

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 029**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61K 31/327** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2008 E 08708470 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2114392**

54 Título: **Uso de adapaleno y peróxido de benzoilo para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar**

30 Prioridad:

**30.01.2007 US 898113 P**

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

**17.09.2015**

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT  
(100.0%)  
LES TEMPLIERS, 2400 ROUTE DES COLLES  
06410 BIOT, FR**

72 Inventor/es:

**GRAEBER, MICHAEL;  
LIU, YIN y  
GORE, BARBARA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 546 029 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

**Uso de adapaleno y peróxido de benzoilo para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar**

5 Esta invención se refiere al uso de una composición que comprende adapaleno y peróxido de benzoilo (POB) en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente que lo necesite con el fin de proporcionar un tratamiento a largo plazo del acné vulgar.

10 El acné vulgar es un trastorno común de la piel que constituye 20% de las visitas a una consulta dermatológica, y afecta a la mayoría de la población adolescente. La gestión del acné es un reto, especialmente cuando se considera la cronicidad de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta al tratamiento. La gestión del acné requiere a menudo terapia combinada y una estrategia terapéutica a largo plazo (por ejemplo, Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. Arch Family Med 2000; 9: 179-187; Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne, a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1 suppl):S1-S37). La terapia de mantenimiento es necesaria para muchos pacientes con acné, ya que se ha demostrado que las lesiones de acné se repiten después de suspender un régimen de tratamiento satisfactorio. (Gollnick H, W Cunliffe, Berson D, et al. Management of acne, a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1 suppl):S1-S37; Thielitz A, Helmdach M, Ropke E-M, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents. Br J Dermatol. 2001;145:19-27). La terapia a largo plazo es necesaria para muchos pacientes con acné para lograr la deseada reducción de las lesiones de acné, así como para aumentar la probabilidad de mantener las mejoras a corto plazo de esta afección comúnmente recurrente (Tenaud I et al., In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions Exp. Dermatol. 2007 Jun;16(6):500-6; y Thiboutot DM et al. Treatment considerations for inflammatory acne: clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies, J Drugs Dermatol. Sept de 2006;5(8):785-94. Review. Erratum in: J Drugs Dermatol. Enero de 2007;6(1): tabla de contenidos).

A pesar de la variedad de medicamentos disponibles para el tratamiento del acné agudo, hay pocos estudios con respecto a la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo de los pacientes con acné vulgar.

30 En la actualidad, los agentes comedolíticos más eficaces son isotretinoína y retinoides tópicos orales. (Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables, GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol. 2000;142:1084-1091). La isotretinoína oral es una opción poco práctica para la terapia a largo plazo debido al potencial de toxicidad y teratogenicidad. Los medicamentos contra el acné tópicos tales como los retinoides, podría estar asociados con elevada irritación de la piel, así que se debe tener en cuenta la tolerabilidad de la terapia de mantenimiento potencial. Los efectos secundarios cutáneos pueden disminuir la probabilidad de adherencia al tratamiento, en particular cuando se está tratando una afección asintomática. (Koo J. How do you foster medication adherence for better acne vulgar management SKINmed. 2003; 2:229-33; and Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgar. JAMA. 2004;292:726-735).

40 Terapias tópicas y sistémicas disponibles para el tratamiento del acné incluyen retinoides, peróxido de benzoilo (POB), antibióticos y terapia hormonal. Puesto que el acné vulgar implica múltiples factores etiológicos incluyendo hiperqueratinización folicular, aumento de la producción de sebo, proliferación de *P. acnes*, e inflamación, (Korkut C. et al. Benzoyl Peroxide, Adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgar, J. Dermatol. 2005; 32: 169-173; Thiboutot DM et al. Treatment considerations for inflammatory acne: clinical evidence for adapalene 0.1% in combination therapies, J Drugs Dermatol. 2006 Sep;5(8):785-94. Review. Erratum in: J Drugs Dermatol. Enero de 2007;6(1):tabla de contenidos; Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a new fixed-dose combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgar. J Drugs Dermatol. 2007;6(9):899-905; Thiboutot DM, Bucko A, Eichenfield L, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a new fixed-dose combination for the treatment of acne vulgar: results of a randomized, multi-centre, double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol. doi:10.1016/j.jaad.2007.06.006. Publicado en versión digital el 24 de Julio de 2007) la terapia combinada que utiliza agentes con mecanismos complementarios, tales como un retinoide tópico y un agente antimicrobiano que utiliza, se utiliza como parte de una estrategia terapéutica a largo plazo.

55 Las normas actuales recomiendan el inicio temprano de la terapia combinada con retinoides tópicos y antimicrobianos para todos menos los casos más graves de acné, seguida de la terapia de mantenimiento con retinoides tópicos con o sin peróxido de benzoilo (POB) (Thiboutot DM et al., J Drugs Dermatol. 2006 Sep;5(8):785-94. Review. Erratum in: J Drugs Dermatol. 2007 Jan;6(1):tabla de contenidos). Aunque el uso de agentes adicionales aumenta la complejidad de un régimen de tratamiento, la terapia combinada es efectiva al abordar la naturaleza fisiopatológica polifacética del acné. Los productos combinados de dosis fija pueden ayudar a reducir la complejidad de la gestión de acné para los pacientes y los médicos mediante la reducción del número de medicamentos que un paciente tiene que acordarse de tomar a diario, con lo que podría aumentar la adherencia al tratamiento. A pesar de los posibles beneficios, hay relativamente pocos productos combinados de dosis fija para el tratamiento del acné.

Están disponibles varias combinaciones de POB-antibiótico además de un producto que combina un retinoide tópico con un antibiótico tópico (Harkaway KS, McGinley KJ, Foglia AN et al. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):586-90; Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19(5):272-9; Adapalene-benzoyl peroxide, a new once daily fixed-dose combination for the treatment of acne vulgar: a randomized, bilateral (split-face), dose-assessment study of cutaneous tolerability in healthy subjects. *Cutis.* Submitted).

Sin embargo, actualmente no existen productos combinados con POB y un retinoide tópico, una combinación que sería compatible con las recomendaciones de tratamiento tanto a corto plazo como a largo plazo de las pautas de acné.

Por lo tanto, existe una necesidad de un fármaco eficaz y seguro que cumpla con el tratamiento del acné tanto a corto plazo como a largo plazo.

La presente invención proporciona una composición segura y eficaz que comprende adapaleno y peróxido de benzoilo utilizada para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar.

Por lo tanto, una primera realización de la presente invención es el uso de una composición, que es una combinación de dosis fija, que comprende adapaleno y POB en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente que lo necesite con el fin de proporcionar un tratamiento a largo plazo del acné vulgar, en donde el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición durante al menos 9 meses hasta 12 meses.

El medicamento tópico se va a administrar en una base diaria y preferiblemente una vez al día. En otra realización, el medicamento tópico se va a administrar cada dos días y preferiblemente una vez al día. En ambos casos, el medicamento tópico se va a administrar por la noche después del lavado.

En una realización preferida, el medicamento tópico es una composición de gel.

El medicamento tópico comprende al menos 0,001% en peso de adapaleno y comprende preferentemente de 0,01% a 2% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición, comprende preferiblemente de 0,01 a 0,5% en peso, más preferido de 0,1 a 0,3%. El medicamento también comprende 0,025% a 20% en peso de POB, comprende preferiblemente de 0,5% a 10% en peso de POB, más preferido de 2% a 10%, preferentemente de 2,5 a 5% en peso de POB con respecto al peso total de la composición.

Otra realización de la invención es el uso de una composición que comprende adapaleno y POB en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente con el fin de mantener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en donde el patrón de administración del medicamento tópico comprende aplicar a la piel afectada entre 0,01% y 0,5% en peso de adapaleno y entre 2% y 10% en peso de POB con respecto al peso total de la composición durante al menos 9 meses; hasta 12 meses.

Particularmente una realización de la invención es el uso de una composición que comprende adapaleno y POB en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente con el fin de mantener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en donde el patrón de administración del medicamento tópico comprende aplicar a la piel afectada 0,1% en peso de adapaleno y 2,5% en peso de POB una vez al día durante al menos 9 meses, hasta 12 meses.

De acuerdo con estas realizaciones, el medicamento tópico se va a aplicar a la piel afectada que contiene preferentemente de 20 a 100 lesiones no inflamatorias, y/o de 20 a 50 lesiones inflamatorias y no tiene nódulos o quistes activos y en una realización preferida la composición es una composición de gel.

El término "medio farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, las mucosas y los tegumentos.

El término "combinación fija" debe entenderse en el sentido de una combinación cuyos principios activos son combinados a dosis fijas en el mismo vehículo/medio (fórmula única) que los libera juntos al punto de aplicación. Preferiblemente, la composición farmacéutica en forma de una combinación fija es un gel; en este caso, los dos principios activos se dispersan y se mezclan íntimamente, durante la fabricación, en el mismo vehículo, que los libera juntos durante la aplicación del gel.

Más específicamente, la presente invención describe la evaluación del perfil clínico a largo plazo de esta combinación de dosis fija, en un estudio de 12 meses para evaluar la seguridad y eficacia del gel combinado de dosis fija de adapaleno-POB de una vez al día en el tratamiento de sujetos con acné vulgar cuando se utiliza una vez al día durante un máximo de 12 meses.

También se buscó en la presente invención desarrollar la composición eficaz en afecciones dermatológicas que permiten la aplicación una vez al día y el uso agradable para el paciente.

Sin embargo, la formulación de una composición que comprende POB y retinoides presenta dificultades.

En primer lugar, la eficacia del POB está relacionada con su descomposición cuando entra en contacto con la piel. De hecho, con la descomposición las propiedades oxidativas de los radicales libres proporcionar el efecto deseable.

En cuanto a la eficacia óptima del POB, es crucial prevenir su descomposición durante almacenamiento.

Además, el POB es un compuesto inestable que hace su formulación difícil en productos formulados.

La solubilidad y estabilidad del POB fueron estudiadas por Chellquist *et al.* en etanol, en propilenglicol y en mezclas de polietilenglicol 400 (PEG 400) y agua (Chellquist E.M. et Gorman W.G., Pharm. Res., 1992, Vol 9: 1341-1346). Los autores notaron que POB en solución se está degradando más o menos de acuerdo con el disolvente y su concentración.

5 El tiempo de degradación de POB en PEG 400 (0,5 mg/g), en etanol y en propilenglicol son, respectivamente, 14, 29 y 53 días a 40°C. Tal degradación no es compatible con los productos comercializados.

Otro problema técnico a resolver para la preparación de una composición que comprende tanto adapaleno como POB es la compatibilidad química y física de estos compuestos dentro de la misma formulación, siempre que los retinoides comunes sean sensibles a la oxidación natural, sensibles a la luz visible y ultravioleta y el POB sea un agente oxidante fuerte.

10 De hecho, el POB desencadena rápidamente la degradación de los retinoides sensibles a la oxidación natural: 50% de tretinoína se degrada en el plazo de 2 horas y 95% se degrada en el plazo de 24 horas.

Por el contrario, en vista de la composición de la invención donde el retinoide es el adapaleno, no apareció degradación de adapaleno en el plazo de 24 horas.

15 En el contexto de la presente invención, el POB se puede utilizar en forma libre o encapsulada, por ejemplo forma de POB adsorbido o forma de POB absorbido dentro de cualquier soporte poroso. Podría ser, por ejemplo, POB encapsulado dentro de sistema polimérico constituido por microesferas porosas de tipo microesponjas comercializadas bajo el nombre comercial - Microsponges P009A Benzoyl peroxyde por la compañía Cardinal Health.

20 El adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico) es un derivado del ácido naftoico con potentes propiedades retinoides y anti-inflamatorias. El adapaleno fue desarrollado para el tratamiento tópico del acné vulgar y otras dermatosis sensibles a los retinoides incluyendo diversos trastornos de queratinización, proliferación y diferenciación. El adapaleno actúa principalmente mediante la regulación de la diferenciación de los queratinocitos (efecto comedolítico y prevención de nuevos comedones), pero también tiene actividad anti-inflamatoria. En particular, adapaleno, un retinoide tópico bien tolerado. El adapaleno se vende bajo el nombre de marca Differin® a una concentración en peso de 0,1%, en forma de una solución de "loción alcohólica", un gel acuoso y una crema. Estas composiciones están destinadas al tratamiento del acné.

25 La presente invención abarca también las sales de adapaleno. Por sales de adapaleno se quieren significar las sales formadas con una base farmacéuticamente aceptable, especialmente bases minerales tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y amoníaco o bases orgánicas tales como lisina, arginina o N-metilglucamina. El término "sales de adapaleno" también significa las sales formadas con aminos grasas tales como dioctilamina y estearilamina.

30 La Solicitud de Patente WO 03/055472 por otra parte, describe composiciones farmacéuticas estables que comprenden adapaleno y peróxido de benzoilo (POB).

35 Las reacciones adversas no graves asociadas con el adapaleno sobre las que se ha informado incluyen signos y síntomas comunes de reacciones irritativas locales (eritema, descamación, piel seca, prurito, ardor y escozor), casos raros de reacciones alérgicas locales (edema en el sitio de aplicación, eczema o dermatitis de contacto), u otros trastornos de la piel y anejos (casos muy raros de hipopigmentación e hiperpigmentación, reacciones de fotosensibilidad, adelgazamiento del cabello, crecimiento del cabello, erosión de la piel después de depilación facial).

40 Sin embargo, el Adapaleno y otros retinoides eficaces fueron estudiados solo en un ensayo clínico a corto plazo (12 semanas). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un método seguro y eficaz de tratamiento a largo plazo del acné vulgar, además, sin inducir resistencia bacteriana.

45 El POB es un agente antimicrobiano bien establecido, es más eficaz que los antibióticos tópicos sobre supresión de *P. acnes*, sin evidencia de resistencia del microorganismo. <sup>2</sup>Debido a que los retinoides no crean una presión selectiva para la resistencia, se espera que esta combinación disminuya la incidencia de resistencia epidérmica bacteriana relativa a un antibiótico.

50 Además, como se muestra en el ejemplo, la composición de la presente invención que es una combinación de dosis fija de adapaleno y peróxido de benzoilo (POB) fue bien tolerada en el estudio actual a largo plazo, con un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al de la monoterapia con adapaleno .

55 Ventajosamente, la presente composición comprende entre 0,0001 y 20% en peso de POB y entre 0,0001 y 20% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición; preferentemente, respectivamente entre 0,025 y 10% en peso de POB y entre 0,01% y 2% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición.

60 Preferiblemente, y a modo de ejemplo, en la composición para el tratamiento del acné, el POB se usa con concentraciones entre 2% y 10% en peso y preferiblemente entre 2,5% y 5% en peso con respecto al peso total de la composición. El Adapaleno se utiliza en este tipo de composición a una concentración entre 0,01% y 1% en peso

y preferentemente entre 0,01% y 0,5%, lo más preferido de 0,1% a 0,3% en peso con respecto al peso total de la composición. Ventajosamente, las partículas de Adapaleno y POB son de un tamaño tal que al menos 80% de las partículas y preferiblemente al menos 90% de las partículas tienen un diámetro de menos de 25 micras y al menos 99% de las partículas tienen un diámetro de menos de 100 micras.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento del acné vulgar sobre una base a largo plazo mediante el uso de una composición que combina adapaleno y POB.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un tratamiento a largo plazo del acné vulgar con una eficacia superior y tolerabilidad comparable mediante el uso de una mayor resistencia de adapaleno y POB en comparación con los estudios a corto plazo.

Más específicamente, la presente invención proporciona el uso de adapaleno y POB en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente con el fin de sostener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en donde el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar 0,1 % en peso de adapaleno y el 2,5% en peso de POB una vez al día durante al menos 9 meses, hasta 12 meses.

El medicamento tópico está en una forma compatible con la administración tópica y particularmente en una forma de gel, crema, loción, emulsión, suspensión.

Preferiblemente, el medicamento es una composición tópica en gel y más preferido es una composición de gel acuoso que comprende 0,1% en peso de adapaleno y 2,5% en peso de POB y se aplica a la piel afectada durante al menos 9 meses, hasta 12 meses. El medicamento tópico es particularmente eficaz cuando la piel afectada contiene de 20 a 100 lesiones no inflamatorias, de 20 a 50 lesiones inflamatorias, y no tiene nódulos o quistes activos.

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

En los dibujos:

La Figura 1 muestra evolución a lo largo del tiempo de la mediana de la variación porcentual en el número de lesiones. Mediana de la variación porcentual en el número de lesiones (Población ITT, Datos Observados, y Mes 12 LOCF)

Punto final: los últimos datos disponibles observados durante el estudio. El valor de referencia se utiliza si no se dispone de datos de referencia posteriores.

La Figura 2 muestra la evolución a lo largo del tiempo de irritación cutánea local (peor que el valor de referencia, los datos observados, y la puntuación final).

Los porcentajes de sujetos con peores puntuaciones que el valor de referencia en cada punto temporal con el punto final.

Figura 3: muestra la Tolerabilidad local con representación de la Puntuación final y de la Peor Puntuación (Población de Seguridad)

"Final" significa los últimos datos disponibles observados durante el período posterior al de referencia.

"Peor" significa los datos observados con la mayor severidad en el período posterior al de referencia.

La presente invención proporciona tratamiento a largo plazo del acné vulgar mediante el uso de una composición de gel que contiene 0,1% en peso de adapaleno y 2,5% en peso de Peróxido de Benzoilo. Tal producto se describe en la solicitud de patente WO03/055472. A continuación se detalla un estudio que demuestra claramente el beneficio clínico del tratamiento a largo plazo del acné con la composición mencionada anteriormente.

Ejemplo: Ensayo clínico de tratamiento a largo plazo del acné vulgar con un gel combinado de dosis fija que contiene adapaleno al 0,1% y POB al 2,5% en peso/peso total de la composición

Diseño del estudio y sujetos

La seguridad y la eficacia a largo plazo de un gel con una combinación fija de adapaleno-POB se evaluaron en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo realizado en 28 centros en los Estados Unidos. Los sujetos con acné vulgar se aplicaron una vez al día adapaleno-POB a la cara durante un máximo de 12 meses. Las evaluaciones de seguridad y eficacia se llevaron a cabo al inicio del estudio, la semana 1, la semana 2, y en los meses 1, 2, 4, 6, 8, 10, y 12. Se requiere una prueba de embarazo en orina al inicio y en la visita de estudio final para todas las mujeres en edad fértil. Los sujetos eran libres de retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. Los sujetos que no completaron todo el estudio debieron ser evaluados completamente cuando fue posible.

Se inscribieron un total de 452 sujetos en 28 centros de estudio en los Estados Unidos. Los 452 sujetos se aplicaron la medicación del estudio al menos una vez, y se analizaron en poblaciones tanto de Seguridad como de Eficacia (ITT). Se inscribieron en el estudio sujetos masculinos y femeninos, de 12 años de edad o más, con 30 a 100 lesiones no inflamatorias faciales, de 20 a 50 lesiones faciales inflamatorias, y sin nódulos o quistes activos. Se

5 requirieron períodos de lavado especificados para los sujetos que tomaban ciertos tratamientos tópicos y sistémicos. Los criterios de exclusión prohibieron la inscripción de sujetos con acné severo que requerían tratamiento con isotretinoína o de otras condiciones dermatológicas que requerían interrumpir el tratamiento. Se excluyeron las mujeres si estaban embarazadas, lactando o planeando un embarazo al igual que los hombres con vello facial que pudiera interferir con las evaluaciones.

Tabla 1 Resumen de demografías de los sujetos y características de referencia (Población IIT)

Variable	Cantidad
	(N = 452)
Género	
Masculino	222 (49,1%)
Femenino	230 (50,9%)
Cantidad	452 (100,0%)
Edad (Años)	
N	452
Media	18,3
D.T.	6,62
Mediana	16,0
Mín, Máx	12,50
Categoría de Edad (Años)	
12 a 17	299 (66,2%)
18 a 64	153 (33,8%)
65 y por encima	0
Total	452 (100,0%)
Raza	
Europeo	345 (76,3%)
Negro	53 (11,7%)
Asiático	10 (2,2%)
Hispano	31 (6,9%)
Otros	13 (2,9%)
Cantidad	452 (100,0%)
Fototipo cutáneo	
I	12 (2,7%)
II	105 (23,2%)
III	162 (35,8%)
IV	87 (19,2%)
V	61 (13,5%)
VI	25 (5,5%)
Total	452 (100,0%)

#### Evaluaciones de seguridad y eficacia

10 La seguridad y tolerabilidad se evaluaron a través de evaluaciones de tolerabilidad facial y eventos adversos locales. En cada visita, el investigador puntuó el eritema, la descamación, la sequedad, el escozor/ardor en una escala que oscila de 0 (nada) a 3 (grave). Los eventos adversos fueron evaluados en cada visita. Los datos de rutina de

laboratorio (hematología, química sanguínea y análisis de orina) se recogieron en el escrutinio, el mes 6 y el mes 12.

5 Las variables de eficacia fueron la reducción del porcentaje de recuento de lesiones desde el período de referencia (totales, inflamatorias y no inflamatorias) y la evaluación del acné en los sujetos (en una escala de 0 [mejoría completa] a 5 [peor]). Los recuentos de las lesiones fueron evaluados en la cara únicamente, excluyendo la nariz.

Variables de eficacia y de seguridad

10 La Tabla 2 es un diagrama de flujo de las mediciones evaluadas durante este estudio.

TABLA 2: Diagrama de flujo de las mediciones de eficacia y seguridad

Parámetro	Escrutinio	Referencia	Sem 1 y 2	Meses 1, 2 y 4	Mes 6	Mes 8	Mes 10	Mes 12/ Visita de terminación anticipada
<b>Eficacia</b>								
Recuentos de lesiones	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación del acné en el sujeto					X			X
<b>Seguridad</b>								
Tolerabilidad local						X	X	X
Eventos adversos						X	X	X
Toma de muestras de sangre y orina					X			X
Sem = Semana M = Mes								

15 El investigador (o la persona designada responsable) llevaron a cabo evaluaciones de eficacia que consistían en recuentos de lesiones no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados) y recuentos de lesiones inflamatorias (pápulas y pústulas) y nódulos/quistes. Los recuentos de lesiones fueron tomados de solo en la cara. También se documentó la evaluación del acné en el sujeto.

20 Las lesiones no inflamatorias e inflamatorias se contaron en la frente, mejillas izquierda y derecha, y la barbilla por encima de la línea de la mandíbula (con exclusión de la nariz). Los recuentos de lesiones totales fueron calculados por el Patrocinador. Se utilizaron las siguientes definiciones:

Lesiones no inflamatorias

- 25
- Comedón: Una masa de material sebáceo que es impactado detrás de un orificio folicular abierto (punto negro).
  - Comedón Cerrado: Una masa de material sebáceo que es impactado detrás de un orificio folicular cerrado (punto blanco).

Lesiones inflamatorias

- 30
- Pápula: Una elevación pequeña, sólida de menos de un centímetro de diámetro.
  - Pústula: Una elevación pequeña, circunscrita de la piel que contiene exudado de color amarillo-blanco.
- 35 Nódulo/Quiste: Una lesión circunscrita, elevada generalmente más de 1,0 cm de diámetro.

Los sujetos evaluaron su acné facial el Mes 6 y el Mes 12/Visita de terminación anticipada, en comparación con la Visita de Referencia, de acuerdo con la siguiente escala:

Tabla 3

1	Mejora notable
2	Mejora moderada
3	Mejora Mínima
4	Ningún cambio

5	Peor
---	------

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

10 El eritema, la descamación, la sequedad y el escozor/ardor fueron clasificados en las siguientes escalas:

Tabla 4 Eritema: enrojecimiento anormal de la piel.

Ninguno	0	Sin eritema
Leve	1	Ligera zona rosada presente
Moderado	2	Enrojecimiento definido, fácil de reconocer
Grave	3	Enrojecimiento intenso

Tabla 5 Descamación: desprendimiento anormal de la capa córnea.

Ninguna	0	Sin descamación
Leve	1	Desprendimiento apenas perceptible, visible solo al rascarse o frotarse a la luz
Moderada	2	Desprendimiento obvio pero no profuso
Grave	3	Fuerte producción de escamas

15 Tabla 6 Sequedad: sensación quebradiza y/o tirante.

Ninguna	0	Sin sequedad
Leve	1	Leve pero aspereza definida
Moderada	2	Aspereza moderada
Grave	3	Aspereza Marcada

Tabla 7 escozor/ardor: sensación de dolor por picazón inmediatamente después (a menos de 5 minutos de) la dosificación.

Ninguno	0	Sin escozor/ardor
Leve	1	Sensación de hormigueo/picor con ligero calor; no realmente molesta
Moderado	2	Sensación de hormigueo/picor con calor definido que es algo molesta
Grave	3	Sensación de hormigueo/picor caliente que ha causado molestias definidas

20 El eritema, la descamación y la sequedad fueron evaluados por el investigador. El escozor/ardor fue registrado por el investigador después de la discusión con el sujeto.

25 Las medidas de tolerabilidad local de los signos y síntomas de irritación de la piel se consideraron efectos adversos solo si la gravedad de los signos y síntomas esperados era tal que se había producido una interrupción de la participación del sujeto en el estudio, a su solicitud o, a discreción del investigador. La alteración de los regímenes de dosificación (tal como la dosificación en días alternos) para gestionar la irritación no fue considerada como una interrupción de la participación del sujeto en el estudio.

30 Eventos Adversos (EA)

35 Un EA se definió como cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorables y no intencionados, asociados temporalmente con el uso de un medicamento (en investigación), ya sea o no relacionado con el producto en investigación. Cualquier nuevo signo, síntoma o enfermedad, o un aumento clínicamente significativo en la intensidad de una señal existente, síntoma o enfermedad, se consideró un EA. Esto incluyó nuevos signos o síntomas sufridos por el sujeto después de una sobredosis o mal uso accidental o intencional. La falta de eficacia del



fármaco en estudio no se consideró un EA a menos que condujera a otros sucesos médicos desfavorables. Sin embargo, el empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad tratada fue considerado un EA. El embarazo no se consideraba un EA, pero fue un evento médico importante.

5 La gravedad de un EA fue calificada como leve, moderada o severa. La relación de un EA para estudiar el fármaco fue clasificada como: relacionada (posiblemente, probablemente o definitivamente relacionada) o no relacionada (poco probable o definitivamente no relacionada).

Efectos adversos graves (EAG)

10 Un EAG se definió como cualquier incidencia perjudicial que a cualquier dosis:

- Dio como resultado la muerte
- Puso en peligro la vida (es decir, el sujeto estuvo en riesgo de muerte en el momento del suceso, pero no un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave)
- 15 • Requirió hospitalización o prolongación de la hospitalización (hospitalización existente únicamente para las pruebas de diagnóstico, incluso si estuviera relacionada con un evento adverso, la hospitalización electiva para cualquier intervención planificada antes de que el sujeto entrara en el estudio, o la admisión en un centro de atención diurna no constituyen por sí mismas un EAG)
- 20 • Dio como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa o
- Dio como resultado una anomalía congénita/defecto de nacimiento, o
- otros eventos médicos importantes que ponían en peligro al sujeto o requerían intervención para prevenir uno de los resultados mencionados anteriormente.

25 Pruebas de laboratorio de rutina

Las muestras de sangre y de orina se obtuvieron de acuerdo con el programa especificado en el diagrama de flujo de la Tabla 1 estudio. Se evaluaron los siguientes parámetros químicos sanguíneos: proteínas, albúmina, globulina, razón A/G, bilirrubina (total), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl transferasa GGT, deshidrogenasa láctica (LDH), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, ácido úrico, colesterol (total), triglicéridos y glucosa.

30 Se evaluaron los siguientes parámetros hematológicos: hematocrito, hemoglobina, recuento de eritrocitos, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), recuento de glóbulos blancos, y plaquetas.

35 Se realizó un análisis de orina de rutina para lo siguiente: color, apariencia, gravedad específica, pH de la reacción de orina, glucosa, proteínas (cualitativo.), cetonas, sangre oculta, bilirrubina, nitrito y leucocitos.

40 Análisis estadísticos

Como se trataba de un estudio abierto, solamente se hicieron presentaciones de datos descriptivos. No se sometieron a ensayo hipótesis estadísticas formales. Se utilizó estadística descriptiva para resumir todos los datos. Para las variables continuas, el número de sujetos (N), se proporcionan la media, la desviación típica (DT), la mediana, el mínimo y el máximo de los datos recogidos en cada visita y los cambios/cambios porcentuales respecto al valor de referencia en cada visita posterior a la base de referencia. Para las variables categóricas, se proporcionan las frecuencias y porcentajes para cada categoría.

50 Todos los resúmenes de características de los sujetos y los datos de eficacia se basaron en la Intención de tratar (ITT) a la población (esta población consistió en todos los sujetos inscritos, a los que se dispensa la medicación del estudio). Todos los datos de seguridad se basan en la población de seguridad (todos los sujetos que solicitaron fármaco de estudio al menos una vez).

55 Las visitas de análisis fueron imputadas de acuerdo con un algoritmo para resumir los datos por la duración del tratamiento. Si estaban presentes múltiples mediciones dentro del mismo intervalo, se utilizó para el análisis la medición más cercana al día de estudio objetivo. Si se tomaron dos mediciones con diferencias iguales en el tiempo en comparación con el día objetivo, se utilizaron los datos del número de visita nominal (registrado en el formulario de informe del caso) para su análisis. Por ejemplo, si las mediciones se recogieron el día 360 y el día 367, los datos recogidos el día 360 se utilizaron para el análisis el Mes 12, mientras que los datos recogidos el día 367 se utilizaron en el análisis de punto final. Aunque todos los datos se utilizaron en la imputación de las visitas para el análisis, algunos datos no se utilizaron para el análisis debido a múltiples observaciones dentro de una ventana de visita.

60 Los datos de los sujetos para todos los sujetos tratados fueron resumidos mediante cuatro trimestres del estudio: "Período de referencia de <3 meses", "de 3 meses a <6 meses", "de 6 meses a <9 meses", y "de 9 meses a 1 año".

Se tabuló el número de sujetos en riesgo para cada período (es decir, los sujetos disponibles al inicio de cada período). El número de sujetos en situación de riesgo se determina en base a la duración del tratamiento de cada sujeto. Cada mes se consideró que tenía 30 días para estos cálculos, y se utilizó una ventana de visita de 7 días. Por lo tanto, "Período de referencia para <3 meses" es el día 1 hasta el día 82, "de 3 meses a <6 meses" es el día 83 hasta el día 172, "de 6 meses a <9 meses" es el día 173 hasta el día 262, "de 9 meses <1 año" es el día 263 hasta el día 352, y "1 año o más" es el día 353 y superior.

Por el mismo principio, la realización/interrupción del sujeto fue resumida por sujetos y mediante cuatro trimestres. La tasa de interrupción para cada trimestre se calculó por medio del número de sujetos que abandonaron dentro del período dividido por el número de sujetos en situación de riesgo para el periodo indicado.

Las variables de seguridad previstas que iban a ser analizadas fueron las siguientes:

1. La Evaluación de la Tolerabilidad Local (Eritema, Descamación, Sequedad, Escozor/Ardor) iba a ser evaluada al Inicio y cada visita posterior al Inicio en una escala "0" (= Ninguna) a "3" (= Severa).
2. Los EA debían ser evaluados en cada visita.
3. Los datos de laboratorio de rutina (hematología, química sanguínea, análisis de orina) iban a ser recogidos en el Escrutinio, Mes 6 y 12 meses/Visita de Terminación Anticipada.
- 4.

Las variables de eficacia previstas que iban a ser analizadas fueron:

1. Porcentaje de cambio desde el Inicio en los recuentos de Lesiones Inflamatorias, No Inflamatorias, y Totales en las visitas posteriores a la base de referencia programadas.
2. Evaluación del acné del sujeto en una escala de "5" (peor) "0" (Mejora completa) en el Mes 6 y el Mes 12/ Visita de Terminación anticipada.

El Recuento de Lesiones no Inflamatorias fue la suma de comedones abiertos y comedones cerrados. El Recuento de Lesiones Inflamatorias fue la suma de las pápulas y las pústulas. El otro Recuento de Lesiones fue la suma de nódulos y quistes. El Recuento Total de Lesiones fue la suma de las Lesiones Inflamatorias, No Inflamatorias, y otras. La Evaluación del Acné en el Sujeto se valoró en una escala 5 (Peor) a 0 (Mejora Completa).

La población con intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos inscritos, a los que se dispensó la medicación. La población de seguridad se definió como todos los sujetos inscritos que habían solicitado la medicación del estudio al menos una vez. Los sujetos con grandes desviaciones del protocolo debieron ser tabulados. No se definió la población por protocolo (PP) para este estudio.

Todos los análisis de datos se llevaron a cabo de acuerdo con un plan de análisis pre-establecido. El tamaño de la muestra de 450 fue elegido para asegurar que aproximadamente 300 sujetos estarían expuestos a adapaleno-POB durante al menos 6 meses y 100 sujetos estarían expuestos hasta durante 1 año. Todos los datos de seguridad se resumieron en base a la población de seguridad. Los eventos adversos se tabularon en las tablas de frecuencia y se resumieron por trimestres para evaluar el perfil de acontecimientos adversos a lo largo del tiempo. Las variables de tolerabilidad (eritema, descamación, sequedad, escozor/ardor) fueron resumidas por puntuación de gravedad. Se tabuló una tabla de fluctuación para los datos de laboratorio en el escrutinio frente última visita posterior a la base de referencia para cada parámetro de laboratorio. Todos los datos de eficacia se resumieron basándose en la población ITT. Se resumieron los datos de recuento de lesiones recogidos en cada visita y los cambios y los cambios porcentuales respecto al valor de referencia en las visitas posteriores a la base de referencia. Se tabuló la evaluación del acné de los sujetos. Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos. No se sometieron a ensayo hipótesis estadísticas formales.

La población de seguridad se define como todos los pacientes escogidos al azar y tratados al menos una vez. La población con intención de tratar (ITT) incluyó a todos los sujetos escogidos al azar a los que se dispensó la medicación del estudio. En cada punto de tiempo, evaluaciones de eficacia se valoraron utilizando los datos observados, así como utilizando metodología de la última observación considerada (LOCF). Los sujetos con grandes desviaciones del protocolo debieron ser tabulados. No se definió población por protocolo (PP) para este estudio.

## Resultados

### Disposición del sujeto y características de referencia

Un total de 452 sujetos se inscribieron en el estudio (tabla 1). A los 452 sujetos se les aplicó la medicación del estudio al menos una vez y se analizaron en las poblaciones ITT y de seguridad. Se evaluaron un total de 397 (87,8%) sujetos durante 3 meses o más, 366 (81,0%) fueron evaluados durante 6 meses o más, y 334 (73,9%) fueron evaluados durante 9 meses o más. En total, 327 (72,3%) de los sujetos completaron el estudio de 12 meses. La media ( $\pm$  DT) de extensión de la exposición fue de 294,6 días ( $\pm$  117,7). Ningún sujeto abandonó debido a la falta de eficacia y los abandonos debidos a eventos adversos fueron pocos (2,0%). Las características al inicio de la población ITT se resumen en la Tabla I.

## Evaluación de la eficacia

Los resultados del porcentaje de cambio en los recuentos de lesiones en la Población ITT se muestran en la Figura 1 y en la tabla 8.

5 Tabla 8: Resumen de Recuentos de Lesiones Inflamatorias, No inflamatorias, y Totales: Mediana de los Recuentos al inicio y Mediana Cambio Porcentual desde el Inicio en Cada Visita y en el Mes 12 LOCF (Población ITT)

Punto de tiempo	N	Recuento de lesiones inflamatorias	N	Recuento de lesiones no inflamatorias	N	Recuento de lesiones total
Recuento al inicio	452	27.0	452	42.0	452	72.0
Semana 1	423	-21,9%	423	-19,3%	423	-19,4%
Semana 2	429	-32,1%	429	-31,7%	429	-31,0%
Mes 1	415	-42,5%	415	-43,3%	415	-43,2%
Mes 2	426	-53,7%	426	-54,0%	426	-53,7%
Mes 4	390	-69,3%	390	-64,8%	390	-65,4%
Mes 6	361	-69,4%	361	-61,9%	361	-64,8%
Mes 8	341	-74,1%	341	-70,6%	341	-70,1%
Mes 10	329	-74,4%	329	-68,8%	329	-69,4%
Mes 12	327	-76,0%	327	-70,0%	327	-70,8%
Mes 12 LOCF	452	-69,5%	452	-65,7%	452	-64,9%

10 Para los 327 sujetos que permanecieron en el estudio hasta la visita del Mes 12 (datos observados), las reducciones porcentuales en los recuentos de lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias fueron de 70,8%, 76% y 70% respectivamente. Cuando se consideran los datos ITT LOCF, las reducciones porcentuales de la mediana desde el inicio en el recuento de lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias fueron de 64,9%, 69,5% y 65,7% en el Mes 12, respectivamente. La reducción de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, y totales se observó empezando tan temprano como la Semana 1. Para los pacientes que permanecían en el estudio, los recuentos de lesiones continuaron disminuyendo a lo largo de los 4 meses iniciales del estudio y las reducciones se mantuvieron durante la duración del estudio.

15 La evaluación de los sujetos demostró una mejoría clínica con 12 meses de tratamiento adapaleno-POB. Al final del estudio, 330 sujetos (330/411, 80,3%) informaron de una mejora moderada, marcada, o completa, 45 sujetos (45/411, 10,9%) informaron de una mejora mínima, y 36 sujetos (36/411, 8,8%) informaron de que no se había producido ningún cambio o empeoramiento. Los resultados fueron similares independientemente de la edad, sexo o raza.

20 La Figura 1 ilustra el efecto de la terapia combinada de adapaleno-POB sobre el acné facial durante el curso del estudio de 12 meses.

25 Tabla 9: Resumen de Evaluación del Acné de los Sujetos (Población ITT, Datos Observados el Mes 12, y el Mes 12 LOCF)

Evaluación del Acné de los Sujetos	Mes 6	Mes 12	Mes 12 LOCF
0 = Mejora completa	17 (4,7%)	40 (12,2%)	43 (10,5%)
1 = Mejora marcada	149 (41,5%)	164 (50,2%)	193 (47,0%)
2 = Mejora moderada	147 (40,9%)	77 (23,5%)	94 (22,9%)
3 = Mejora mínima	31 (8,6%)	37 (11,3%)	45 (10,9%)
4 = Sin Cambio	11 (3,1%)	6 (1,8%)	20 (4,9%)
5 = Peor	4 (1,1%)	3 (0,9%)	16 (3,9%)
Cantidad	359 (100,0%)	327 (100,0%)	411 (100,0%)

Mes 12 LOCF: los últimos datos disponibles observados durante el estudio llevado adelante. Se utilizó el valor de referencia si no se dispuso de datos posteriores a los de referencia.

Evaluación de la seguridad  
Valoración de la tolerabilidad local

5 Las variables de tolerabilidad local (eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor) se resumieron mediante una puntuación de gravedad en una escala de 4 puntos en cada visita (0 = ninguno a 3 = grave). Cada puntuación "peor" del sujeto y la puntuación "Final" se resumieron en que "Peor" fue la puntuación más alto y "Final" fue la última observación durante el período posterior al de referencia.

10 El número de sujetos cuyos datos de tolerabilidad local fueron peores (puntuación más alta) que su puntuación de referencia fue tabulado en cada visita posterior a la base de referencia. Las puntuaciones "Peor" y "Final" para cada sujeto, si son superiores a las bases de referencia se tabularon.

15 En general, el tratamiento con adapaleno-POB era seguro y bien tolerado cuando se utilizaba durante un máximo de 12 meses en sujetos con acné vulgar. Las puntuaciones de la severidad del eritema, la descamación, la sequedad y el escozor/ardor después de tratamiento del estudio se resumen en la figura 2. La tolerabilidad cutánea local del tratamiento del estudio fue buena durante todo el estudio, con una puntuación media de tolerabilidad para el eritema, la sequedad, la descamación, y el escozor/ardor de menos de 1 (leve) para todos los casos en cada visita de estudio. Las peores puntuaciones medias de todos los sujetos fueron compatibles con una leve irritación. Las puntuaciones de tolerabilidad cutánea media más altas se registraron en la primera visita de estudio después de la de referencia (semana 1) y luego disminuyeron a niveles similares a las puntuaciones iniciales.

20 El eritema, la descamación, la sequedad y el escozor/ardor se calificaron en la base de referencia y cada visita posterior a la base de referencia en una escala de "0" (= Ninguno) a una escala de "3" (= Severo). Los resultados fueron similares para cada uno de los signos y síntomas. Las peores puntuaciones de gravedad fueron generalmente leves o moderadas, y rara vez severas.

25 Un resumen de las peores puntuaciones de gravedad en los sujetos con Evaluaciones de Tolerabilidad Local peores que la base de referencia se proporciona en la Tabla 10. Las incidencias para las puntuaciones de Tolerabilidad Local severa variaron de 0,4% a 3,3% signos y síntomas generales.

30 Tabla 10: Resumen de la Evaluación de la Tolerabilidad Local - Porcentajes de Sujetos con Puntuaciones Peores que Base de Referencia (Población de Seguridad)

Punto de tiempo	N	Eritema	N	Descamación	N	Sequedad	N	Escozor/ardor
Semana 1 (observado)	423	29,3%	423	40,2%	423	45,2%	423	50,8%
Semana 2 (observado)	429	19,8%	429	29,4%	429	31,5%	429	24,0%
Mes 1 (observado)	415	16,1%	415	20,5%	415	25,5%	415	19,3%
Mes 2 (observado)	426	13,4%	426	16,4%	426	21,6%	426	11,5%
Mes 4 (observado)	389	4,6%	389	8,0%	389	11,8%	389	5,9%
Mes 6 (observado)	361	7,8%	361	7,8%	361	9,1%	361	6,4%
Mes 8 (observado)	341	7,9%	341	10,0%	341	13,8%	341	8,2%
Mes 10 (observado)	329	7,0%	329	9,1%	329	11,9%	329	7,3%
Mes 12 (observado)	327	5,5%	327	4,6%	327	9,2%	327	5,8%
Último	448	7,4%	448	9,4%	448	14,1%	448	8,5%
Peor	448	48,0%	448	61,8%	448	65,2%	448	66,1%

Final: Los últimos datos disponibles observados durante el período posterior a la base de referencia.

Peor: Los datos observados con mayor severidad en el período posterior a la base de referencia.

35 La mayoría de las puntuaciones de Evaluación de la Tolerabilidad Local que eran peores que las puntuaciones de la base de referencia fueron referidas durante la primera semana de tratamiento con Gel de Adapaleno/Peróxido de benzoilo para 29,3% de los sujetos para el eritema, 40,2% para la Descamación, 45,2% para la sequedad, y 50,8% para el Escozor/Ardor (Tabla 10). Sin embargo, la incidencia de Eritema, Descamación y Escozor/Ardor disminuyó rápidamente, y fue referida en un 10% o menos de sujetos el Mes 4. Las incidencias de sequedad eran menos de 12% el Mes 4, y después del Mes 4 fluctuaron entre 9% a 14% para el resto del estudio.

40 Los signos y síntomas de irritación cutánea locales esperados fueron de severidad leve a moderada.

Muy pocos sujetos tuvieron puntuaciones severas. (Tabla 11).

Tabla 11: Resumen de la Evaluación de Tolerabilidad Local Peor que la Base de Referencia - Peores Puntuaciones (Población de seguridad)

Variable	Tolerabilidad Local Peor que la Base de Referencia - Peor puntuación <sup>a</sup> (N = 448) <sup>b</sup>			
	Número de sujetos	Peor Puntuación de Severidad en estos Sujetos		
		Leve N (%)	Moderada N (%)	Severa N (%)
Eritema	215 (48,0%)	151 (33,7%)	61 (13,6%)	3 (0,7%)
Descamación	277 (61,8%)	225 (50,2%)	50 (11,2%)	2 (0,4%)
Sequedad	292 (65,2%)	230 (51,3%)	57 (12,7%)	5 (1,1%)
Escozor/ardor	296 (66,1%)	185 (41,3%)	96 (21,4%)	15 (3,3%)

<sup>a</sup>Los datos observados con mayor severidad en el período posterior a base de referencia para los sujetos con los datos peores que los de la Base de referencia.  
<sup>b</sup>N = 448 es el número de sujetos con los datos de tolerabilidad locales disponibles en la base de referencia y al menos un punto de datos posterior a la base de referencia.

## Eventos adversos

- 5
- Todos los acontecimientos adversos registrados en los formularios de recogida de datos (FRD) se muestran en los listados de datos.
  - Los EA también fueron resumidos para todos los sujetos. Un sujeto se contó solo una vez por sistema corporal, incluso aunque se informara de más de un evento, y solo una vez por COSTART (Símbolos de Codificación de Tesoro de Términos de Reacciones Adversas), incluso aunque se informara de más de una aparición.
  - La incidencia de EA por trimestre se resumió para "Base de referencia para <3 meses", "de 3 meses a <6 meses", "de 6 meses a <9 meses", y "de 9 meses a 1 año". La incidencia de EA para cada período se calculó como el número de sujetos con fechas de comienzo de EA dentro del período dividido por el número de sujetos en riesgo por período.
  - Las Tablas de resumen de EA se enumeran en el Plan de Análisis Estadístico (PAE).
  -

10

15

20

25

En la Tabla 12 se muestra un resumen de eventos adversos en el transcurso del estudio. En total, 288 sujetos (63,7%) experimentaron eventos adversos durante el estudio. Un total de 147 sujetos (32,5%) tuvieron eventos adversos relacionados con el tratamiento (es decir, la relación de eventos adversos con el fármaco de estudio se valoró como "posible", "probable" o "definitivamente relacionado"). El evento adverso relacionado con el tratamiento más común fue la sequedad de la piel (17,3%) (tabla 13). La mayoría de los eventos adversos fueron leves o de severidad moderada. La mayoría de los eventos adversos se produjeron en los primeros 3 meses de terapia y la incidencia se redujo en las visitas subsiguientes. Sólo 19 sujetos (4,2%) presentaron eventos adversos severos y, de estos, 10 pacientes (2,2%) presentaron eventos adversos severos considerados al menos posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio. Durante el curso de los 12 meses del estudio, solo 9 sujetos tuvieron 10 eventos adversos que provocaron la interrupción. Fuera de estos 10 eventos adversos, 7 estuvieron relacionados con el tratamiento del estudio.

30 Tabla 12: Resumen General de Eventos Adversos (Población de Seguridad)

Categoría	Base de referencia a <Mes 3 (N + = 452)	Mes 3 a <Mes 6 (N + = 397)	Mes 6 a <Mes 9 (N + = 366)	Mes 9 a Año (N + = 334)	Total (n = 452)
Sujetos con al menos un EA	195 (43,1%)	79 (19,9%)	83 (22,7%)	82 (24,6%)	288 (63,7%)
EA Dermatológico	104 (23,0%)	13 (3,3%)	12 (3,3%)	11 (3,3%)	131 (29,0%)
EA No Dermatológico	139 (30,8%)	72 (18,1%)	77 (21,0%)	78 (23,4%)	243 (53,8%)
Sujetos con al menos un EA Relacionado con el Fármaco de estudio	127 (28,1%)	16 (4,0%)	11 (3,0%)	5 (1,5%)	147 (32,5%)
EA Dermatológico	94 (20,8%)	8 (2,0%)	8 (2,2%)	4 (1,2%)	110 (24,3%)
EA No Dermatológico	66 (14,6%)	8 (2,0%)	4 (1,1%)	2 (0,6%)	78

ES 2 546 029 T3

Categoría	Base de referencia a <Mes 3 (N + = 452)	Mes 3 a <Mes 6 (N + = 397)	Mes 6 a <Mes 9 (N + = 366)	Mes 9 a Año (N + = 334)	Total (n = 452)
					(17,3%)
Sujetos con al menos un EAG	1 (0,2%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	5 (1,1%)
EA Dermatológico	0	0	0	0	0
EA No Dermatológico	1 (0,2%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	5 (1,1%)
Sujetos con al menos un EA que conduzca a abandono	7 (1,5%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	
EA Dermatológico	6 (1,3%)	1 (0,3%)	0	0	7 (1,5%)
EA No Dermatológico	1 (0,2%)	0	0		2 (0,4%)

Los sujetos pueden ser contados dos veces, una vez en la categoría Dermatológica y una vez en la categoría No dermatológica por tener más de un EA.  
 Relacionado con el fármaco del estudio significa que la relación del EA con el fármaco de estudio se evaluó como "posible", "probable" o "definitivamente relacionado".  
 Los sujetos pueden ser contados en más de un período debido a múltiples eventos adversos.  
 Los AE, con fecha o fechas de inicio incompletas o fecha o fechas de inicio anteriores de la primera aplicación solo se incluyen en la columna Total.  
 N+ = N en riesgo, el número de sujetos en el comienzo de cada período.

Tabla 13: Eventos adversos más frecuentes, notificados en al menos 1% de Sujetos Totales mediante la Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferido (Población de Seguridad)

Clasificación por Órganos y Sistemas/Término preferido*	Base de referencia a <Mes 3 (N + = 452)	Mes 3 a <Mes 6 (N + = 397)	Mes 6 a <Mes 9 (N + = 366)	9 a 1 año (N + = 334)	Total (N = 452)
Número total de EA	405	113	125	108	766
Número total (%) de sujetos con EA	195 (43,1%)	79 (19,9%)	83 (22,7%)	82 (24,6%)	288 (63,7%)
Infecciones e infestaciones	48 (10,6%)	33 (8,3%)	39 (10,7%)	49 (14,7%)	135 (29,9%)
Nasofaringitis	14 (3,1%)	7 (1,8%)	9 (2,5%)	8 (2,4%)	30 (6,6%)
Infección del tracto respiratorio superior	7 (1,5%)	0	11 (3,0%)	9	26 (5,8%)
Influenza	4 (0,9%)	2 (0,5%)	2 (0,5%)	10 (3,0%)	18 (4,0%)
Sinusitis	6 (1,3%)	3 (0,8%)	3 (0,8%)	5 (1,5%)	15 (3,3%)
Faringitis estreptocócica	5 (1,1%)	2 (0,5%)	3 (0,8%)	3 (0,9%)	13 (2,9%)
Infección del tracto urinario	1 (0,2%)	3 (0,8%)	0	4 (1,2%)	8 (1,8%)
Gastroenteritis viral	2 (0,4%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	3 (0,9%)	7 (1,5%)
Bronquitis	0	3 (0,8%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	7 (1,5%)
Piel y del tejido subcutáneo	104 (23,0%)	13 (3,3%)	12 (3,3%)	11 (3,3%)	131 (29,0%)
Piel seca	71 (15,7%)	5 (1,3%)	6 (1,6%)	3 (0,9%)	80 (17,7%)
Eritema	22 (4,9%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	25 (5,5%)
Descamación de la Piel	22 (4,9%)	0	1 (0,3%)	0	23 (5,1%)
Dermatitis de contacto	12 (2,7%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	2 (0,6%)	17 (3,8%)
Prurito	4 (0,9%)	0	2 (0,5%)	1 (0,3%)	7 (1,5%)
Acné	3 (0,7%)	2 (0,5%)	0	0	5 (1,1%)
Hinchazón de la cara	4 (0,9%)	0	1 (0,3%)	1 (0,3%)	5 (1,1%)

Clasificación por Órganos y Sistemas/Término preferido*	Base de referencia a <Mes 3 (N + = 452)	Mes 3 a <Mes 6 (N + = 397)	Mes 6 a <Mes 9 (N + = 366)	9 a 1 año (N + = 334)	Total (N = 452)
Malestar de la piel	5 (1,1%)	0	0	0	5 (1,1%)
Trastornos generales y lugar de administración	63 (13,9%)	5 (1,3%)	7 (1,9%)	2 (0,6%)	74 (16,4%)
Ardor en el Sitio de Aplicación	57 (12,6%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)	64 (14,2%)
Irritación en el sitio de aplicación	16 (3,5%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	18 (4,0%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos	21 (4,6%)	18 (4,5%)	5 (1,4%)	4 (1,2%)	47 (10,4%)
Quemaduras solares	11 (2,4%)	8 (2,0%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	21 (4,6%)
Esguince Articular	2 (0,4%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)	5 (1,1%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	9 (2,0%)	6 (1,5%)	13 (3,6%)	3 (0,9%)	29 (6,4%)
Dolor faringolaríngeo	4 (0,9%)	4 (1,0%)	5 (1,4%)	1 (0,3%)	14 (3,1%)
Congestión nasal	1 (0,2%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	1 (0,3%)	5 (1,1%)
[Trastornos gastrointestinales	14 (3,1%)	8 (2,0%)	6 (1,6%)	4 (1,2%)	28 (6,2%)
Vómitos	4 (0,9%)	1 (0,3%)	2 (0,5%)	0	6 (1,3%)
Náuseas	1 (0,2%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)	1 (0,3%)	6 (1,3%)
Trastornos del Sistema Nervioso	16 (3,5%)	5 (1,3%)	1 (0,3%)	5 (1,5%)	25 (5,5%)
Dolor de cabeza	16 (3,5%)	4 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	21 (4,6%)

\* Múltiples apariciones dentro de una clasificación de órganos del sistema (SOC) en un sujeto se contaron una vez por SOC. Múltiples apariciones de un Término Preferido en un sujeto se contaron una vez por Término preferido. Un sujeto fue contado una vez, incluso aunque el sujeto experimente más de un EA durante el estudio. Los sujetos pueden ser contados en más de un período debido a múltiples EA. Los AE, con fecha o fechas de inicio incompletas o la fecha o fechas de inicio antes de la primera aplicación solo se incluyen en la columna Total. N + = N en riesgo, el número de sujetos al comienzo de cada período.

Cinco sujetos (5/452, 1,1%) presentaron un total de 6 eventos adversos graves (depresión, infecciones por estafilococos, fractura de clavícula, síncope, trastorno bipolar y abuso de drogas), todos los cuales eran no-dermatológica y sin relación con el fármaco del estudio. No hubo muertes durante el estudio y no se produjeron casos confirmados de sensibilización en el estudio. En el transcurso de un año, no se observaron cambios clínicamente relevantes relacionados con los fármacos en los parámetros rutinarios de laboratorio (química clínica, hematología y análisis de orina). Diez sujetos (10/452, 2,2%) tuvieron evaluaciones de laboratorio después de la base de referencia clínicamente significativas referidas como eventos adversos, aunque éstos no se consideraron relacionados con el tratamiento.

Este estudio es la primera evaluación clínica a largo plazo de la seguridad y la eficacia de una combinación de dosis fija única de un retinoide (adapaleno al 0,1%) y POB 2,5%. Esta combinación de una dosis diaria aborda múltiples factores patogénicos del acné, proporcionando una eficacia rápida y sostenida, sin riesgo para la resistencia a los antibióticos. En general, los resultados del estudio apoyan el uso seguro y eficaz del gel combinado de dosis fija de adapaleno y POB para la gestión a largo plazo de los pacientes con acné vulgar. En términos de seguridad, la mayoría de los eventos adversos y los síntomas de irritación de la piel fueron de leves a moderados, se presentaron al comienzo del estudio y fueron transitorios. El uso de una crema hidratante diaria al iniciar la terapia puede ayudar a evitar los efectos adversos más comunes, como la piel seca. Es importante destacar que hubo una baja tasa de interrupción debido a eventos adversos (2,0%) y ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a la falta de eficacia. Se observaron reducciones del recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias clínicamente significativas ya en la semana 1 y se mantuvieron durante un máximo de 1 año. Ochenta por ciento (80%) de los sujetos informó de mejora moderada, marcada, o completa de su acné. Los resultados de este estudio son compatibles con un estudio controlado doble ciego previo de 12 semanas, que mostró que la combinación de adapaleno-POB produjo reducciones significativamente mayores de las lesiones y tuvo un inicio de acción más rápido con respecto a las monoterapias correspondientes, con un perfil de seguridad comparable al del adapaleno.

Puesto que el acné es una enfermedad crónica, su gestión a menudo requiere una estrategia terapéutica a largo plazo para controlar el acné y mantener las mejoras. Para todos menos para el acné más grave, la terapia combinada con agentes con mecanismos de acción complementarios debería utilizarse lo antes posible y a continuación seguir con un tratamiento de mantenimiento. Como se observa en este estudio, el uso de la combinación de dosis fija de adapaleno-POB se puede utilizar tanto para la iniciación como para la terapia a largo plazo para el acné de moderado a severo.

Estudios anteriores han demostrado que el uso de la terapia combinada con el gel de adapaleno al 0,1% puede ser más tolerable y se asocia con una menor tasa de eventos adversos con respecto a los otros retinoides tópicos. En consonancia con estas experiencias previas, el adapaleno cuando se combina con POB en una formulación de dosis fija fue bien tolerado en estudios pre-clínicos, un estudio clínico controlado doble ciego a gran escala, y en el presente estudio a largo plazo, con un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al de la monoterapia con adapaleno. Por otra parte, una terapia combinada de dosis fija bien tolerada también puede ser más conveniente y simplificar un régimen de tratamiento del acné, mejorando por lo tanto potencialmente la adherencia al tratamiento.

Los resultados de este estudio son compatibles con los referidos en estudios de mantenimiento del acné recientemente publicados. Se ha demostrado que las lesiones del acné regresan después de suspender un régimen de tratamiento combinado y por lo tanto, es necesario un tratamiento a largo plazo para muchos pacientes con acné. En este estudio, las lesiones del acné continuaron disminuyendo desde el inicio hasta aproximadamente el mes 4 y el efecto terapéutico se mantuvo durante todo el año. Existen varios estudios publicados que demuestran el valor del tratamiento a largo plazo después de la terapia inicial con éxito para ayudar a limitar el desarrollo de microcomedones subclínicos y de ese modo prevenir la recurrencia de la enfermedad después de la mejora inicial. Por ejemplo, Thiboutot et al. evaluaron el efecto de mantenimiento del gel de adapaleno al 0,1% con respecto al vehículo de gel en 253 sujetos tratados con éxito en un estudio previo de terapia combinada con adapaleno-doxiciclina. Este estudio de 16 semanas demostró un beneficio clínico significativo del tratamiento continuado con el gel de adapaleno al 0,1% con respecto al vehículo. Aunque serán necesarios futuros estudios para evaluar adecuadamente el adapaleno-POB como terapia de mantenimiento. La seguridad y eficacia los resultados a largo plazo de este estudio sugieren que la ampliación del arsenal terapéutico disponible para el manejo del acné con esta combinación de dosis fija proporcionará una mayor flexibilidad para la personalización del cuidado tanto a corto como a largo plazo.



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. El uso de una composición que comprende adapaleno y peróxido de benzoilo en la preparación de un medicamento tópico para administrar a un paciente que lo necesite con el fin de proporcionar un tratamiento a largo plazo del acné vulgar, en donde la composición que comprende adapaleno y peróxido de benzoilo es una combinación de dosis fija, y el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición durante al menos 9 meses hasta 12 meses.
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento tópico se va a administrar en una base diaria y preferiblemente una vez al día.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento tópico se va a administrar cada dos días.
- 15 4. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el medicamento tópico se va a administrar por la noche después del lavado.
5. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en donde el medicamento tópico es una composición en gel.
- 20 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento tópico comprende al menos 0,001% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición.
- 25 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento tópico comprende de 0,01% a 2% en peso de adapaleno, comprende preferiblemente de 0,01 a 0,5% en peso, más preferido de 0,1 a 0,3% en peso de adapaleno con respecto al peso total de la composición.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el medicamento tópico comprende de 0,025% a 20% en peso de peróxido de benzoilo, comprende preferiblemente de 2% a 10% en peso de POB, más preferido de 2,5 a 5% en peso de peróxido de benzoilo con respecto al peso total de la composición.
- 30 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento tónica comprende 0,1% en peso de adapaleno y 2,5% en peso de peróxido de benzoilo y se va a aplicar a la piel afectada una vez al día.

Figura 1

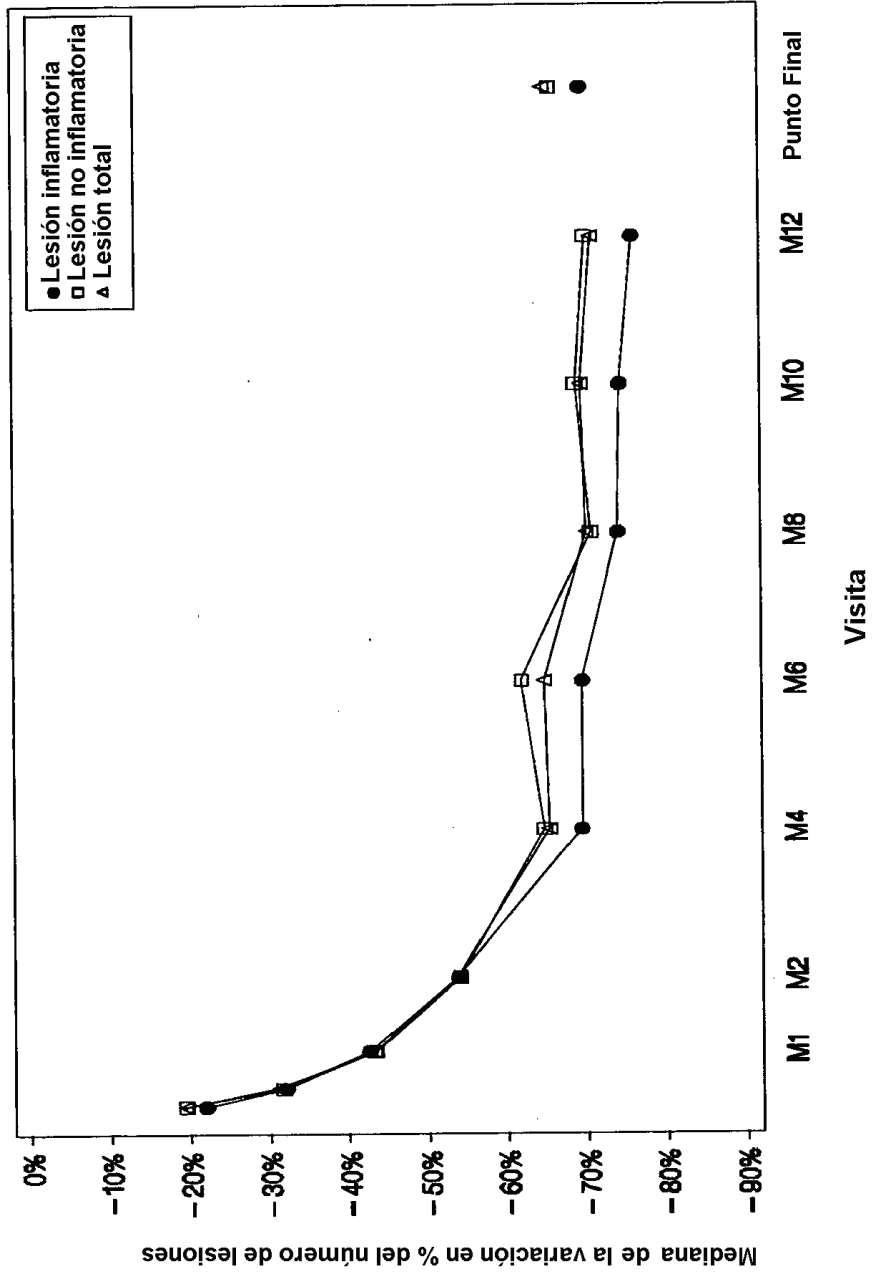


Figura 2

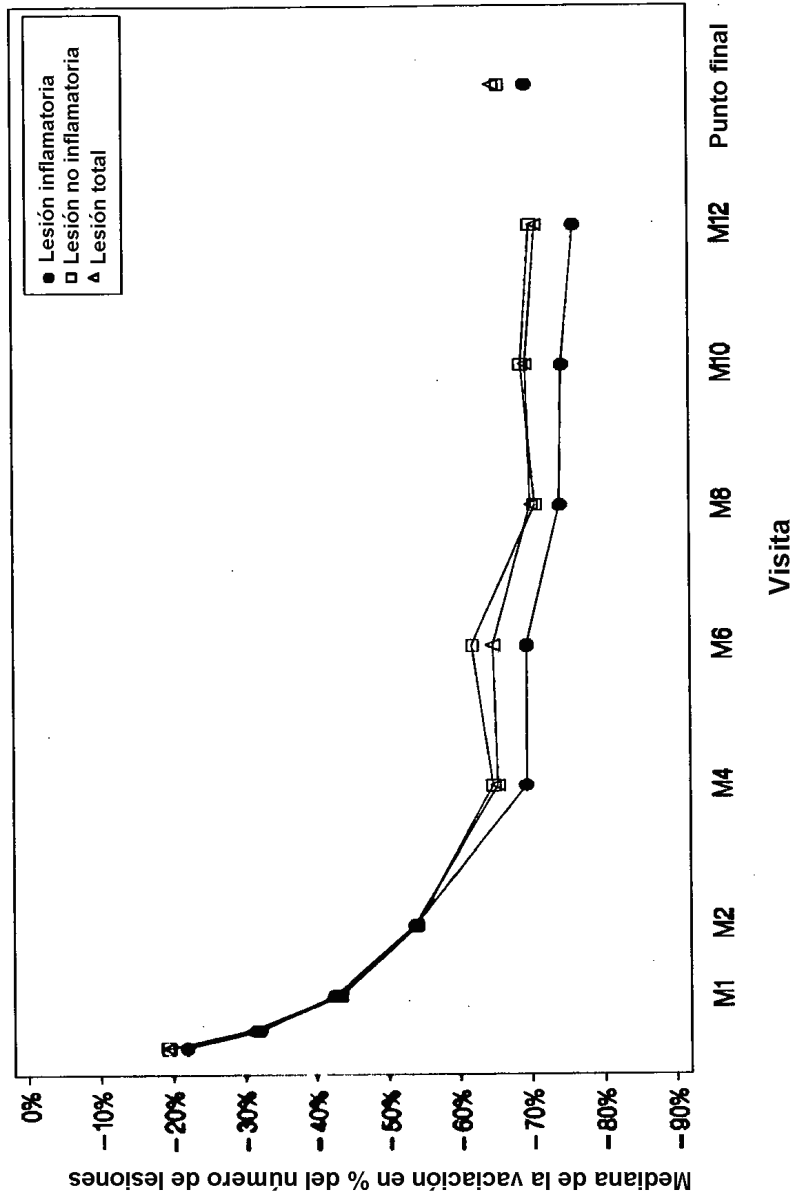


Figura 3

