de eficacia primario se repetirá sobre la población por protocolo para propósitos de sensibilidad. La asunción de riesgos proporcionales para regímenes de tratamiento se evalúa usando gráficos de supervivencia logaritmo-logaritmo. Los efectos de tratamiento proporcionales sobre el tiempo se espera que estén basados en datos en la bibliografía. Sin embargo, si se encuentra la no proporcionalidad marcada, tales como cuando los efectos del tratamiento fueron más largos en los primeros 2-3 días y más corto en adelante, se considera la presentación de los datos por medio repartiendo el eje de tiempo por consiguiente.

30 Las co-variantes e interacciones se evalúan adicionando sus términos respectivos separadamente en el modelo de análisis de eficacia primaria. Las co-variantes e interacciones incluyen: género, edad, interacción de tratamiento por género, interacción de tratamiento por centro, número de recurrencias de herpes labial en el año anterior (dicotomizado), puede adicionarse cualquier otra co-variante en el plan de análisis.

### Evaluación de seguridad

35 La evaluación de seguridad se basa principalmente en la frecuencia de acontecimientos adversos. Los acontecimientos adversos se resumen presentando, para cada grupo de tratamiento, el número y porcentaje de pacientes que tienen cualquier acontecimiento adverso, que tienen un acontecimiento adverso en cada sistema del cuerpo y que tiene cada acontecimiento adverso individual. Cualquier otra información recogida (por ejemplo, gravedad o relación con la medicación de estudio) se enumerarán según sea apropiada.

### 40 Seguridad, poblaciones con intención de tratar (ITT), y poblaciones ITT modificadas

45 La seguridad y poblaciones ITT incluyen todos los pacientes aleatorios que se exponen a la medicación de estudio (que toman cualquiera). Usando las definiciones anteriores, la seguridad y poblaciones ITT comprenden los mismos pacientes. Para compatibilidad con las presentaciones convencionales, se hace referencia a todos los resúmenes de seguridad usando la población de seguridad mientras que se hace referencia a los resúmenes de eficacia apropiada (para parámetros secundarios implican ambas lesiones: vesicular y no vesiculares) usando la población ITT.

La población ITT modificada incluye todos los pacientes que desarrollan lesiones vesiculares de herpes labial durante la recurrencia tratada. La población evaluable usada en tamaño de muestra y estimación de poder incluye



todos los pacientes ITT modificados que permanecen en el estudio hasta que puede determinarse el tiempo de cicatrizar.

Población por-protocolo (PP)

5 Esta población incluye todos los pacientes ITT modificados sin ninguna violación principal de los procedimientos de estudio. Las derivaciones a partir del protocolo que se considerarán violaciones mayores incluyen: tomar la primera dosis de medicación de estudio después de más de una hora después de los primeros pródomos; y tomar otra medicación antiviral que la medicación de estudio entre el día antes a la primera dosis de medicación de estudio para cicatrizar el complejo de lesión primaria. Por motivos de sensibilidad y exploratorios, el análisis de eficacia primaria se repite para la población por-protocolo.

10 Disposición

El número de pacientes aleatorios y en cada población de análisis se presentarán para el tratamiento. Para pacientes en la población ITT, la siguiente información se resumirá: duración en estudio como medida desde la primera dosis de medicación de estudio hasta la visita final, número de pacientes que se descontinúan del estudio, motivos de discontinuación y derivaciones de protocolo y violaciones.

15 Características demográficas y antecedentes.

Las estadísticas descriptivas de características demográficas y otros antecedentes de pacientes a examinar, así como resultados sometidos a prueba de muestras virales, se presentan por medio de tratamiento sobre la población IT. Las comparaciones estadísticas a lo largo de grupos de tratamiento en variables demográficas se hacen, con valores de p. Para variables categóricas (por ejemplo, género, raza), las comparaciones se basan en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por centro. Para variables medidas a una escala continua, (por ejemplo, edad), un análisis de modelo de varianza (ANOVA) se usa con tratamiento y centro como factores. Estos valores de p son para propósitos descriptivos y no se usarán para determinar inclusión co-variable en modelos de eficacia.

Tamaño de muestra y consideraciones de potencia

25 El tamaño de muestra planeado del estudio es de 150 pacientes evaluables por grupo de tratamiento. Se elige para proporcionar estimados confiables para efectos del tratamiento de dos regímenes de famciclovir (1.500 mg como una dosis única o 750 mg dos veces al día durante un día), en comparación con el de placebo, basado en el tiempo medio para cicatrizar el complejo de lesión vesicular primaria.

30 Para propósitos ilustrativos, el ancho del intervalo de confianza para el tiempo medio se anticipa. Usando la definición de los intervalos de confianza como la región de no rechazo de pruebas de hipótesis, se encuentra el tamaño mínimo de diferencia media que se detectará como significativa. Esta prueba de diferencia media se convierte por parameterización en una prueba de hipótesis equivalente para la razón de riesgo.

Basándose en datos en la bibliografía, el tiempo medio para cicatrizar en herpes labial recurrente para placebo es de entre 5 y 5,5 días. El proceso de cicatrización para una población de pacientes tiende a presentar aceleración consistente con la distribución de Weibull con función de supervivencia de la forma

35 
$$S(t)=\exp(-\lambda t^\gamma), \text{ con } \gamma=2$$

Para una comparación entre un grupo de tratamiento activo con placebo, cada uno con 150 pacientes, los estimados de potencia de la prueba del rango logarítmico son como sigue. Nótese que bajo las asunciones distribucionales anteriores, las pruebas en grado de riesgo son las mismas a aquellas en los tiempos de cicatrización medios.

**Tabla 2. Interpretación de la razón de riesgo como diferencias medias y potencia aproximada para la prueba de rangos logarítmicos**

Razón de riesgo	de	Tiempo medio para el placebo (días)	Diferencia en media (días)#	Razón de riesgo	de	Tamaño de prueba ( $\alpha$ )	de	Potencia*
1,25	5	5	0,53	1,25	5	0,05	5	48%
						0,025		37%
1,30	5	5	0,61	1,30	5	0,05	5	61%
						0,025		50%
1,35	5	5	0,70	1,35	5	0,05	5	73%
						0,025		63%
1,40	5	5	0,77	1,40	5	0,05	5	82%
						0,025		74%
1,45	5	5	0,85	1,45	5	0,05	5	88%
						0,025		82%

# Asumiendo la distribución de Weibull con tipo de parámetro  $\gamma=2$

\* De n-Query Advisor® 4,0

5 Puede observarse que cualquier diferencia en la media de más de 1 día se detectará con potencia de al menos el 88%. Como resultado, con un tamaño de muestra de 150 pacientes en cada grupo, se anticipa con más del 88% de probabilidad que el intervalo de confianza para el tiempo de supervivencia media quedará en el plazo de un día alrededor de la media estimada.

La tabla 2 se usa directamente en la evaluación de la potencia de prueba de las dos hipótesis siguientes basadas en la variable de eficacia primaria, tiempo para cicatrizar el complejo de lesión primaria (para cualquier tratamiento T activo, posición  $\theta_T$  para su proporción de logaritmo-riesgo en comparación con el placebo):

10 (1) Dosis única de 1.500 mg de famciclovir frente al placebo

$$H_{01}: \theta_{\text{famciclovir } 1500 \text{ mg}} = 0,$$

(2) 750 mg de famciclovir b.i.d. (dos veces al día) durante un día frente al placebo

$$H_{02}: \theta_{\text{famciclovir } 750 \text{ mg dos veces al día } 1 \text{ día}} = 0.$$

15 Si cualquier grupo de tratamiento activo particular tiene una razón de riesgo de 1,45, la potencia para detectar su diferencia de placebo siguiendo el procedimiento de Bonferroni-Hochberg no es menor del 82%.

#### Evaluación de eficacia

Los intervalos de confianza presentados se basarán en cobertura del 95%. Todas las pruebas estadísticas son bilaterales usando  $\alpha=0,05$ .

Variable de eficacia primaria

Variable 1, la variable de eficacia primaria, es el tiempo evaluado por el investigador para cicatrizar el complejo de lesión primaria, definido como el tiempo a partir del inicio del tratamiento hasta la pérdida de costra (para lesiones vesiculares (clásicas) progresando a través del estadio de vesícula/úlceras solamente, se permite el eritema).

5 La variable de eficacia primaria, tiempo evaluado por el investigador para cicatrizar el complejo de lesión primaria, se analiza sobre la población IT modificada en dos aproximaciones: la estimación primaria se basa en el método de Kaplan-Meier, y pruebas estadísticas se basan en el modelo de riesgos proporcional.

Variable de eficacia secundaria

10 Las variables de eficacia secundaria incluyen variables 2-7. La variable 2 es el tiempo para cicatrizar (pérdida de costra) del complejo de lesión primaria (a las lesiones no vesiculares se les asignará un tiempo de cero). La variable 3 es el tiempo para cicatrizar (pérdida de costra) de todas las lesiones vesiculares (a las lesiones no vesiculares se les asignará un tiempo de cero). La variable 4 es el tiempo para regresar a piel normal de todas las lesiones (no eritema). La variable 5 es la proporción de pacientes con lesiones abortadas (por ejemplo no vesiculares). La variable 6 es el porcentaje de pacientes con sensibilidad y dolor, definida a partir del comienzo al tiempo de desaparición.

15 Análisis de variables de eficacia secundaria se realiza en el nivel- $\alpha$  nominal de 0,05, sin ajustar para multiplicidad. Las variables de tiempo para acontecimiento, variables 2, 3, 4 y 7 enumeradas anteriormente se analizan usando un modelo de riesgo con tratamiento y centro como variables explicatorias, para pacientes sobre la población ITT. El método de probabilidad aproximada Efron se usa para resolución de vínculos. Cada régimen de famciclovir se compara contra el placebo. Los intervalos de confianza de 95% para las razones de riesgo y se proporcionan tiempos medios de tratamiento específico. Las co-variantes e interacciones enumeradas para la variable de eficacia primaria se evalúan separadamente por medio de adicionar sus términos en el modelo de riesgos proporcional. La eficacia resulta medida como proporciones, variables 5 y 6, se comparan entre cada grupo de tratamiento de famciclovir y placebo usando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), estratificada por el centro de estudio.

Los resultados de eficacia primaria y secundaria clave se muestran en la tabla 3.

25 Tabla 3. Resultados de eficacia primaria y secundaria clave (Estudio 2403)

	Famciclovir			Famciclovir			Placebo
	750 mg dos veces al día.	Razón de riesgo	Valor de p	1500 mg q.d. (una al día)	Razón de riesgo	Valor de p	
<b>Tiempo para cicatrizar el complejo de lesión primaria (días)<sup>1</sup></b>							
ITT modificado	4,0	2,05	<0,001	4,4	1,64	<0,001	6,2
	(3,8, 4,8)			(3,9, 5,0)			(5,7, 7,0)
Por Protocolo	4,0	2,06	<0,001	4,4	1,71	<0,001	6,1
	(3,8, 4,8)			(3,8, 5,0)			(5,7, 7,2)
<b>Tiempo para cicatrizar todas las lesiones (primarias y secundarias) (días)<sup>1</sup></b>							
ITT modificado	4,1	2,06	<0,001	4,5	1,71	<0,001	6,6
	(3,8, 5,0)			(4,0, 5,0)			(5,9,7,3)

(continuación)

	Famciclovir			Famciclovir			Placebo
	750 mg dos veces al día.	Razón de riesgo	Valor de p	1500 mg q.d. (una al día)	Razón de riesgo	Valor de p	
Tiempo para cicatrizar el complejo de lesión primaria (días) <sup>1</sup>							
Tiempo para cicatrizar todas las lesiones (no abortadas y abortadas) (días) <sup>1,2</sup>							
ITT	3,0	1,39	0,001	2,9	1,34	0,005	4,2
	(2,4,3,5)			(2,4,3,5)			(3,0, 5,4)
Proporción de pacientes con lesiones abortadas							
ITT	29%		NS <sup>3</sup>	33%		NS <sup>3</sup>	34%

<sup>1</sup> Se muestra el tiempo medio e intervalo de confianza del 95% alrededor del tiempo medio

<sup>2</sup> Se asignaron lesiones abortadas a un tiempo para cicatrizar de cero

<sup>3</sup> NS= no significativo

5 Para la población ITT modificada, tanto 750 mg de famciclovir dos veces al día durante un día como 1.500 mg de famciclovir como una dosis única son superiores al placebo en la reducción del tiempo evaluado por el investigador para cicatrizar el complejo de lesión primaria ( $p < 0,001$ ). Las razones de riesgo de 750 mg de famciclovir como 1.500 mg de famciclovir-placebo para tiempo para cicatrizar fueron 2,05 y 1,64 respectivamente. Los tiempos medios estimados para cicatrizar el complejo de lesión primaria fueron 4,0, 4,4 y 6,2 días para 750 mg de famciclovir, 1500 mg de famciclovir y placebo respectivamente. Se obtienen resultados similares cuando el análisis se realiza para la población PP. Los resultados de tiempo para cicatrizar todas las lesiones no abortadas (primarias y secundarias) y todas las lesiones (no abortadas y abortadas) son consistentes con la variable de eficacia primaria (tabla 3). No hay diferencia en la proporción de pacientes con lesiones abortadas (con un rango de 29-34%) para cualquiera de los brazos de tratamiento. No se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento de famciclovir para cualquiera de los parámetros de eficacia probados.

## 15 Discusión

El tiempo para cicatrizar las lesiones primarias (aquellas desarrolladas en el primer día) fue significativamente más rápido para 1.500 mg de FCV una vez al día y 750 mg dos veces al día en comparación con el placebo, con tiempos medios de 4,4 y 4,0 días frente a 6,2 días, respectivamente ( $p < 0,001$ ). De manera similar, el tiempo para cicatrizar todas las lesiones (primarias y secundarias combinadas) se redujo en los dos grupos de FCV en comparación con el grupo placebo, con tiempos medios de 4,5 y 4,1 días frente a 6,6 días, respectivamente ( $p < 0,001$ ). El tiempo para cicatrizar las lesiones fue similar en ambos regímenes de FCV. No hubo diferencias a través de los grupos con respecto a la proporción de pacientes con episodios abortados. Una alta dosis de FCV fue bien tolerada y tan segura como el placebo.

25 Si se tomó en el plazo de una hora del inicio del pródomo que precede a signos clínicos de herpes labial recurrente, el tratamiento de un día con famciclovir o bien 750 mg dos veces al día o bien 1.500 mg una vez al día redujo significativamente el tiempo para cicatrizar las lesiones en comparación con el placebo. El tratamiento de un día con famciclovir para herpes labial recurrente en pacientes inmunocompetentes es un tratamiento seguro, bien tolerado y eficaz el cual es superior al placebo en la reducción del tiempo para cicatrizar las lesiones primarias no abortadas, lesiones secundarias y primarias no abortadas, y todas las lesiones (no abortadas y abortadas) de herpes labial recurrente.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto 9-(4-acetoxi-3-acetoximetilbut-1-il)-2-aminopurina (Famciclovir) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de herpes labial recurrente en un ser humano que lo necesita, administrándose dicho compuesto durante un periodo de un día.
- 5 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento de un día se comienza en el plazo de una hora del inicio del pródromo.
3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento se comienza en el plazo de 12 horas del inicio del pródromo.
- 10 4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el tratamiento de un día se comienza en el plazo de 24 horas del inicio del pródromo.
5. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ser humano que lo necesita es inmunocompetente con herpes labial recurrente.
6. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto a una dosis de 1.500 mg durante un periodo de un día.
- 15 7. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto a una dosis de 250 mg seis veces al día.
8. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto a una dosis de 500 mg tres veces al día.
- 20 9. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto a una dosis de 750 mg dos veces al día.
10. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto por vía oral.
11. Compuesto para su uso según las reivindicaciones 1 a 5, administrándose dicho compuesto por vía parenteral.