

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 874**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013 E 13700826 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2802331**

54 Título: **Tratamiento tópico para la hipotricosis o pérdida de las pestañas inducida por quimioterapia usando agonistas de prostamida F2 alfa**

30 Prioridad:

10.01.2012 US 201261584877 P

16.03.2012 US 201261611920 P

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

05.07.2019

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

AHLUWALIA, GURPREET;
WHITCUP, SCOTT M.;
BEDDINGFIELD, FREDERICK C. y
EDWARDS, SYDNEY G.

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 718 874 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

Tratamiento tópico para la hipotricosis o pérdida de las pestañas inducida por quimioterapia usando agonistas de prostamida F2 alfa

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a bimatoprost para su uso en métodos de tratamiento de hipotricosis tras la quimioterapia. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden bimatoprost para su uso en métodos de tratamiento de hipotricosis tras la quimioterapia.

10

Antecedentes de la invención

Las pestañas, además de su contribución al aspecto, desempeñan un papel funcional al proteger las estructuras sensibles de los ojos frente a partículas extrañas que entran en el ojo. El plexo nervioso que rodea los folículos pilosos tiene un umbral muy bajo de excitación (Moses, 1970); como resultado, el polvo u otras partículas que pueden entrar en contacto con la fibra capilar de las pestañas son estímulos suficientes para producir un reflejo de parpadeo, protegiendo así el ojo. En cuanto a la función estética de las pestañas, se ha observado que la prominencia de las pestañas está relacionada con el atractivo de los individuos, considerándose pestañas largas y gruesas un atributo físico deseable con un efecto psicológico positivo (Shaikh y Bodla, 2006).

15

20

La deficiencia o la insuficiencia de pestañas se conoce como hipotricosis de las pestañas. Las etiologías de la hipotricosis de las pestañas en una población adulta incluyen hipotricosis idiopática, medicación inductora de alopecia (por ejemplo, agentes quimioterápicos) y enfermedades/estados cutáneos o sistémicos subyacentes (por ejemplo, alopecia areata o hipotiroidismo).

25

En adultos sanos, la hipotricosis de las pestañas es a menudo idiopática y puede estar relacionada con la edad. Existe una relación inversa entre la edad y la longitud de las pestañas; poblaciones más jóvenes tienden de manera natural a tener pestañas más largas, mientras que poblaciones más ancianas tienden a tener pestañas más cortas (Pucci, 2005). Por este motivo, muchos adultos sanos sufren hipotricosis como consecuencia del envejecimiento.

30

Está disponible un tratamiento para el estado de hipotricosis natural que puede ser el resultado de la constitución genética de la persona o podría estar relacionado con la edad. La disolución de bimatoprost al 0,03 % (LATISSE®) se comercializa para el tratamiento de hipotricosis de las pestañas. Bimatoprost es una prostamida sintética. La aplicación tópica de la disolución de bimatoprost puede usarse en adultos sanos normales con una cantidad inadecuada de pestañas o sujetos que desean mejorar adicionalmente la prominencia de sus pestañas (Yoelin, 2010). Se ha demostrado que el tratamiento con bimatoprost aumenta el porcentaje de folículos de las pestañas en fase anágena, lo que explica su capacidad para alargar las pestañas. La estimulación de la melanogénesis inducida por bimatoprost en los melanocitos presentes en papilas dérmicas que son responsables de la pigmentación del tallo del cabello da como resultado pestañas más oscuras y, al mismo tiempo, parece aumentar el tamaño de la papila dérmica y el bulbo piloso, afectando al grosor y la plenitud de las pestañas (Cohen, 2010; Fagien, 2010; Law, 2010).

35

40

En contraste con el estado de hipotricosis natural de las pestañas, donde el folículo piloso es normal, excepto porque produce pestañas más cortas y en una cantidad inadecuada, el tratamiento de quimioterapia da como resultado daño en los componentes del folículo piloso que producen la fibra capilar de tal manera que después del tratamiento con fármacos quimioterápicos, las pestañas naturales o bien se caen completamente o bien da como resultado la pérdida de cabello en parches. Los agentes quimioterápicos se conocen bien por su capacidad para provocar pérdida del cabello. Otros fármacos que pueden provocar pérdida de cabello en diversos grados incluyen anticoagulantes, fármacos antitiroideos, anticonceptivos orales, litio, interferones, fármacos antihiperlipidémicos y retinoides (Tosti *et al*, 1994). Se sabe que la pérdida de cabello inducida por quimioterapia resulta del ataque tóxico directo de las células del folículo piloso que se dividen rápidamente (Trueb, 2009). Durante la fase anágena del ciclo capilar, el compartimento epitelial del folículo experimenta proliferación, produciéndose la mayor actividad proliferativa en las células de la matriz del bulbo a medida que se acumulan el tallo capilar. Cuando la mitosis celular cesa abruptamente como resultado de la terapia citotóxica, el tallo capilar parcialmente queratinizado se debilita y se cae, dando como resultado un efluvio distrófico anágeno (Ulrich *et al*, 2008). Además, algunos agentes quimioterápicos pueden provocar apoptosis (es decir, muerte celular programada) en el epitelio folicular dando como resultado una transición prematura desde las fases anágena hasta catágena del ciclo capilar; este proceso se conoce como efluvio telógeno (Ulrich *et al*, 2008). La consecuencia de estos procesos es el desprendimiento del cabello, que puede comenzar en el plazo de 1 a 3 semanas y con frecuencia se completa en el plazo de 1 a 2 meses después de comenzar la quimioterapia (Trueb, 2009). La pérdida de cabello se produce con una incidencia estimada del 65 % en pacientes adultos que reciben quimioterapia (Trueb, 2009). Aunque la pérdida de las pestañas puede ser parte de la experiencia de la pérdida de cabello inducida por quimioterapia (Trueb, 2009), no hay datos fiables en la bibliografía publicada que aborden específicamente la incidencia de la pérdida de las pestañas debido a quimioterapia. Sin embargo, el mecanismo conocido por el cual la quimioterapia induce alopecia indica que cualquier folículo piloso activo en fase anágena sería susceptible, incluyendo el cabello del cuero cabelludo, el cuerpo, las cejas y las pestañas.

45

50

55

60

65

Para la mayoría de los tratamientos contra el cáncer, una vez que se completa el régimen de quimioterapia, el paciente se recupera de los efectos secundarios del tratamiento con relativa rapidez, es decir, la mayoría de los efectos secundarios de la quimioterapia se resuelven en el plazo de unas pocas semanas del último tratamiento; sin embargo, el crecimiento del cabello puede continuar estando deprimido durante un período de tiempo. La recuperación del crecimiento del cabello a los niveles antes de la quimioterapia puede llevar varios meses a un año, o incluso más, en algunos sujetos. Además, cuando el cabello se recupera tempranamente, es mucho más fino y más delgado generalmente que el cabello original y la recuperación de los niveles antes de la quimioterapia puede llevar varios ciclos capilares.

Se sabe que la caída del cabello es uno de los efectos secundarios más molestos psicológicamente de la terapia contra el cáncer (Botchkarev, 2003, Lemieux *et al*, 2008; Hunt, 2005); los pacientes lo han descrito como un recordatorio constante de su enfermedad y está asociado con una pérdida de control, un sentido de sí mismo alterado y un funcionamiento social reducido (Beisecker *et al*, 1997; Cowley, 2000; Freedman, 1994; Luoma y Hakamies-Blomqvist, 2004; Richer y Ezer, 2002; Williams *et al*, 1999). La pérdida no solo del cabello del cuero cabelludo sino también del vello corporal puede provocar problemas psicosociales, tales como la disminución de la calidad de vida expresada como ansiedad, depresión y baja autoestima (Ulrich *et al*, 2008).

En los estudios de grupos focales, los pacientes declararon que la pérdida de las pestañas y las cejas era peor que la pérdida del cabello del cuero cabelludo porque este último podía ocultarse fácilmente con una peluca, mientras que no había manera de hacer que sus pestañas parecieran "normales". Las pestañas falsas no eran un tratamiento razonable en la opinión de los encuestados porque no tenían suficientes pestañas naturales para ayudar a que el pegamento se adhiriera a sus márgenes del párpado. Además, tales medidas pueden dar como resultado irritación grave y daño a la piel y, por lo tanto, no son ideales, especialmente en la población tras la quimioterapia. En estudios de grupos focales, muchos pacientes tras la quimioterapia comentaron que sus pestañas nunca se recuperaron completamente hasta sus niveles antes de la quimioterapia. Aun cuando notaron un nuevo crecimiento, la mayoría se quejó de que sus pestañas estaban dispersas (es decir, espacios entre pestañas), eran cortas y de color más claro.

Actualmente no hay tratamientos disponibles para la pérdida de las pestañas inducida por quimioterapia. Se descubrió que el tratamiento con Latisse (disolución de bimatoprost al 0,03 %) restaura el crecimiento y la prominencia de las pestañas rápidamente en comparación con el transcurso natural de recuperación más lenta. Por tanto, la función protectora de las pestañas se reanuda antes en los pacientes tratados en comparación con los pacientes no tratados. Los pacientes tras la quimioterapia tratados con disolución de bimatoprost al 0,03 % expresan una mayor satisfacción global con sus pestañas en comparación con los pacientes tratados con vehículo. El tratamiento con bimatoprost en pacientes tras la quimioterapia también restauró la longitud, el grosor/la plenitud y la oscuridad de las pestañas.

En Int. J Trichology, julio-diciembre de 2011, 3(2), 84-91, se notificó un ensayo aleatorizado, de simple ciego, prospectivo, controlado internamente que comparó el gel de pestañas con bimatoprost en relación con el aumento de las pestañas en pacientes con madarosis. Cuarenta párpados de 20 pacientes con cáncer de mama tratados con quimioterapia se aleatorizaron al tratamiento o al control (párpado compañero). Tanto el paciente como el cirujano (a ciegas) evaluaron la eficacia del gel con bimatoprost para mejorar el aspecto de las pestañas al inicio y a intervalos mensuales. Se llegó a la conclusión de que el gel de pestañas con bimatoprost parece ser prometedor para la madarosis inducida por quimioterapia, y que los pacientes pueden encontrar que los efectos son restauradores y mejoran la estética.

El documento US2007160562 se refiere a cosmecéuticos que pueden estimular el crecimiento del cabello, por ejemplo, pestañas naturales, en un sujeto humano. Más específicamente, esta divulgación se refiere a dispositivos de administración que proporcionan una aplicación efectiva y dirigida de una cantidad terapéuticamente eficaz de los cosmecéuticos mejorados. Según los autores, la aplicación dirigida ayuda a limitar y/o eliminar preocupaciones de que el principio activo cosmecéutico afecta a áreas no deseadas del cuerpo.

El documento WO2011119748 se refiere a composiciones que incluyen al menos una prostaglandina o prostamida y a métodos para usar estas composiciones para aumentar el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo.

El documento US2011002866 se refiere a la administración de composiciones que comprenden al menos un análogo de prostaglandina para prevenir o reducir la pérdida de cabello (por ejemplo, crecimiento de cabello frágil, crecimiento de cabello delgado, crecimiento de cabello corto, crecimiento de cabello disperso) o la alopecia asociada con la quimioterapia.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a bimatoprost para su uso en un método de crecimiento de pestañas en pacientes tras la quimioterapia tal como se define en la reivindicación 1. La presente invención también se refiere a bimatoprost para su uso en un método de prevención de la pérdida de pestañas durante el tratamiento

quimioterápico tal como se define en la reivindicación 12. La presente invención también se refiere a bimatoprost para su uso en un método de prevención de la pérdida de pestañas antes del inicio de la quimioterapia. La presente invención también se refiere a bimatoprost para su uso en un método de crecimiento de las pestañas o para su uso en un método de prevención de la pérdida de las pestañas antes, durante y después del tratamiento quimioterápico.

5 La presente invención se aplica como bimatoprost al 0,03 % p/v, que está disponible en el producto comercial denominado LATISSE®. Según la presente divulgación, el bimatoprost se puede aplicar en concentraciones del 0,3 % p/v al 0,001 % p/v e incluyendo concentraciones tales como el 1,0 % p/v, el 0,9 % p/v, el 0,8 % p/v, el 0,7 % p/v, el 0,6 % p/v, el 0,5 % p/v, el 0,4 % p/v, el 0,3 % p/v, el 0,2 % p/v, el 0,1 % p/v, el 0,09 %, el 0,08 % p/v, el 0,07 % p/v, el 0,06 % p/v, el 0,05 % p/v, el 0,04 % p/v, el 0,03 % p/v, el 0,02 % p/v, el 0,01 % p/v, el 0,009 % p/v, el 0,008 % p/v, el 0,007 % p/v, el 0,006 % p/v, el 0,005 % p/v, el 0,004 % p/v, el 0,003 % p/v, el 0,002 % p/v, el 0,001 % p/v, el 0,009 % p/v, el 0,008 % p/v, el 0,007 % p/v, el 0,006 % p/v, el 0,005 % p/v, el 0,004 % p/v, el 0,003 % p/v, el 0,002 % p/v y el 0,001 % p/v de bimatoprost.

15 Puede aplicarse bimatoprost como una disolución, emulsión, gel, espuma, pulverización, pomada, crema u otra forma adecuada para la administración en el margen del párpado. Bimatoprost puede estar en forma de una sal, profármaco, análogos incluyendo ésteres de bimatoprost. La composición de bimatoprost, incluyendo LATISSE®, también puede aplicarse junto con otros compuestos terapéuticos que se sabe que hacen crecer el cabello, como Minoxidil® y Propecia®.

20 “Tratamiento”, “tratar” o “que trata” pueden referirse a curar cualquier enfermedad o estado, o reducir o aliviar los síntomas de la enfermedad o el estado.

25 “Prevenir”, “que previene” o “prevención” puede referirse a detener cualquier enfermedad, estado o síntomas, o reducir los síntomas de manera clínicamente significativa, particularmente en comparación con pacientes que no reciben ningún tratamiento.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen los siguientes párrafos:

30 1) Bimatoprost para su uso en un método de crecimiento de pestañas en pacientes que se someten a quimioterapia, comprendiendo el método aplicar bimatoprost al 0,03 % p/v a los párpados antes, durante y después del tratamiento quimioterápico, en el que el método se aplica durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.

35 2) El bimatoprost para su uso según el párrafo 1, en el que el bimatoprost al 0,03 % se aplica al menos una vez al día.

40 3) El bimatoprost para su uso según los párrafos 1 y 2, en el que el método da como resultado pestañas que son más largas, más gruesas y más oscuras en comparación con pacientes que no reciben tratamiento.

4) El bimatoprost para su uso según el párrafo 1, en el que el método se aplica durante al menos 12 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.

45 5) El bimatoprost para su uso según el párrafo 3, en el que el número de pestañas aumenta en comparación con los pacientes tras la quimioterapia que no recibieron tratamiento.

6) El bimatoprost para su uso según el párrafo 1, en el que el bimatoprost se añade antes, durante y después del tratamiento tras la quimioterapia.

50 7) El bimatoprost para su uso según el párrafo 2, en el que el método se aplica dos veces al día.

8) El bimatoprost para su uso según los párrafos 2 y 7, en el que el bimatoprost se aplica al margen superior e inferior del párpado de cada ojo.

55 9) El bimatoprost para su uso según los párrafos 1-8, en el que el método trata eficazmente la hipotricosis tras la quimioterapia.

10) El bimatoprost para su uso según el párrafo 1, en el que los párpados incluyen la aplicación al margen superior e inferior del párpado.

60 11) El bimatoprost para su uso según el párrafo 1, que comprende además la etapa de administrar uno seleccionado del grupo que consiste en Minoxidil® y Propecia®.

65 12) El bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el método da como resultado una menor incidencia de hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme, eritema del párpado, prurito ocular e hiperpigmentación de la piel que en pacientes que reciben bimatoprost al 0,03 % p/v para el tratamiento de la hipotricosis idiopática.

13) Bimatoprost para su uso en un método de prevención de la pérdida de pestañas en pacientes que se someten a quimioterapia, comprendiendo el método aplicar bimatoprost al 0,03 % p/v a los párpados antes, durante o después del tratamiento quimioterápico, en el que el método se aplica durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.

14) El bimatoprost para su uso según el párrafo 13, en el que el bimatoprost al 0,03 % se aplica al menos una vez al día.

15) El bimatoprost para su uso según los párrafos 13 y 14, en el que el método da como resultado pestañas que son más largas, más gruesas y más oscuras en comparación con pacientes que no reciben tratamiento.

16) El bimatoprost para su uso según el párrafo 13, en el que el método se aplica durante al menos 12 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.

17) El bimatoprost para su uso según el párrafo 12, en el que el número de pestañas aumenta en comparación con los pacientes tras la quimioterapia que no recibieron tratamiento.

18) El bimatoprost para su uso según el párrafo 13, en el que el bimatoprost se añade antes, durante y después del tratamiento tras la quimioterapia.

19) El bimatoprost para su uso según el párrafo 13, en el que el método se aplica dos veces al día.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un ejemplo del efecto de Bim al 0,03 % sobre el crecimiento de las pestañas en comparación con el vehículo, población tras la quimioterapia;

Figura 2. Porcentaje de sujetos con al menos una mejora de 1 grado en la puntuación de GEA tras la quimioterapia;

la figura 3 muestra los pacientes que responden al tratamiento (%) basándose en la variable principal compuesta por mes, tras la quimioterapia (población por intención de tratar);

la figura 4 muestra el cambio medio desde el nivel inicial en la longitud de las pestañas (mm) por mes: tras la quimioterapia;

la figura 5 es un gráfico de la eficacia principal compuesta durante la duración del ensayo para sujetos con hipotricosis idiopática;

la figura 6 es un gráfico de las tasas de pacientes que responden en sujetos tratados con bimatoprost por componentes individuales de la variable principal compuesta de eficacia durante la duración de los sujetos con hipotricosis idiopática;

la figura 7 es un gráfico de la mejora en la longitud de las pestañas durante la duración del ensayo para sujetos con hipotricosis idiopática;

la figura 8 es un gráfico de la eficacia principal compuesta durante la duración del ensayo para sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia;

la figura 9 es un gráfico de las tasas de pacientes que responden en sujetos tratados con bimatoprost por componentes individuales de la variable principal compuesta de eficacia durante la duración del ensayo para sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia; y,

la figura 10 es un gráfico de la mejora en la longitud de las pestañas durante la duración del ensayo para sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia.

Descripción detallada de los dibujos

Ejemplo 1

Tabla I. Lista de componentes y composición cuantitativa

Componentes	Concentración (% p/v)	Concentración (mg/ml)	Función
Principio activo			

Bimatoprost ^a	0,03	0,3	Principio activo
Otros componentes			
Cloruro de benzalconio ^b	0,005	0,05	Conservante
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	0,268	2,68	Agente tamponante
Ácido cítrico monohidratado	0,014	0,14	Agente tamponante
Cloruro de sodio	0,83	8,3	Agente de tonicidad
Ácido clorhídrico ^c y/o hidróxido de sodio ^c	Ajustar a pH 7,2 – 7,4		Agente de ajuste del pH
Agua purificada	c.s. hasta 100 %	c.s. hasta 1 ml	Vehículo

Datos clínicos:

5 Se realizó un estudio clínico que demostró los beneficios clínicos de la disolución de bimatoprost al 0,03 % en el tratamiento de la pérdida de pestañas resultante del tratamiento de quimioterapia.

Diseño y estructura del estudio:

10 Este fue un estudio de 1 año, multicéntrico, con enmascaramiento doble, aleatorizado, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y eficacia de la disolución de bimatoprost al 0,03 % en el aumento de la prominencia global de las pestañas después de la aplicación dérmica a los márgenes superiores del párpado en adultos normales y adultos tras la quimioterapia que presentaron hipotricosis de las pestañas. Los sujetos incluidos en el estudio eran adultos de al menos 18 años de edad, con hipotricosis idiopática o inducida por quimioterapia (puntuación de la evaluación de pestañas global [GEA] de 1 o 2) y tenían una puntuación de 1 o 2 en cada uno de los 3 puntos (16, 18 y 19) en el dominio 2 del cuestionario de satisfacción de las pestañas (ESQ), que representó el impacto psicológico de la pérdida de la pestaña.

20 El estudio completo de 12 meses consistió en 2 períodos distintos de tratamiento de 6 meses, período de tratamiento 1 (TP1) y período de tratamiento 2 (TP2). Los sujetos tras la quimioterapia elegibles se asignaron al azar en una razón de 3:1 para recibir bimatoprost o vehículo para TP1. En TP2, los sujetos o bien se mantuvieron en o bien se cambiaron al tratamiento con bimatoprost.

25 Se aleatorizaron un total de 130 sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia. De estos, se aleatorizaron 96 sujetos al grupo de Bim al 0,03 % y 34 sujetos al grupo de vehículo. La edad media global de los sujetos tras la quimioterapia fue de 50,7 años (intervalo de 26 a 76 años), y la mayoría de la población era caucásica (79,2 %). Todos excepto 1 de los sujetos incluidos fueron mujeres (99,2 %; 129/130). Según los criterios de inclusión, todos los sujetos incluidos tenían una puntuación de GEA inicial de 1 (71,3 %) o 2 (28,7 %), con una distribución similar de las puntuaciones de GEA en ambos grupos de tratamiento al inicio. La puntuación total media \pm DE del dominio 2 de ESQ fue de $3,9 \pm 1,23$. Todos los sujetos incluidos tenían una puntuación de ESQ inicial de 1 o 2 para los puntos 16, 18 y 19 que se refiere al impacto psicológico de la pérdida de pestañas o el estado de hipotricosis.

Criterio principal compuesto de valoración de la eficacia:

35 El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en el mes 4 basándose en un criterio de valoración compuesto, definido por: a) al menos una mejora de 1 grado desde el nivel inicial en la puntuación de GEA, y b) al menos una mejora de 3 puntos desde el nivel inicial en la puntuación total para el dominio 2 de ESQ. La GEA es una evaluación por un investigador de la prominencia de las pestañas y la puntuación de ESQ es la propia percepción de los pacientes de sus pestañas.

40 Datos de 6 meses:

45 Después de 4 meses de tratamiento diario, en la subpoblación tras la quimioterapia, las tasas de pacientes que responden al tratamiento basadas en el criterio principal de valoración de la eficacia fueron del 37,5 % (36/96) en el grupo de bimatoprost al 0,03 % y del 18,2 % (6/33) en el grupo de vehículo. Los datos en la tabla a continuación muestran la tasa de respuesta por visita para los meses 1, 2, 4 y 6. Se observa una mejora continua en la eficacia a lo largo del período de seis meses.

Tabla II: Variable principal compuesta de eficacia: pacientes que responden al tratamiento por visita

Visita	Población tras la quimioterapia		
	Bim al 0,03 % (N = 96)	Vehículo (N = 34)	Valor de p^b
Mes 1	6/96 (6,3 %)	2/33 (6,1 %)	>0,999 ^c

Visita	Población tras la quimioterapia		
	Bim al 0,03 % (N = 96)	Vehículo (N = 34)	Valor de p^b
Mes 2	22/96 (22,9 %)	5/33 (15,2 %)	0,344
Mes 4	36/96 (37,5 %)	6/33 (18,2 %)	0,041
Mes 6	45/96 (46,9 %)	6/33 (18,2 %)	0,004

La tasa de respuesta también se determinó basándose únicamente en la puntuación de GEA del investigador. Tal como se muestra en la figura 1, el grupo de Bim al 0,03 % tuvo una mayor tasa de pacientes que responden en las visitas de los meses 2, 4 y 6 en comparación con el grupo de vehículo. La diferencia en la tasa de pacientes que responden, basándose en la GEA de la prominencia de las pestañas, se aproximó a la significación estadística en el mes 4 ($p = 0,051$) y fue estadísticamente significativa en la visita del mes 6 ($p = 0,001$). La tasa de pacientes que responden relativamente alta en el grupo de vehículo de la población tras la quimioterapia en comparación con el grupo de vehículo de la población adulta normal puede atribuirse al recrecimiento natural que se produce en cierta medida tras la finalización del tratamiento de quimioterapia. La figura 2 muestra el porcentaje de sujetos con al menos una mejora de 1 grado en la puntuación de GEA, después de la quimioterapia.

La eficacia también se evaluó usando criterios más conservadores de la mejora de 2 grados en GEA. En el mes 4, las tasas de pacientes que responden para el aumento de 2 grados en el grupo de Bim al 0,03 % fue del 36,5 % (35/96) en comparación con la respuesta del vehículo del 6,1 % (2/33) para este aumento de 2 grados. Además de la evaluación global del investigador (GEA) y la evaluación propia de los sujetos (ESQ), se midieron la longitud, el grosor/la plenitud y la oscuridad de las pestañas utilizando análisis de imágenes digitales.

El cambio medio en la longitud de las pestañas desde el nivel inicial en el mes 4 fue de 1,48 mm en el grupo de Bim al 0,03 % y de 0,72 mm en el grupo de vehículo. En el mes 6, el cambio medio en la longitud de las pestañas desde el nivel inicial fue de 1,99 mm para el grupo de Bim al 0,03 % y de 1,01 mm para el grupo de vehículo.

Los cambios medios en el grosor de las pestañas desde el nivel inicial en el mes 4 fueron de 0,67 mm² en el grupo de Bim al 0,03 % y -0,05 mm² en el grupo de vehículo. En el mes 6, los cambios medios en el grosor de las pestañas desde el nivel inicial fueron de 0,83 mm² para el grupo de Bim al 0,03 % y 0,04 mm² para el grupo de vehículo.

El cambio medio en la oscuridad de las pestañas desde el nivel inicial fue mayor en el grupo de Bim al 0,03 % que en el grupo de vehículo. En las visitas de los meses 4 y 6, fue de -22,48 y -26,46, respectivamente, en el grupo de Bim al 0,03 % y -11,25 y -10,19, respectivamente, en el grupo de vehículo. El mayor número negativo en esta medida refleja la mayor intensidad u oscuridad de las pestañas.

Resumen de los datos de eficacia sobre el efecto de bimatoprost en el aumento del crecimiento de las pestañas en la población tras la quimioterapia:

Para el criterio principal compuesto de valoración de la eficacia, el grupo de Bim al 0,03 % tuvo una tasa de pacientes que responden estadísticamente significativamente más alta que el grupo de vehículo en el mes 4 ($p = 0,041$). En el mes 4, la tasa de pacientes que responden fue del 37,5 % (36/96) en el grupo de Bim al 0,03 % y 18,2 % (6/33) en el grupo de vehículo. En el mes 6, la tasa de pacientes que responden en el grupo de Bim al 0,03 % aumentó hasta el 46,9 % (45/96), mientras que no hubo cambios en el grupo de vehículo (18,2 %, 6/33).

El grupo de Bim al 0,03 % tuvo un mayor porcentaje de sujetos con al menos un aumento de 1 grado desde el nivel inicial en la puntuación de GEA en comparación con el grupo de vehículo en todas las visitas de seguimiento. La diferencia entre los 2 grupos se aproximó a la significación estadística en el mes 4 ($p = 0,051$) y fue estadísticamente diferente de manera significativa en la visita del mes 6 ($p = 0,001$). En la visita del mes 4, el 72,9 % en el grupo de Bim al 0,03 % y el 54,5 % en el grupo de vehículo tuvieron al menos un aumento de 1 grado desde el nivel inicial en la puntuación de GEA. En el mes 6, el porcentaje de pacientes que responden aumentó hasta el 80,2 % en el grupo de Bim al 0,03 %, mientras que en el grupo de vehículo disminuyó hasta el 51,5 %.

El porcentaje de sujetos con al menos un aumento de 1 grado desde el nivel inicial en GEA en el grupo de Bim al 0,03 % de la subpoblación tras la quimioterapia (72,9 %) fue comparable al de la subpoblación normal de adultos (74,3 %) en el mes 4. En relación con el grupo de vehículo en la subpoblación normal de adultos, el grupo de vehículo en la subpoblación tras la quimioterapia mostró una mayor respuesta de GEA en todas las visitas, lo que probablemente esté relacionado con algún grado de recrecimiento natural en la subpoblación tras la quimioterapia.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas desde el nivel inicial en la longitud, el grosor y la oscuridad de las pestañas superiores en el grupo de Bim al 0,03 % en comparación con el grupo de vehículo en el mes 4 y el mes 6.

En el mes 4, el 36,5 % de los sujetos en el grupo de Bim al 0,03 % de la subpoblación tras la quimioterapia tuvo al

menos un aumento de 2 grados desde el nivel inicial en las puntuaciones de GEA.

Se observaron mejoras estadísticamente significativas a favor del grupo de Bim al 0,03 % para las puntuaciones de dominios 1 y 3 de ESQ en los meses 4 y 6. Para el dominio 2, aunque las mejoras no fueron estadísticamente diferentes de manera significativa entre los 2 grupos de tratamiento, el grupo de Bim al 0,03 % tuvo un mayor cambio medio en la puntuación total desde el nivel inicial que el grupo de vehículo (2,8 frente a 1,7).

Población tras la quimioterapia (resumen de seguridad)

En la subpoblación tras la quimioterapia, el 57,3 % (55/96) de los sujetos del grupo de Bim al 0,03 % y el 45,5 % (15/33) de los sujetos del grupo de vehículo notificaron al menos 1 acontecimiento adverso durante el primer periodo de estudio de 6 meses. Los acontecimientos adversos que fueron más comunes en el grupo de Bim al 0,03 % (más del 5 % de los sujetos) que en el grupo de vehículo fueron hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme y prurito ocular. La mayoría de los acontecimientos adversos se notificaron como de gravedad leve o moderada. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se notificaron en el 27,1 % (26/96) y el 6,1 % (2/33) de los sujetos en el grupo de Bim al 0,03 % y el grupo de vehículo, respectivamente. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento notificados por más de 1 sujeto en el grupo de Bim al 0,03 % fueron hiperemia conjuntival (12 sujetos), queratitis puntiforme (7 sujetos), prurito de los párpados (3 sujetos), prurito ocular (3 sujetos), hiperpigmentación de la piel (3 sujetos) e irritación de los párpados (2 sujetos). Los 2 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento notificados en el grupo de vehículo fueron queratitis puntiforme (1 sujeto) y prurito de los párpados (1 sujeto).

Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se notificó como grave, y ninguno de ellos condujo a la interrupción del estudio o el tratamiento.

Datos de 12 meses:

Para los sujetos que recibieron bimatoprost durante hasta 12 meses (grupo de Bim/Bim), la eficacia demostrada para el criterio de valoración compuesto, es decir, la proporción de pacientes que responden aumentó desde el periodo del mes 6 hasta el del mes 12 tal como se muestra en la figura a continuación. La tasa de pacientes que responden, basándose en la variable principal compuesta de eficacia, aumentó desde el 46,9 % en el mes 6 hasta el 61,5 % en el mes 12. Estos datos indican una mejora continua observada en la población tras la quimioterapia hasta el mes 12 de tratamiento. Estos datos también demuestran que la eficacia se mantiene a lo largo de 12 meses de exposición diaria, sin indicación de desarrollo de resistencia al tratamiento.

Los sujetos que recibieron el vehículo en los primeros 6 meses de tratamiento y que luego se cambiaron a bimatoprost en TP2 (grupos de Veh/Bim), el efecto del fármaco se realizó rápidamente, la tasa de pacientes que responden aumentó desde el 17,6 % (6/34) en el mes 6 hasta el 67,6 % (23/34) en el mes 12 tal como se muestra en la figura 3.

Longitud de las pestañas

Para la subpoblación con hipotricosis idiopática tratada durante hasta 12 meses con bimatoprost, la longitud media de las pestañas en el nivel inicial fue de 5,69 mm y aumentó 1,44 mm en el mes 6 de tratamiento, y luego se mantuvo bastante constante durante todo el período de tratamiento. Esto corresponde a un aumento medio en porcentaje desde el nivel inicial del 26,17 % en el mes 6 y 25,86 % en el mes 12, y un aumento mediano en porcentaje desde el nivel inicial del 22,4 % en el mes 6 y del 22,63 % en el mes 12. Esto indica que se mantiene el aumento de la longitud de las pestañas, sin evidencia de desarrollo de resistencia, desde el mes 6 hasta el 12 de tratamiento diario.

Cambio medio ± desviación estándar (DE) desde el nivel inicial en la longitud de las pestañas (mm)

TP1/TP2/visita ^a	Tras la quimioterapia	
	Bim/Bim (N = 96)	Veh/Bim (N = 34)
Nivel inicial	4,86 ± 1,189	4,65 ± 1,413
Mes 4	1,48 ± 1,391	0,72 ± 1,396
Mes 6	1,99 ± 1,557	1,01 ± 1,275
Mes 10	2,14 ± 1,455	2,27 ± 1,439
Mes 12	2,01 ± 1,504	2,07 ± 1,442

Bim = bimatoprost al 0,03 %; TP1 = período de tratamiento 1 (día 1 a mes 6);

TP2 = período de tratamiento 2 (mes 6 a 12); Veh = vehículo

Para los sujetos tras la quimioterapia tratados durante hasta 12 meses con bimatoprost, la longitud media de las pestañas en el nivel inicial fue de 4,86 mm y aumentó 1,99 mm en el mes 6 de tratamiento, y luego se mantuvo bastante constante durante todo el período de tratamiento. Esto corresponde a un aumento medio en porcentaje desde el nivel inicial del 48,08 % en el mes 6 y del 49,88 % en el mes 12, y un aumento mediano en porcentaje desde el nivel inicial del 37,84 % en el mes 6 y del 39,08 % en el mes 12, lo que nuevamente indica que se mantiene el aumento de la longitud de las pestañas, sin evidencia de pérdida de efecto tras el tratamiento diario continuo desde el mes 6 hasta el 12 como se muestra en la figura 4.

Para los sujetos tras la quimioterapia tratados durante hasta 12 meses con bimatoprost, el grosor medio en el nivel inicial fue de 0,39 mm², que aumentó 0,83 mm² en el mes 6 de tratamiento, y luego se mantuvo bastante constante durante todo el período de tratamiento. Esto corresponde a un aumento medio en porcentaje desde el nivel inicial del 428 % en el mes 6 y del 478 % en el mes 12, y un aumento mediano en porcentaje desde el nivel inicial del 245 % en el mes 6 y del 212 % en el mes 12, nuevamente se mantuvo el aumento del grosor de las pestañas, sin evidencia de pérdida de efecto tras el tratamiento diario continuo desde el mes 6 hasta el 12.

Cambio medio ± desviación estándar (DE) desde el nivel inicial en el grosor promedio progresivo de las pestañas (mm²)

TP1/TP2/visita ^a	Tras la quimioterapia	
	Bim/Bim (N = 96)	Veh/Bim (N = 34)
Nivel inicial	0,39 ± 0,302	0,67 ± 0,995
Mes 4	0,67 ± 0,514	-0,05 ± 0,955
Mes 6	0,83 ± 0,576	0,04 ± 1,009
Mes 10	0,88 ± 0,516	0,63 ± 1,042
Mes 12	0,85 ± 0,575	0,58 ± 1,085

Bim = bimatoprost al 0,03 %; TP1 = período de tratamiento 1 (día 1 a mes 6);

TP2 = período de tratamiento 2 (mes 6 a 12); Veh = vehículo

Al menos un aumento de 2 grados en la puntuación de evaluación global de las pestañas

Un análisis secundario del componente de GEA de la variable principal de eficacia utilizando un criterio más riguroso fue el porcentaje de sujetos que experimentaron al menos un aumento de 2 grados y un aumento de 3 grados desde el nivel inicial en la escala de GEA. Para los pacientes con hipotricosis tras la quimioterapia tratados durante hasta 12 meses con bimatoprost, el 45,8 % de los sujetos tuvo al menos un aumento de 2 grados en la GEA en el mes 6, que aumentó hasta el 57,3 % en el mes 12. Esto indica un aumento progresivo en la prominencia de las pestañas desde el mes 6 hasta el 12.

Los sujetos tras la quimioterapia tratados con vehículo durante los primeros 6 meses y que luego se cambiaron a tratamiento con bimatoprost (Veh/Bim) tuvieron solo el 8,8 % (3/34) de los sujetos con un aumento de GEA de 2 grados en el mes 6; esto aumentó hasta el 50 % en el mes 10 (4 meses después de comenzar el tratamiento con bimatoprost) y hasta el 52,9 % en el mes 12.

La eficacia en la población con hipotricosis tras la quimioterapia mostró un aumento gradual en el número de pacientes que responden a lo largo de 12 meses de tratamiento. Aunque se observó un pico temprano en el porcentaje de pacientes que responden en el mes 6 (46,9 %) y un cambio mínimo entre los meses 6 y 8, hubo un aumento gradual adicional hasta el 54,2 % en el mes 10 y un aumento hasta el 61,5 % en el mes 12, indicando una mejora continua en esta población. Se observó un aumento gradual similar en el porcentaje de pacientes que responden basándose en al menos un aumento de 1 grado en GEA o al menos un aumento de 3 puntos en dominio 2 de ESQ desde el mes 6 hasta el mes 12 de tratamiento. Los pacientes que responden a la GEA aumentó desde el 80,2 hasta el 90,6 % y los pacientes que responden al dominio 2 de ESQ aumentó desde 47,9 hasta el 63,5 % entre los meses 6 y 12.

La mayoría de los acontecimientos adversos comunes observados durante todo el período de 12 meses fueron de los primeros 6 meses de tratamiento, lo que indica que el tratamiento continuo no conduce a una mayor incidencia de acontecimientos adversos. Por ejemplo, la tasa de incidencia de tres de los AA más comunes en la población tras la quimioterapia, hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme y prurito de los párpados fue del 15,6 %, el 8,3 % y el 3,1 %, respectivamente, en los primeros 6 meses de tratamiento frente a solo el 1,1 % (nuevo AA) para cada uno de

estos tres acontecimientos durante los meses 6-12.

Ejemplo 2

5 Este es un estudio a largo plazo de seguridad y eficacia de disolución oftálmica de bimatoprost al 0,03 % (LATISSE®) realizado en poblaciones con hipotricosis idiopática y tras la quimioterapia. En este estudio, se estudió la pérdida de pestañas por quimioterapia.

Diseño del estudio:

10 Un estudio de un año, multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado por vehículo. Se incluyeron sujetos adultos tras la quimioterapia y con hipotricosis idiopática de las pestañas basándose en su puntuación de 1 o 2 en una escala de evaluación global de las pestañas (GEA) ordinal de cuatro puntos, y además tienen una puntuación baja en una medida de PRO asociada con el “impacto psicológico” de la condición, un dominio-2 del cuestionario de satisfacción de las pestañas (ESQ). El estudio implicó dos períodos de tratamiento de seis meses cada uno. En el primer período de tratamiento, se aleatorizaron los sujetos para ambas poblaciones en una razón de 3:1 para el tratamiento con vehículo:bimatoprost QD. En el segundo período de tratamiento de 6 meses, todos los sujetos se trasladaron al tratamiento con bimatoprost, excepto un grupo de sujetos con hipotricosis idiopática tratados con bimatoprost ($n = 55$) que se cambiaron a vehículo para investigar el efecto del abandono del fármaco. El estudio incluyó 9 visitas a lo largo del período de tratamiento de 12 meses. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que responden dentro de cada grupo de tratamiento basándose en una medida compuesta de GEA y dominio 2 de ESQ (el investigador evaluó la prominencia de las pestañas y la evaluación por parte del sujeto del “impacto psicológico” relacionado con las pestañas) en el mes 4.

25 Resultados:

Se aleatorizaron un total de 368 sujetos, 238 idiopáticos y 130 tras la quimioterapia. El criterio principal de valoración de la eficacia se alcanzó para las poblaciones tanto idiopática como tras la quimioterapia. En el nivel inicial, la mayoría de los sujetos tras la quimioterapia mostraron pestañas dispersas y en parches hasta casi la pérdida completa. En ambas poblaciones, la mayoría de los sujetos (>70 %) demostraron un aumento de la prominencia de las pestañas (mejora de GEA ≥ 1 grado) en el mes 4 después del tratamiento diario con bimatoprost. No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con el fármaco en el estudio.

35 En sujetos con hipotricosis idiopática, se logró una eficacia del 40,2 % (un aumento mayor de 1 grado en la puntuación de GEA y al menos una mejora de 3 puntos en la puntuación del dominio ESA) en el mes 4, mientras que solo el 6,8 % de los sujetos tratados con vehículo tuvieron un aumento similar en GEA después de 4 meses. La eficacia se mantuvo a lo largo del período de ensayo de 12 meses. Después del abandono del fármaco, la eficacia se mantuvo durante aproximadamente 2 meses, y el retorno a los niveles cercanos a antes del tratamiento se produjo de 4 a 6 meses después del abandono. En sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia, se logró un aumento del 37,5 % en la eficacia en el mes 4, mientras que solo el 18,2 % de los sujetos tratados con vehículo tuvo un aumento similar de GEA después de 4 meses. La eficacia se potenció durante el período de ensayo de 12 meses.

45 En sujetos con hipotricosis idiopática, el 74,3 % de los sujetos tratados con bimatoprost tuvo un aumento en la GEA de más de 1 después de 4 meses, mientras que solo el 13,6 % de los sujetos tratados con vehículo tuvo un aumento similar en la GEA después de 4 meses. En sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia, el 72,9 % de los que recibieron tratamiento con bimatoprost tuvieron un aumento de GEA de más de 1 después de 4 meses, mientras que el 54,5 % de los sujetos tratados con vehículo tuvieron un aumento similar de GEA después de 4 meses (debido al recrecimiento natural no tratado de las pestañas después del cese de la quimioterapia). Ambas poblaciones tuvieron mejoras estadísticamente significativas en la longitud, el grosor/la plenitud y la oscuridad de las pestañas con bimatoprost en comparación con el vehículo en los meses 4 y 6 (no mostrado).

Los cambios en la longitud, el grosor y la oscuridad de las pestañas se muestran en la tabla a continuación.

55 Longitud, grosor y oscuridad de las pestañas
Porcentaje de cambio desde la línea de base en el mes 4

Criterio de valoración	Hipotricosis idiopática (cambio medio en %)			Hipotricosis inducida por la quimioterapia (cambio mediano en %)ª		
	Bim al 0,03 %	Vehículo	Valor de p	Bim al 0,03 %	Vehículo	Valor de p
Longitud	22,90 %	-4,90 %	<0,001	28,50 %	11,30 %	0,022
Espesor	95,90 %	-7,20 %	<0,001	180,10 %	25,00 %	0,002
Oscuridad ^b	-15,70 %	1,40 %	<0,001	-14,40 %	-5,70 %	0,012

Criterio de valoración	Hipotricosis idiopática (cambio medio en %)			Hipotricosis inducida por la quimioterapia (cambio mediano en %) ^a		
	Bim al 0,03 %	Vehículo	Valor de p	Bim al 0,03 %	Vehículo	Valor de p

^aSe proporcionan valores medianos porque los datos de la subpoblación tras la quimioterapia no seguían una distribución normal.

^bEl cambio negativo desde el nivel inicial indica pestañas más oscuras.

Resultados para sujetos con hipotricosis idiopática

5 La figura 5 es un gráfico de la eficacia principal compuesta durante la duración del ensayo. Bim/Bim indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 12 meses. Bim/Veh indica los sujetos que recibieron bimatoprost durante 6 meses seguido de vehículo durante 6 meses. Veh/Bim indica los sujetos que recibieron vehículo durante 6 meses seguido de bimatoprost durante 6 meses.

10 La figura 6 es un gráfico de las tasas de pacientes que responden en sujetos tratados con bimatoprost por componentes individuales de la variable principal compuesta de eficacia durante la duración del ensayo. La figura 6 muestra una tasa de respuesta de GEA de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 80 % y un mantenimiento del efecto y/o mejora continua hasta el mes 12.

15 La figura 7 es un gráfico de la mejora en la longitud de las pestañas durante la duración del ensayo. Bim/Bim indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 12 meses. Bim/Veh indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 6 meses seguido de vehículo durante 6 meses. Veh/Bim indica sujetos que recibieron vehículo durante 6 meses seguido de bimatoprost durante 6 meses.

Resultados para sujetos con hipotricosis inducida por quimioterapia

20 La figura 8 es un gráfico de la eficacia principal compuesta durante la duración del ensayo. Bim/Bim indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 12 meses. Bim/Veh indica los sujetos que recibieron bimatoprost durante 6 meses seguido de un vehículo durante 6 meses.

25 La figura 9 es un gráfico de las tasas de pacientes que responden en sujetos tratados con bimatoprost por componentes individuales de la variable principal compuesta de eficacia durante la duración del ensayo. La figura 9 muestra una tasa de respuesta de GEA de aproximadamente el 80 % que es similar a la población idiopática, y mejora continua hasta el mes 12.

30 La figura 10 es un gráfico de la mejora en la longitud de las pestañas durante la duración del ensayo. Bim/Bim indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 12 meses. Bim/Veh indica sujetos que recibieron bimatoprost durante 6 meses seguido de un vehículo durante 6 meses.

35 A lo largo de 12 meses de tratamiento con bimatoprost, los acontecimientos adversos más comunes (>5 %) en la población idiopática o tras la quimioterapia fueron hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme, prurito de los párpados, eritema de los párpados y prurito ocular. Los acontecimientos adversos comunes (hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme y prurito ocular) se notificaron con mayor frecuencia en la población tras la quimioterapia. Esto puede haber estado relacionado con el efecto duradero de los fármacos de quimioterapia sobre los ojos. Los acontecimientos adversos oculares y dérmicos comunes se produjeron a una tasa menor en el segundo período de ensayo de 6 meses (meses 6-12) en comparación con el primer período de ensayo de 6 meses. No se produjeron efectos adversos graves relacionados con el fármaco en ninguna de las subpoblaciones.

0 a 12 meses		0 a 6 meses		6 a 12 meses		
Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	
(N = 118)	(N = 96)	(N = 118)	(N = 96)	(N = 106)	(N = 89)	
Trastornos oculares, n (%)						
Hiperemia conjuntival	10 (8,5)	16 (16,7)	7 (5,9)	15 (15,6)	4 (3,8)	1 (1,1)
Queratitis puntiforme	3 (2,5)	9 (9,4)	3 (2,5)	8 (8,3)	0 (0,0)	1 (1,1)
Prurito de los párpados	7 (5,9)	3 (3,1)	6 (5,1)	3 (3,1)	1 (0,9)	1 (1,1)
Eritema de los	6 (5,1)	3 (3,1)	2 (1,7)	1 (1,0)	5 (4,7)	2 (2,2)

0 a 12 meses		0 a 6 meses		6 a 12 meses		
Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	Hipotricosis idiopática	Tras la quimioterapia	
(N = 118)	(N = 96)	(N = 118)	(N = 96)	(N = 106)	(N = 89)	
Trastornos oculares, n (%)						
párpados						
Prurito ocular	1 (0,8)	6 (6,3)	1 (0,8)	5 (5,2)	0 (0,0)	1 (1,1)
Trastornos cutáneos y subcutáneos, n (%)						
Hiperpigmentación de la piel.	2 (1,7)	5 (5,2)	0 (0,0)	3 (3,1)	2 (1,9)	2 (2,2)

Conclusiones:

- 5 La disolución oftálmica de bimatoprost al 0,03 % aumentó significativamente el crecimiento de las pestañas en sujetos con hipotricosis idiopática así como hipotricosis inducida por quimioterapia tal como se midió mediante el criterio principal de valoración compuesto (aumento de ≥ 1 grado en la puntuación de GEA y al menos una mejora de 3 puntos en la puntuación de dominio-2 de ESQ en la semana 16) y todos los criterios secundarios de valoración (longitud, grosor/plenitud y oscuridad de las pestañas). Los efectos del tratamiento con bimatoprost se mantuvieron durante todo el período de ensayo de 12 meses. El tratamiento con bimatoprost fue seguro y se toleró bien en las 2
- 10 poblaciones. No se detectaron nuevas señales de seguridad en el período de ensayo de 6 a 12 meses. En el segundo período de 6 meses se produjeron menos AA oculares y dérmicos comunes que en los primeros 6 meses de tratamiento con bimatoprost. La eficacia se mantuvo durante aproximadamente 2 meses después del abandono de bimatoprost; el retorno a niveles cercanos a antes del tratamiento se produjo aproximadamente de 4 a 6 meses después del abandono. Por tanto, se encontró que la aplicación diaria de disolución oftálmica de bimatoprost en el
- 15 margen del párpado durante un período de un año es segura, se tolera bien y es eficaz tanto en poblaciones idiopáticas como tras la quimioterapia, tal como se evaluó mediante varias medidas de seguridad y eficacia.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Bimatoprost para su uso en un método de crecimiento de pestañas en pacientes de quimioterapia, comprendiendo el método aplicar bimatoprost al 0,03 % p/v a los párpados antes, durante o después del tratamiento quimioterápico, en el que el método se aplica durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.
- 10 2. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el bimatoprost al 0,03 % se aplica al menos una vez al día.
3. Bimatoprost para su uso según las reivindicaciones 1 y 2, en el que el método da como resultado pestañas que son más largas, más gruesas u oscuras en comparación con pacientes que no reciben tratamiento.
- 15 4. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el método se aplica durante al menos 12 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.
5. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 3, en el que el número de pestañas aumenta en comparación con los pacientes tras la quimioterapia que no recibieron tratamiento.
- 20 6. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el bimatoprost se añade durante y después del tratamiento tras la quimioterapia.
7. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 2, en el que el método se aplica dos veces al día.
- 25 8. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 7, en el que el bimatoprost se aplica al margen superior e inferior del párpado de cada ojo.
9. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el método trata eficazmente la hipotricosis tras la quimioterapia.
- 30 10. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de administrar uno seleccionado del grupo que consiste en Minoxidil® y Propecia®.
- 35 11. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 1, en el que el método da como resultado una menor incidencia de hiperemia conjuntival, queratitis puntiforme, eritema del párpado, prurito ocular e hiperpigmentación de la piel que en pacientes que reciben bimatoprost al 0,03 % p/v para el tratamiento de hipotricosis idiopática.
- 40 12. Bimatoprost para su uso en un método de prevención de la pérdida de pestañas en pacientes que se someten a quimioterapia, comprendiendo el método aplicar bimatoprost al 0,03 % p/v a los párpados antes, durante o después del tratamiento quimioterápico, en el que el método se aplica durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.
- 45 13. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 12, en el que el bimatoprost al 0,03 % se aplica al menos una vez al día.
14. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 12, en el que el método da como resultado pestañas que son más largas, más gruesas y más oscuras en comparación con pacientes que no reciben tratamiento.
- 50 15. Bimatoprost para su uso según la reivindicación 12, en el que el método se aplica durante al menos 12 meses después de completar el tratamiento quimioterápico.

FIGURA 1

Figura 1: Ejemplo del efecto de Bim al 0,03% sobre el crecimiento de las pestañas en comparación con vehículo, población tras la quimioterapia

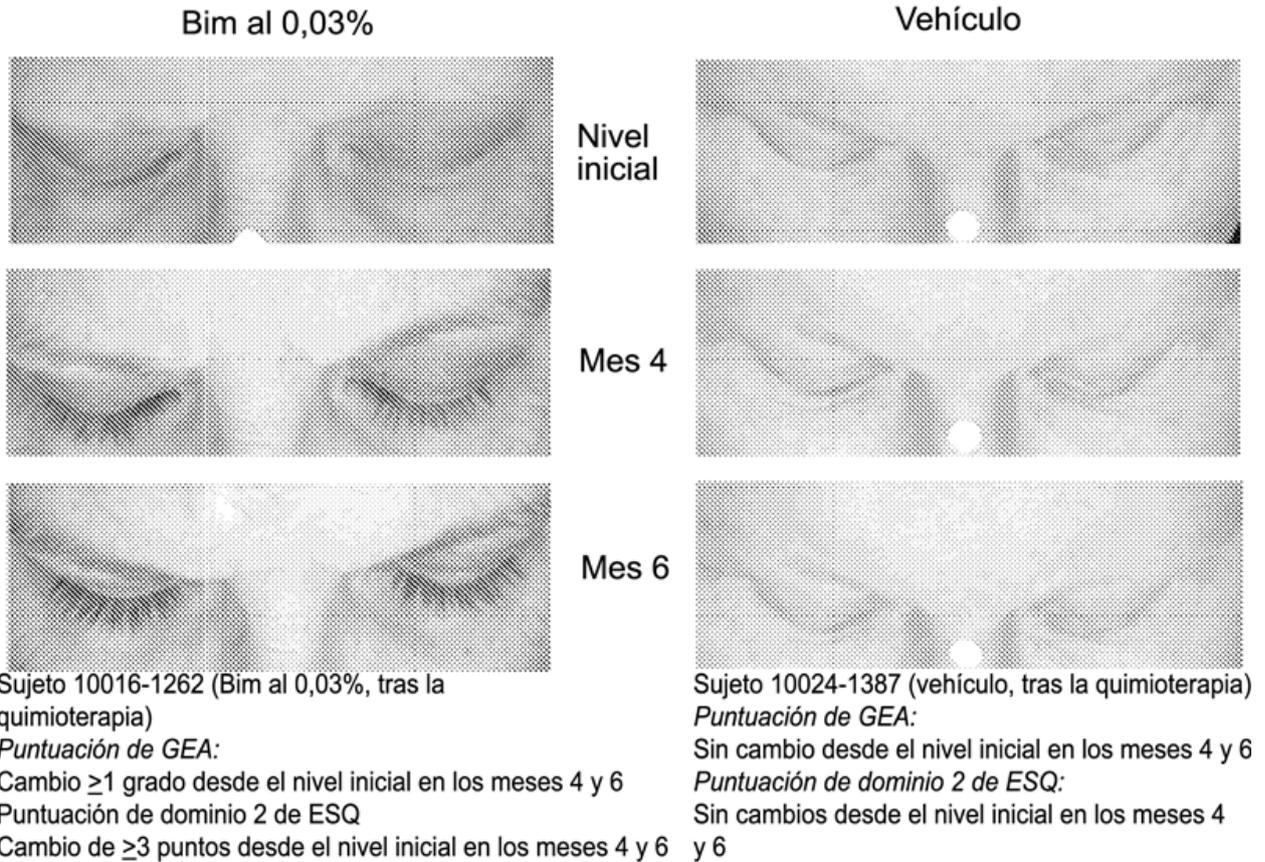
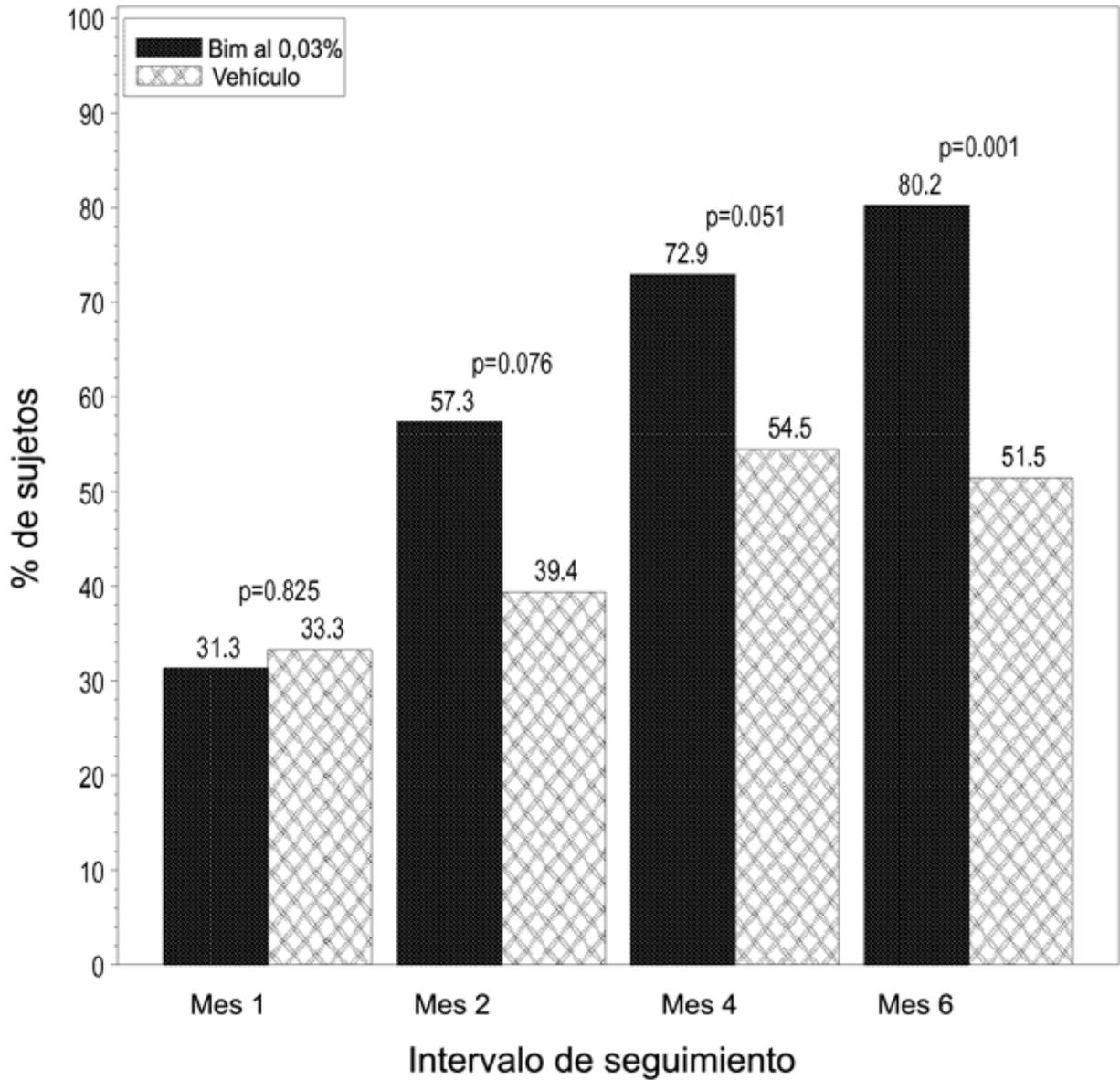


FIGURA 2

Figura 2. Porcentaje de sujetos con al menos una mejora de 1 grado en la puntuación de GEA tras la quimioterapia



/statprod/LumDrpLsh/192024038/06month/graphs/gf05itxt/06MAY2011 10:14 SAS VERSION 9.2

FIGURA 3

Figura 3. Pacientes que responden al tratamiento (%) basándose en la variable principal compuesta por mes: Tras la quimioterapia (población por intención de tratar)

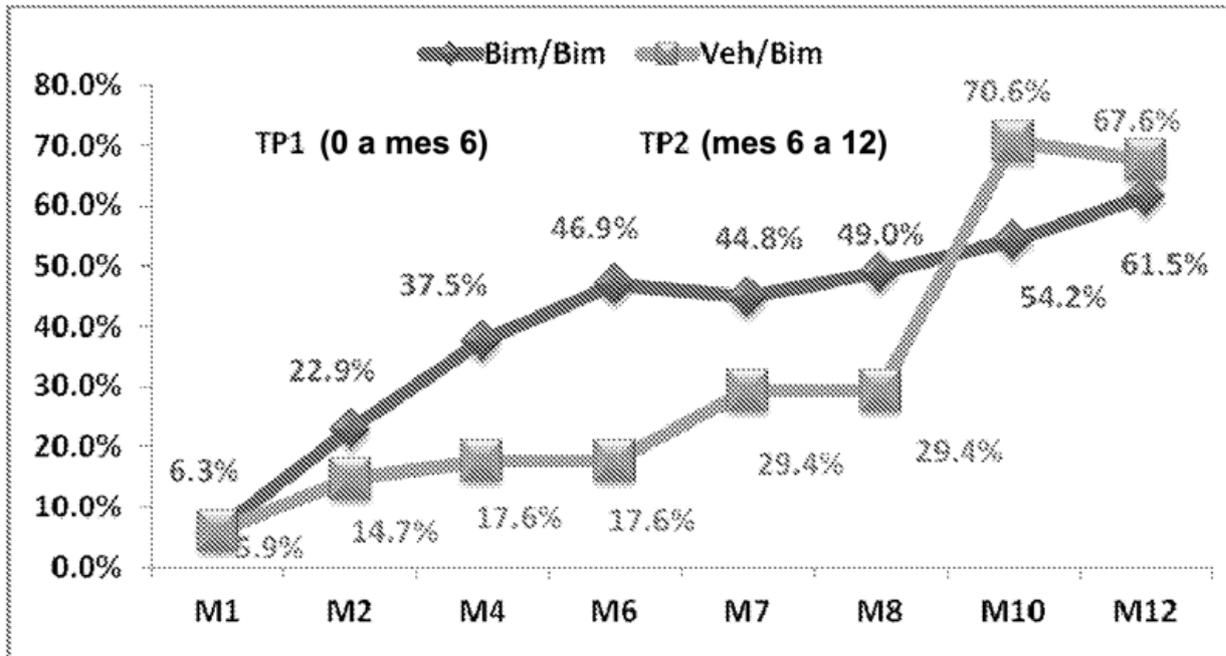


FIGURA 4

Figura 4. Cambio medio desde el nivel inicial en la longitud de las pestañas (mm) por mes: Tras la quimioterapia

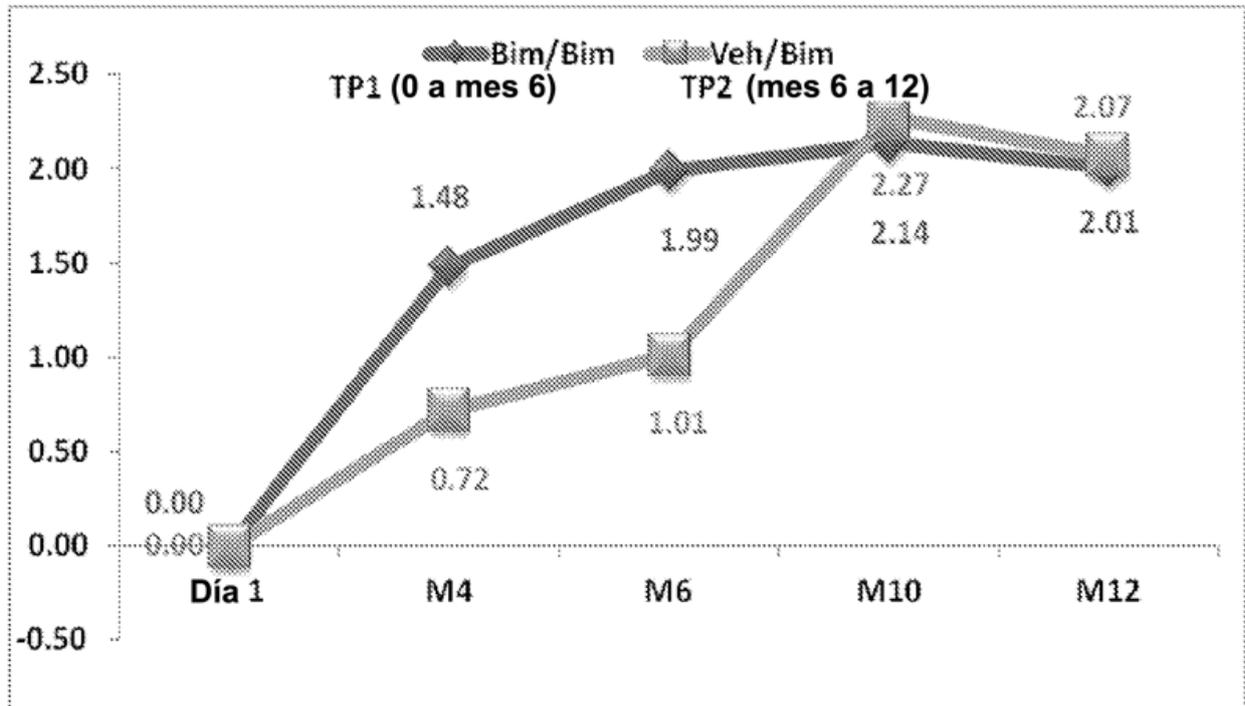


FIGURA 5

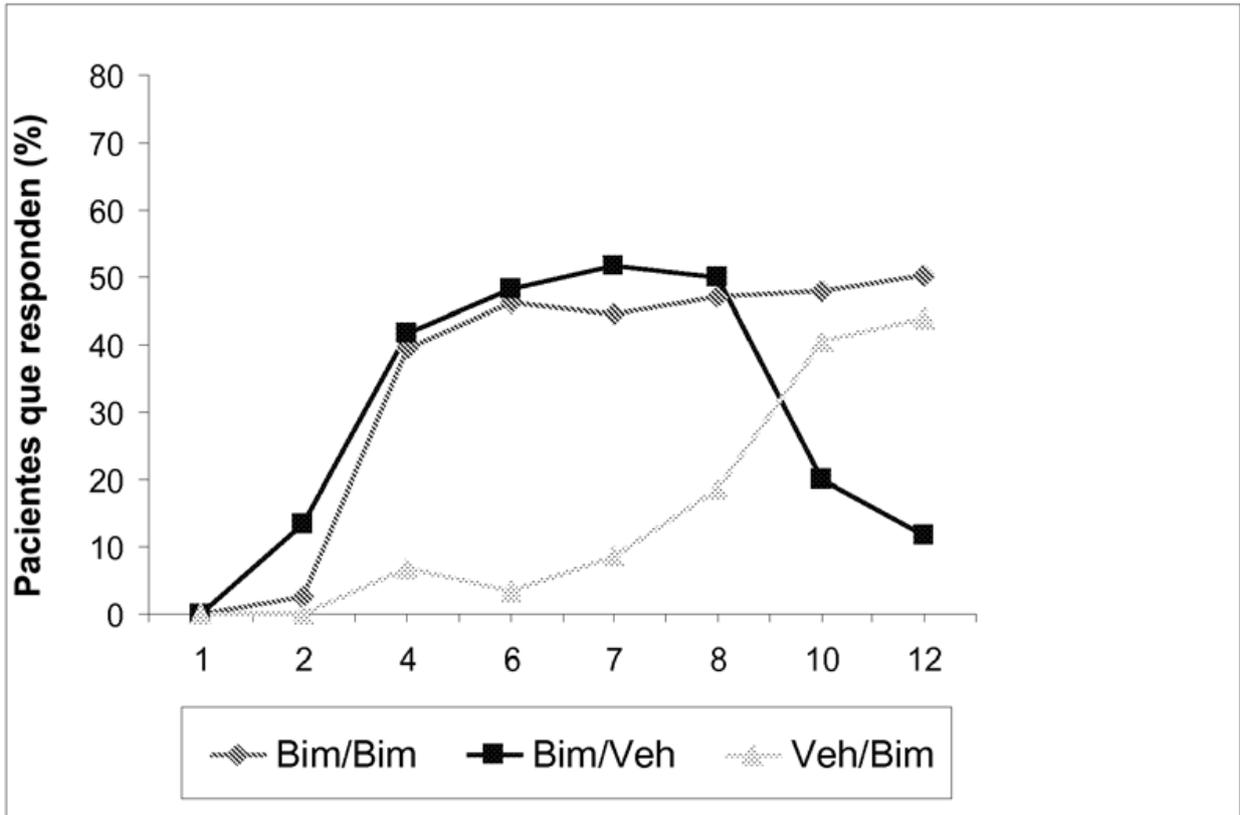


FIGURA 6

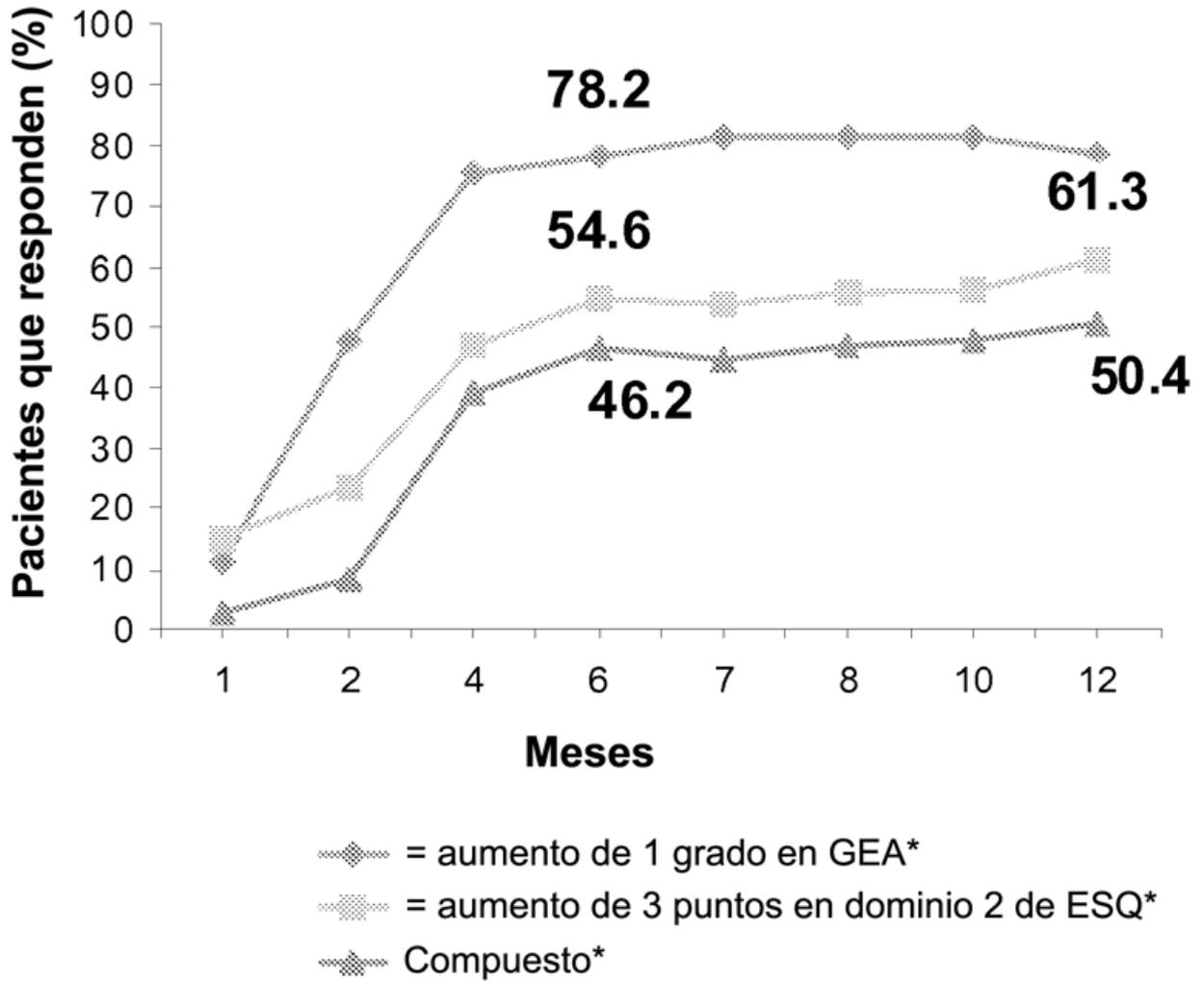


FIGURA 7

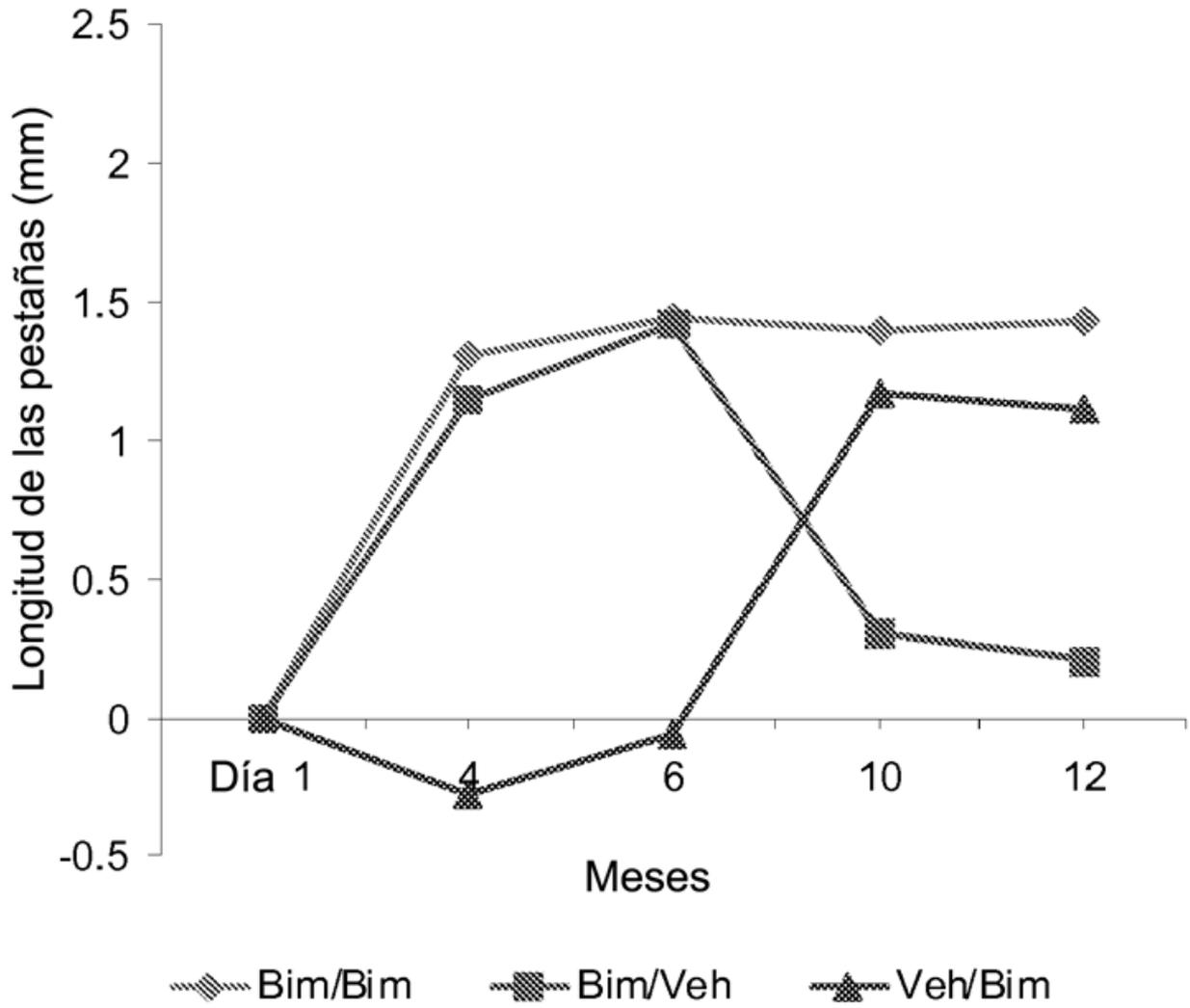


FIGURA 8

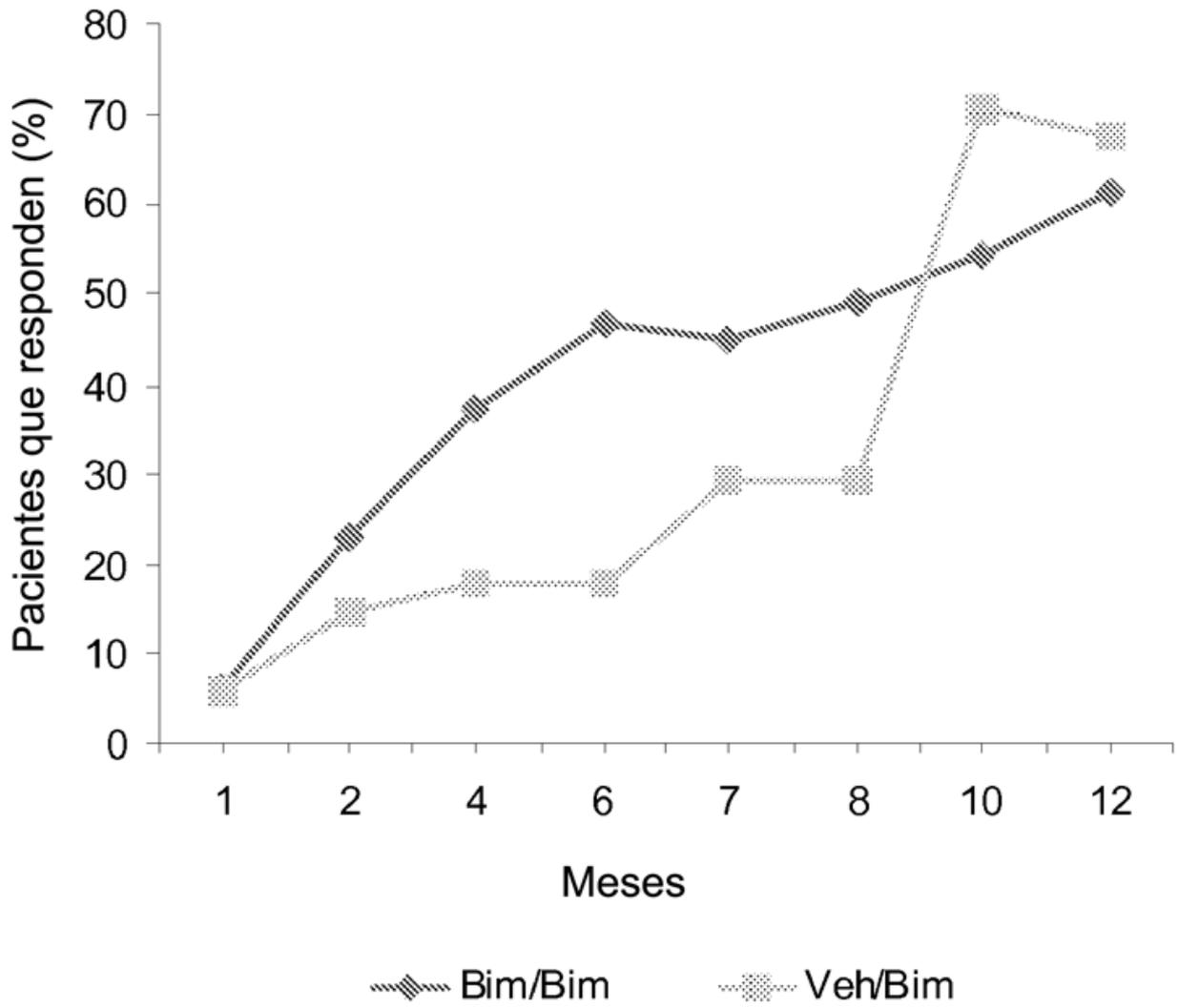


FIGURA 9

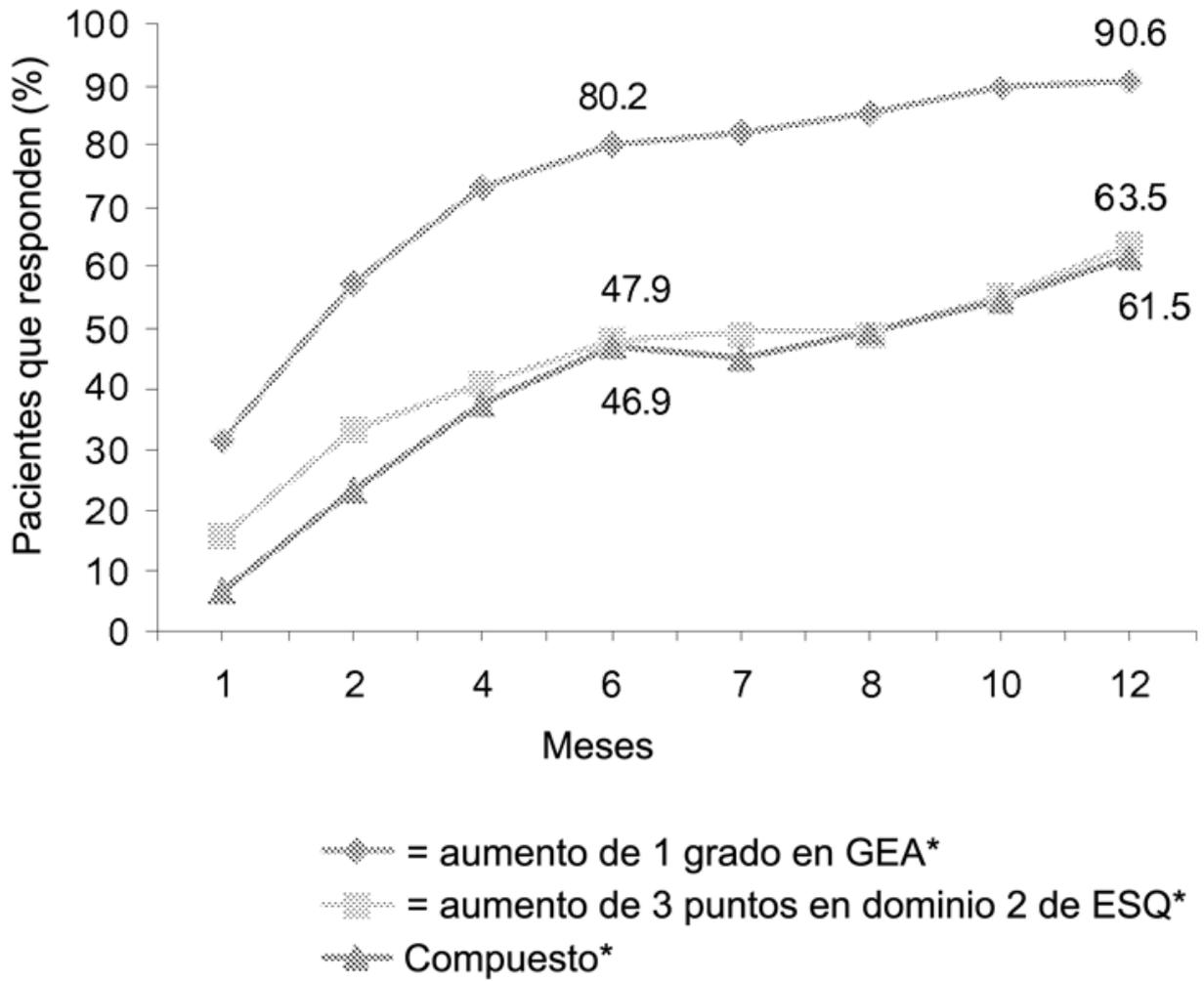


FIGURA 10

