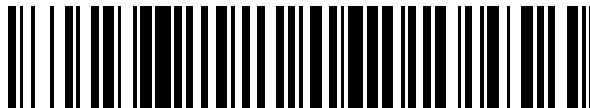


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 179**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2008 E 08750041 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2152259**

54 Título: **Uso de un derivado del ácido naftoico en combinación con luz roja y/o azul para el tratamiento del acné vulgar**

30 Prioridad:

04.05.2007 US 924253 P

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

02.12.2013

73 Titular/es:

GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT

(100.0%)

2400 ROUTE DES COLLES

06410 BIOT, FR

72 Inventor/es:

COLON, LUCY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 432 179 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).

DESCRIPCION

Uso de un derivado del ácido naftoico en combinación con luz roja y/o azul para el tratamiento del acné vulgar

La presente invención se refiere a un método de tratamiento del acné vulgar con un derivado del ácido naftoico, concretamente adapaleno, en asociación/combinación con fototerapia.

5 El acné vulgar es un trastorno común de la piel que representa hasta el 20% de las visitas a la consulta de dermatología y afecta a la mayoría de la población adolescente. El control del acné constituye un reto, especialmente si se tiene en cuenta la cronicidad de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta al tratamiento.

10 Las recientes Recomendaciones Consensuadas para el Control del Acné (JAAD sup 2003; 49:1), establecen que el tratamiento eficaz del acné debe estar dirigido contra tantos factores patógenos como sea posible.

15 Las recomendaciones también establecen que se debe utilizar un retinoide tópico en el tratamiento inicial de casi todos los nuevos pacientes con acné, debido a que son los agentes comedolíticos más eficaces disponibles en la actualidad. Los retinoides contribuyen a interrumpir la patogénesis del acné previniendo el desarrollo de nuevos microcomedones, y algunos poseen actividad antiinflamatoria tanto directa e indirecta. Puesto que los retinoides no poseen actividad antibacteriana, es posible que sea necesario el uso de otro agente para tratar la actividad inflamatoria. Los retinoides aumentan la penetración folicular de otros agentes, contribuyendo así a la eficacia global.

20 El control del acné requiere a menudo una terapia combinada y una estrategia terapéutica a largo plazo. (Véase, por ejemplo, Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. Arch Family Med 2000; 9: 179-187; Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, y otros. Management of acne, a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49 (1 suppl):S1-S37).

25 Se ha demostrado que la exposición a la luz solar mejora el acné. La terapia más nueva del acné que combina luces azules y rojas de banda estrecha (415 y 660 nm) —sin ningún otro agente terapéutico— se ha considerado efectiva porque se vale de mecanismos antibacterianos y antiinflamatorios sin efectos secundarios. Esta terapia con luz visible se basa en la absorción de la luz por P acnes, que posee porfirinas que presentan una absorción máxima a la luz azul de 415 nm de longitud de onda. La luz azul se considera útil ya que su intensidad puede excitar las porfirinas y provocar la producción de radicales libres de oxígeno y efectos fototóxicos, reduciendo así las lesiones de acné. Las porfirinas también pueden absorber longitudes de onda más largas de la luz roja, ya que penetran más profundamente en la piel. Además, se sabe que la luz roja tiene propiedades antiinflamatorias, que influyen en los macrófagos para liberar citoquinas que estimulan la liberación de factores de crecimiento, que se sabe que influyen en el proceso inflamatorio, la curación y la reparación de la herida (Fien S, Ballard C, Nouri K. Multiple modalities to treat acne: A review of lights, lasers and radiofrequency. Cosmetic Dermatology (December 2004);17(12):789-793)).
35 WO 2006/012752 da a conocer un dispositivo terapéutico que utiliza radiación electromagnética que puede usarse para tratar el acné.

40 Se ha demostrado que esta modalidad física de terapia es comparable al tratamiento con clindamicina tópica pero inferior al peróxido de benzóilo más clindamicina (Abramovits, W, Arrazola, P, Gupta A., Light-emitting diode-based therapy. SKINmed. (January-February 2005); 4 (1): 38-41).

45 Aunque la recomendación específica que debe usarse un retinoide tópico en el tratamiento inicial de casi todos los nuevos pacientes con acné, no hay ningún informe sobre el uso de retinoides con el tratamiento con luz visible. Sin embargo, no se recomienda exponer a la luz solar la piel tratada con cualquier terapia con retinoides, ya que podrían aparecer reacciones de fotosensibilidad.

50 La presente invención constituye un nuevo método de tratamiento de las enfermedades relacionadas con el acné y, concretamente, el acné vulgar, comprendiendo dicho método la administración al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un retinoide y, particularmente, un derivado del ácido naftoico en combinación/asociación con la exposición a la luz. El ácido naftoico es adapaleno.

55 La presente invención proporciona un régimen o pauta para inhibir o tratar enfermedades relacionadas con el acné y, en particular, el acné vulgar, comprendiendo la administración a un sujeto aislado que lo necesite de un tratamiento con una cantidad eficaz de un derivado del ácido naftoico, que es el adapaleno, en asociación o combinación con exposición a la luz roja y/o azul. En una realización preferida, dicha enfermedad relacionada con el acné es el acné vulgar. De acuerdo con este régimen, el tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo al menos una vez al día cada dos hasta una vez a la semana y en una realización preferida, una vez/día dos veces a la semana. De acuerdo con una realización particular del régimen o pauta, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul y después a la luz roja. Preferiblemente, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul en la primera semana y la exposición a la luz roja se lleva a cabo las semanas siguientes. En el contexto de la invención, la luz azul se emite con longitudes de onda comprendidas entre 405 nm y 420 nm, preferiblemente entre 410 nm y 420 nm, y más preferiblemente a 415 nm; y la luz roja se emite con

longitudes de onda comprendidas entre 620 nm y 650 nm, preferiblemente entre 630 nm y 640 nm, y más preferiblemente a 633 nm.

5 El régimen o pauta se lleva a cabo durante al menos 3 semanas y preferiblemente durante un período comprendido entre 4 y 12 semanas. El tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo en la piel, preferentemente en cara, tronco y espalda.

10 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un paciente afectado con una enfermedad relacionada con el acné, y en particular el acné vulgar, que comprende la administración a un paciente que necesite tratamiento, una cantidad efectiva de adapaleno en asociación o combinación con exposición a la luz rojo y/o azul.

15 En una realización preferida, dicha enfermedad relacionada con el acné es el acné vulgar. De acuerdo con este método para tratar a un paciente, el tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo al menos una vez al día cada dos hasta una vez a la semana y en una realización preferida, una vez/día dos veces a la semana. De acuerdo con una realización particular del método para tratar a un paciente, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul y después a la luz roja. Preferiblemente, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul en la primera semana y la exposición a la luz roja se lleva a cabo las semanas siguientes. En el contexto de la invención, la luz azul se emite con longitudes de onda comprendidas entre 20 405 nm y 420 nm, preferiblemente entre 410 nm y 420 nm, y más preferiblemente a 415 nm; y la luz roja se emite con longitudes de onda comprendidas entre 620 nm y 650 nm, preferiblemente entre 630 nm y 640 nm, y más preferiblemente a 633 nm.

25 El método para tratar a un paciente se lleva a cabo durante al menos 3 semanas y preferiblemente durante un período comprendido entre 4 y 12 semanas. El tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo en la piel, preferentemente en cara, tronco y espalda.

30 En otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso de un derivado del ácido naftoico, que es el adapaleno, la preparación de un medicamento tópico para la administración a un paciente que lo necesite con el fin de proporcionar un tratamiento del acné vulgar en asociación o combinación con luz roja y/o azul.

35 En una realización preferida, dicha enfermedad relacionada con el acné es el acné vulgar. De acuerdo con este uso para la preparación de un medicamento tópico, el tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo al menos una vez al día cada dos hasta una vez a la semana y en una realización preferida, una vez/día dos veces a la semana. De acuerdo con una realización particular del uso para la preparación de un medicamento tópico, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul y después a la luz roja. Preferiblemente, la piel afectada tratada con adapaleno se expone primero a la luz azul en la primera semana y la exposición a la luz roja se lleva a cabo las semanas siguientes. En el contexto de la invención, la luz azul se emite con longitudes de onda comprendidas entre 40 405 nm y 420 nm, preferiblemente entre 410 nm y 420 nm, y más preferiblemente a 415 nm; y la luz roja se emite con longitudes de onda comprendidas entre 620 nm y 650 nm, preferiblemente entre 630 nm y 640 nm, y más preferiblemente a 633 nm.

45 El uso para la preparación de un medicamento tópico se lleva a cabo durante al menos 3 semanas y preferiblemente durante un período comprendido entre 4 y 12 semanas. El tratamiento con adapaleno y exposición a la luz se lleva a cabo en la piel, preferentemente en cara, tronco y espalda.

50 Preferiblemente, el medicamento tópico es una composición de gel acuoso. Más concretamente, el derivado del ácido naftoico es adapaleno a una concentración de 0,1% en peso respecto al peso total de la composición. En una forma de realización específicamente preferida adapaleno es adapaleno gel al 0,1%.

55 En el contexto de la presente invención, el término "derivado del ácido naftoico" significa adapaleno y sus sales. Se entiende por sales de adapaleno, las sales obtenidas o que se pueden obtener con una base farmacéuticamente aceptable, en particular bases minerales tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio o bases orgánicas tales como lisina, arginina, N-metil-glucamina.

También se entienden las sales obtenidas o que se pueden obtener con aminas grasas tales como dioctilamina y estearilamina.

60 El adapaleno antes mencionado se encuentra generalmente en forma dispersada en la composición conforme a la invención.

65 En las composiciones conformes a la invención, adapaleno se utiliza en concentraciones inferiores o iguales al 10% en peso respecto al peso total de la composición, y preferiblemente entre 0,001% y 10% en peso respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre 0,01% y 5%, más preferiblemente entre 0,05% y 2% y lo más preferible de 0,1% a 0,3% en peso respecto al peso total de la composición. A lo largo del presente texto, y mientras

no se especifique lo contrario, se entiende que cuando se exponen intervalos de concentraciones, se incluyen los límites superior e inferior de dicho rango.

5 El derivado del ácido naftoico utilizado en las composiciones conforme a la invención es 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico, también llamado adapaleno. La concentración de adapaleno usada en la composición conforme a la invención es entonces entre 0,001 y 5% y, aún con mayores ventajas, entre 0,01% y 1% en peso de adapaleno respecto al peso total de la composición, preferiblemente entre 0,01% y 0,5%, y preferentemente al menos igual a 0,03%, más preferentemente entre 0,1% y 0,4% y especialmente preferible a una concentración de 0,1% y a una concentración de 0,3%.

10 Preferiblemente, adapaleno es/son el/los único(s) principio(s) activo(s) presente(s) en la composición conforme a la invención.

15 Adapaleno fue desarrollado para el tratamiento tópico del acné vulgar y otras dermatosis sensibles a los retinoides, incluyendo diversos trastornos de la queratinización, la proliferación y la diferenciación. Adapaleno actúa principalmente regulando la diferenciación de los queratinocitos (efecto comedolítico y evitando la aparición de nuevos comedones), aunque también tiene actividad antiinflamatoria.

20 En el contexto de la presente invención, el término enfermedades relacionadas con el acné significa acné común o acné vulgar, comedones, acné polimorfo, acné noduloquístico, acné conglobata, o acné secundario, como el acné solar, por fármacos u ocupacional.

25 Como se mencionó anteriormente, una realización de la presente invención es proporcionar el uso de adapaleno para la preparación de un medicamento tópico para administrarlo a un paciente con el fin de tratar la enfermedad relacionada con el acné en asociación/combinación con luz roja y/o azul. Particularmente, el uso de adapaleno es para tratar el acné vulgar.

30 Como se ha mencionado antes, una finalidad de la presente invención es proporcionar un régimen o pauta para inhibir o tratar enfermedades relacionadas con el acné y, en particular, el acné vulgar, comprendiendo la administración a un sujeto aislado que lo necesite de un tratamiento con una cantidad eficaz de un derivado del ácido naftoico, que es el adapaleno, en asociación/combinación con exposición a la luz roja y/o azul.

35 Como se ha mencionado antes, otra finalidad de la presente invención es proporcionar un método para a un paciente con una enfermedad relacionada con el acné y, en particular, el acné vulgar, comprendiendo la administración a un paciente aislado que lo necesite de un tratamiento con una cantidad eficaz de un derivado del ácido naftoico, que es el adapaleno, en asociación/combinación con exposición a la luz roja y/o azul.

40 El citado método consiste en particular en aplicar tópicamente a la zona de piel afectada del paciente un medicamento tópico (que aquí es un preparado dermatológico) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del derivado del ácido naftoico que es el adapaleno, al menos una vez/día cada tres días hasta una vez por semana, y exponer la citada zona de piel afectada a luz roja y/o azul. En una realización particular, el tratamiento con el derivado del ácido naftoico, que es el adapaleno, y la exposición a la luz, se llevan a cabo una vez/día dos veces por semana.

45 En una realización específica de la invención, el derivado del ácido naftoico que es el adapaleno, la piel afectada tratada se expone primero a la luz azul y después a la luz roja. En particular, la exposición a la luz azul se lleva a cabo la primera semana y la exposición a la luz roja se lleva a cabo las semanas siguientes.

50 El tratamiento por exposición a la luz se puede realizar mediante cualquier dispositivo emisor de luz de roja o azul. Por ejemplo, el sistema Omnilux™ basado en diodos emisores de luz (LED) de banda estrecha es apropiado en el contexto de la presente invención. La fototerapia con Omnilux™ es no invasiva, no ablativa y segura para los pacientes con acné. Estimula las células atérmicamente sin causar daño a la epidermis ni al tejido de la dermis. El tratamiento por exposición a la luz comprende entre 10 minutos y 30 minutos, y preferiblemente entre 15 y 25 minutos. Más preferiblemente 20 minutos para la luz azul y 16 minutos para la luz roja.

55 El medicamento tópico, que es un preparado dermatológico, se puede aplicar a la zona de piel afectada por la noche después de lavarla, preferiblemente una vez al día. Preferiblemente, el preparado dermatológico es una composición de gel acuoso que comprende una mayor concentración, es decir, al menos 0,2% de adapaleno.

60 El método descrito está particularmente indicado en el tratamiento de la espalda y la cara del sujeto que padece acné vulgar y especialmente acné vulgar de leve a moderado medido como sujetos con un mínimo de 15 lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) en la cara, o sujetos con un mínimo de 30 lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) en la cara.

Para comprender mejor la invención, sus ventajas operativas y objetivos específicos alcanzados por su uso, debe hacerse referencia a la materia descriptiva en la que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

5 EJEMPLO: Prueba clínica de tratamiento del acné vulgar con una composición de gel que contiene 0,1% en peso de adapaleno asociada a exposición a la luz

Este ejemplo es el primer estudio que evalúa el uso concomitante de estos tratamientos.

10 Differin® es un medicamento comúnmente prescrito para el tratamiento del acné vulgar. Differin® (adapaleno gel) gel 0,1% es un gel transparente inodoro, sin aceite y sin alcohol. Differin® Gel, se aplica directamente a la cara o la zona afectada, y se cree que actúa en profundidad dentro de los folículos para controlar la causa de la acumulación que conduce a la formación del acné, normalizando la acumulación inadecuada de células de la piel.

15 El sistema Omnilux™ está equipado para irradiar las porfirinas en las bacterias asociadas al acné con luz de longitudes de onda específicamente diseñadas para estimular estas porfirinas para la síntesis de oxígeno atómico intracelular, que a su vez induce la muerte bacteriana y por lo tanto elimina los efectos inflamatorios del acné. Los ensayos clínicos con la fototerapia propuesta han mostrado una remisión óptima del acné cuando la luz azul (415 nm) se combina con tratamiento con luz roja (633 nm).

20 El estudio evalúa la seguridad y la eficacia del tratamiento del acné con luz azul y luz roja en combinación con Differin® Gel, 0,1%, en comparación con luz azul y roja solo, y Differin® Gel, 0,1% solo.

25 El tratamiento con Differin® Gel, 0,1% aislado se limitó a 12 semanas, ya que este fue el periodo de tratamiento en los estudios clínicos que respaldan la prescripción del producto. Para el acné de leve a moderado, la recomendación del fabricante para la terapia con luz azul/roja es de ocho tratamientos alternos de 20 minutos durante un período de 4 semanas. En este estudio, el régimen de tratamiento de 4 semanas recomendado para la luz azul / luz roja será evaluado por sí mismo y cuando se utilice conjuntamente con 1 tratamiento de 12 semanas con Differin® Gel, 0,1%.

30 El diseño del estudio fue elegido para garantizar la máxima fiabilidad de los datos para poder efectuar una comparación real entre los tres diferentes regímenes. El diseño consiste en una comparación de grupos paralelos en el que el evaluador está a ciegas. Este diseño es ampliamente aceptado para proporcionar datos comparativos fiables.

35 MÉTODOS

Diseño del estudio y sujetos

NÚMERO DE PACIENTES

40 Se incluyeron un total de 60 sujetos (20 en el grupo con la combinación de luz azul, luz roja y Differin® Gel, 0,1%; 20 en el grupo de la luz azul y la luz roja solo; y 20 en el grupo de Differin® Gel, 0,1% solo) en 1 centro de estudio.

45 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Sujetos de sexo masculino o femenino de cualquier raza o etnia, de 12 años de edad o mayores, con diagnóstico de acné vulgar de leve a moderado.

50 DISEÑO GLOBAL DEL ESTUDIO

Este estudio se llevó a cabo como un ensayo monocéntrico, aleatorizado, a simple ciego (evaluador a ciegas) que incluyó sujetos de cualquier raza, de 12 años de edad o más, con acné vulgar de leve a moderado, que cumplieran otros criterios de inclusión/exclusión específicos.

55 Se incluyeron un total de 60 sujetos (20 en el grupo con la combinación de luz azul, luz roja y Differin® Gel, 0,1%; 20 en el grupo de la luz azul y la luz roja solo; y 20 en el grupo de Differin® Gel, 0,1%) en 1 centro experimental de Estados Unidos.

Los sujetos fueron asignados al azar en proporción 1:1:1 a uno de tres posibles grupos de tratamiento:

- 60
- Un grupo de sujetos recibió terapia concomitante con luz roja y luz azul cada dos semanas durante 4 semanas y 12 semanas de tratamiento con Differin® Gel, 0,1%.
 - El segundo grupo de sujetos fue aleatorizado a terapia con luz azul y luz roja cada dos semanas durante 4 semanas.

- En el último grupo, los sujetos fueron aleatorizados a 12 semanas de tratamiento con Differin® Gel, 0,1%. A todos los sujetos se le suministró Cetaphil® limpiador facial de uso diario y se les indicó que usaran el limpiador dos veces al día durante su tratamiento.

5 Hubo 4 visitas para el estudio: en el momento basal, en la semana 4, en la semana 8, y en la semana 12 para los tres grupos de tratamiento.

PRODUCTOS DEL ESTUDIO

10 Differin® Gel, 0.1%

Differin® es un medicamento comúnmente prescrito para el tratamiento del acné vulgar. Differin® (adapaleno gel) Gel, 0,1% es un gel transparente inodoro, sin aceite y sin alcohol.

15 Sistema Omnilux™

20 El sistema Omnilux™ se basa en diodos emisores de luz (LED) de banda estrecha. Los clínicos pueden trabajar con múltiples cabezales de tratamiento desde una sola base de operaciones. Los cabezales de tratamiento de Omnilux™ emiten luz a longitudes de onda específicas e individuales de banda estrecha para garantizar la fotobiomodulación óptima de las células dérmicas diana y el tratamiento de una amplia gama de afecciones dermatológicas, incluido el acné.

25 La fototerapia con Omnilux™ es no invasiva, no ablativa y segura para los pacientes con acné. Estimula atómicamente las células sin dañar la epidermis ni el tejido de la dermis, por lo tanto, se espera que los sujetos no tendrán periodos de inactividad ni efectos secundarios no deseados, como eritema, descamación o formación de ampollas.

Asignación del tratamiento

30 Antes del inicio del estudio, un estadístico designado por Galderma Laboratories LP generó una lista de aleatorización.

35 En este estudio, 20 sujetos fueron incluidos en el grupo de tratamiento con luz azul, luz roja y Differin® Gel, 0,1%; 20 sujetos fueron incluidos en el grupo con luz azul y luz roja solo; y 20 sujetos fueron incluidos en el grupo con Differin® Gel, 0.1 % solo. Se trata de un estudio realizado en un solo centro de Estados Unidos. La asignación del tratamiento se determinó mediante una aleatorización en proporción 1:1:1. El miembro del personal investigador responsable de la dispensación asignó el siguiente tratamiento y/o combinación según lo dispuesto por el estadístico designado. El evaluador no participará en la recepción y almacenamiento de los productos farmacéuticos con el fin de proteger el ciego.

40 Para la asignación del tratamiento en la visita basal, a cada sujeto que cumpla todos los criterios para recibir el tratamiento del estudio, se le asignará un número de sujeto. El tratamiento fue asignado a los sujetos en el orden cronológico de su inclusión en el estudio, sin eludir ni omitir ningún número.

45 Todos los sujetos recibieron instrucciones escritas y verbales sobre la dosis adecuada y las técnicas de aplicación del producto del estudio. Los sujetos asignados al azar a los grupos que usaban Differin® Gel, 0,1% recibieron instrucciones de aplicar el producto del estudio una vez al día, por la noche, durante 12 semanas. La primera dosis del producto del estudio se la aplicó el sujeto bajo la dirección del personal del estudio antes de salir del centro de investigación.

50 A todos los sujetos se les aplicó el producto del estudio tras lavarse la cara. Durante el estudio no se usaron cremas de afeitar que contuvieran medicamentos. Durante la primera entrevista, se preguntó a los sujetos si usaban o no crema de afeitar en la cara. Si utilizan crema de afeitar, se registrará la marca en el cuaderno de recogida de datos. La administración del tratamiento se describe con más detalle a continuación:

55 Differin® Gel, 0.1%

Régimen posológico de una vez al día por la noche

Periodo de administración de 12 semanas

60 Vía de aplicación Administración tópica

Los sujetos aleatorizados a la terapia combinada de luz y a la terapia de luz solo, recibieron instrucciones sobre cuándo debían volver al centro de investigación para el tratamiento con luz azul/luz roja. El primer tratamiento del estudio (luz azul) se administró el día 1. El segundo tratamiento del estudio se administró más tarde esa misma semana. Los tratamientos del estudio (luz azul y roja) se administraron dos veces a la semana (luz azul en la primera visita semanal y luz roja en la segunda visita semanal) durante un total de 4 semanas con un total de 8 tratamientos.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD

5 Las evaluaciones clínicas las llevó a cabo el mismo evaluador durante todo el estudio. Si no fuera posible utilizar el mismo evaluador para el seguimiento del sujeto, las evaluaciones deberían solaparse (examinar al sujeto y analizar los resultados juntos) al menos durante una visita.

10 Las variables de seguridad evaluadas fueron: tolerancia local (eritema, descamación, sequedad y picor/quemazón), acontecimientos adversos (AA), y los datos de rutina de laboratorio (hematología, química sanguínea y análisis de orina). Los efectos secundarios esperados durante el tratamiento con retinoides tópicos incluyen eritema, descamación, sequedad y picor/quemazón. Durante el estudio, la tolerancia local se evaluó como el curso de estos acontecimientos esperados.

15 Las determinaciones de la tolerancia local por los signos y síntomas de irritación de la piel se consideraron efectos adversos solo si la gravedad de los signos y síntomas esperados fue tal que hubo que recurrir a la interrupción de la participación del sujeto en el estudio, a petición propia o a discreción del investigador. La alteración de los regímenes posológicos (como administrar la dosis en un día diferente) para controlar la irritación no se consideraron como una interrupción de la participación del sujeto en el estudio.

20 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Criterios de eficacia

25 Los criterios principales de eficacia fueron:

- Porcentaje de sujetos en remisión total o parcial en la semana 12, según la escala de evaluación global del evaluador
- Porcentaje de sujetos en remisión total o parcial en la semana 4 y en la semana 8, según la escala de evaluación global del evaluador

30 Los criterios secundarios de eficacia fueron:

- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones inflamatorias;
- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones no inflamatorias;
- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones totales;

40 Determinaciones de la eficacia

45 Los recuentos de las lesiones totales fueron realizados por personal capacitado e incluyeron el cómputo del número de comedones abiertos, comedones cerrados, pápulas, pústulas, nódulos y quistes. Los recuentos de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias se determinaron a partir del recuento de las lesiones totales usando los correspondientes tipos de lesiones definidos para cada categoría.

Las lesiones inflamatorias se definen de la siguiente manera:

- 50 • Pápula - una elevación pequeña y sólida *de menos de 5 mm de diámetro. La mayor parte de la lesión se encuentra sobre la superficie de la piel*
- Pústula - una elevación pequeña y circunscrita de menos de 5 mm de diámetro con exudados blanco-amarillentos
- Nódulo - una lesión de diámetro superior o igual a 5 mm

55 Las lesiones no inflamatorias se definen como sigue:

- 60 • Comedón abierto (punto negro) - una lesión en la que la abertura del folículo está ampliamente dilatada por el contenido que sobresale hacia la superficie de la piel, con las células de melanina compactadas que dan al tapón el color negro.
- Comedón cerrado (punto blanco) - una lesión en la que la abertura del folículo está cerrada, pero la glándula sebácea aumenta de tamaño por la presión del sebo acumulado que, a su vez, hace que la piel que rodea el folículo adelgace y se eleve tomando un color blanco.

65

La evaluación global del evaluador se puntuará según una escala de 6 puntos, donde:

- 0 = Limpio, limpio y normal sin evidencia de acné
- 5 1 = Casi limpio, lesiones no inflamatorias presentes en escaso número, con escasas pápulas no inflamadas (las pápulas deben estar en fase de remisión y pueden estar hiperpigmentadas, pero no de color rojo-rosado)
- 2 = Algunas lesiones leves no inflamatorias presentes, con pocas lesiones inflamatorias presentes; (solo pápulas/pústulas, sin lesiones noduloquísticas)
- 10 3 = Moderado, predominan las lesiones no inflamatorias, con múltiples lesiones inflamatorias evidentes; (de algunos a muchos comedones y pápulas/pústulas, pudiendo haber o no alguna pequeña lesión noduloquística)
- 4 = lesiones graves, inflamatorias más evidentes; (muchos comedones y pápulas/pústulas, pudiendo haber o no algunas lesiones noduloquísticas)
- 15 5 = Predominio de lesiones muy graves y altamente inflamatorias; (número variable de comedones, muchas pápulas/pústulas, lesiones noduloquísticas)

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

- 20 La evaluación de la seguridad se llevó a cabo en todos los sujetos en cada visita tras su inscripción en el estudio. Todos los acontecimientos médico-clínicos, ya fueran observados por el investigador o referidos por el sujeto, y guardaran o no relación con el fármaco, se consideraron acontecimientos adversos y se registraron en la correspondiente hoja de acontecimientos adversos (véase la sección 7 para el seguimiento de los AA).

- 25 Evaluación de la tolerancia

La tolerancia la evaluó el investigador por separado utilizando las siguientes escalas.

- Eritema: Enrojecimiento anómalo de la piel.
- Ausente 0 No hay eritema
- Leve 1 Presencia de un ligero tono rosado
- 30 Moderado 2 Enrojecimiento definido, fácil de reconocer
- Severo 3 Enrojecimiento intenso
- Descamación: Desprendimiento anormal del estrato córneo.
- Ausente 0 No hay descamación
- Leve 1 Desprendimiento apenas perceptible
- 35 Moderada 2 Desprendimiento obvio aunque no profuso
- Severa 3 Descamación muy profusa
- Sequedad: Sensación de piel frágil y/o tensa
- Ausente 0 No hay sequedad
- Leve 1 Rugosidad leve aunque evidente
- 40 Moderada 2 Rugosidad moderada
- Grave 3 Rugosidad marcada
- Picor/Quemazón: Sensación de dolor punzante inmediatamente después de (dentro de los 5 minutos posteriores) la administración.
- (Requiere hablar con el sujeto para su evaluación)
- 45 Ausente 0 No hay picor/quemazón
- Leve 1 Sensación leve de calor y hormigueo; no llega a molestar
- Moderado 2 Sensación clara de calor y hormigueo/picor que resulta molesta
- Severo 3 Sensación de calor y hormigueo/picor que causa molestias importantes

- 50 Cuestionario de Satisfacción del Paciente

Al final del estudio, los sujetos completaron un cuestionario de satisfacción sobre el tratamiento que utilizaron en este estudio. Todas las preguntas se respondieron numéricamente en una escala de 1 a 10, siendo 10 la máxima.

- 55 1. En general, ¿hasta qué punto le ha agradado usar el tratamiento?
2. ¿Le resultó irritante el tratamiento?
3. ¿Le gustaría continuar usando el mismo tratamiento?
4. ¿Cree que el tratamiento resultó efectivo para tratar su acné?
- 60 5. En general, ¿cómo se siente respecto a su aspecto?

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

- 65 A lo largo del estudio, todos los acontecimientos adversos fueron monitorizados e informados en la hoja de acontecimientos adversos sin omitir ninguna información solicitada y conocida. Cuando se producen acontecimientos adversos, la principal preocupación es la seguridad de los sujetos del estudio.

Acontecimientos adversos (AA)

5 Un AA se definió como cualquier signo desfavorable y accidental (p. ej., se incluye cualquier hallazgo de laboratorio anómalo clínicamente significativo), síntoma o enfermedad asociada temporalmente al uso de un medicamento (experimental), esté o no relacionado con el producto experimental. Cualquier nuevo signo, síntoma o enfermedad, o un aumento clínicamente significativo en la intensidad de un signo, síntoma o enfermedad ya existente, se consideró un AA. Esto incluyó cualquier nuevo signo o síntoma sufrido por el sujeto tras una sobredosis o un mal uso, accidental o intencionado. La falta de eficacia del fármaco del estudio no se consideró un AA a menos que diera lugar a otros problemas médicos desfavorables. Sin embargo, el empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad tratada se consideró un AA.

10 El embarazo no se consideró un AA, pero fue un problema médico importante.
La gravedad de los AA fue calificada como leve, moderada o severa. La relación de un AA con el fármaco del estudio fue clasificada como: relacionado (posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado) o no relacionado (improbable o definitivamente no relacionado).

DEFINICIONES

20 Acontecimiento adverso (AA)

Un acontecimiento adverso (AA) puede ser cualquier signo (incluido cualquier hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad, desfavorable y/o no intencionado, temporalmente asociado con el uso de un medicamento (experimental), se considere o no relacionado con el producto experimental.

25 Así pues, cualquier nuevo signo, síntoma o enfermedad, o un aumento clínicamente significativo en la intensidad de un signo, síntoma o enfermedad ya existente, deberá considerarse un acontecimiento adverso.

Notas:

30 - Un empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad/afección que se está evaluando, que se produzca durante el estudio, se considera un acontecimiento adverso. La falta de consecución del criterio de valoración clínico del producto del estudio no se consideró un acontecimiento adverso a menos que diera lugar a otros problemas médicos desfavorables.

35 - Cualquier nuevo signo o síntoma sufrido por el sujeto que aparece tras una sobredosis o un mal uso, accidental o intencionado, también deberá declararse como un acontecimiento adverso.

Cualquier acontecimiento adverso, se relacione o no con los productos del estudio, se informarán en la hoja de acontecimientos adversos junto con la fecha de inicio, la gravedad, la relación con el producto del estudio y el resultado.

40 Si el sujeto interrumpe el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, deberán completarse las hojas de acontecimiento adverso y de salida.

45 Algunos de los efectos secundarios más comunes que se pueden experimentar con el uso de Differin® Gel, 0,1%, incluyen enrojecimiento, sequedad, descamación y picor. La fototerapia no tiene efectos secundarios conocidos. El curso de estos acontecimientos esperados será evaluará e informará en las evaluaciones de la tolerancia. Cada uno de los acontecimientos adversos deberá anotarse en una hoja de acontecimientos adversos.

Acontecimiento adverso grave (AAG)

50 Un acontecimiento adverso grave (SAE) es cualquier suceso médico adverso que, independientemente de la dosis:

- provoca la muerte,
- potencialmente mortal,
- exige la hospitalización del paciente o prolongar una hospitalización en curso,
- 55 • ocasiona una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, o
- da lugar a una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.

Y además:

60 • Otros sucesos médicos importantes que comprometen al sujeto o requieren intervención para prevenir cualquiera de los resultados antes mencionados.

65 Nota: El término "potencialmente mortal" hace referencia a un acontecimiento en el cual el sujeto estuvo en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; este término no se refiere a acontecimientos que, hipotéticamente, podrían haber causado la muerte en el caso de haber sido más graves.

La hospitalización con el único fin de realizar pruebas diagnósticas, incluso si guardan relación con un acontecimiento adverso, la hospitalización programada para una intervención ya planificada antes de la inclusión del sujeto en el estudio, y la admisión en un centro de día, pueden no constituir por sí mismas motivo suficiente para considerarlas un acontecimiento adverso grave.

5 Cualquier embarazo que se presente durante un ensayo clínico, en el que el feto pueda haber sido expuesto al producto experimental, deberá informarse de la misma manera que un AAG y someterse a seguimiento hasta su resultado final para garantizar la recogida íntegra de los datos de seguridad de los productos de Galderma Laboratories.

10 Gravedad

La gravedad es la determinación clínica de la intensidad de un acontecimiento adverso.

15 La evaluación de la gravedad de un acontecimiento adverso se completará con las siguientes definiciones como guía para todos los acontecimientos adversos ocurridos durante los ensayos clínicos realizados o patrocinados por Galderma Laboratories LP:

Leve Conocimiento del signo o síntoma, aunque se tolera fácilmente.

20 Moderado Malestar suficiente para interferir con la actividad normal.

Severo Incapacita hasta el punto de que impide trabajar o realizar la actividad normal

Relación con el producto del estudio

25 La evaluación de la relación de un acontecimiento adverso se completará con las siguientes definiciones como guía para todos los acontecimientos adversos ocurridos durante los ensayos clínicos realizados o patrocinados por Galderma Laboratories LP:

30 Definitivamente no relacionado: Debe reservarse para aquellos acontecimientos que ocurren antes de la administración del producto del estudio (p. ej., descanso farmacológico o placebo a simple ciego) o aquellos acontecimientos que no pueden relacionarse ni remotamente con la participación en el estudio (p. ej., lesiones sufridas en un accidente automovilístico).

35 Improbable: No existe una asociación temporal razonable entre el producto del estudio y el acontecimiento pudo haber sido producido por el estado clínico del sujeto o por otras formas de terapia administradas al sujeto.

40 Posible: El acontecimiento puede o no puede seguir una secuencia temporal razonable desde la administración del producto del estudio, pero parece ser un tipo de reacción que no puede ser descartado como improbable. El acontecimiento podría haber sido causado o imitado por el estado clínico del sujeto o por otras formas de terapia administradas al sujeto.

45 Probable: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde la administración del producto del estudio, disminuye tras la interrupción del producto, y no se puede explicar razonablemente por las características conocidas del estado clínico del sujeto.

Definitivamente relacionado: Debe reservarse para aquellos acontecimientos que no evidencian ninguna relación incierta con la administración del producto del estudio: esto significa que la reexposición al fármaco fue positiva.

DEFINICIONES PARA INFORMAR ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

50 En cada visita, el investigador preguntará al sujeto acerca de los acontecimientos adversos formulando una pregunta general, cuidando no influir en la respuesta del sujeto (p. ej., "¿Ha notado algún cambio en su salud desde la última visita?").

55 A continuación, podrán hacerse preguntas y exámenes directos cuando sea necesario. Todos los acontecimientos adversos se documentarán en el correspondiente cuaderno de recogida de datos sin omitir ninguna información solicitada y conocida.

60 Cada vez que se informe de una terapia concomitante durante el estudio, cuando proceda, se completará una hoja de acontecimiento adverso, haciendo constar el motivo del tratamiento.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

8.1. PLANES ESTADÍSTICOS Y ANALÍTICOS

65 El propósito principal es demostrar la eficacia, en términos de recuentos de lesiones y de la evaluación global del investigador de la gravedad del acné.

VARIABLES A ANALIZAR

Se analizaron las siguientes variables:

- Datos demográficos: Edad, sexo, color de piel, y raza.

Evaluaciones de la eficacia:

Los criterios primarios de eficacia fueron:

- Porcentaje de sujetos en remisión total o parcial en la semana 12, según la escala de evaluación global del evaluador
- Porcentaje de sujetos en remisión total o parcial en la semana 4 y en la semana 8, según la escala de evaluación global del evaluador

Los criterios secundarios de eficacia fueron:

- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones inflamatorias;
- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones no inflamatorias;
- Cambio respecto al momento basal en las semanas 4, 8, y 12 en los recuentos de las lesiones totales;

Evaluaciones de la seguridad:

- Evaluación de la tolerancia
- Incidencia de acontecimiento(s) adverso(s)

Poblaciones analizadas, evaluabilidad y limitaciones / evaluación del sesgo

Se analizaron las siguientes poblaciones:

1. La población de eficacia por protocolo (PP)

Esta población comprende a todos los sujetos incluidos y aleatorizados, excepto aquellos sujetos considerados no evaluables debido a importantes desviaciones del protocolo. Las desviaciones mayores se definieron tras la introducción de los datos y antes de desenmascarar el tratamiento del estudio, y pueden incluir: no se respetan los criterios de inclusión/exclusión, no se dispone de la evaluación de la eficacia, terapia interferente en el momento de la inclusión, discrepancia en el periodo de ventana entre visitas, etc.

2. La población de eficacia por intención de tratar (ITT)

Esta población comprende a toda la población inscrita y aleatorizada (p. ej., tienen un número de sujeto asignado). Esta población se analizó utilizando el método de imputación de la última observación realizada (LOCF) para extrapolar los valores perdidos.

3. Seguridad

Cualquier paciente que hubiera recibido al menos una dosis del fármaco del estudio podía evaluarse para comprobar la seguridad.

Presentación de datos y gráficos

Todas las variables de eficacia y las variables de la evaluación de la tolerancia se resumieron por grupo de tratamiento en cada visita y por criterio de valoración LOCF. Para resumir las variables categóricas por grupo de tratamiento y visita se utilizaron frecuencias. Las variables continuas se resumieron por grupo de tratamiento en cada visita usando la media (desviación estándar), o la mediana (rango). La variable de la evaluación de la eficacia y la tolerancia se resumieron basándose en ambas poblaciones ITT y PP.

Para las variables de seguridad, todos los resúmenes se basaron en la población de seguridad. Las evaluaciones de la tolerancia se resumen por la puntuación de la gravedad por grupo de tratamiento en cada visita. Los acontecimientos adversos globales se presentan en tablas por sistema corporal. Se incluye un resumen adicional de los acontecimientos adversos que se consideran graves (AAG), relacionados con el producto del estudio, y que dan lugar a la interrupción del tratamiento. Todos los resúmenes de AA se basan en el número de sujetos que experimentan AA. Para una AA dado, cada sujeto se contó una sola vez, incluso si había experimentado múltiples episodios de un AA en particular.

Métodos de Análisis planificados

El porcentaje de sujetos en remisión total o parcial a las 4, 8 y 12 semanas se notificó para cada grupo de tratamiento. Se utilizó un método de ecuación de estimación generalizada (GEE) para los datos dicotómicos para comparar los tres grupos de tratamiento en cada uno de los tres momentos puntuales.

Se estimó el cambio promedio respecto al momento basal de cada uno de los recuentos de las lesiones inflamatorias, de las lesiones no inflamatorias y de las lesiones totales para cada grupo de tratamiento en cada una de las semanas 4, 8, y 12. Para cada una de las tres variables del recuento de lesiones, se usará un modelo lineal de efectos mixtos en el análisis de la varianza para comparar el recuento medio de cada uno de los tres grupos de tratamiento en cada momento puntual por separado.

La distribución de las puntuaciones de la evaluación de la tolerancia se describió para cada grupo de tratamiento en cada momento puntual. Se utilizó una ecuación de estimación generalizada para los datos ordinales para comparar los tres grupos de tratamiento en cada momento puntual.

Dado que este no es un ensayo piloto de fase III, no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. El valor crítico para cada comparación fue = 0,05.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Cálculo del tamaño de la muestra

El ensayo actual está diseñado como un estudio piloto para investigar las diferencias en la eficacia y la seguridad entre los tres grupos de tratamiento. El tamaño de la muestra de 20 sujetos en cada grupo de tratamiento no es lo suficientemente grande para disponer de potencia razonable para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, si en realidad existen tales diferencias. Independientemente de ello, se resumieron las diferencias entre los grupos de tratamiento y se compararon de forma descriptiva y estadística. Si se encuentra alguna diferencia significativa entre los grupos, habrá pruebas de que los resultados son sólidos.

RESULTADOS

Las evaluaciones se realizaron en el momento basal, la semana 4, la semana 8 y la semana 12. En cada visita de evaluación se obtuvieron los recuentos de las lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias. El abordaje con la terapia combinada produjo la mayor reducción del recuento de las lesiones en los tres brazos de tratamiento.

Por tanto, de acuerdo con los resultados que se presentan más abajo, la combinación de adapaleno al 0,1% gel con luz roja y / o azul, es más eficaz que cualquiera de los tratamientos aislados para el acné vulgar.

RESULTADOS DE EFICACIA:

Para el brazo con Differin solo, se inscribieron 17 sujetos, ninguno fue excluido de la población por intención de tratar, y 14 fueron excluidos de la población por protocolo, siendo en su mayoría sujetos a los que faltaba una visita o sujetos que incumplieron el programa durante más de 5 días.

Para el brazo con luz solo, se inscribieron 17 sujetos, ninguno fue excluido de la población por intención de tratar, y 4 fueron excluidos de la población por protocolo, siendo en su mayoría sujetos que incumplieron el programa durante más de 5 días.

Para el brazo con luz/Differin, se inscribieron 18 sujetos, ninguno fue excluido de la población por intención de tratar, y 4 fueron excluidos de la población por protocolo, siendo en su mayoría sujetos a los que faltaba una visita o sujetos que incumplieron el programa durante más de 5 días.

Como resultado del pequeño tamaño de la muestra en la población por protocolo del brazo con Differin sol, se usó únicamente la población por intención de tratar para el análisis, cuando procedió.

Criterio de valoración primario de la eficacia

Los principales criterios de valoración fueron el porcentaje de sujetos con remisión total o parcial en la semana 12, según la escala de evaluación global del evaluador y el porcentaje de sujetos con remisión total o parcial en la semana 4 y la semana 8, según la escala de evaluación global del evaluador. La combinación de luz y Differin dio lugar a un mayor porcentaje de remisiones totales o parciales según la escala de evaluación global del evaluador en la semana 12 (22% para la combinación frente a 6% para Differin solo y el 12% para la luz solo). Lo mismo es cierto para la evaluación a las 8 semanas, pero se observa un efecto mucho menor (11% para la combinación frente a 0% para Differin solo y 6% para la luz solo). En la semana 4, no hay virtualmente ninguna diferencia entre los brazos de

tratamiento. Hay que tener en cuenta que no se realizó ninguna evaluación estadística de estos porcentajes debido al pequeño tamaño de la muestra de este estudio piloto.

5 Número y porcentaje de sujetos en remisión total o parcial que están en desaparición total o parcial según la escala de evaluación global del evaluador (Tabla I)

Tabla I:

| <u>En intención de tratar</u> | <u>Solo Differin</u> | <u>Solo luz</u> | <u>Luz / Differin</u> |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|
| Número de sujetos: | 17 | 17 | 18 |
| Momento inicial | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Semana 4 | 0 (0%) | 1 (6%) | 1 (6%) |
| Semana 8 | 0 (0%) | 1 (6%) | 2 (11%) |
| Semana 12 | 1 (6%) | 2 (12%) | 4 (22%) |

10 Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios fueron el cambio porcentual respecto al momento basal en las semanas 4, y 8 y 12 en los recuentos de las lesiones inflamatorias, el cambio porcentual respecto al momento basal en las semanas 4, 8 y 12 en los recuentos de las lesiones no inflamatorias y el cambio porcentual respecto al momento basal en las semanas 4, 8 y 12 en los recuentos de las lesiones totales.

15 Para cada criterio de valoración secundario se realizaron ensayos de la hipótesis estadística, comparando el cambio porcentual respecto al momento basal del grupo con luz solo, con el cambio porcentual respecto al momento basal de grupo con luz/Differin. Todos los valores de p fueron inferiores a 0,001, lo que indica que la combinación de luz y Differin redujo más los recuentos de las lesiones que usando la luz sola. Hay que tener en cuenta que el grupo con Differin solo mostró unas diferencias porcentuales menores o comparables. En consecuencia, se puede inferir que la combinación de luz y Differin redujo más los recuentos de las lesiones que el uso de Differin solo.

20 Además, se utilizaron ecuaciones de estimación generalizadas para estimar los valores de p para ensayar una hipótesis que comparó el cambio porcentual en el recuento de lesiones desde el momento basal, en cada semana hasta 0. Para analizar el cambio porcentual respecto al momento basal de las lesiones inflamatorias, todos los cambios en cada tratamiento fueron estadísticamente significativos en la semana 12. Sin embargo, en la semana 4, solo el brazo de tratamiento con luz/Differin fue significativo, lo que indica que el recuento de lesiones disminuye más rápido cuando se utiliza la combinación de luz y Differin. También pueden extraerse conclusiones similares del análisis de los recuentos de las lesiones no inflamatorias y el análisis de los recuentos de las lesiones totales.

25 En este análisis, los cálculos estadísticos no controlaron la raza, el sexo, la edad ni el color de piel, debido al pequeño tamaño y a la naturaleza del estudio. Sin embargo, los resultados de los análisis no indican que el control de las variables demográficas sea necesario (tabla II).

35 Tabla II

| | | % de cambio desde el momento inicial en los recuentos de lesiones inflamatorias | | |
|------------------------|-------------------------|---|----------|----------------|
| | | Solo Differin | Solo luz | Luz / Differin |
| En intención de tratar | Número de sujetos: | 17 | 17 | 18 |
| | Media | -10.4 | -8.8 | -30.6 |
| | (SD) | (16.54) | (25.60) | (26.73) |
| | Valor de p ¹ | 0.126 | 0.195 | <0.001 |
| | Media | -18.6 | -20.6 | -42.9 |
| | (SD) | (23.02) | (33.38) | (28.79) |
| | Valor de p ¹ | 0.007 | 0.003 | <0.001 |
| | Media | -19.1 | -34.0 | -45.3 |
| | (SD) | (36.81) | (26.09) | (28.17) |
| | Valor de p ¹ | 0.006 | <0.001 | <0.001 |

| | | % de cambio desde el momento inicial en los recuentos de lesiones no inflamatorias | | |
|------------------------|-------------------------|--|----------|----------------|
| | | Solo Differin | Solo luz | Luz / Differin |
| En intención de tratar | Número de sujetos: | 17 | 17 | 18 |
| | Media | -3.8 | -24.0 | -18.9 |
| | (SD) | (22.03) | (23.24) | (40.50) |
| | Valor de p ¹ | 0.583 | <0.001 | 0.006 |

| | | | | |
|-----------|-------------------------|---------|---------|---------|
| Semana 8 | Media | -8.5 | -31.2 | -35.5 |
| | (SD) | (17.20) | (27.10) | (33.00) |
| | Valor de p ¹ | 0.224 | <0.001 | <0.001 |
| Semana 12 | Media | -19.3 | -30.8 | -36.0 |
| | (SD) | (30.07) | (28.18) | (29.28) |
| | Valor de p ¹ | 0.007 | <0.001 | <0.001 |

% de cambio desde el momento inicial en los recuentos de las lesiones totales

| En intención de tratar | Número de sujetos: | Solo Differin | Solo luz | Luz / Differin |
|------------------------|-------------------------|---------------|----------|----------------|
| | | 17 | 17 | 18 |
| Semana 4 | Media | -6.4 | -19.0 | -23.5 |
| | (SD) | (15.42) | (20.36) | (26.15) |
| | Valor de p ¹ | 0.254 | 0.001 | <0.001 |
| Semana 8 | Media | -12.3 | -26.9 | -38.6 |
| | (SD) | (16.05) | (24.38) | (28.23) |
| | Valor de p ¹ | 0.030 | <0.001 | <0.001 |
| Semana 12 | Media | -19.8 | -31.5 | -39.7 |
| | (SD) | (26.73) | (21.35) | (24.54) |
| | Valor de p ¹ | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

1. El valor de p proviene del análisis de una hipótesis que compara el porcentaje de cambio entre la visita de la semana y el momento inicial respecto a 0.

5 RESULTADOS DE SEGURIDAD:

Evaluación de la tolerancia - Eritema, desprendimiento/descamación, sequedad, picor/quemazón

10 En el momento basal, los brazos de tratamiento tenían perfiles de tolerancia comparables, con una cifra de hasta un 80% de los sujetos que respondieron a cada una de las medidas de tolerancia como "Ninguna." Todos los sujetos respondieron a cada una de las medidas de tolerancia, ya como "Ninguna", ya como "Leve".

15 A la finalización del estudio (semana 12), al menos el 80% de los sujetos en cada uno de los brazos de tratamiento, con luz solo y con la combinación luz/Differin, respondieron a cada una de las medidas de tolerancia como "Ninguna". En el brazo de tratamiento con luz solo, todos los sujetos respondieron a cada una de las medidas de tolerancia, ya como "Ninguna", ya como "Leve". En el brazo de tratamiento con la combinación luz/Differin, 2 sujetos refirieron eritema moderado, 1 sujeto refirió desprendimiento/descamación moderados, 1 sujeto refirió sequedad moderada, y 1 sujeto refirió picor/quemazón moderados.

20 En el brazo de tratamiento con Differin solo, la mayoría (al menos el 50%) de los sujetos respondieron a cada una de las medidas de tolerancia como "Ninguna". Sin embargo, 1 sujeto refirió eritema moderado, 1 sujeto refirió sequedad moderada, y 1 sujeto refirió picor/quemazón moderados a la finalización del estudio (semana 12).

25 Acontecimientos Adversos

Para el grupo con Differin solo, 1 sujeto de 12 (8%) refirió 2 acontecimientos, y ambos acontecimientos fueron leves. Un acontecimiento adverso estuvo posiblemente relacionado con el tratamiento, y uno estuvo probablemente relacionado con el tratamiento.

30 Para el grupo con luz solo, 9 sujetos de 17 (53%) refirieron 9 acontecimientos, de los que 6 acontecimientos fueron leves y 8 fueron moderados. De estos acontecimientos adversos, 6 estuvieron definitivamente no relacionados con el tratamiento, 7 estuvieron poco probablemente relacionados con el tratamiento, y 1 estuvo definitivamente relacionado con el tratamiento. Este acontecimiento adverso consistió en claustrofobia causada por el uso de Omnilux.

35 Para el grupo con luz/Differin, 8 sujetos de 17 (47%) refirieron 15 acontecimientos, de los que 7 acontecimientos fueron leves y 8 fueron moderados. De estos acontecimientos adversos, uno estuvo definitivamente no relacionado con el tratamiento, uno estuvo improbablemente relacionado con el tratamiento, uno estuvo posiblemente relacionado con el tratamiento (acné agravado), 4 estuvieron probablemente relacionadas con el tratamiento (eritema en el lugar de aplicación, irritación del lugar de aplicación y dermatitis de contacto dermatitis (2)) y 8 estuvieron definitivamente relacionados con el tratamiento (exfoliación en el lugar de aplicación, sequedad en el lugar de aplicación (4), irritación en el lugar de aplicación, quemaduras solares y exfoliación de la piel).

Cuestionario de satisfacción del sujeto

5 A la finalización del tratamiento, se pidió a los sujetos que puntuaran de 1 a 10 diversos aspectos del tratamiento, donde 1 representaba la peor puntuación y 10 representa la mejor. Los aspectos incluyeron si al sujeto le gustó el tratamiento, si encontró el tratamiento irritante, si le gustaría continuar con el mismo tratamiento, si creía que el tratamiento era efectivo, y si estaba satisfecho con su aspecto. Los resultados se muestran en una tabla a continuación. Globalmente, los sujetos prefirieron el uso de luz sobre Differin solo (mediana de 8 para luz solo y para la combinación luz/Differin, frente a una mediana de 7 para el tratamiento con Differin solo), desearían continuar usando la luz (mediana de 9 y 8.5 para luz solo y la combinación luz/Differin, respectivamente, frente a una mediana de 6 para el tratamiento con Differin solo), creían que el tratamiento con luz fue efectivo (mediana de 7.5 para la combinación luz/Differin frente a una mediana de 5.5 para el tratamiento con Differin solo), y estaban más satisfechos con su aspecto tras utilizar luz (mediana de 7 para la combinación luz/Differin frente a una mediana de 5 para el tratamiento con Differin solo) (Tabla III).

15 Tabla III:

| En intención de tratar | | Solo Differin | Solo luz | Luz / Differin |
|---|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Número de sujetos con respuesta: (1 = la peor; 10 = la mejor) | | 10 | 16 | 14 |
| Q1 - En general, ¿hasta qué punto le agradó usar el tratamiento? | Media (SD) Mediana (Mín. - Máx.) | 6.4 (2.46) 7.0 (2-10) | 7.7 (2.02) 8.0 (4-10) | 8.2 (1.85) 8.0 (3-10) |
| Q2 - ¿Le resultó irritante el tratamiento? | Media (SD) Mediana (Mín. - Máx.) | 7.9 (2.02) 8.0 (3-10) | 9.7 (1.01) 10.0 (6-10) | 7.3 (2.52) 8.0 (2-10) |
| Q3 - ¿Le gustaría continuar usando el mismo tratamiento? | Media (SD) Mediana (Mín. - Máx.) | 5.5 (3.75) 6.0 (1-10) | 8.1 (2.77) 9.0 (1-10) | 7.9 (2.37) 8.5 (2-10) |
| Q4 - ¿Cree que el tratamiento resultó efectivo para tratar su acné? | Media (SD) Mediana (Mín. - Máx.) | 5.7 (3.02) 5.5 (1-10) | 7.4 (1.89) 8.0 (4-10) | 7.4 (1.82) 7.5 (4-10) |
| Q5 - En general, ¿cómo se siente respecto a su aspecto? | Media (SD) Mediana (Mín. - Máx.) | 5.7 (2.79) 5.0 (1-10) | 7.4 (1.78) 7.0 (4-10) | 7.0 (2.51) 7.0 (1-10) |

Ensayo de la hipótesis bayesiana

20 Debido al pequeño tamaño de la muestra en la población por protocolo del brazo de tratamiento con Differin solo, se realizó un análisis bayesiano para estimar la proporción de éxitos para cada brazo de tratamiento y comparar luego cada grupo de tratamiento. Los resultados de este análisis mostraron que, al final del tratamiento (semana 12) hay una probabilidad mayor en un 91% de que la combinación de luz y Differin tenga éxito comparada con Differin solo.

25 CONCLUSIONES:

30 El uso de la luz combinada con Differin fue tolerado al menos tanto como el uso de Differin solo. Al menos el 80% de los sujetos respondieron ninguna o leve a cada una de las medidas de la tolerancia. Las peores respuestas de los otros sujetos fueron eritema moderado, descamación/desprendimiento moderado, sequedad moderada, o picor/quemazón moderados.

35 Los sujetos prefirieron usar un tratamiento con luz y Differin a usar solo Differin en su régimen terapéutico, incluso aunque la combinación de Omnilux y Differin dio lugar a 13 acontecimientos adversos más, de los que 12 (80%) acontecimientos adversos estuvieron probablemente o definitivamente relacionados con el tratamiento.

40 Los criterios de valoración primarios compararon los porcentajes de los tres grupos de tratamiento de los sujetos que refirieron remisión total o parcial al final del estudio. Los resultados del análisis del criterio de valoración primario indican que el 22% de los sujetos refieren remisión total o parcial usando el sistema Omnilux junto con Differin, el 12% de los sujetos refieren remisión total o parcial usando el sistema Omnilux solo, y el 6% de los sujetos refieren remisión total o parcial usando Differin sólo.

45 Por último, los criterios de valoración secundarios compararon los recuentos de las lesiones en las semanas 4, 8 y 12 con los recuentos de las lesiones en el momento basal para cada brazo de tratamiento. El resultado del análisis del criterio de valoración secundario es que la combinación de Omnilux y Differin reduce el número de lesiones más rápidamente que cualquiera de los dos tratamientos aislados.

Este ejemplo demuestra por tanto que la combinación de adapaleno al 0,1% gel con luz roja y/o azul, es más eficaz que cualquiera de los tratamientos aislados para el acné vulgar.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un derivado del ácido naftoico, que es adapaleno, a una concentración de 0.1 o 0.3% en peso respecto al peso total de la composición, en asociación o en combinación con la exposición a luz roja y/o azul, para su uso en la inhibición o el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el acné.
- 10 2. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1, en donde enfermedades relacionadas con el acné es acné vulgar.
3. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1 o 2, en donde el tratamiento con el derivado del ácido naftoico y exposición a la luz se lleva a cabo al menos una vez al día cada dos días hasta una vez por semana.
- 15 4. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1 a 3, en donde el tratamiento con el derivado del ácido naftoico y exposición a la luz se lleva a cabo una vez al día dos veces por semana.
- 20 5. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1 a 4, en donde la piel afectada tratada con el derivado del ácido naftoico es expuesta a luz azul primero y luz roja después.
6. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 5, en donde la piel afectada tratada con el derivado del ácido naftoico es expuesta a luz azul la primera semana y la exposición a la luz roja se lleva a cabo las semanas siguientes.
- 25 7. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1, en donde se emite luz azul con longitudes de onda comprendidas entre 405 nm y 420 nm, preferiblemente entre 410 nm y 420 nm, y más preferiblemente a 415 nm.
- 30 8. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1, en donde se emite luz roja con longitudes de onda comprendidas entre 620 nm y 650 nm, preferiblemente entre 630 nm y 640 nm, y más preferiblemente a 633 nm.
- 35 9. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1 a 8, en donde el tratamiento con el derivado del ácido naftoico y exposición a la luz se lleva a cabo durante al menos 3 semanas y preferiblemente durante un periodo de entre 4 y 12 semanas.
- 40 10. La asociación o combinación para el uso conforme a la reivindicación 1 a 9, en donde el tratamiento con el derivado del ácido naftoico y exposición a la luz se lleva a cabo sobre la piel, preferiblemente de cara, tronco y espalda.
- 45 11. Uso de un derivado del ácido naftoico, que es adapaleno, a una concentración de 0.1 o 0.3% en peso respecto al peso total de la composición, en la preparación de un medicamento tópico para su administración a un paciente que lo necesite con el fin de proporcionar un tratamiento de la enfermedad relacionada con el acné en asociación o en combinación con la luz roja y/o azul.
12. Usar conforme a la reivindicación 11, en donde enfermedad relacionada con el acné es acné vulgar.
13. Usar conforme a la reivindicación 11, en donde el medicamento tópico es una composición de gel acuoso.