

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 011**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2006** **E 06706777 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015** **EP 1845965**

54 Título: **Adapaleno para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar**

30 Prioridad:

26.01.2005 US 647306 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2015

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
Les Templiers 2400 Route des Colles
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

GRAEBER, MICHAEL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 551 011 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

Adapaleno para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar.

Esta invención se refiere a un método de tratamiento a largo plazo del acné vulgar.

5 El acné vulgar es un trastorno cutáneo habitual que constituye un 20% de las visitas a la consulta de dermatología, y afecta a la mayoría de la población adolescente. El tratamiento del acné es un reto, en especial cuando se considera la cronicidad de la enfermedad y la variabilidad de la respuesta al tratamiento.

10 El tratamiento 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, et al. Management of acne, a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1 supl.):S1-S37). La terapia de mantenimiento es necesaria para muchos pacientes con acné, ya que se ha demostrado que las lesiones del acné recidivan después de suspender un régimen de tratamiento eficaz. (Véase 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 supl.):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).

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

20 Actualmente, los agentes comedolíticos más eficaces son la isotretinoína oral y los retinoides tópicos. (Véase 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 a la posibilidad de toxicidad y teratogenicidad. Las medicaciones tópicas anti-acné, tales como los retinoides, podrían estar asociadas a una elevada irritación cutánea, de modo que se debe considerar cuidadosamente la tolerabilidad de una posible terapia de mantenimiento, en particular cuando se trata una afección asintomática. (Véase Koo J. How do you foster medication adherence for better acne vulgaris management? *SKINmed.* 2003; 2:229-33; y Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA.* 2004;292:726-735).

30 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 se desarrolló para el tratamiento tópico del acné vulgar y otras dermatosis sensibles a los retinoides, que incluyen diversos trastornos de la queratinización, proliferación y diferenciación. El adapaleno actúa principalmente regulando la diferenciación de los queratinocitos (efecto comedolítico y prevención de nuevos comedones), pero también tiene una actividad anti-inflamatoria.

35 Las reacciones adversas informadas que no son graves asociadas a adapaleno incluyen signos y síntomas habituales de las reacciones irritativas locales (eritema, descamación, piel seca, prurito, ardor y escozor), casos infrecuentes 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 infrecuentes de hipopigmentación e hiperpigmentación, reacciones de fotosensibilidad, pérdida de cabello, crecimiento de cabello, erosión cutánea tras depilación facial).

Sin embargo, el Adapaleno y otros retinoides eficaces se estudiaron en un ensayo clínico a corto plazo (normalmente 12 semanas). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un método seguro y eficaz de tratamiento a largo plazo del acné vulgar.

40 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método eficaz para tratar el acné vulgar a largo plazo mediante el uso de adapaleno.

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

45 En general, la presente invención proporciona el uso de adapaleno en la preparación de un medicamento tópico para administrarlo a un paciente para mantener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en el que el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de adapaleno una vez al día durante al menos 6 meses, más preferiblemente una vez al día durante al menos 12 meses. Nota: El protocolo exigió el tratamiento una vez al día durante 12 meses según la necesidad clínica. De manera preferida, el medicamento tópico se aplica en la piel afectada durante al menos 9 meses, y más preferiblemente durante al menos 12 meses.

50 El medicamento tópico, que es una preparación dermatológica, se puede aplicar en la región de piel afectada por la noche después del lavado, preferiblemente una vez al día. La preparación dermatológica es una composición de gel acuoso que comprende una concentración más elevada, es decir, un 0,3% en peso de adapaleno.

De manera más específica, la presente invención proporciona el uso de adapaleno en la preparación de un medicamento tópico para administrarlo a un paciente para mantener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en el que el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar un 0,3% en peso de adapaleno una vez al día durante al menos 6 meses.

- 5 Preferiblemente, el medicamento tópico, que es una composición de gel que comprende un 0,3% en peso de adapaleno, se aplica en la piel afectada durante al menos 9 meses, preferiblemente durante al menos 12 meses. El medicamento tópico es especialmente 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.

- 10 Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas y objetivos específicos conseguidos mediante su uso, se debería hacer referencia a los dibujos y la materia descriptiva, en la que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

En los dibujos:

La Figura 1 muestra la evolución a lo largo del tiempo de la mediana del cambio en porcentaje de los recuentos de lesiones.

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

- 20 La presente invención proporciona un método para el tratamiento a largo plazo del acné vulgar mediante el uso de una composición de gel que contiene un 0,3% en peso de adapaleno. Tal producto se describe en la solicitud de patente WO 03/075908 que se refiere a una composición farmacéutica que comprende un 0,3% en peso de ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftanoico, para el tratamiento de dolencias dermatológicas con un componente inflamatorio o proliferativo. Este estudio describe estudios a corto plazo durante doce (12) semanas. A su vez, lo siguiente detalla un estudio que demuestra claramente el beneficio clínico del tratamiento a largo plazo del acné con un gel de adapaleno del 0,3%.

- 25 Ejemplo: Ensayo clínico del tratamiento a largo plazo del acné vulgar con una composición de gel que contiene un 0,3% en peso de adapaleno

MÉTODOS

Diseño del estudio y sujetos

- 30 El estudio fue multicéntrico, abierto, sobre la seguridad a largo plazo (hasta 12 meses) del Gel de Adapaleno del 0,3% aplicado una vez al día en sujetos con edades de 12 años y mayores con acné vulgar. El objetivo primario fue evaluar la seguridad, y el objetivo secundario fue evaluar la eficacia. Los sujetos proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de someterse a cualquier procedimiento de estudio. Los sujetos fueron de sexo masculino y femenino (manifiestamente no gestantes y estériles o que utilizaban formas adecuadas de anticoncepción), con al menos 20-50 lesiones inflamatorias (que no eran nódulos o quistes activos) y 20-100 lesiones no inflamatorias. Se inscribieron sujetos cualificados (n=551) en 20 centros independientes en los Estados Unidos, y se les instruyó para aplicarse el Gel de Adapaleno del 0,3% una vez al día en la cara y el tronco (si fue aplicable) durante un periodo de 12 meses. Los sujetos se examinaron en el Inicio, la Semana 1, y los Meses 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 (o la Visita de Terminación Anticipada).

cambios desde el Inicio (en cuentas de lesiones no inflamatorias, inflamatorias y totales) y la evaluación del acné del sujeto (es decir, la evaluación de la mejoría en los meses 6 y 12).

- 40 De los 551 sujetos inscritos, el 50,1 por ciento de los sujetos fueron de sexo masculino, la edad media fue de 18,9 años, y el 72,4% fueron caucásicos, 12,5% negros, 12,5% hispanos, 0,5% asiáticos, y 2,0% de otras razas. La mayoría de los sujetos tenían piel grasa (63,9%). El fototipo cutáneo III fue el más habitual (35,2%).

- 45 Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos resumidos en la Declaración de Helsinki y en la Buena Práctica Clínica (BPC), y en cumplimiento con las disposiciones reglamentarias locales. Todos los sujetos de este estudio proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar, antes de que se iniciase cualquier procedimiento de estudio. Los sujetos de 18 años de edad y mayores firmaron el consentimiento informado; los sujetos de menos de 18 años firmaron un consentimiento para participar y los padres o el tutor firmaron el consentimiento informado.

Variables de eficacia y seguridad

- 50 La Tabla 1 es un esquema de las medidas evaluadas durante este estudio.

TABLA 1 ESQUEMA DE LAS MEDIDAS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

| Parámetro | Cribado | Inicio | Sem. 1 | Meses 1, 2 y 4 | Mes 6 | Mes 8 | Mes 10 | Mes 12/Visita de Terminación Anticipada |
|------------------------------------|---------|--------|--------|----------------|-------|-------|--------|---|
| Eficacia | | | | | | | | |
| Recuentos de Lesiones | | X | | X | X | X | X | X |
| Evaluación del Acné del Sujeto | | | | | X | | | X |
| Grasa (facial) | | X | | | X | | | X |
| Seguridad | | | | | | | | |
| Tolerabilidad Local | | X | X | X | X | X | X | X |
| Eventos Adversos | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Toma de Muestras de Sangre y Orina | X | | | | X | | | X |

Sem. = Semana

M = Mes

5 El investigador (o la persona designada como responsable) llevó a cabo evaluaciones de la eficacia que consistieron 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 se tomaron en la cara solamente. También se documentó la evaluación del acné del sujeto.

Las lesiones no inflamatorias e inflamatorias se contaron en la frente, las mejillas izquierda y derecha, y la barbilla por encima de la línea de la mandíbula (excluyendo la nariz). Los recuentos de lesiones totales los calculó el patrocinador. Se usaron las siguientes definiciones:

10 Lesiones no inflamatorias

- Comedón Abierto: Una masa de material sebáceo que está incrustada detrás de un orificio folicular abierto (punto negro).
- Comedón Cerrado: Una masa de material sebáceo que está incrustada detrás de un orificio folicular cerrado (punto blanco).

15 Lesiones inflamatorias

- Pápula: Una elevación pequeña y sólida de menos de un centímetro de diámetro.
- Pústula: Una elevación pequeña y circunscrita de la piel que contiene un exudado amarillo-blanco.

Nódulo/Quiste

Una lesión circunscrita y elevada generalmente mayor de 1,0 cm de diámetro.

20 Los sujetos valoraron su acné facial en el Mes 6 y el Mes 12/Visita de Terminación Anticipada, en comparación con la Visita Inicial, de acuerdo con la siguiente escala:

Tabla 2

| | |
|---|-----------------|
| 1 | Mejora Notable |
| 2 | Mejora Moderada |
| 3 | Mejora Mínima |
| 4 | Ningún Cambio |
| 5 | Peor |

Las variables de seguridad evaluadas fueron: la tolerabilidad local (eritema, descamación, sequedad y

escozor/ardor), los Eventos Adversos (EAs), y los datos de laboratorio de rutina (hematología, bioquímica sanguínea y análisis de orina). Los efectos secundarios esperados durante el tratamiento con retinoides tópicos incluyen eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor. Durante el estudio, el curso de estos eventos esperados se evaluó como la tolerabilidad local.

- 5 El eritema, la descamación, la sequedad y el escozor/ardor se clasificaron en las siguientes escalas:

Tabla 3 Eritema: rojez anormal de la piel.

| | | |
|----------|---|--------------------------------------|
| Nada | 0 | Sin eritema |
| Leve | 1 | Ligero tono rosáceo presente |
| Moderada | 2 | Rojez inequívoca, fácil de reconocer |
| Grave | 3 | Rojez intensa |

Tabla 4 Descamación: desprendimiento anormal de la capa córnea.

| | | |
|----------|---|--|
| Nada | 0 | Sin descamación |
| Leve | 1 | Desprendimiento apenas perceptible, visible solamente al rascarse o frotarse ligeramente |
| Moderada | 2 | Desprendimiento evidente pero no abundante |
| Grave | 3 | Producción intensa de escamas |

- 10 Tabla 5 Sequedad: sensación quebradiza y/o tirante.

| | | |
|----------|---|---------------------------------|
| Nada | 0 | Sin sequedad |
| Leve | 1 | Aspereza ligera pero inequívoca |
| Moderada | 2 | Aspereza moderada |
| Grave | 3 | Aspereza notable |

Tabla 6 Escozor/Ardor: sensación de dolor por picazón inmediatamente después (dentro de los 5 minutos) de la dosificación.

| | | |
|----------|---|---|
| Nada | 0 | Sin escozor/ardor |
| Leve | 1 | Sensación ligera de hormigueo/escozor con calor; no realmente molesta |
| Moderada | 2 | Sensación inequívoca de hormigueo/escozor con calor que es algo molesta |
| Grave | 3 | Sensación de hormigueo/escozor caliente que ha provocado incomodidad inequívoca |

- 15 El investigador evaluó el eritema, la descamación y la sequedad. El investigador registró el escozor/ardor después de la discusión con el sujeto.

Las medidas de tolerabilidad local de los signos y síntomas de irritación cutánea se consideraron efectos adversos solamente si la gravedad de los signos y síntomas esperados fue tal que se produjo una interrupción de la participación del sujeto en el estudio, a solicitud suya o a discreción del investigador. Los regímenes de dosificación alterados (tal como la dosificación en días alternos) para tratar la irritación no se consideraron una interrupción de la participación del sujeto en el estudio.

- 20

Eventos Adversos (EAs)

Un EA se definió como cualquier signo (p.ej., que incluye un hallazgo de laboratorio anómalo clínicamente relevante), síntoma o enfermedad asociados temporalmente con el uso de un producto medicinal (investigado),

estuviera o no relacionado con el producto investigado. Cualquier nuevo signo, síntoma o enfermedad, o un incremento clínicamente significativo de la intensidad de un signo, síntoma o enfermedad existente, se consideró un EA. Esto incluyó cualquier nuevo signo o síntoma padecido por el sujeto tras una sobredosis o uso incorrecto accidental o intencionado. La falta de eficacia del fármaco de estudio no se consideró un EA a menos que condujera a otros acontecimientos médicos desfavorables. Sin embargo, el empeoramiento clínicamente significativo de la enfermedad tratada se consideró un EA. El embarazo no se consideró un EA, pero fue un evento médico importante.

La gravedad de un EA se calificó como leve, moderada o grave. La relación de un EA hacia el fármaco de estudio se clasificó como: relacionado (posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado) o no relacionado (poco probablemente o definitivamente no relacionado).

10 Eventos Adversos Graves (EAGs)

Un EAG se definió como cualquier acontecimiento médico 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 evento, pero no un evento que hipotéticamente pudiera haber provocado la muerte si fuera más grave)
- Requirió hospitalización o prolongación de una hospitalización existente (la hospitalización únicamente para las pruebas de diagnóstico, incluso relacionada con un evento adverso, la hospitalización opcional para cualquier intervención planificada antes de que el sujeto se incorporara al estudio, o la admisión en un centro de atención ambulatoria no constituyeron por sí mismas un EAG)
- Dio como resultado una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Fue una anomalía congénita/defecto de nacimiento, o
- Fue cualquier otro evento médico importante que puso en peligro al sujeto o requirió la intervención para prevenir uno de los resultados enumerados anteriormente.

Pruebas de laboratorio de rutina

Se obtuvieron muestras de sangre y orina según el calendario especificado en el esquema del estudio de la Tabla 1. Se evaluaron los siguientes parámetros bioquímicos sanguíneos: proteínas, albúmina, globulina, proporción A/G, bilirrubina (total), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, GGT, lactato deshidrogenasa (LDH), nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, colesterol (total), triglicéridos y glucosa.

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

Se llevó a cabo un análisis de orina rutinario para lo siguiente: color, apariencia, densidad relativa, pH de reacción de la orina, glucosa, proteínas (cualitativo), cetonas, sangre oculta, bilirrubina, nitrito y leucocitos.

Otras Evaluaciones

La grasa facial, una medida adicional, la puntuó el investigador según la siguiente escala:

35 Tabla 7

| | | |
|----------|---|------------------------------|
| Nada | 0 | Sin grasa |
| Leve | 1 | Grasa ligera pero inequívoca |
| Moderada | 2 | Grasa moderada |
| Grave | 3 | Grasa notable |

Adecuación de las Medidas

La eficacia se evaluó contando las lesiones, lo cual es la práctica actual para evaluar la mejora del acné.

Las medidas de la seguridad se basaron en el perfil conocido de los retinoides y en los procedimientos habituales para informar de la seguridad (EAs y valores de laboratorio) en la investigación clínica.

Análisis estadísticos

5 Como este fue un estudio abierto, solamente se hicieron presentaciones de datos descriptivos. No se ensayaron hipótesis estadísticas formales. Se usó la estadística descriptiva para resumir todos los datos. Para las variables continuas, se proporciona el número de sujetos (N), la media, la desviación estándar (DE), la mediana, el mínimo y el máximo para los datos recogidos en cada visita y los cambios/cambios en porcentaje respecto del inicio en cada visita posterior al Inicio. Para las variables categóricas, se proporcionan las frecuencias y los porcentajes para cada categoría.

10 Todos los resúmenes de características de los sujetos y los datos de eficacia se basaron en la población con Intención de Tratar (ITT) (esta población consistió en todos los sujetos inscritos, a los que se dispensó la medicación de estudio). Todos los datos de seguridad se basan en la población de seguridad (todos los sujetos que se aplicaron el fármaco de estudio al menos una vez).

15 Las visitas de análisis se asignaron de acuerdo con un algoritmo para resumir los datos por la duración del tratamiento. Si hubo presentes múltiples medidas dentro del mismo intervalo, se usó la medida más cercana al día de estudio objetivo para el análisis. Si se tomaron dos medidas con diferencias iguales en el tiempo en comparación con el día objetivo, se usaron los datos del número de visita nominal (registrados en el cuaderno de recogida de datos) para el análisis. Por ejemplo, si las medidas se recogieron el Día 360 y el Día 367, los datos recogidos el Día 360 se usaron para el análisis el Mes 12, mientras que los datos recogidos el Día 367 se usaron en el análisis del punto final. Aunque todos los datos se usaron en la asignación de las visitas para el análisis, algunos datos no se usaron para el análisis debido a múltiples observaciones dentro de una ventana de visita.

20 Los datos de los sujetos para todos los sujetos tratados se resumieron en los cuatro trimestres del estudio: "Inicio a <3 meses", "3 meses a <6 meses", "6 meses a <9 meses", y "9 meses a 1 año". Se tabuló el número de sujetos en riesgo para cada periodo (es decir, los sujetos disponibles al comienzo de cada periodo). El número de sujetos en riesgo se determina basándose en la duración del tratamiento de cada sujeto. Cada mes se consideró que tenía 30 días para estos cálculos, y se usó una ventana de visita de 7 días. Así, "Inicio a <3 meses" es el Día 1 al Día 82, "3 meses a <6 meses" es el Día 83 al Día 172, "6 meses a <9 meses" es el Día 173 al Día 262, "9 meses a <1 año" es el Día 263 al Día 352, y "1 año y más" es el Día 353 y más.

25 Mediante el mismo principio, la conclusión/abandono del sujeto se resumió por sujetos y por cuatro trimestres. La proporción de abandonos para cada trimestre se calculó mediante el número de sujetos que abandonaron dentro del periodo dividido por el número de sujetos en riesgo para el periodo dado.

30 Análisis de Seguridad

Evaluación de la Tolerabilidad Local

- 35 • Las variables de la 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=nada a 3=grave). Se resumió la puntuación "Peor" y la puntuación "Final" de cada sujeto, en las que "Peor" fue la puntuación más alta y "Final" fue la última observación durante el periodo tras el inicio.
- Se tabuló el número de sujetos cuyos datos de tolerabilidad local fueron peores (puntuación mayor) que su puntuación en el Inicio en cada visita tras el inicio. Se tabularon las puntuaciones "Peor" y "Final" para cada sujeto, si fueron mayores que en el Inicio.

Eventos Adversos

- 40 • Todos los EAs registrados en los cuadernos de recogida de datos (CRDs) se exponen en los listados de datos.
- 45 • Los EAs también se resumieron para todos los sujetos. Un sujeto se contó solamente una vez por sistema corporal, incluso si se informó de más de un evento, y solamente una vez por COSTART (símbolos de codificación para el tesoro de términos de reacciones adversas), incluso si se informó de más de un acontecimiento.
- La incidencia de EA por trimestre se resumió para "Inicio a < 3 meses", "3 meses a < 6 meses", "6 meses a < 9 meses", y "9 meses a 1 año". La incidencia de EA para cada periodo se calculó como el número de sujetos con fechas de inicio de EA dentro del periodo dividido por el número de sujetos en riesgo por periodo.
- 50 • Las tablas de resumen de EAs se enumeran en el Plan de Análisis Estadístico (PAE).

Datos de Laboratorio

Se proporcionan estadísticas descriptivas para cada parámetro de laboratorio para los datos recogidos en cada visita

y para los cambios respecto del Cribado en cada visita tras el inicio. "Final" se asignó como la última observación durante el periodo tras el inicio.

5 Se construyó una tabla de evolución para los datos de laboratorio en la evaluación en el Cribado frente a la evaluación al Final para los parámetros de laboratorio, para la que estuvieron disponibles intervalos de referencia numéricos. Se resumió el número de sujetos por debajo, dentro, y por encima de los intervalos de referencia de laboratorio en la evaluación en el Cribado frente a la evaluación al Final.

Para cada prueba de laboratorio, se proporciona un listado de datos completo para los sujetos que tengan cualquier resultado de laboratorio fuera del intervalo de referencia.

10 Las evaluaciones de los resultados de laboratorio con significación clínica o sin significación clínica por parte de los investigadores registrados en la página del CRD se tabularon con un listado de datos de apoyo.

Análisis de la Eficacia

15 Los recuentos de los tres tipos de lesiones (no inflamatorias, inflamatorias, y totales) se resumieron en cada visita, y el cambio y el cambio en porcentaje desde el inicio en cada visita tras el inicio. Se resumieron los datos observados en cada visita y en el Punto Final, en los que el Punto Final se consideró el último punto de datos disponible durante el periodo de tratamiento (último valor incorporado), que incluye el Inicio si no hubo datos disponibles tras el Inicio. Se proporcionan resúmenes por subgrupos para los datos de lesiones por sexo (masculino frente a femenino), raza (caucásicos frente a no caucásicos) y grupo de edad (<18, 18 a 64). La evaluación del acné del sujeto y la grasa facial se resumieron como variables categóricas por visita y punto final.

RESULTADOS

20 Disposición de los Sujetos y Características en el Inicio

Se inscribieron quinientos cincuenta y un (551) sujetos en 20 centros de estudio en los Estados Unidos. La Tabla 8 proporciona un resumen de la inscripción de los sujetos. De los 551 sujetos inscritos, 362 (65,7%) se trataron durante 3 meses o más, 303 (55,0%) se trataron durante 6 meses o más, y 166 (30,1%) se trataron durante al menos 1 año (≥ 353 días).

25 Tabla 8 Resumen de la Inscripción de Sujetos y en Riesgo

| Disposición | Gel de Adapaleno, 0,3% (N= 551) | |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------|
| | n* | % |
| Inicio a <Mes 3 (1 a < 83 días) | 551 | 100,0 |
| Mes 3 a <Mes 6 (83 a < 173 días) | 362 | 65,7 |
| Mes 6 a <Mes 9 (173 a < 263 días) | 303 | 55,0 |
| Mes 9 a <1 Año (263 a < 353 días) | 174 | 31,6 |
| ≥ 1 Año (≥ 353 días) | 166 [†] | 30,1 |

* Todos los Ns informados indican el número total de sujetos expuestos al fármaco al comienzo del periodo de estudio especificado.

† Ciento sesenta y siete (167) sujetos completaron todas las visitas de estudio; sin embargo, un sujeto no se incluyó debido a que todas las visitas se completaron en 342 días, fuera de la ventana para el análisis de 12 meses.

De los 551 sujetos incorporados, 384 (69,7%) no completaron los 12 meses de tratamiento. Las dos razones más frecuentes para el abandono fueron acciones administrativas: 93 (16,9%) sujetos abandonaron debido a la "decisión del patrocinador", y 126 (22,9%) sujetos abandonaron debido al "cierre del lugar".

30 Setenta (12,7%) sujetos abandonaron debido a la "pérdida del seguimiento". Tal como se definió en el protocolo del estudio, esta categoría solamente se debía usar después de que el personal del lugar de estudio tratase de contactar dos veces con el sujeto por teléfono más una carta sin respuesta. El número de sujetos con los que se perdió el seguimiento es coherente con la tasa de desgaste esperada para una población de estudio que consiste en sujetos jóvenes y sanos que se están tratando una enfermedad que no es potencialmente mortal (acné vulgar).

35 Quince (2,7%) sujetos abandonaron el estudio debido a un EA; 11 (2,0%) de éstos se dieron en los primeros 3 meses del estudio. Independientemente de la razón del abandono, los datos de todos los sujetos se incluyeron en los resúmenes de datos.

Se proporciona un resumen de las características demográficas y en el inicio en la Tabla 9. En total, un 50,1 % de los sujetos fueron de sexo masculino, la edad media fue 18,9 años (intervalo de edad de 11-52 años), y la mayoría, 72,4 %, fueron caucásicos. La mayoría de los sujetos tenían piel grasa (63,9%). El fototipo cutáneo III fue el más habitual (35,2%).

5 Tabla 9 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EN EL INICIO

| DEMOGRAFÍA - SEXO, RAZA, TIPO DE PIEL, EDAD, FOTOTIPO CUTÁNEO | | Gel de Adapaleno 0,3% (N=551) |
|---|-------|----------------------------------|
| Sexo | | |
| Masculino | n (%) | 276 (50,1) |
| Femenino | n (%) | 275 (49,9) |
| Raza | | |
| Blanca | n (%) | 399 (72,4) |
| Negra | n (%) | 69 (12,5) |
| Asiática | n (%) | 3 (0,5) |
| Hispana | n (%) | 69 (12,5) |
| Otro | n (%) | 11 (2,0) |
| Tipo de Piel | | |
| Seca | n (%) | 10 (1,8) |
| Normal | n (%) | 175 (31,8) |
| Grasa | n (%) | 352 (63,9) |
| Grasa + Normal | n (%) | 5 (0,9) |
| Grasa + Seca | n (%) | 9 (1,6%) |
| Edad (años) | | |
| Media | | 18,9 |
| D.E. | | 6,99 |
| Mediana | | 16,0 |
| Min, Máx | | 11, 52 |
| < 12 | n (%) | 1 (0,2) |
| 12-17 | n (%) | 332 (60,3) |
| 18-64 | n (%) | 218 (39,6) |
| Fototipo Cutáneo | | |
| I | n (%) | 29 (5,3) |
| II | n (%) | 93 (16,9) |
| III | n (%) | 194 (35,2) |
| IV | n (%) | 139 (25,2) |
| V | n (%) | 55 (10,0) |
| VI | n (%) | 41 (7,4) |

Evaluación de la eficacia

La Tabla 10 y la Figura 1 proporcionan un resumen de la mediana del cambio en porcentaje en cuentas de lesiones no inflamatorias, inflamatorias, y totales.

Tabla 10 RESUMEN DE CUENTAS DE LESIONES

| Mediana de Cuentas en el Inicio y Mediana del Cambio en % tras el Inicio | | | | | | |
|--|------|------------------------------|-----|------------------------------------|-----|---------------------------------------|
| Población ITT | N | Recuento de Lesiones Totales | N | Recuento de Lesiones Inflamatorias | N | Recuento de Lesiones No Inflamatorias |
| Recuento en el Inicio | 547* | 70,0 | 551 | 26,0 | 551 | 40,0 |
| Mes 1 Observado | 494 | -23,3% | 497 | -28,0% | 497 | -20,0% |
| Mes 2 Observado | 476 | -45,0% | 479 | -52,0% | 479 | -42,2% |
| Mes 4 Observado | 345 | -56,1% | 347 | -63,6% | 347 | -51,6% |
| Mes 6 Observado | 310 | -60,4% | 312 | -63,1% | 312 | -58,7% |
| Mes 8 Observado | 198 | -72,7% | 198 | -75,0% | 198 | -71,4% |
| Mes 10 Observado | 169 | -74,7% | 169 | -74,2% | 169 | -76,2% |
| Mes 12 Observado | 170 | -76,5% | 170 | -77,0% | 170 | -78,3% |
| Punto Final† | 547 | -56,6% | 551 | -61,9% | 551 | -54,5% |

*Cuatro sujetos no tuvieron datos de cuentas de lesiones totales en el inicio debido a que no estuvieron disponibles las cuentas de nódulos/quistes.

†Punto final = Última observación incorporada, que incluye el Inicio.

5 El tratamiento con el Gel de Adapaleno del 0,3% durante hasta 12 meses demostró una mejora constante en las cuentas de lesiones (no inflamatorias, inflamatorias y totales) comenzando en el Mes 1, la segunda visita tras el inicio en la que se llevó a cabo un recuento de lesiones, hasta el final del tratamiento de 12 meses. Las mayores reducciones de las cuentas de lesiones se observaron después de 12 meses de tratamiento, y alcanzaron al menos una reducción del 75% desde el Inicio.

10 Se proporciona un resumen de la evaluación del acné del sujeto en la Tabla 11. Se observó una mejora global en la evaluación del acné del sujeto. La mediana de la evaluación fue la "Mejora Moderada" en el Mes 6, y la "Mejora Notable" en el Mes 12.

Tabla 11 EVALUACIÓN DEL ACNÉ DEL SUJETO

| Momento | Mediana de la evaluación | Mejoras | |
|---------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | | Moderada (%) | Notable (%) |
| Mes 6 (n=313) | Mejora Moderada | 59,7 | 21,4 |
| Mes 12 (n=167*) | Mejora Notable | 34,1 | 55,7 |
| Punto Final (n=462) | Mejora Moderada | 45,5 | 31,0 |

*Incluye el sujeto que completó todas las visitas en 342 días.

Punto Final = Última observación incorporada, que incluye el inicio.

15 Las puntuaciones de la grasa facial mejoraron desde el Inicio en los Meses 6 y 12. En el Inicio, 69 (12,6%) sujetos no tuvieron grasa, frente a 130 (41,7%) en el Mes 6 y 111 (66,1%) en el Mes 12.

Por lo tanto, se observaron los siguientes puntos a partir de este estudio:

- Se produjeron reducciones continuas en las cuentas de lesiones no inflamatorias, inflamatorias, y totales a lo largo del tiempo.
- Las medianas de las reducciones desde el inicio fueron mayores del 75% para todos los tipos de lesiones en el Mes 12.

20

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Grado de Exposición

5 Un total de 551 sujetos recibieron el tratamiento con el gel de adapaleno del 0,3% en este estudio. La duración media del tratamiento fue de 190,2 días. La cantidad total media de medicación usada fue de 141,24 gramos (Intervalo: 1,5-639,4 gramos) por sujeto. El uso medio de medicación diaria fue de 0,7 gramos/día (Intervalo: 0,02 - 6,7 gramos/día) por sujeto. Tal como se usa en la presente memoria, el uso de medicación diaria (g/día) = uso de medicación total (g) dividido por la duración del tratamiento (día).

Tolerabilidad Local

10 Los signos y síntomas esperados de irritación cutánea (eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor) se evaluaron en una escala del 0 (nada) al 3 (grave) en cada visita. La Tabla 12 y la Figura 2 presentan el porcentaje de sujetos con signos y síntomas esperados de irritación cutánea peores que en el inicio.

Tabla 12 IRRITACIÓN CUTÁNEA LOCAL* (PEOR QUE EN EL INICIO)

| | N | Eritema | N | Descamación | N | Sequedad | N | Escozor/Ardor |
|-----------------------------|-----|---------|-----|-------------|-----|----------|-----|---------------|
| Semana 1 (Observado) | 469 | 30,1% | 469 | 47,1% | 468 | 53,8% | 469 | 29,6% |
| Mes 1 (Observado) | 504 | 20,4% | 503 | 29,0% | 503 | 34,2% | 504 | 11,7% |
| Mes 2 (Observado) | 479 | 16,3% | 479 | 19,2% | 478 | 22,2% | 478 | 4,2% |
| Mes 4 (Observado) | 347 | 11,8% | 347 | 11,8% | 345 | 20,0% | 347 | 4,6% |
| Mes 6 (Observado) | 312 | 8,3% | 312 | 10,6% | 311 | 17,0% | 312 | 3,5% |
| Mes 8 (Observado) | 198 | 8,1% | 198 | 19,2% | 197 | 20,8% | 198 | 6,1% |
| Mes 10 (Observado) | 169 | 13,6% | 169 | 21,9% | 168 | 19,6% | 169 | 5,3% |
| Mes 12 (Observado) | 170 | 9,4% | 170 | 11,8% | 169 | 17,8% | 170 | 2,4% |
| Final (Última puntuación)† | 537 | 11,0% | 537 | 12,3% | 536 | 15,9% | 537 | 4,8% |
| Peor (Puntuación más alta)† | 537 | 45,4% | 537 | 60,7% | 536 | 67,5% | 537 | 38,4% |

* La Irritación Cutánea Local se informó como la Tolerancia Cutánea Local; estas expresiones se usan de manera intercambiable

† Durante el periodo tras el inicio.

Los porcentajes mostrados son los sujetos en cada visita con puntuaciones peores que en el inicio.

Final: Última observación durante el periodo tras el Inicio.

N=Número de sujetos en el estudio con datos disponibles en el Inicio y el momento especificado (basado en eritema)

Nota: Las ligeras variaciones de los puntos de datos ($\pm 0,1\%$) en la Figura 2 se deben al efecto de la regla de redondeo.

15 La proporción de sujetos para los cuales hubo un empeoramiento desde el inicio en eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor fue mayor en la Semana 1 y disminuyó continuamente después.

Los signos y síntomas esperados de irritación cutánea local tuvieron una gravedad de suave a moderada. Muy pocos sujetos tuvieron puntuaciones graves (Tabla 13).

Tabla 13 PUNTUACIONES DE IRRITACIÓN* CUTÁNEA LOCAL POR GRAVEDAD (PUNTUACIONES MÁS ALTAS PEORES QUE EN EL INICIO)

| Variable | N (%) | Gravedad | | |
|---------------|--------------------|---------------|-------------------|----------------|
| | | Leve n (%) | Moderada n (%) | Grave n (%) |
| | N=537 [†] | | | |
| Eritema | 244 (45,4) | 170 (31,7) | 71 (13,2) | 3 (0,6) |
| Descamación | 326 (60,7) | 239 (44,5) | 84 (15,6) | 3 (0,6) |
| Sequedad | 362 (67,5) | 277 (51,7) | 79 (14,7) | 6 (1,1) |
| Escozor/ardor | 206 (38,4) | 155 (28,9) | 41 (7,6) | 10 (1,9) |

* La Irritación Cutánea Local se informó como la Tolerancia Cutánea Local; estas expresiones se usan de manera intercambiable

[†] N = 536 para la sequedad.

Eventos Adversos

- 5 De los 551 sujetos inscritos, 244 (44,3%) tuvieron uno o más EAs. En total, 142 (25,8%) sujetos informaron de uno o más EAs dermatológicos, y 155 (28,1%) sujetos informaron de uno o más EAs no dermatológicos.

Seis sujetos informaron de EAs graves; ninguno estuvo relacionado con el fármaco de estudio. No hubo muertes en este estudio.

- 10 El abandono debido a los EAs se dio en 15 sujetos (2,7%); todos tuvieron EAs dermatológicos y uno tuvo un EA no dermatológico adicional.

119 sujetos (21,6%) informaron de EAs relacionados con el fármaco; 117 sujetos (21,2%) informaron de EAs dermatológicos relacionados con el fármaco.

El porcentaje de sujetos con EAs graves fue del 1,8% (10 sujetos con 13 EAs). Ninguno estuvo relacionado con el fármaco de estudio. Solamente un evento fue dermatológico (un sujeto tuvo una onicocriptosis infectada).

- 15 La incidencia de EAs dermatológicos fue más alta en el primer trimestre [111 (20,1%) incidentes] y disminuyó sustancialmente en el segundo trimestre [23 (6,4%) incidentes] y permaneció baja a lo largo del resto del estudio [18 (5,9%) y 10 (5,7%) durante el tercer y cuarto trimestres, respectivamente]. La mayoría de los EAs dermatológicos estuvieron relacionados con el fármaco de estudio, y por lo tanto el perfil de EAs relacionados con el fármaco de estudio siguió el mismo perfil para los EAs dermatológicos. De forma similar, la mayoría de EAs dermatológicos que condujeron al abandono se dio en el primer trimestre.

El porcentaje de sujetos con EAs no dermatológicos fue comparable entre los dos primeros trimestres (primer trimestre: 13,1% y segundo trimestre: 11,0%) y los dos segundos trimestres (tercer trimestre: 12,5% y cuarto trimestre: 17,2%). Los EAs no dermatológicos relacionados con el fármaco fueron informados por cuatro (0,7%) sujetos (dos con dolor ocular, uno con cefalea y uno con enzimas hepáticas incrementadas).

- 25 En las Tablas 14-17 se expone un resumen total de los eventos adversos, los eventos adversos informados con más frecuencia, los eventos adversos relacionados con el fármaco de estudio, y la incidencia de eventos adversos codificados como quemadura solar.

Tabla 14 Resumen Total de Eventos Adversos

| | | Ini. a <M. 3 (N = 551) | M. 3 a <M. 6 (N = 362) | M. 6 a <M. 9 (N = 303) | M. 9 a 1 Año (N = 174) | Total (N = 551) |
|--|-------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------|
| Número Total de Eventos Adversos | | 303 | 72 | 64 | 42 | 505 |
| Sujetos que tuvieron cualquier EA | n (%) | 161 (29,2) | 57 (15,7) | 48 (15,8) | 37 (21,3) | 244 (44,3) |
| Dermatológico | n (%) | 111 (20,1) | 23 (6,4) | 18 (5,9) | 10 (5,7) | 142 (25,8) |
| No dermatológico | n (%) | 72 (13,1) | 40 (11,0) | 38 (12,5) | 30 (17,2) | 155 (28,1) |
| Sujetos con EAs relacionados con el fármaco de estudio | n (%) | 98 (17,8) | 12 (3,3) | 13 (4,3) | 6 (3,4) | 119 (21,6) |

ES 2 551 011 T3

| | | | | | | |
|--|--------------|-----------|----------|----------|---------|------------|
| Dermatológico | <i>n</i> (%) | 98 (17,8) | 10 (2,8) | 12 (4,0) | 6 (3,4) | 117 (21,2) |
| No dermatológico | <i>n</i> (%) | 1 (0,2) | 2 (0,6) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 4 (0,7) |
| Sujetos con EAG | <i>n</i> (%) | 3 (0,5) | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,6) | 6 (1,1) |
| Dermatológico | <i>n</i> (%) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| No dermatológico | <i>n</i> (%) | 3 (0,5) | 1 (0,3) | 1 (0,3) | 1 (0,6) | 6 (1,1) |
| Sujetos con EAs que condujeron al abandono | <i>n</i> (%) | 11 (2,0) | 3 (0,8) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 15 (2,7) |
| Dermatológico | <i>n</i> (%) | 11 (2,0) | 3 (0,8) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 15 (2,7) |
| No dermatológico | <i>n</i> (%) | 1 (0,2) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,2) |

Ini. = inicio

M. = mes

Nota: Los Ns reflejan el número de sujetos en riesgo al comienzo del periodo de tiempo.

Cada sujeto se contó solamente una vez por fila de EA o fila de aparato corporal, independientemente del número de apariciones del evento individual o del número de EAs en el aparato corporal.

Tabla 15 EVENTOS ADVERSOS INFORMADOS CON MÁS FRECUENCIA ($\geq 1\%$)

| | | Gel de Adapaleno, 0,3% (N= 551) |
|--------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| Nº Total de Sujetos con Cualquier EA | <i>n</i> (%) | 244 (44,3) |
| Piel y Anejos | <i>n</i> (%) | 142 (25,8) |
| Piel seca | <i>n</i> (%) | 59 (10,7) |
| Molestia - piel | <i>n</i> (%) | 48 (8,7) |
| Quemadura Solar | <i>n</i> (%) | 28 (5,1) |
| Descamación | <i>n</i> (%) | 19 (3,4) |
| Eritema | <i>n</i> (%) | 16 (2,9) |
| Dermatitis Irritante | <i>n</i> (%) | 10 (1,8) |
| Prurito | <i>n</i> (%) | 10 (1,8) |
| Dermatitis - contacto | <i>n</i> (%) | 8 (1,5) |
| Cuerpo en Conjunto | <i>n</i> (%) | 87 (15,8) |
| Síndrome gripal | <i>n</i> (%) | 28 (5,1) |
| Lesión - accidental | <i>n</i> (%) | 22 (4,0) |
| Prueba de laboratorio anómala | <i>n</i> (%) | 14 (2,5) |
| Cefalea | <i>n</i> (%) | 12 (2,2) |
| Infección | <i>n</i> (%) | 6 (1,1) |
| Reacción Alérgica | <i>n</i> (%) | 6 (1,1) |
| Aparato Respiratorio | <i>n</i> (%) | 48 (8,7) |
| Faringitis | <i>n</i> (%) | 28 (5,1) |
| Rinitis | <i>n</i> (%) | 7 (1,3) |
| Sinusitis | <i>n</i> (%) | 6 (1,1) |
| Aparato Digestivo | <i>n</i> (%) | 25 (4,5) |
| Vómitos | <i>n</i> (%) | 6 (1,1) |

ES 2 551 011 T3

| | | |
|-------------------------|--------------|----------|
| Gastroenteritis | <i>n</i> (%) | 6 (1,1) |
| Órganos de los Sentidos | <i>n</i> (%) | 14 (2,5) |
| Otitis Media | <i>n</i> (%) | 7 (1,3) |
| Aparato Urogenital | <i>n</i> (%) | 14 (2,5) |
| Sistema Nervioso | <i>n</i> (%) | 7 (1,3) |

Nota: Los Ns reflejan el número de sujetos en riesgo a lo largo del estudio.

Cada sujeto se contó solamente una vez por fila de EA o fila de aparato corporal, independientemente del número de apariciones del evento individual o del número de EAs en el aparato corporal.

Tabla 16 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL FÁRMACO

| | | (INI. - <M.3) (N=551) | (M.3 - <M.6) (N=362) | (M.6 - <M.9) (N=303) | (M.9 - 1 Año) (N=174) | Total (N=551) |
|---------------------------------------|--------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| Número Total de EA(s) | | 170 | 14 | 14 | 6 | 208 |
| Número Total (%) de Sujetos con EA(s) | <i>n</i> (%) | 98 (17,8%) | 12 (3,3%) | 13 (4,3%) | 6 (3,4%) | 119 (21,6%) |
| Piel y Anejos | <i>n</i> (%) | 98 (17,8%) | 10 (2,8%) | 12 (4,0%) | 6 (3,4%) | 117 (21,2%) |
| Piel Seca | <i>n</i> (%) | 45 (8,2%) | 6 (1,7%) | 8 (2,6%) | 4 (2,3%) | 58 (10,5%) |
| Molestia - Piel | <i>n</i> (%) | 42 (7,6%) | 2 (0,6%) | 2 (0,7%) | 0 (0,0%) | 46 (8,3%) |
| Descamación | <i>n</i> (%) | 14 (2,5%) | 2 (0,6%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 18 (3,3%) |
| Quemadura solar | <i>n</i> (%) | 15 (2,7%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 1 (0,6%) | 17 (3,1%) |
| Eritema | <i>n</i> (%) | 13 (2,4%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 14 (2,5%) |
| Prurito | <i>n</i> (%) | 8 (1,5%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,6%) | 10 (1,8%) |
| Dermatitis Irritante | <i>n</i> (%) | 9 (1,6%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 9 (1,6%) |
| Seborrea | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |
| Dermatitis | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |
| Edema Cutáneo | <i>n</i> (%) | 2 (0,4%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |
| Color de la Piel | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Dermatitis Atópica | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Hirsutismo | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Derm. de Contacto | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Cuerpo en Conjunto | <i>n</i> (%) | 0 (0,0%) | 1 (0,3%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |
| Anomalía de Prueba de Laboratorio | <i>n</i> (%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Cefalea | <i>n</i> (%) | 0 (0,0%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 1 (0,2%) |
| Órganos de los Sentidos | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |
| Dolor Ocular | <i>n</i> (%) | 1 (0,2%) | 1 (0,3%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 2 (0,4%) |

*Cada sujeto se contó solamente una vez por fila de EA o fila de aparato corporal, independientemente del número de apariciones del EA individual o del número de EAs en el aparato corporal.

Nota: Los Ns reflejan el número de sujetos al comienzo del periodo de tiempo descrito.

Tabla 17 INCIDENCIA DE EVENTOS ADVERSOS CODIFICADOS COMO QUEMADURA SOLAR (PORCENTAJE DE SUJETOS CON EA)

| | RD.06.SRE.18082 | |
|--|------------------------|----------|
| | Primer Trimestre | 12 meses |
| | Gel de Adapaleno, 0,3% | |
| Quemaduras Solares, Todas | 3,8% | 5,1% |
| Quemaduras Solares, Relacionadas con el Fármaco de Estudio | 2,7% | 3,1% |

Nota: El periodo de tiempo para el primer trimestre del estudio 18082 fue de marzo a agosto (meses de primavera y verano).

5 Para recapitular, en este estudio, el Gel de Adapaleno del 0,3% se toleró bien en el tratamiento a largo plazo (un año) del acné vulgar:

- Los signos y síntomas esperados de irritación cutánea (eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor) fueron en su mayor parte leves o moderados, y fueron transitorios.
- La mayoría de los EAs se dieron en el primer trimestre, fueron dermatológicos, y fueron de una gravedad leve o moderada.
- 10 • Las evaluaciones de laboratorio clínico no proporcionaron ninguna prueba de toxicidad sistémica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN GLOBAL

15 El estudio fue multicéntrico, abierto, sobre la seguridad a largo plazo (hasta 12 meses) del Gel de Adapaleno del 0,3% aplicado una vez al día en sujetos con acné vulgar. El objetivo primario fue evaluar la seguridad, y el objetivo secundario fue evaluar la eficacia. Los sujetos fueron de sexo masculino y femenino (manifiestamente no gestantes y estériles o que utilizaban formas adecuadas de anticoncepción), con edades de 12 años o mayores, con al menos 20 a 50 lesiones inflamatorias (que no eran nódulos o quistes) y 20 a 100 lesiones no inflamatorias. Se inscribieron sujetos cualificados (N=551) en 20 centros independientes en los Estados Unidos, y se les instruyó para aplicarse el Gel de Adapaleno del 0,3% una vez al día en la cara y el tronco (si fue aplicable) durante un periodo de 12 meses. Los sujetos se examinaron en el Inicio, la Semana 1, y los Meses 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 (o la Visita de Terminación Anticipada).

25 Los signos y síntomas esperados de irritación cutánea local se evaluaron en cada visita: eritema, descamación, sequedad, y escozor/ardor (todos se puntuaron en una escala que osciló de 0 [nada] a 3 [grave]). Los eventos adversos y los parámetros de laboratorio de rutina (hematología, bioquímica, y análisis de orina) se registraron a lo largo del estudio. Los datos de eficacia se resumieron por los cambios en porcentaje desde el Inicio (en cuentas de lesiones no inflamatorias, inflamatorias y totales) y la evaluación del acné del sujeto.

30 De los 551 sujetos inscritos, 362 (65,7%) se trataron durante 3 meses o más, 303 (55,0%) durante 6 meses o más, y 166 (30,1%) durante 1 año o más. Las dos razones más frecuentes para el abandono fueron acciones administrativas: 93 (16,9%) sujetos abandonaron debido a la "decisión del patrocinador", y 126 (22,9%) sujetos abandonaron debido al "cierre del lugar". Quince (2,7%) sujetos se retiraron del estudio debido a un EA; 11 (2,0%) de éstos se dieron en los primeros 3 meses del estudio. Independientemente de la razón del abandono, los datos de todos los sujetos se incluyeron en los resúmenes de datos.

El 50,1 por ciento de los sujetos fueron de sexo masculino, la edad media fue de 18,9 años, y el 72,4% fueron caucásicos (12,5% negros, 12,5% hispanos, 0,5% asiáticos, y 2,0% de otras razas). La mayoría de los sujetos tenían piel grasa (63,9%). El fototipo cutáneo III fue el más habitual (35,2%).

35 En conclusión, el Gel de Adapaleno del 0,3% se toleró bien y fue eficaz en el tratamiento a largo plazo en pacientes con acné vulgar. Los signos y síntomas de irritación cutánea (eritema, sequedad, descamación y escozor/ardor) fueron en su mayor parte leves o moderados, y fueron transitorios. Hubo muy pocos EAGs, y ninguno estuvo relacionado con el tratamiento de estudio. La mayoría de EAs informados en este estudio fueron de una gravedad leve a moderada. La incidencia de EAs por trimestre demostró que la mayoría de EAs (que incluyen los EAs relacionados, EAs dermatológicos, EAGs, y EAs que condujeron al abandono) se dieron en el primer trimestre, y la incidencia de EAs relacionados con el fármaco de estudio disminuyó en general a lo largo del tiempo. Prácticamente todos los EAs relacionados fueron dermatológicos.

40 La piel seca, molestias cutáneas, descamación, eritema, prurito y dermatitis irritante son todos los signos esperados de irritación relacionada con el tratamiento con retinoides tales como adapaleno. La observación de quemaduras

solares relacionadas con el fármaco no se consideró clínicamente significativa. El porcentaje de sujetos con quemaduras solares durante el primer trimestre y los doce meses fue bajo (4% y 5%, respectivamente), y similares a los observados durante el estudio de doce semanas sobre la seguridad y eficacia del gel de adapaleno del 0,3% en comparación con el gel de adapaleno del 0,1% y el gel de adapaleno - vehículo en el tratamiento del acné vulgar (3% y 4% para los sujetos en los grupos de Gel de Adapaleno del 0,3% y de Gel - Vehículo, respectivamente). El periodo de tiempo para el estudio de doce semanas indicado y el primer trimestre del presente estudio fue de marzo a agosto coincidiendo con la temporada de verano, cuando las quemaduras solares son esperables.

Todos los sujetos aportaron datos de seguridad durante el periodo de tratamiento con la incidencia más alta de eventos adversos e irritación cutánea local (los primeros tres meses), que incluyeron los que abandonaron debido a las acciones administrativas de la "decisión del patrocinador" y el "cierre del lugar".

Los parámetros de laboratorio de rutina (bioquímica clínica, hematología y análisis de orina) no mostraron pruebas de toxicidad sistémica. No se dieron EAs de laboratorio inesperados durante el estudio. Un sujeto tuvo un EA de enzimas hepáticas elevadas, considerado como posiblemente relacionado con el fármaco de estudio por el investigador. Sin embargo, el sujeto estuvo recibiendo cuatro medicaciones orales concomitantes (citalopram, venlafaxina, alprazolam, y acetaminofeno) que se metabolizan en el hígado. Además, se sabe que dos de estas medicaciones concomitantes (venlafaxina y acetaminofeno) provocan valores incrementados de la función hepática.

Los hallazgos de seguridad fueron coherentes con el perfil conocido de los retinoides. No se observaron EAs inesperados, sistémicos o dermatológicos, o pruebas de toxicidad acumulativa a lo largo del tiempo. Por lo tanto, la prolongación del tratamiento más allá de 12 semanas no sugiere un riesgo sustancial adicional para los sujetos tratados con el Gel de Adapaleno del 0,3%.

Se demostró la eficacia del Gel de Adapaleno del 0,3% para las lesiones no inflamatorias, inflamatorias y totales. El Gel de Adapaleno del 0,3% mostró reducciones constantes mayores del 75% en todos los recuentos de lesiones para los sujetos tratados durante 12 meses.

En conclusión, el Gel de Adapaleno del 0,3% se toleró bien y fue eficaz en el tratamiento a largo plazo (un año) del acné vulgar.

- Los signos y síntomas esperados de irritación cutánea (eritema, descamación, sequedad y escozor/ardor) fueron en su mayor parte leves o moderados, y fueron transitorios.
- La mayoría de los EAs se dieron en el primer trimestre, fueron dermatológicos, y fueron de una gravedad leve o moderada.
- Las evaluaciones de laboratorio clínico no proporcionaron ninguna prueba de toxicidad sistémica.
- Se produjeron reducciones continuas en las cuentas de lesiones no inflamatorias, inflamatorias, y totales a lo largo del tiempo. Las medianas de las reducciones desde el inicio fueron mayores del 75% para todos los tipos de lesiones en el Mes 12.

Así, aunque se han demostrado y descrito y señalado las características nuevas fundamentales de la invención tal como se aplican a una realización preferida de la misma, se entenderá que los expertos en la técnica pueden hacer diversas omisiones y sustituciones y cambios en la forma y los detalles de los dispositivos ilustrados y en su utilización.

Por ejemplo, se pretende expresamente que todas las combinaciones de los elementos y/o etapas del método que llevan a cabo sustancialmente la misma función sustancialmente de la misma manera para conseguir los mismos resultados estén dentro del alcance de la invención. Además, se debería reconocer que las estructuras y/o elementos y/o etapas del método mostrado y/o descrito con respecto a cualquier forma o realización descrita de la invención se pueden incorporar en cualquier otra forma o realización revelada o descrita o propuesta como una cuestión general de elección del diseño. Por lo tanto, la intención es limitarse solamente tal como se indica mediante el alcance de las reivindicaciones adjuntas del presente documento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de adapaleno en la preparación de un medicamento tópico que es una composición de gel acuoso para administrarlo a un paciente para mantener su respuesta biológica en el tratamiento del acné vulgar, en el que el patrón de administración del medicamento tópico comprende administrar un 0,3% en peso de adapaleno una vez al día durante al menos 6 meses.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento tópico se aplica a la región cutánea afectada una vez al día por la noche después del lavado.
3. El uso de una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el medicamento tópico se administra a la piel afectada durante al menos 9 meses.
- 10 4. El uso de una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el medicamento tópico se administra a la piel afectada durante al menos 12 meses.
5. El uso de la reivindicación 1 a 4, en el que la piel afectada contiene de 20 a 100 lesiones no inflamatorias, de 20 a 50 lesiones inflamatorias, y no tiene nódulos o quistes activos.

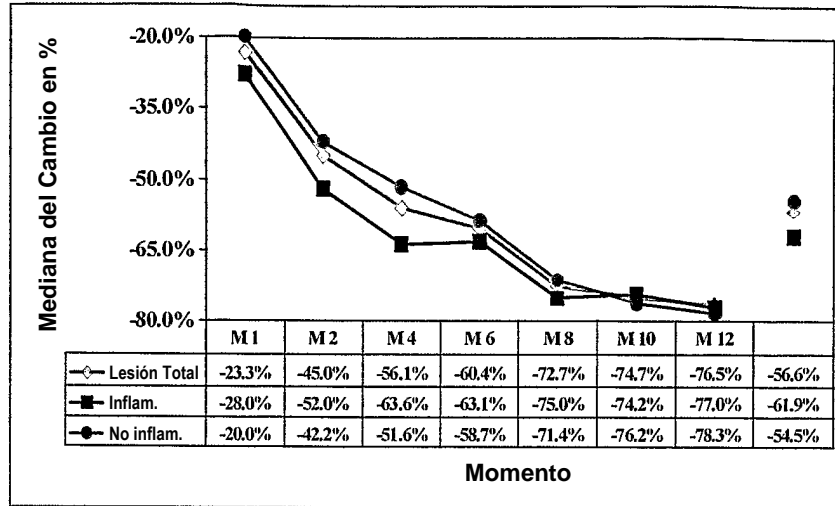


Fig. 1

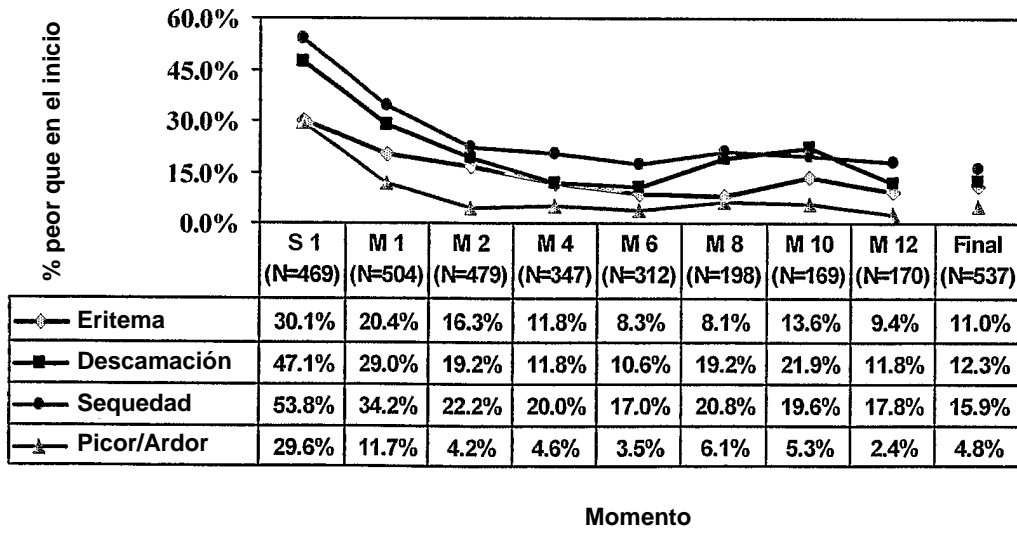


Fig.2