



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019018277-2 A2



(22) Data do Depósito: 01/03/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 30/06/2020

(54) Título: APARELHO E MÉTODO PARA AVALIAR E TRATAR CELULITE

(51) Int. Cl.: A61B 5/103; A61B 5/00; A61B 5/107; A61K 38/00; A61Q 19/06.

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2017 US 62/465,622; 14/04/2017 US 62/485,705; 18/12/2017 US 62/607,188.

(71) Depositante(es): ENDO VENTURES LIMITED.

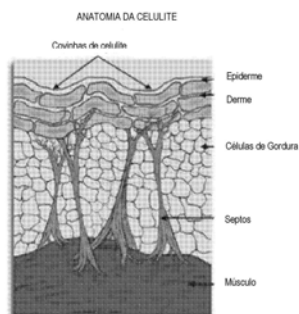
(72) Inventor(es): JEFFREY DAVIDSON; MICHAEL MCLANE; GENZHOU LIU.

(86) Pedido PCT: PCT US2018020551 de 01/03/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/160905 de 07/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 02/09/2019

(57) Resumo: A presente divulgação se refere a um método para classificar a severidade de celulite numa coxa ou nádega num sujeito humano utilizando uma escala fotonumérica que fornece resultados confiáveis de médico para médico e paciente para paciente.



Drageos ZD. Cellulite pathophysiology. In: Goldman MP and Hergel D eds. Cellulite: Pathophysiology and Treatment. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:24-6.

APARELHO E MÉTODO PARA AVALIAR E TRATAR CELULITE

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade do Pedido Provisório US N° de Série 62/465.622, depositado em 1 de Março de 2017, N° de Série 62/485.705, depositado em 14 de Abril, 2017, e N° de Série 62/607.188, depositado em 18 de Dezembro de 2017, que são aqui incorporados por referência na sua totalidade até a extensão total permitida por lei.

CAMPO TÉCNICO

[002] A presente invenção se refere ao campo de avaliar e tratar paniculopatia edemato fibroesclerótica (EFP ou celulite).

FUNDAMENTOS

[003] Paniculopatia edemato fibroesclerótica (EFP), comumente conhecida como celulite, tem sido definida como um distúrbio metabólico local de tecidos subcutâneos que resulta em uma anormalidade de contorno da pele. A condição se manifesta como pele de covinhas, particularmente na região gluteofemoral. EFP é causada por hérnia de lóbulos de gordura subcutâneos através da junção dermo-hipodérmica e/ou encurtamento dos septos de colágeno que cruzam a camada hipodérmica e conectam a derme à fáscia subjacente. Isto cria uma superfície irregular com covinhas. EFP é uma condição médica resultando numa alteração potencialmente cosmeticamente inaceitável da pele e afeta um número estimado de 85% a 98% das mulheres na pós-puberdade.

[004] A fisiopatologia de EFP não é completamente compreendida, mas existem 3 teorias principais: edema resultante de hidrofília excessiva da matriz intercelular, alteração da microcirculação regional e diferente conformação anatômica de tecidos subcutâneos colagenosos em mulheres versus homens.

[005] Sabe-se que EFP é diferente de obesidade generalizada. Na obesidade generalizada, adipócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia que não são limitadas à pélvis, coxas e abdômen. Em áreas de EFP, adipócitos têm propriedades fisiológicas e bioquímicas que diferem de tecido adiposo localizado em outro local. Grandes adipócitos metabolicamente estáveis caracterizar áreas propensas a EFP; assim, a responsividade a lipólise induzida por catecolamina é menor em tecidos de EFP em comparação com gordura visceral que tem a maior responsividade.

[006] Lóbulos de gordura subcutânea são separados entre si por cordões de tecidos conjuntivos de colagenosos geralmente rígidos que cruzam as camadas gordas e conectam a derme à fáscia subjacente. Estes septos estabilizam a subcutis e dividem a gordura. Em EFP, o encurtamento de septos de colágeno devido a fibrose provoca retração aos pontos de inserção de trabéculas, causando as depressões que caracterizam a EFP. Há uma percentagem mais alta de septos hipodérmicos perpendiculares mais finos em mulheres com EFP do que em homens. O ganho de peso faz a EFP mais perceptível, mas ela pode estar presente mesmo em sujeitos magros. A genética pode também desempenhar um papel, uma vez que a EFP tende a funcionar em famílias.

[007] Existem terapias que foram utilizadas numa tentativa de tratar celulite; no entanto, não existem tratamentos farmacológicos aprovados. Apesar de múltiplas modalidades terapêuticas, há pouca evidência científica de que qualquer destes tratamentos sejam benéficos. De fato, grande parte da evidência é anedótica, subjetiva ou baseada apenas em autoavaliação de paciente. Alguns dos tratamentos históricos para EFP incluíram perda de peso, agentes tópicos, massagem, lipoaspiração, mesoterapia, radiofrequência, subcisão e subcisão mecânica e terapias a laser; alguns destes tratamentos podem representar um risco elevado de efeitos adversos.

[008] Permanece uma necessidade não atendida de terapias seguras e eficazes para melhorar o resultado estético em mulheres com celulite. Para tratar eficazmente a celulite, uma abordagem terapêutica pode exigir interrupção dos septos dérmicos, que são compostos de colágeno e causam as covinhas de pele que são incômodas para muitas mulheres.

[009] XIAFLEX® (colagenase *clostridium histolyticum*, ou CCH, ou EN3835) é um biológico aprovado nos EUA, UE, Canadá, Austrália e Japão para o tratamento de pacientes de contratura de Dupuytren (DC) adultos com um cordão palpável e nos EUA e na UE para o tratamento de homens adultos com doença de Peyronie (PD) com uma placa palpável e deformidade de curvatura peniana de pelo menos 30 graus no início da terapia. XIAFLEX® (também conhecido como XIAPEX na Europa) compreende uma combinação de dois subtipos de colagenase, derivados de *Clostridium histolyticum*. Juntos, os subtipos de colagenase são considerados como trabalhando sinergicamente para quebrar as ligações da estrutura de colágeno. Um estudo de faixa de dose anterior em 150 mulheres com EPF na coxa posterolateral ou na nádega demonstrou que até 3 injeções de CCH de 0,84 mg melhorou significativamente a

aparência de EFP versus placebo ($P < 0,05$). Goldman MP, et al. J. AM ACAD DERMATOLOGY 2015; 72(5 Suppl). Abstract 1721.

[0010] Os resultados do tratamento podem ser avaliados por médicos e/ou pacientes. Para esse fim, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) publicou um Guidance for Industry: “*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*” (2009). Ele descreve como a FDA comenta e avalia instrumentos de resultados relatados por paciente recém-criados para apoiar reclamações de rotulagem em produto médico aprovado.

[0011] O aparecimento de celulite tem sido avaliado de inúmeras maneiras, utilizando diversas escalas fotonuméricas e outras. Tais escalas incluem a Hexsel Cellulite Severity Scale (“Hexsel CSS”) e Global Aesthetic Improvement Scale (“GAIS”). A Hexsel CSS é descrita em Hexsel et al., “*A Validated Photonumeric Cellulite Severity Scale*”, J. EUR. ACAD. DERMATOL. VENEREOL. 2009 Maio; 23(5): 523-8. Resumidamente, a Hexsel CSS atribui escores a pacientes através de cinco características morfológicas clínicas de celulite: (A) o número de depressões evidentes; (B) profundidade das depressões; (C) aparência morfológica de alterações da superfície da pele; (D) de grau de frouxidão, flacidez ou flacidez da pele; e (E) a escala de classificação originalmente descrita por Nurnberger and Muller (Nurnberger et al., “*So-called Cellulite: An Invented Disease*”, J. DERMATOL. SURG. ONCOL. 1978; 4:221 -229. Usando 20 fotografias separadas (isto é, 4 para cada uma das 5 características morfológicas), a severidade de cada item é graduada de 0 a 3 e somada para fornecer uma soma final de escores que variam numericamente de 0 a 15. Com base no escore numérico final, a celulite foi ainda classificada como suave, moderada ou severa.

[0012] Embora tenha sido relatado que a Hexsel CSS foi confiável e consistente quando utilizada para avaliar celulite nas nádegas e na parte traseira das coxas consideradas juntas, “o grau de dimensão de frouxidão, flacidez ou flacidez da pele não contribui de forma positiva para a consistência final da escala”. Almeida et al., “*Intra-and inter-observer reliability of the application of the cellulite severity scale to a Spanish female population*”, J. EUR. ACAD. DERMATOL. VENEREOL junho de 2013; 27 (6): 694-8. Além disso, por causa do número de etapas necessárias, o Hexsel CSS não fornece um meio conciso para classificação de severidade de celulite. Ela é complexa e depende de o usuário somar os resultados de múltiplas subcategorias em um escore final.

[0013] A GAIS é uma escala de 5 pontos classificando a melhoria estética global na aparência em comparação com pré-tratamento, como julgado pelo investigador. Geralmente, desequilibradas as categorias de classificação são “pior”, “nenhuma mudança”, “muito melhorada” e “melhorou muito”.

[0014] Assim, essas escalas da técnica anterior têm uma série de desvantagens, incluindo uma falta de precisão de médico para médico e de paciente para paciente. Por conseguinte, existe uma necessidade na técnica para um método confiável consistente para avaliar, quantificar e classificar a natureza e a extensão de celulite.

SUMÁRIO

[0015] A presente divulgação satisfaz a necessidade acima e se refere a novas escalas validadas úteis no diagnóstico, na classificação e no tratamento de celulite. Ele se refere ainda a métodos para tratar celulite, em particular, à administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de colagenase obtida ou derivada de *Clostridium histolyticum*, tal como, por exemplo, XIAFLEX®, a um sujeito em necessidade da mesma e, então, avaliar a extensão da melhoria utilizando as novas escalas. As escalas da presente divulgação podem ser utilizadas com qualquer agente terapêutico ou tratamento para celulite (a) para estabelecer uma linha de base de pré-tratamento; (b) durante tratamento para avaliar progresso; ou (c) pós-tratamento para avaliar o efeito da terapia.

[0016] Numa modalidade, a presente divulgação proporciona uma série de 3 a 15 fotografias, ilustrações, desenhos, imagens de computador, modelos 3D, imagens de MRI, termogramas, ultrassonogramas ou semelhantes, cada uma tendo uma classificação ou um nível de severidade de celulite diferente. As escalas são usadas por médicos/clínicos e pacientes. A eficácia de um tratamento de colagenase particular aqui descrito pode ser baseada em um ponto final compósito compreendendo a classificação clínica e classificação de paciente, onde melhoria é mostrada em ambas as escalas para o mesmo sujeito, isto é, um nível pré-especificado de melhoria é demonstrado em ambas as escalas clínica e de paciente.

[0017] Em outra modalidade, a presente divulgação descreve uma escala para avaliar a severidade de celulite em uma nádega ou uma coxa de um sujeito humano, a escala compreendendo 3 a 10 fotografias, ilustrações, modelos, imagens ou desenhos mostrando a nádega ou área de coxa de um humano, as fotografias, ilustrações, modelos, imagens ou desenhos sendo

organizados em diferentes categorias representando níveis de severidade baseados em uma característica de celulite; a característica sendo selecionada do grupo que consiste no número e na profundidade de covinhas; e em que, quando a escala é empregada por uma pluralidade de clínicos, pelo menos 40% dos clínicos atribuem à área de celulite do sujeito o mesmo nível de severidade. Em certas modalidades, os clínicos proporcionam o mesmo nível de severidade em pelo menos 50% dos pacientes, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 90% ou cerca de 100% do pacientes.

[0018] Em outro aspecto, escalas e métodos são fornecidos para realizar classificação clínica de um paciente que inclui uma classificação de linha de base aplicando as escalas da presente invenção. As escalas podem compreender fileiras ou colunas de fotografias correspondendo a diferentes categorias de severidade. Por exemplo, uma escala pode incluir etiquetas e descrições baseadas em palavras que acompanham as fileiras de fotografias correspondendo a diferentes categorias de severidade. As descrições ou etiquetas baseadas em palavras podem compreender as palavras: NENHUM, QUASE NENHUM, SUAVERE, MODERADA e SEVERA. Tais palavras são seguidas por palavras explicativas descrevendo uma ou mais características comumente encontradas nas fileiras de fotografias indicando a categoria de severidade.

[0019] Numa modalidade adicional, a presente divulgação é para escalas fotonuméricas de 5 pontos validadas, tal como uma Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) e Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS). Ver Figs. 2A-E, 3A-E, 4A-E, 5A-E. Estas escalas fotonuméricas são projetadas para quantificar a severidade de celulite em 5 níveis. Estas escalas CR-PCSS e PR-PCSS validadas são particularmente adequadas (a) para estabelecer uma linha de base de pré-tratamento; (b) durante tratamento para avaliar progresso; ou (c) pós-tratamento para avaliar o efeito de terapia.

[0020] Na utilização da escala, um clínico ou paciente compara um quadrante (nádega esquerda, nádega direita, coxa posterolateral esquerda, ou coxa posterolateral direita), também conhecido como área de tratamento do paciente com as imagens, etiquetas e descritores na CR-PCSS (ver Figs. 3 e 5 para clínicos) ou PR-PCSS (ver Figs. 2 e 4 para pacientes) e combina a condição de celulite do paciente com um dos níveis de severidade na CR-PCSS ou PR-PCSS. Os cinco níveis de severidade são NENHUM, QUASE NENHUM, SUAVERE, MODERADA e

SEVERA. As escalas separadas são projetadas para a classificação da nádega e a classificação da coxa; ambas utilizam os mesmos níveis de severidade de 5 pontos, mas com diferentes descrições adaptadas para cada área.

[0021] Também é divulgado um método para avaliar severidade de celulite num sujeito humano compreendendo: (a) selecionar uma área afetada de coxa ou nádega a avaliar; (b) comparar a área afetada da coxa ou nádega com uma série de fotografias, cada um com números correspondentes, como descrito nas Figuras 2 a 5; (c) identificar a fotografia mais próxima em aparência da área afetada da coxa ou nádega; (d) ler o número correspondendo à fotografia identificada; (e) identificar a etiqueta mais próxima em adequação para a coxa ou nádega ou área afetada da coxa ou nádega; em que a utilização das escalas produz uma consistência dentre avaliadores de pelo menos 50%.

[0022] Em algumas modalidades, quando o método usando a escala CR-PCSS é empregado por uma pluralidade de clínicos, pelo menos 40% dos médicos dão à área de celulite do paciente a mesma classificação de severidade de celulite de quando os pacientes foram triados e Dia 1 pré-tratamento. Ou, em outras modalidades, os clínicos fornecem tal mesma classificação em cerca de 50%, ou cerca de 60%, ou cerca de 70%, ou cerca de 80%, ou cerca de 90% ou cerca de 100% dos pacientes.

[0023] É também divulgado um método para o tratamento ou alívio de celulite em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo: (a) avaliar a severidade da celulite do paciente utilizando um ou mais escalas validadas para estabelecer uma linha de base; (B) injetar uma quantidade terapeuticamente eficaz de CCH a uma área afetada de coxa ou nádegas de um paciente; e (c) avaliar a melhoria resultante da referida injeção utilizando as uma ou mais escalas validadas.

[0024] Num aspecto, a quantidade de CCH injetada é de cerca de 0,01 mg a 2 mg por sessão de tratamento em uma ou mais injeções. Qualquer composição de collagenase adequada pode ser utilizada na presente invenção. Pode haver 1 a 8 sessões de tratamento que ocorrem cerca de 10 a 60 dias de intervalo.

[0025] Em outra modalidade, pacientes recebendo tratamento de collagenase têm uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS em cerca de 71 dias após tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os escores

de CR-PCSS e PR-PCSS em cerca de 71 dias pós-tratamento. Tais pacientes têm uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 6 meses pós-tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 6 meses pós-tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 12 meses pós-tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 12 meses pós-tratamento. Além disso, esses pacientes têm uma melhoria ≥ 2 pontos ou ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 22 dias, 43 dias, 90 dias ou 180 dias pós-tratamento.

[0026] Em algumas modalidades, os pacientes exibem uma melhoria ≥ 3 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 6 meses pós-tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 3 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 12 meses pós-tratamento, ou têm uma melhoria ≥ 3 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 12 meses pós-tratamento. Além disso, esses pacientes têm uma melhoria ≥ 3 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS a cerca de 22 dias, 43 dias, 90 dias, ou 180 dias pós-tratamento. Em outro aspecto, o tratamento de collagenase exibe durabilidade (como aqui definido).

[0027] Modalidades adicionais das presentes escalas, métodos e similares serão evidentes a partir da seguinte descrição, dos desenhos, exemplos e das reivindicações. Como pode ser apreciado do anterior e da descrição seguinte, toda e qualquer característica aqui descrita, e toda e qualquer combinação de duas ou mais de tais características, está incluída dentro do escopo da presente divulgação, desde que as características incluídas em uma tal combinação não sejam mutuamente inconsistentes. Além disso, qualquer característica ou combinação de características pode ser especificamente excluída de qualquer modalidade ou aspecto. Aspectos e modalidades adicionais são estabelecidos na descrição que se segue e nas reivindicações, particularmente quando considerados em conjunto com os exemplos e desenhos anexos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0028] O arquivo de patente ou pedido contém pelo menos um desenho executado a cores. Cópias desta patente ou publicação de pedido de patente com desenho(s) em cores serão disponibilizadas pelo Escritório mediante solicitação e pagamento da taxa necessária.

[0029] As características anteriores de modalidades serão mais prontamente compreendidas por referência à descrição detalhada que se segue, feita com referência aos desenhos anexos, nos quais:

[0030] Figura 1 é ilustração da anatomia de celulite.

[0031] Figuras 2A a 2E são uma série de fotografias representando a PR-PCSS para a coxa.

[0032] Figuras 3A a 3E são uma série de fotografias representando a CR-PCSS para a coxa.

[0033] Figuras 4A a 4E são uma série de fotografias representando PR-PCSS para a nádega.

[0034] Figuras 5 A a 5E são uma série de fotografias representando a CR-PCSS para a nádega.

[0035] Figuras 6A e 6B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite na nádega de dois pacientes tratados com CCH ou placebo, respectivamente, e tendo uma resposta de melhoria de 2 pontos em classificações de CR-PCSS e PR-PCSS ou nenhuma mudança em classificações, respectivamente.

[0036] Figura 7 é uma ilustração de uma técnica de injeção útil na administração de CCH ou placebo a uma covinha de celulite.

[0037] Figura 8 é um esquemático de um projeto de estudo.

[0038] Figura 9 é um gráfico relatando a resposta compósita no dia 71 seguinte a terapia de CCH ou placebo de um ponto final primário e secundário.

[0039] Figuras 10A e 10B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite na nádega de um paciente tratado com CCH e mostrando uma resposta compósita de 2 pontos da classificação de linha de base.

[0040] Figuras 11A e 11B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite na nádega de um paciente tratado com CCH e mostrando uma resposta compósita de 1 ponto da classificação de linha de base.

[0041] Figuras 12A e 12B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite na nádega de um paciente tratado com CCH e mostram uma resposta de 1 ponto baseada na PR-PCSS.

[0042] Figuras 13 A e 13B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite na nádega de um paciente tratado com placebo e não mostrando mudança nos escores de CR-PCS ou PR-PCS.

[0043] Figura 14 é um gráfico de barras mostrando a distribuição de probabilidade para mudança da linha de base até o Dia 71 em CR-PCSS por grupo de tratamento com base em todos os dados disponíveis do estudo de fase 2b.

[0044] Figura 15 é um gráfico de barras mostrando a função de distribuição cumulativa (CDF) para mudança da linha de base até o Dia 71 em CR-PCSS por grupo de tratamento com base em todos os dados disponíveis do estudo de fase 2b.

[0045] Figura 16 é um gráfico de barras mostrando a distribuição de probabilidade para mudança da linha de base até o Dia 71 em PR-PCSS por grupo de tratamento com base em todos os dados disponíveis do estudo de fase 2b.

[0046] Figura 17 é um gráfico de barras mostrando a função de distribuição cumulativa (CDF) para mudança da linha de base até o Dia 71 em PR-PCSS por grupo de tratamento com base em todos os dados disponíveis do estudo de fase 2b.

[0047] Este arquivo de pedido contém pelo menos um desenho executado a cores. Cópias desta publicação de pedido de patente com desenhos coloridos serão fornecidos pelo Escritório a terceiros mediante pedido e pagamento da taxa necessária.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES ESPECÍFICAS

[0048] Os vários aspectos e as várias modalidades serão agora completamente descritas aqui. Estes aspectos e estas modalidades podem, contudo, ser configuradas de muitas formas diferentes e não devem ser interpretados como limitantes; em vez disso, estas modalidades são fornecidas de modo que a divulgação seja minuciosa e completa, e transmita totalmente o escopo da presente matéria para aqueles versados na técnica. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citados, sejam *supra* ou *infra*, são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

A. DEFINIÇÕES

[0049] A menos que definido de outro modo, todos os termos e todas as frases aqui utilizados incluem os significados que os termos e as frases obtiveram na técnica, a menos que o contrário seja claramente indicado ou claramente evidente a partir do contexto no qual o termo ou a frase é usada. Embora quaisquer métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles aqui descritos possam ser utilizados na prática ou no teste da presente invenção, métodos e materiais particulares são agora descritos.

[0050] A menos que declarado de outra forma, o uso de valores numéricos individuais é declarado como aproximações como se os valores fosse precedidos pela palavra “cerca de” ou “aproximadamente”. Do mesmo modo, os valores numéricos nas várias faixas especificadas neste pedido, a menos que expressamente indicado de outro modo, são declarados como aproximações como se a valores mínimos e máximos dentro das faixas declaradas fossem ambos precedidos pela palavra “cerca de” ou “aproximadamente”. Desta maneira, variações acima e abaixo das faixas declaradas podem ser usadas para atingir substancialmente os mesmos resultados como valores dentro das faixas. Como aqui utilizado, os termos “cerca de” e “aproximadamente” quando se referindo a um valor numérico terão seus significados simples e comuns para uma pessoa versada na técnica à qual a matéria divulgada está mais estreitamente relacionada ou a técnica relevante para a faixa ou o elemento em questão. A quantidade de ampliação do limite numérico estrito depende de muitos fatores. Por exemplo, alguns dos fatores que podem ser considerados incluem a criticalidade do elemento e/ou o efeito que uma dada quantidade de variação terá sobre o desempenho da matéria reivindicada, bem como outras considerações conhecidas pelos versados na técnica. Como aqui utilizado, a utilização de diferentes quantidades de dígitos significativos para diferentes valores numéricos não se destina a limitar como o uso das palavras “cerca de” ou “aproximadamente” servirá para ampliar um valor ou uma faixa numérica particular. Assim, de um modo geral, “cerca de” ou “aproximadamente” ampliam o valor numérico. Além disso, a divulgação de faixas se destina a ser uma faixa contínua incluindo cada valor entre os valores mínimo e máximo, mais a ampliação da faixa proporcionada pelo uso do termo “cerca de” ou “aproximadamente”. Consequentemente, a recitação de faixas de valores aqui é meramente destinada a servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado caindo dentro da faixa e cada valor separado é incorporado no relatório descritivo como se ele fosse aqui individualmente recitado.

[0051] “Zona afetada”, como aqui utilizada, significa um quadrante (definido abaixo) ou outra área de celulite que será tratada com CCH ou qualquer outro agente terapêutico ou tratamento para celulite.

[0052] “Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS)” como aqui utilizada é a escala fotonumérica mostrada nas Figuras 3A a 3E e 5A a 5E utilizada por médicos/clínicos e projetada para quantificar a severidade de celulite em 5 níveis.

[0053] “Respondedores compósitos”, como aqui utilizados, significa pacientes que tiveram uma melhoria de pelo menos 2 níveis de severidade de celulite em ambas PR-PCSS e CR-PCSS.

[0054] “Durabilidade”, como aqui utilizada, significa 1) a data de visita em que um sujeito se tornou um respondedor compósito de nível 2 até que a primeira data de 2 visitas sequenciais nas quais as classificações de classificação retornam e são sustentadas até classificações de linha de base; e 2) a data de visita em que um sujeito se tornou um respondedor compósito de 1 nível até a primeira data de 2 visitas sequenciais nas quais as classificações de classificação retornam e são sustentadas em classificações de linha de base.

[0055] “Imagens” como aqui utilizadas significam fotografias, ilustrações, desenhos, modelos, modelos 3D, imagens geradas por computador, imagens de MRI e similares.

[0056] “Opcional” ou “opcionalmente” significa que o elemento, componente ou circunstância subsequentemente descrita pode ou não pode ocorrer, de modo que a descrição inclua casos em que o elemento, componente, ou circunstância ocorra e casos em que eles não ocorrem.

[0057] “Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS)” como aqui utilizada é a escala fotonumérica mostrada nas Figuras 2A a 2E e 4A a 4E projetada para quantificar a severidade de celulite em 5 níveis.

[0058] “Fotonumérica” como aqui utilizada significa usar uma série de fotografias, ilustrações, desenhos, modelos, modelos 3D, imagens geradas por computador, de imagens de MRI, imagens e afins a cada qual atribuído um nível diferente de severidade de celulite em uma escala.

[0059] “Quadrante” como aqui utilizado significa a nádega esquerda, nádega direita, coxa posterolateral esquerda, ou coxa posterolateral direita do paciente.

[0060] Os termos “sujeito” ou “paciente” são utilizados aqui intercambiavelmente e se referem a um humano ou outro mamífero.

[0061] O termo “quantidade terapeuticamente eficaz”, como aqui utilizado, se refere à quantidade do agente biologicamente ativo necessária para estimular ou iniciar o resultado benéfico desejado. A quantidade do agente biologicamente ativo empregado será aquela quantidade necessária para distribuir uma quantidade do agente biologicamente ativo necessário para alcançar o resultado desejado. Na prática, esta variará amplamente dependendo do agente biologicamente ativo particular sendo distribuído, do sítio de distribuição e da dissolução e da cinética de liberação do agente biologicamente ativo na pele da área afetada.

[0062] O termo “sessão de tratamento” como aqui utilizado significa um ou mais injeções ou tratamentos para a(s) área(s) afetada(s) com uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente ativo útil no tratamento de celulite em uma única visita ao consultório.

[0063] Os termos “validado”, “validade” ou “validação”, como aqui utilizados, significam um processo pelo qual uma escala particular é demonstrada ser precisa e confiável, incluindo a repetibilidade de classificações visuais para assegurar que o mesmo resultado possa ser consistentemente obtido. Validação examina ainda a precisão, exatidão e sensibilidade da escala para confirmar que as medições feitas por ela são confiáveis, reprodutíveis e robustas.

B. INTRODUÇÃO

[0064] As invenções da presente divulgação satisfazem a necessidade de escalas confiáveis e consistentes para classificar eficazmente celulite e, em particular, serem usadas no tratamento da mesma. Tais escalas são importantes para os clínicos e pacientes para calibrar a eficácia do tratamento. Como tal, quantificações de objetivos são críticas para medir a eficácia de uma terapia comparando a severidade de celulite antes e após o tratamento.

C. AGENTES TERAPÊUTICOS ÚTEIS NA PRESENTE DIVULGAÇÃO

[0065] A presente divulgação se refere à administração de collagenase obtida ou derivada (por exemplo, de forma recombinante) de *Clostridium histolyticum*. As escalas da presente divulgação são utilizadas em combinação com agentes terapêuticos para tratar e avaliar celulite. Numa modalidade, há um método para o tratamento ou alívio de celulite em um paciente em necessidade do mesmo compreendendo: (a) avaliar a severidade da celulite do paciente utilizando uma ou mais escalas fotonuméricas validadas para estabelecer uma linha de base; (b) injetar uma composição farmacêutica compreendendo collagenase I e collagenase II isoladas e purificadas em uma razão aproximada de 1:1 cada uma tendo uma pureza de pelo menos 95%, numa quantidade

de cerca de 0,01 mg a cerca de 5 mg (com base no componente de collagenase I/II) em uma área afetada onde a celulite está presente; e (b) avaliar a melhoria resultante dessa injeção usando as uma ou mais escalas fotonuméricas validadas.

[0066] Em um aspecto, a mistura de collagenase I e II descrita acima pode ser injetada numa quantidade de cerca de 0,01 mg a 5 mg por sessão de tratamento em uma ou mais injeções, por exemplo, a dose é dividida igualmente em cerca de 3 a cerca de 20 injeções. A dose da mistura pode compreender cerca de 0,1 mg a 1 mg, ou 0,25 mg a 0,75 mg ou 0,1 mg a 2 mg, ou 0,25 mg a 1,75 mg, ou 0,5 mg a 1 mg, 0,1 mg a 3 mg, ou 0,25 mg a 2,75 mg, ou 0,5 mg a 2,5 mg, ou 0,75 mg a 2,25 mg, ou 1 mg a 2 mg, ou 0,1 mg a 4 mg, ou 0,25 mg a 3,75 mg ou 0,5 mg e 3,5 mg, ou 0,75 mg a 3 mg, ou 1 mg a 3 mg, ou cerca de 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,8 mg, 0,9 mg, 1 mg, 1,1 mg, 1,2 mg, 1,3 mg, 1,4 mg, 1,5 mg, 1,6 mg, 1,7 mg, 1,8 mg, 1,9 mg, 2 mg, 2,25 mg, 2,5 mg, 2,75 mg, 3 mg, 3,25 mg, 3,5 mg, 3,75 mg, 4,0 mg, 4,25 mg, 4,5 mg, 4,75 mg, ou 5 mg em uma ou mais injeções. Em outra modalidade, a dose administrada é cerca de 0,06 mg, 0,48 mg, 0,84 mg ou 1,68 mg em uma ou mais injeções. Por exemplo, cerca de 0,06 mg, 0,48 mg, 0,84 mg ou 1,68 mg são administrados em 12 injeções.]

[0067] As doses da mistura de collagenase acima mencionada também podem ser expressas em mg por injeção, tal como de cerca de 0,001 mg a 0,5 mg por injeção, cerca de 0,01 mg a cerca de 5 mg por injeção, ou cerca de 0,005 mg a cerca de 0,1 mg , ou cerca de 0,005 mg, 0,04 mg ou 0,07 mg por injeção. A mistura de collagenase pode ser na forma de uma formulação farmacêutica compreendendo a collagenase e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

[0068] Por exemplo, cerca de 0,84 mg da mistura de collagenase acima mencionada pode ser administrada em 12 injeções igualmente divididas a uma área afetada a cada 15-25 dias totalizando uma dose de cerca de 0,84 mg por sessão de tratamento (isto é, 0,07 mg x 12 injeções = 0,84 mg). A Figura 7 é um exemplo de uma técnica de injeção útil na administração da mistura de collagenase para a uma covinha de celulite. Numa modalidade, XIAFLEX® pode ser empregado como a formulação de collagenase. Outras collagenases que podem ser adequadas são descritas nas Patentes US 7.811.560; 9.757.435; 9.744.138; e WO2012/125948.

[0069] Mais particularmente, várias composições de collagenase podem ser empregadas tendo uma atividade específica de cerca de 10.000 unidades ABC/mg a cerca de 25.000 unidades ABC/mg, ou cerca de 15.000 unidades ABC/mg, ou cerca de 17.500 unidades ABC/mg, ou cerca

de 20.000 unidades ABC/mg, ou cerca de 22.500 unidades ABC/mg, ou cerca de 10.000 unidades ABC/0,58 mg, ou 17.241 unidades ABC/mg, em que “mg” se refere à quantidade de collagenase(s) presente(s) numa composição (como distinto de excipientes e outros constituintes). Por conseguinte, a presente invenção contempla injetar cerca de 500 unidades ABC a cerca de 50.000 unidades ABC por sessões de tratamento, ou cerca de 10.000 unidades ABC a cerca de 25.000 unidades ABC por sessão de tratamento.

[0070] Em outra modalidade, a dose de collagenase por injeção é de cerca de 50 unidades ABC a cerca de 2.500 unidades ABC, ou cerca de 85 unidades ABC a cerca de 2.000 unidades ABC, ou cerca de 150 unidades ABC a cerca de 1.750 unidades ABC, ou cerca de 200 ABC unidades a cerca de 1.500 unidades ABC, ou cerca de 300 unidades ABC a cerca de 1.250 unidades ABC, ou cerca de 500 unidades ABC para cerca de 1.000 unidades ABC.

[0071] Embora seja preferido que uma mistura de collagenase I e II seja usada em uma razão aproximada de 1:1, outras razões podem ser empregadas, tal como 0,1-2:1, ou 0,25-2:1, ou 0,5-2:1, ou 0,75-2:1, ou 1:0,1-2, ou 1:0,25-2, ou 1:0,5-2, ou 1:0,75-2. Cada uma de collagenase I e II pode ter uma pureza por área de pelo menos 80%, ou 85%, ou 90%, ou 91%, ou 92%, ou 93%, ou 94%, ou 95%, ou 96% , ou 97%, ou 98%, ou 99%, ou 100%, conforme medido por HPLC de fase reversa.

[0072] O volume de composição de collagenase injetada pode variar desde 0,01 mL a 3 mL por injeção, ou total de cerca de 0,2 mL a 15 mL por sessão de tratamento.

[0073] A presente divulgação não está limitada a collagenase, pois a eficácia de qualquer agente terapêutico ou tratamento de celulite pode ser medida pelas balanças aqui divulgadas.

D. ESCALAS USADAS NA PRESENTE INVENÇÃO

1. Descrição das Escalas

[0074] A presente divulgação é dirigida a escalas validadas para caracterizar visualmente a natureza, extensão e severidade de celulite em pacientes humanos. As escalas podem compreender cerca de 3 a 15 fotografias, ilustrações, desenhos, modelos 3D, imagens de computador, imagens de RMI e semelhantes, em que elas são categorizados por nível de severidade de celulite. As escalas podem ser relatadas por paciente ou relatadas por médico. Os níveis comparam um quadrante (nádega esquerda, nádega direita, coxa posterolateral esquerda ou coxa posterolateral direita) do paciente com imagens, etiquetas e descritores da escala e combinam

a condição de celulite do paciente com um dos níveis de severidade da escala. Numa modalidade, a escala tem 5 níveis, 6 níveis, 7 níveis ou 8 níveis.

[0075] Em um aspecto, o Requerente descobriu, *inter alia*, que suas escalas fotonuméricas de 5 pontos validadas (CR-PCSS e PR-PCSS) eram mais confiáveis, repetíveis e sujeita a menos erros que as escalas conhecidas. Estas escalas forneciam acima de cerca de 40%, ou 50%, ou 60%, ou 70%, ou 80% de consistência através de uma série de avaliadores aplicando a escala aos mesmos pacientes. Tal confiabilidade intra e inter avaliadores é significativamente melhorada em comparação com as escalas conhecidas anteriores.

[0076] As escalas aqui descritas identificam várias características de celulite selecionadas do grupo consistindo na localização de covinhas, seu tamanho, largura, diâmetro e número, sua profundidade, forma e sua distribuição (espaço entre covinhas). Em certas modalidades, a característica é que uma covinha é pelo menos de 1 cm de profundidade, mas não superior a 2 cm ao longo do eixo longo.

[0077] Além de CR-PCSS e PR-PCSS, que são detalhadas nas secções que se seguem, várias outras escalas podem ser utilizadas na presente divulgação. Por exemplo, estas incluem a Escala de Celulite de Celulite Hexsel (CSS) que consiste em cinco características morfológicas clínicas de celulite, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Escala de Severidade de Celulite (CSS)

A	Número de depressões evidentes	0 = sem depressões 1 = pequena quantidade: 1-4 depressões são visíveis 2 = quantidade moderada: 5-9 depressões 3 = grande quantidade: 10 ou mais depressões
B	Profundidade das depressões	0 = sem depressões 1 = depressões superficiais 2 = depressões de profundidade média 3 = depressões profundas
C	Aparência morfológica de alterações de superfície de pele	0 = nenhuma área elevada 1 = aparência de casca de laranja 2 = aparência de queijo cottage

		3 = aparência de colchão
D	Grau de frouxidão, flacidez ou afundamento da pele	0 = ausência de frouxidão, flacidez ou afundamento da pele 1 = ligeira aparência coberta 2 = aparência coberta moderada 3 = aparência coberta severa
E	Escala de classificação por Nürnberger e Müller ^a	Estágio 0 = Nenhuma covinha quando o sujeito está de pé ou deitado. O teste de aperto revela “dobras e sulcos”, mas não há nenhuma aparência tipo colchão. Estágio 1 = Nenhuma covinha enquanto o sujeito está em pé ou deitado, mas o teste de aperto revela a aparência tipo colchão. Estágio 2 = Covichas aparecem espontaneamente quanto em pé e não deitado. Estágio = 3 Covicha é espontaneamente positiva em pé e deitado.

Hexsel et al., 2009

^a Sujeitos foram avaliados na posição em pé com músculos glúteos relaxados. No entanto, se o sujeito não tinha depressões evidentes, ele era solicitado a contrair seus músculos glúteos ou o teste de aperto era aplicado (apertando a pele entre o polegar e o dedo indicador) a fim de diferenciar entre Escores/Graus de zero ou I.

2. CR-PCSS

[0078] A Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) se refere às escalas fotonumérica mostrados nas Figuras 3A a 3E e 5A a 5E usadas por médicos/clínicos para quantificar a severidade de celulite em 5 níveis. Mais particularmente, as características de cada nível na CR-PCSS são como se segue:

a. **CR-PCSS Nádega (Figs. 5A-5E)**

i. *Classificação de CR-PCSS: 0 - Nenhuma*

- Pele parece lisa

- Nenhuma covinhas ou cumes aparentes, mesmo mediante inspeção

ii. Classificação de CR-PCSS: 1 - Quase Nenhuma

- Muito poucas covinhas/cumes
- Todas as ondulações são muito rasas ou superficiais
- As covinhas/os cumes são difíceis de observar sem olhar de perto

iii. Classificação de CR-PCSS: 2 - Suave

- Várias covinhas/cumes observáveis
- A maioria das covinhas seria considerada não muito profunda
- A maior parte da nádega será pele macia com as covinhas ou espalhadas ou concentradas

em uma certa área.

iv. Classificação de CR-PCSS: 3 - Moderada

- Muitas covinhas/cumes proeminentes, a maioria é bastante óbvia
- Algumas das covinhas podem ser consideradas um pouco profundas, mas a maioria seria

moderadamente profunda; poderia haver covinhas rasas também

- Covinhas/cumes geralmente estarão espalhados por toda a região da nádega

v. Classificação de CR-PCSS: 4 - Severa

- Bastante covinhas/cumes altamente observáveis
- Muitas das covinhas/cumes seriam considerados bastante profundos
- Covinhas/cumes seriam facilmente aparente na maior parte das nádegas; haveria muito

pouca ou nenhuma pele lisa vista

b. CR-PCSS Coxa (Figs. 3A-3E)

i. Classificação de CR-PCSS: 0 - Nenhuma

- Pele parece lisa
- Nenhuma covinha ou nenhum cume aparente, mesmo mediante inspeção de perto

ii. Classificação de CR-PCSS: 1 - Quase Nenhuma

- Muito poucas covinhas/ondulações
- Todas as covinhas/ondulações são muito rasas ou superficiais
- As covinhas/ondulações são difíceis de observar sem olhar de perto

iii. Classificação de CR-PCSS: 2 - Suave

- Vários covinhas/ondulações observáveis

- A maioria das covinhas/ondulações seria considerado não muito profunda
- A maior parte da coxa será pele lisa com as covinhas/ondulações ou espalhadas ou concentradas em uma certa área.

iv. Classificação de CR-PCSS: 3 - Moderada

- Muitas covinhas/ondulações proeminentes, a maioria é bastante óbvia
- Algumas das covinhas/ondulações seriam consideradas um pouco profundas, mas a maioria seria moderadamente profunda; poderia haver várias ondulações rasas também
- Covinhas/ondulações geralmente serão espalhadas por toda a região da coxa

v. Classificação de CR-PCSS: 4 - Severa

- Um grande número de covinhas/ondulações observáveis
- Muitas das covinhas/ondulações seriam consideradas bastante profundas
- Covinhas/ondulações seriam facilmente aparentes na maior parte da coxa; haveria muito pouca ou nenhuma pele lisa vista

3. PR-PCSS

[0079] A Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) se refere às escalas fotonuméricas mostradas nas Figuras 2A a 2E e 4A a 4E utilizadas por pacientes para quantificar a severidade de sua celulite em 5 níveis. Mais particularmente, a PR-PCSS é como a seguir:

a. Classificação de PR-PCSS Nádega (Figs. 4A-4E)

i. Classificação de PR-PCSS: 0 - Nenhuma

- Nenhuma celulite evidente

ii. Classificação de PR-PCSS: 1 - Quase Nenhuma

- Algumas covinhas ou cumes superficiais

iii. Classificação de PR-PCSS: 2 - Suave

- Várias covinhas ou cumes dos quais a maioria é superficial

iv. Classificação de PR-PCSS: 3 - Moderada

- Muitas covinhas ou cumes dos quais a maioria é um pouco profunda

v. Classificação de PR-PCSS: 4 - Severa

- Um grande número de covinhas ou cumes dos quais muitos são profundos cobrindo a maioria da área de pele

b. PR-PCSS Coxa (Figs 2A-2E)

i. Classificação de PR-PCSS: 0 - Nenhuma

- Nenhuma celulite evidente

ii. Classificação de PR-PCSS: 1 - Quase Nenhuma

- Algumas covinhas ou cumes superficiais

iii. Classificação de PR-PCSS: 2 - Suave

- Várias covinhas ou cumes dos quais a maioria é superficial

iv. Classificação PR-PCSS: 3 - Moderada

- Muitas covinhas ou cumes dos quais a maioria é um pouco profunda

v. Classificação de PR-PCSS: 4 – Severa

- Um grande número de covinhas ou cumes dos quais muitos são profundos cobrindo a maioria da área de pele

E. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE CR-PCSS E PR-PCSS

1. Introdução

[0080] A Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) para Nádega e Coxa foi desenvolvida para uso por clínicos para avaliar celulite nas nádegas e coxas posterolaterais e a Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) para Nádega e Coxa foi desenvolvida para uso por pacientes para avaliar sua própria celulite nas mesmas áreas (isto é, nádega esquerda, nádega direita, coxa posterolateral esquerda e coxa posterolateral direita). Para apoiar a classificação clínica e a autoavaliação de paciente de celulite, as escalas CR-PCSS e PR-PCSS usam as mesmas cinco imagens de referência de nádegas e coxas posterolaterais que diferem em nível de severidade de celulite, especificamente variando no número e na profundidade das covinhas. Cada imagem de referência é marcada com o nível de severidade associado, NENHUMA, QUASE NENHUMA, SUAVERE, MODERADA e SEVERA, com um descritor acompanhante. As escalas de CR-PCSS são apresentadas nas Figuras 3A-E, 5A-E e as escalas PR-PCSS são apresentadas nas Figuras 2A-E, 4A-E.

[0081] O conteúdo de instrumento de CR-PCSS e apoio preliminar de validade de conteúdo foram estabelecidos através de elicitación de conceito e entrevistas cognitivas. O objetivo era desenvolver uma ferramenta de classificação simples para investigadores que seria estática, não comparativa na natureza e incluiria categorias de respostas que correspondessem a gradações

cl clinicamente significativas. Num cenário clínico, a CR-PCSS será usada antes do tratamento para avaliar a severidade de celulite inicial e, então, novamente após conclusão do tratamento para avaliar a severidade de celulite pós-tratamento.

2. Escala de Validação

Validação de CR-PCSS por Fotografias

[0082] Para avaliar a confiabilidade dos instrumentos, a CR-PCSS foi avaliada num estudo de teste-reteste durante o qual cinco clínicos classificaram um total de 200 imagens fotográficas representando níveis de severidade de celulite variando de nenhuma a severa, de 164 sujeitos disponíveis de três fontes diferentes. Metade das imagens fotográficas era da região da nádega e metade da região da coxa. Confiabilidade intra e inter avaliadores da escala foi avaliada por meio de classificações conduzidas ao longo de dois pontos no tempo aproximadamente de duas semanas de intervalo. A confiabilidade intra avaliador avalia as classificações de clínico ou paciente individuais. A confiabilidade inter avaliadores avalia classificações atribuídas por um grupo de clínicos ou pacientes.

[0083] A CR-PCSS demonstrou boa confiabilidade com confiabilidade intra avaliador para a escala de nádega variando de 0,80 a 0,89 para ICC (C, 1) e ICC (A, 1) (McGraw & Wong, 1996) e para a escala de coxa variando de 0,75 a 0,86 para ICC (C, 1) e ICC (A, 1) (& McGraw & Wong, 1996). A maioria dos limites inferiores dos intervalos de confiança (CI) de 95% estava bem acima de 0,75. ICC(C, 1) se refere a consistência através de classificações e ICC(A, 1) se refere a concordância absoluta dentre as classificações.

[0084] A confiabilidade intra avaliador foi calculada para cada avaliador usando ICC (C, 1) e ICC (A, 1). Todas as estimativas de pontos ICC (C, 1) e ICC (A, 1) ultrapassaram 0,80. A maioria dos limites inferiores de intervalo de confiança de ICC (C, 1) e ICC (A, 1) para as classificações de clínicos das imagens de nádegas era maior que 0,70. A exceção foi o clínico 4 para ICC (A, 1), cujo limite inferior era de 0,632. ICC (C, 1) variou de 0,840 (0,771, 0,889) a 0,903 (0,860, 0,934) e ICC (A, 1) variou de 0,804 (0,632, 0,887) a 0,894 (0,833, 0,931) [Tabela 2]. As percentagens de concordância de clínico entre classificações variaram de 53% para clínico 4 a 76% para clínico 5.

Tabela 2. Nádega: Confiabilidades Inter Classificador para Clínicos (N = 100 Imagens)

ID do Clínico	ICC(C,1)	ICC(A,1)	Percentagens de Concordância
Clínico 1	0,903 (0,860, 0,934)	0,894 (0,833, 0,931)	73 (73,0%)
Clínico 2	0,885 (0,835, 0,921)	0,868 (0,772, 0,919)	73 (73,0%)
Clínico 3	0,881 (0,828, 0,918)	0,882 (0,829, 0,919)	70 (70,0%)
Clínico 4	0,840 (0,771, 0,889)	0,804 (0,632, 0,887)	53 (53,0%)
Clínico 5	0,896 (0,850, 0,929)	0,886 (0,822, 0,926)	76 (76,0%)

Abreviações: ID = Identificação; C1 = Intervalo de Confiança; ICC = Correlação intra classe; SD = Desvio Padrão

[0085] Todas as estimativas de pontos ICC(C, 1) e ICC(A, 1) ultrapassaram 0,70, com várias ultrapassando 0,80. Em 3 de 5 casos, os limites inferiores do limite de confiança de ICC(C, 1) para a classificação de clínicos classificando as imagens de coxa foram maiores que 0,70. ICC(C, 1) variaram de 0,766 (0,672, 0,836) a 0,859 (0,797, 0,903) e ICC(A, 1) variaram de 0,750 (0,412, 0,875) a 0,860 (0,799, 0,904) [Tabela 3]. As percentagens de concordância de clínico entre classificações variaram de 53% para clínico 4 a 75% para clínico 1.

Tabela 3. Coxa: Confiabilidades de Intra Avaliador para Clínicos (N = 100 Imagens)

ID do Clínico	ICC(C,1)	ICC(A,1)	Percentagens de Concordância
Clínico 1	0,859 (0,797, 0,903)	0,860 (0,799, 0,904)	75 (75,0%)
Clínico 2	0,766 (0,672, 0,836)	0,752 (0,642, 0,830)	61 (61,0%)
Clínico 3	0,751 (0,692, 0,847)	0,780 (0,690, 0,847)	69 (69,0%)
Clínico 4	0,820 (0,744, 0,875)	0,750 (0,412, 0,875)	53 (53,0%)
Clínico 5	0,803 (0,720, 0,863)	0,769 (0,608, 0,859)	64 (64,0%)

Abreviações: ID = Identificação; C1 = Intervalo de Confiança; ICC = Correlação intra classe; SD = Desvio Padrão

[0086] A confiabilidade inter avaliador foi calculada entre avaliadores na Classificação 1 e Classificação 2 utilizando a ICC(C, 1: grau de consistência através de classificações) e ICC(A, 1: grau de concordância absoluta dentre as classificações). Na Classificação 1 (Tabela 4), as percentagens de concordância de classificação entre clínicos para as imagens de nádegas variaram de 53% (clínico 2 e clínico 4) a 72% (clínico 3 e clínico 5). Na Classificação 2 (Tabela 5), as percentagens de concordância de classificação entre clínicos variaram de 56% (clínico 2 e clínico 4) a 73% (clínico 3 e clínico 5).

Tabela 4. Nádega: Percentagens de Concordância de Classificação Entre Clínicos, Classificação 1 (N=100)

ID do Clínico	Clínico 1	Clínico 2	Clínico 3	Clínico 4	Clínico 5
Clínico 1	-				
Clínico 2	62 (62,0%)	-			
Clínico 3	68 (68,0%)	63 (63,0%)	-	-	
Clínico 4	68 (68,0%)	53 (53,0%)	61 (61,0%)	-	
Clínico 5	70 (70,0%)	61 (61,0%)	72 (72,0%)	60 (60,0%)	-

Abreviações: ID = Identificação

Tabela 5. Nádega: Percentagens de Concordância de Classificação Entre Clínicos, Classificação 2 (N=100)

ID do Clínico	Clínico 1	Clínico 2	Clínico 3	Clínico 4	Clínico 5
Clínico 1	-				
Clínico 2	61 (61,0%)	-			
Clínico 3	69 (69,0%)	57 (57,0%)	-	-	
Clínico 4	69 (69,0%)	56 (56,0%)	72 (72,0%)	-	
Clínico 5	68 (68,0%)	58 (58,0%)	73 (73,0%)	69 (69,0%)	-

Abreviações: ID = Identificação

[0087] Os limites inferiores de intervalo de confiança de ICC na Classificação 1 e Classificação 2 foram superiores a 0,70. Na Classificação 1, a ICC(CI) foi de 0,856 (0,813, 0,892) e a ICC(A, 1) foi de 0,839 (0,785, 0,883). Na classificação 2, a ICC(C, 1) foi de 0,845 (0,799, 0,884) e a ICC(A, 1) foi de 0,834 (0,782, 0,877) [Tabela 6].

Tabela 6. Nádega: Confiabilidade Inter Avaliador, Classificação 1 e Classificação 2 (N=100)

Classificação	ICC(C,1)	ICC(A,1)
Classificação 1	0,856 (0,813, 0,892)	0,839 (0,785, 0,883)
Classificação 2	0,845 (0,799, 0,884)	0,834 (0,782, 0,877)

Abreviações: CI = Intervalo de Confiança; ICC = Correlação Intra Classe

[0088] Na Classificação 1, as percentagens de concordância de classificação entre clínicos para as imagens de coxa variaram de 39% (clínico 2 e clínico 4) a 65% (clínico 1 e clínico 5) [Tabela 7]. Na Classificação 2, as percentagens de concordância de classificação entre clínicos variaram de 39% (clínico 2 e clínico 4) a 70% (clínico 1 e clínico 5) [Tabela 8].

Tabela 7. Coxa: Percentagens de Concordância de Classificação Entre Clínicos, Classificação 1 (N=100)

ID do Clínico	Clínico 1	Clínico 2	Clínico 3	Clínico 4	Clínico 5
Clínico 1	-				
Clínico 2	62 (62,0%)	-			
Clínico 3	60 (60,0%)	57 (57,0%)	-	-	
Clínico 4	48 (48,0%)	39 (39,0%)	55 (55,0%)	-	
Clínico 5	65 (65,0%)	48 (48,0%)	63 (63,0%)	64 (64,0%)	-

Abreviações: ID = Identificação

Tabela 8. Coxa: Percentagens de Concordância de Classificação Entre Clínicos, Classificação 2 (N=100)

ID do Clínico	Clínico 1	Clínico 2	Clínico 3	Clínico 4	Clínico 5
Clínico 1	-				
Clínico 2	48 (48,0%)	-			
Clínico 3	69 (69,0%)	39 (39,0%)	-	-	
Clínico 4	61 (61,0%)	54 (54,0%)	65 (65,0%)	-	
Clínico 5	70 (70,0%)	47 (47,0%)	69 (69,0%)	58 (58,0%)	-

Abreviações: ID = Identificação

[0089] Os limites inferiores de intervalo de confiança de ICC na Classificação 1 e Classificação 2 foram superiores a 0,70. Na Classificação 1, a ICC(C,1) foi de 0,765 (0,702, 0,821) e a ICC(A,1) foi de 0,718 (0,616, 0,798). Na Classificação 2, a ICC (C,1) foi de 0,766 (0,704, 0,822) e a ICC(A, 1) foi de 0,731 (0,643, 0,803) [Tabela].

Tabela 9. Coxa: Confiabilidade Inter Avaliador, Classificação 1 e Classificação 2 (N=100)

Classificação	ICC(C,1)	ICC(A,1)
Classificação 1	0,765 (0,702, 0,821)	0,718 (0,616, 0,798)
Classificação 2	0,766 (0,704, 0,822)	0,731 (0,643, 0,803)

Abreviações: CI = Intervalo de Confiança; ICC = Correlação Intra Classes

[0090] Realces de estudo chave incluem:

- i. Quatro de 5 clínicos concordaram com as classificações para maior ou igual a 70% de 100 imagens entre as 2 classificações de severidade de celulite de nádega,
- ii. Quatro de 5 clínicos concordaram com as classificações para maior ou igual a 60% de 100 imagens entre as 2 classificações de severidade de celulite de coxa; e
- iii. As percentagens de concordância de confiabilidade inter avaliador para classificações de clínico de 100 fotografias variaram de cerca de 53% a cerca de 76% para nádega e cerca de 53% a cerca de 75% para coxa.

[0091] Validação de PR-PCSS por Fotografias

[0092] A validade de teor de PR-PCSS foi avaliada através de entrevistas de elicitación de conceito com 26 sujeitos com celulite e através de entrevistas cognitivas com 23 sujeitos com celulite. Para avaliar a confiabilidade do instrumento, a confiabilidade de teste-reteste da PR-PCSS foi previamente avaliada em uma amostra de 99 sujeitos com níveis variados de severidade de celulite.

[0093] A celulite foi avaliada separadamente nas regiões da coxa e nádega usando a PR-PCSS em duas visitas de estudo separadas por aproximadamente 14 dias. Mais de dois pontos no tempo de aproximadamente duas semanas de intervalo, sujeitos autoavaliaram a severidade de sua celulite usando fotografias de alta qualidade tiradas usando câmera Vectra® de Canfield. A PR-PCSS demonstrou confiabilidade aceitável para a escala de nádega, com as estimativas intra avaliadores para a escala de nádega de 0,86 a 0,87 para a ICC (C, 1) e ICC (A, 1) e para a escala de coxa de 0,83 a 0,86 para a ICC (C, 1) e ICC (A, 1) com os limites inferiores dos intervalos de confiança (CI) de 95% para todas as áreas acima de 0,75.

[0094] A confiabilidade intra avaliador por pacientes foi calculada usando a ICC (C, 1: grau de consistência através das classificações) e ICC (A, 1: grau de concordância absoluta dentre as classificações) [Tabela 10]. Para a nádega esquerda e a nádega direita, a ICC (C, 1) e ICC (A, 1) foram as mesmas dentro de cada quadrante: nádega esquerda = 0,87 (95% CI: 0,813, 0,911), nádega direita = 0,86 (95% CI: 0,794, 0,901). Esta similaridade de resultados dentro do quadrante foi aparente para as classificações de coxa também: a ICC (C, 1) para a coxa esquerda foi de 0,86 (CI de 95%: 0,793, 0,901) e a ICC (A, 1) foi de 0,86 (CI de 95%: 0,795, 0,902). A ICC (C, 1) foi de 0,83 após arredondamento (CI de 95%: 0,755, 0,881) para a coxa direita e a ICC (A, 1) foi de 0,83 (CI de 95%: 0,756, 0,882).

Tabela 10. Confiabilidade Intra Avaliador para Visita 1 e Visita 2 (n = 99)

	Confiabilidade Intra Avaliador	
	ICC (C,1) (CI DE 95%)	ICC (A,1) (CI DE 95%)
Nádega Esquerda	0,870 (0,813, 0,911)	0,870 (0,813, 0,911)
Nádega Direita	0,856 (0,794, 0,901)	0,857 (0,794, 0,901)
Coxa Esquerda	0,856 (0,793, 0,901)	0,858 (0,795, 0,902)

Coxa Direita	0,828 (0,755, 0,881)	0,830 (0,756, 0,882)
--------------	----------------------	----------------------

[0095] Classificação ao Vivo de CR-PCSS, Confiabilidade Teste-Reteste

[0096] O Requerente realizou ainda um estudo sem intervenção para avaliar confiabilidade intra e inter avaliador dos pacientes de CR-PCSS ao vivo (“em pessoa”) como avaliado por clínicos e sua concordância com a PR-PCSS. Mais particularmente, este estudo foi realizado para avaliar (1) a comparabilidade de dois métodos de autoavaliação: um utilizando espelhos para classificação ao vivo e o outro usando fotografias e (2) a associação entre classificações de clínico e autoavaliações.

[0097] A confiabilidade de teste-reteste da CR-PCSS foi avaliada na linha de base e no Dia 2. Para minimizar a dependência clínica da memória, a ordem de paciente foi mudada no Dia 2 e aos clínicos não foram permitidas indicações visuais ou vocais, ou toque dos pacientes. Os mesmos pacientes incluídos na classificação clínica da CR-PCSS usaram PR-PCSS para autoavaliar a severidade de celulite usando ou fotos ou espelhos na linha de base e o outro método 14 dias depois; a ordem de método foi atribuída aleatoriamente. A confiabilidade intra e inter avaliadores (CR-PCSS) foi estimada utilizando coeficientes de correlação intraclassa para concordância (ICC) e intervalos de confiança (CI) de 95% correspondentes foram calculados. A concordância das classificações de CR-PCSS com PR-PCSS foi calculada para a nádega esquerda ou direita e coxa esquerda ou direita na linha de base.

[0098] Seis clínicos incluídos como avaliadores de CR-PCSS eram predominantemente masculinos (n=5; 83,3%), tinham praticado medicina por uma média de 21,3 anos (faixa, 4 a 54 anos), e especializados em cirurgia plástica (n=3; 50%) ou dermatologia (n=3; 50%). Os 76 pacientes tinham uma idade média de 45,1 anos (faixa, 18 a 71 anos) e eram principalmente Brancos (n=53; 69,7%); a maioria autoidentificada como tendo celulite em ambas as coxas e nádegas (n=58; 76,3%). As estimativas de pontos de ICC médias globais (CI de 95%) para confiabilidade intra avaliador da CR-PCSS entre a linha de base e o Dia 2 para ambas a nádega esquerda e direita foram de 0,81 (0,73, 0,90) e 0,81 (0,72, 0,90) e para a coxa esquerda e direita foram de 0,78 (0,67, 0,90) e 0,79 (0,67, 0,90), indicando confiabilidade de ICCs através de quadrantes. Na linha de base, as estimativas de pontos de ICC médias globais (95% CI) para confiabilidade inter avaliador para a nádega esquerda e direita foram de 0,76 (0,69, 0,83) e 0,76

(0,68, 0,82) e para a coxa esquerda e direita foram de 0,74 (0,67, 0,81) e 0,75 (0,68, 0,82). A confiabilidade intra e inter avaliadores para a CR-PCSS foram consideradas dentro da faixa aceitável para todas as áreas, com as estimativas de limite inferior de CI de 95% perto ou acima de 0,70 e as estimativas de limite superior a aproximadamente 0,90. Na linha de base, a concordância (ICC [CI de 95%]) entre a CR-PCSS e PR-PCSS (através de métodos) para a nádega esquerda e direita foi de 0,51 (0,32, 0,66) e 0,56 (0,38, 0,70) e para a coxa esquerda e direita foi de 0,61 (0,44, 0,73) e 0,67 (0,53, 0,78).

[0099] A confiabilidade intra avaliador foi avaliada através de ambas as tabelas descritivas comparando escores nos dois pontos de classificação e através do uso de ICCs. As análises descritivas concluíram que para as classificações de nádegas, os clínicos concordaram com eles mesmos em 49% a 79% do tempo através de duas visitas e estavam dentro de um nível de concordância perfeita entre 89% e 92% do tempo. Para classificações de coxa, as classificações de concordância perfeita foram de 41% a 82% do tempo, com concordância dentro de um nível de 93% a 94% do tempo. Estas altas taxas de variabilidade dentro da concordância de clínico são dignas de nota, e em todos os casos, qualquer do Clínico 6 (desvio de protocolo descrito acima) ou Clínico 3 tinha as classificações mais baixas de autoconcordância. As ICCs intra avaliador médias estavam dentro da faixa aceitável e consistente através de ambas as áreas de nádegas (ICC(A, 1) de nádega esquerda 0,81, CI de 95% 0,725 a 0,901; ICC(A, 1) de nádega direita 0,81, CI de 95% 0,718 a 0,897). Para as áreas de coxas, as ICCs médias eram aceitáveis e semelhantes através de ambas as áreas de coxa (ICC(A, 1) coxa esquerda 0,78, CI de 95% 0,670 a 0,899; ICC(A, 1) coxa direita 0,79, CI de 95% 0,671 a 0,901).

[00100] Em geral, a confiabilidade intra avaliador como calculada por ICCs estava dentro da faixa aceitável para todas as áreas com estimativas de limite inferior de intervalo de confiança de 95% perto ou acima de 0,70 e estimativas de limite superior a aproximadamente 0,90. Em relação às áreas de coxa, as áreas das nádegas foram observadas ter níveis mais altos de confiabilidade intra avaliador com base em valores numéricos das ICCs.

Tabela 11. Confiabilidades Intra Avaliador Médias Globais para Clínicos por Área

	Confiabilidade Intra Avaliador
Área	ICC Média Global (SD)

	[CI de 95%]	
	ICC (C,1), (CI de 95%)	ICC (A,1), (CI de 95%)
Nádega Esquerda	0,83(0,07), (0,747, 0,904)	0,81(0,08). (0,725, 0,901)
Nádega Direita	0,82(0,07), (0,743, 0,900)	0,81(0,09), (0,718, 0,897)
Coxa Esquerda	,080(0,09), (0,709, 0,891)	0,78(0,11), (0,670, 0,899)
Coxa Direita	0,80(0,10), (0,6969, 0901)	0,79(0,11), (0,671, 0,901)

[00101] As ICCs intra avaliador médias estavam dentro da faixa aceitável e consistentes através de ambas as áreas de nádegas (ICC(A, 1) de nádega esquerda 0,81, CI de 95% 0,725 a 0,901; ICC(A, 1) de nádega direita 0,81, CI de 95% 0,718 a 0,897). Para as áreas de coxas, as ICCs médias eram aceitáveis e semelhante através de ambas as áreas de coxa (ICC(A, 1) de coxa esquerda 0,78, CI de 95% 0,670 a 0,899; ICC(A, 1) de coxa direita 0,79, CI de 95% 0,671 a 0,901).

[00102] A confiabilidade intra avaliador global como calculada por ICCs estava dentro da faixa aceitável para todas as áreas com estimativas de limite inferior de intervalo de confiança de 95% perto ou acima de 0,70 e estimativas de limite superior a aproximadamente 0,90. Em relação às áreas das coxas, as áreas de nádegas foram observadas ter níveis mais altos de confiabilidade intra avaliador com base em valores numéricos das ICCs.

[00103] A confiabilidade inter avaliador foi igualmente avaliada de uma forma descritiva (Seção 3.1.3), bem como usando as ICCs. Taxas de concordância através de classificações de nádegas eram tais que pelo menos quatro clínicos concordaram em 68% a 74% das classificações através de áreas (esquerda e direita) e visitas. Para coxas, pelo menos quatro clínicos concordaram de 71% a 82% do tempo através de áreas e visitas. Níveis ligeiramente mais altos de concordância inter avaliador foram observados na Linha de Base em comparação com o Dia 2.

[00104] Através de ambas as áreas de nádega, confiabilidades inter avaliadores de Linha de Base como avaliadas por ICCs foram observadas na faixa aceitável em 0,76 (ICC(A, 1) de nádega esquerda 0,76, CI de 95% 0,691 a 0,827; ICC(A, 1) de nádega direita 0,76, CI de 95% 0,68 a 0,823) e aproximadamente 0,70 no Dia 2, (ICC(A, 1) de nádega esquerda 0,71, CI de 95% 0,577 a 0,805; ICC(A, 1) de nádega direita 0,70, CI de 95% 0,56 a 0,795). Para ambas as áreas de

coxas, as confiabilidades inter avaliador de Linha de Base como avaliadas por ICCs foram observadas na faixa aceitável em 0,74 e 0,75 (ICC(A, 1) de coxa esquerda 0,74, CI de 95% 0,67 a 0,811; ICC(A, 1) de coxa direita 0,75, CI de 95% 0,677 a 0,817) e a aproximadamente 0,70 no Dia 2 (ICC(A, 1) de coxa esquerda 0,699, CI de 95% 0,562 a 0,798; ICC(A, 1) de coxa direita 0,704, CI de 95% 0,566 a 0,803). A confiabilidade inter avaliador global como calculada por ICCs estava dentro da faixa aceitável para todas as áreas.

Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS

[00105] Confiabilidade Inter avaliador entre Clínicos e Sujeitos via Fotos - Nádega Esquerda – As confiabilidades inter avaliadores entre as CR e PR-PCSS foram calculadas entre todos os seis clínicos e as classificações de sujeitos foram calculadas utilizando a ICC(C, 1) e ICC(A, 1). Valores de ICC foram gerados para cada metodologia de classificações de sujeitos na PR-PCSS usando quaisquer fotografias ou espelhos. Classificações de clínicos foram selecionadas aleatoriamente e classificações de fotos de sujeitos foram reunidas a partir da Linha de Base e Dia 14+3 da classificação para cada sujeito. Nas tabelas a seguir, “Clínico Aleatório A” e “Clínico Aleatório B” são clínicos selecionados de forma aleatória para combinar com cada sujeito. Cada ordem é diferente.

Tabela 11. Nádega Esquerda: Confiabilidade Inter avaliador entre CR-PCSS e PR-PCSS (Foto) (N = 75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,486 (0,293, 0,641)	0,460 (0,256, 0,623)
Clínico Aleatório B	0,641 (0,487, 0,757)	0,629 (0,467, 0,749)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico Aleatório A). Para o Clínico Aleatório B, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00106] A confiabilidade inter avaliador entre duas classificações de clínicos selecionados aleatoriamente e classificações de sujeitos combinadas de imagens fotográficas

(N=75) de sua celulite foi comparada. Para o Clínico Aleatório A a ICC(C, 1) era de 0,486 (0,293, 0,641) e a ICC (A, 1) era de 0,460 (0,256, 0,623). Para o Clínico Aleatório B, a ICC(CI) era de 0,641 (0,487, 0,57) e a ICC(A, 1) era de 0,629 (0,467, 0,749) [Tabela 11].

Tabela 12. Nádega Esquerda: Concordância de CR-PCSS e Acordo PR-PCSS (Espelho) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,507 (0,319, 0,657)	0,504 (0,316, 0,654)
Clínico Aleatório B	0,634 (0,478, 0,752)	0,637 (0,48, 0,754)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00107] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens de espelho (N=75) de sua celulite foi comparada. Para o Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,507 (0,319, 0,657) e a ICC(A, 1) era de 0,504 (0,316, 0,654). Para o Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,504 (0,316, 0,654) e a ICC(A, 1) era de 0,637 (0,48, 0,754) sujeito [Tabela 12].

Tabela 13. Nádega Direita: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Foto) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,468 (0,272, 0,627)	0,439 (0,231, 0,608)
Clínico Aleatório B	0,524 (0,339, 0,67)	0,498 (0,299, 0,654)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00108] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens fotográficas (N=75) de sua celulite foi comparada. Para as classificações de Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,468 (0,272, 0,627) e a ICC(A, 1) era de 0,439 (0,231, 0,608). Para as classificações de Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,524 (0,339, 0,67) e a ICC(A, 1) era de 0,498 (0,299, 0,654) sujeito [Tabela 13].

Tabela 14. Nádega Direita: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Espelho) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,606 (0,441, 0,731)	0,601 (0,435, 0,727)
Clínico Aleatório B	0,679 (0,536, 0,784)	0,677 (0,533, 0,783)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando espelhos da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00109] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens de espelho (N=75) de sua celulite foi comparada. Para as classificações de Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,606 (0,441, 0,731) e a ICC(A, 1) era de 0,601 (0,435, 0,727). Para as classificações de Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,679 (0,536, 0,784) e a ICC(A, 1) era de 0,677 (0,533, 0,783) [Tabela 14].

Tabela 15. Coxa Esquerda: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Foto) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,582 (0,41, 0,713)	0,518 (0,253, 0,694)
Clínico Aleatório B	0,664 (0,516, 0,773)	0,543 (0,116, 0,757)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando espelhos da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00110] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens fotográficas (N=75) de sua celulite foi comparada. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,582 (0,41, 0,713) e a ICC(A, 1) era de 0,518 (0,253, 0,694). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,664 (0,516, 0,773) e a ICC(A, 1) era de 0,543 (0,116, 0,757) [Tabela 15].

Tabela 16. Coxa Esquerda: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Espelho) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,599 (0,432, 0,726)	0,599 (0,432, 0,726)
Clínico Aleatório B	0,617 (0,456, 0,74)	0,620 (0,458, 0,742)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando espelhos da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00111] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens de espelho (N=75) de sua

celulite foi comparada. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,599 (0,432, 0,726) e a ICC(A, 1) era de 0,599 (0,432, 0,726). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,617 (0,456, 0,74) e a ICC(A, 1) era de 0,620 (0,458, 0,742) [Tabela 16].

Tabela 17. Coxa Direita: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Foto) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,640 (0,486, 0,756)	0,575 (0,300, 0,742)
Clínico Aleatório B	0,690 (0,551, 0,792)	0,558 (0,093, 0,776)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando espelhos da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00112] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens fotográficas (N=75) de sua celulite foi comparada. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,640 (0,486, 0,756) e a ICC(A, 1) era de 0,575 (0,300, 0,742). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,690 (0,551, 0,792) e a ICC(A, 1) era de 0,558 (0,093, 0,776) [Tabela 17].

Tabela 18. Coxa Direita: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Espelho) (N=75)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,615 (0,452, 0,738)	0,617 (0,455, 0,74)
Clínico Aleatório B	0,642 (0,488, 0,758)	0,639 (0,484, 0,755)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando espelhos da Linha de Base e Dia 14 agrupadas.

[00113] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de imagens de espelho (N=75) de sua celulite foi comparada. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,615 (0,452, 0,738) e a ICC(A, 1) era de 0,617 (0,455, 0,74). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,642 (0,488, 0,758) e a ICC(A, 1) era de 0,639 (0,484, 0,755) [Tabela 18].

Tabela 19. Coxa Esquerda: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Linha de Base)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,515 (0,328, 0,663)	0,505 (0,317, 0,655)
Clínico Aleatório B	0,668 (0,521, 0,776)	0,667 (0,521, 0,776)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias e espelhos agrupadas da Visita da Linha de Base.

[00114] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de uma análise agrupada de ambos os métodos – espelho e fotos - foi comparada na Linha de Base. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,515 (0,328, 0,663) e a ICC(A, 1) era de 0,505 (0,317, 0,655). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,668 (0,521, 0,776) e a ICC(A, 1) era de 0,667 (0,521, 0,776) [Tabela 19].

Tabela 20. Coxa Direita: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Linha de Base)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,563 (0,387, 0,699)	0,557 (0,381, 0,695)
Clínico Aleatório B	0,592 (0,423, 0,721)	0,59 (0,421, 0,719)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias e espelhos agrupadas da Visita da Linha de Base.

[00115] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de uma análise agrupada de ambos os métodos – espelho e fotos - foi comparada na Linha de Base. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,563 (0,387, 0,699) e a ICC(A, 1) era de 0,557 (0,381, 0,695). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,592 (0,423, 0,721) e a ICC(A, 1) era de 0,59 (0,421, 0,719) [Tabela 20].

Tabela 21. Coxa Esquerda: Concordância de CR-PCSS e PR-PCSS (Linha de Base)

	Confiabilidade Inter avaliador	
	ICC (C,1) (CI de 95%)	ICC (A,1) (CI de 95%)
Clínico Aleatório A	0,609 (0,445, 0,733)	0,607 (0,443, 0,732)
Clínico Aleatório B	0,615 (0,452, 0,738)	0,592 (0,413, 0,725)

Nota: Para esta análise, a classificação de clínico foi selecionada aleatoriamente dentre os 6 clínicos, separadamente para cada sujeito (Clínico 1). Para o Clínico 2, o processo de seleção aleatória foi repetido.

As classificações de sujeito são baseadas nas autoavaliações de PR-PCSS utilizando fotografias e espelhos agrupadas da Visita da Linha de Base.

[00116] A confiabilidade inter avaliadores entre duas classificações de clínico e classificações de sujeitos selecionadas aleatoriamente de uma análise agrupada de ambos os

métodos - espelhos e fotos - e comparadas na Linha de Base. Para Clínico Aleatório A, a ICC(C, 1) era de 0,609 (0,445, 0,733) e a ICC(A, 1) era de 0,607 (0,443, 0,732). Para Clínico Aleatório B, a ICC(C, 1) era de 0,615 (0,452, 0,738) e a ICC(A, 1) era de 0,592 (0,413, 0,725) [Tabela 21].

[00117] Através de ambas as áreas de nádega, confiabilidades inter avaliadores de Linha de Base foram observadas na faixa aceitável em 0,76 (ICC(A, 1) de nádega esquerda de 0,76, CI de 95% de 0,691 a 0,827; ICC(A, 1) de nádega direita de 0,76, CI de 95% 0,68 a 0,823) e a aproximadamente 0,70 no Dia 2 (ICC(A, 1) de nádega esquerda de 0,71, CI de 95% 0,577 a 0,805; ICC(A, 1) de nádega direita de 0,70, CI de 95% de 0,56 a 0,795).

[00118] Em ambas as áreas das coxas, as confiabilidades inter avaliadores como avaliadas por ICCs foram observadas na faixa aceitável em 0,74 e 0,75 (ICC(A, 1) de coxa esquerda de 0,74, CI de 95% de 0,67 a 0,811; ICC(A, 1) de coxa direita de 0,75, CI de 95% de 0,677 a 0,817) e a aproximadamente 0,70 no Dia 2 (ICC(A, 1) de coxa esquerda de 0,699, CI de 95% de 0,562 a 0,798; ICC(A, 1) de coxa direita de 0,704, CI de 95% de 0,566 a 0,803). A confiabilidade inter avaliadores global como calculada por ICCs estava dentro da faixa aceitável para todas as áreas.

[00119] O acima descreve dois estudos integrados avaliando a CR-PCSS e PR-PCSS. O estudo de CR-PCSS foi projetado para fornecer uma avaliação robusta da confiabilidade teste-reteste da CR-PCSS no uso de avaliações ao vivo de severidade de celulite em sujeitos vivos, pois todo o trabalho de validação anterior na escala foi realizado com fotografias. O estudo de PR-PCSS foi conduzido para avaliar a concordância de métodos entre autoavaliações realizadas com espelho e fotografias. Outros objetivos do estudo foram avaliar a comparabilidade da CR-PCSS com a PR-PCSS.

[00120] Estas análises suportaram a conclusão de que a escala demonstra boa confiabilidade para todas as áreas, ao longo do tempo, como uma avaliação da severidade de celulite. As estimativas pontuais para confiabilidade intra avaliador estavam quase todas claramente na faixa aceitável. A ICC(A, 1) média era de 0,81 (SD = 0,08), variando 0,69 a 0,91 e os limites inferiores dos intervalos de confiança variaram de 0,53 a 0,86. Os resultados comparáveis para a ICC (C, 1) foram todos um pouco mais altos.

[00121] Os resultados para a PR-PCSS foram avaliados quanto à sua correspondência com a CR-PCSS e quanto a comparabilidade de autoclassificações espelho vs.

fotos. Os resultados das análises de ICC indicaram que os clínicos tenderam a concordar mais com as próprias classificações de com espelhos, em vez de fotos, com a ICC(A.1) variando de 0,50 a 0,68 para espelhos e 0,44 a 0,63 para fotos.

Comparação do Método de PR-PCSS

[00122] A comparabilidade do método de PR-PCSS foi calculada entre os sujeitos por área alternando o dia da avaliação de foto e espelho. Isto foi calculado usando ICC(C, 1: grau de consistência através das avaliações) e ICC(A, 1: grau de concordância absoluta dentre as avaliações). A confiabilidade intra avaliador para cada área em sujeitos que se autoavaliaram usando espelhos na Linha de Base e nas fotos no Dia 14 + 3 foi avaliada. Sete de oito estimativas pontuais foram $>0,7$, com exceção de ICC(A, 1) para coxa esquerda que foi de 0,696. O intervalo de confiança de limite inferior variou amplamente de 0,304 a 0,669. A ICC(C, 1) variou de 0,745 (0,556, 0,861) para a nádega direita a 0,815 (0,669, 0,901) para a nádega esquerda. A ICC (A, 1) variou de 0,696 (0,304, 0,860) para a coxa esquerda a 0,811 (0,662, 0,899) para a nádega esquerda.

[00123] A confiabilidade intra avaliador para cada área em sujeitos que se autoavaliaram utilizando espelhos na Linha de Base e fotos no Dia 14+3 foi avaliada. Todas as oito estimativas pontuais foram $<0,7$. O intervalo de confiança de limite inferior variou amplamente 0,068 a 0,495. A ICC(C, 1) variou de 0,601 (0,358, 0,768) para a coxa direita a 0,697 (0,495, 0,829) para a nádega esquerda. A ICC(A, 1) variou de 0,484 (0,068, 0,730) para a coxa direita a 0,683 (0,471, 0,821) para a nádega esquerda.

[00124] As confiabilidades inter avaliador entre CR e PR-PCSS foram calculadas entre todos os seis clínicos e as classificações de sujeitos foram calculadas utilizando a ICC(C, 1) e ICC(A, 1). Valores de ICC foram gerados para cada metodologia de classificações de sujeito na PR-PCSS utilizando quer fotografias ou espelhos. Classificações de clínico foram selecionadas aleatoriamente e classificações de fotos de sujeito foram agrupadas a partir da Linha de Base e do Dia 14+3 da avaliação para cada sujeito. Nas tabelas seguintes, “Clínico A Aleatório” e “Clínico B Aleatório” são clínicos selecionados de forma aleatória para combinar com cada sujeito. Cada ordem é diferente.

[00125] A comparabilidade do Método de PR-PCSS foi calculada entre os sujeitos por área alternando o dia da foto e a avaliação de espelho. Isto foi calculado usando ICC(C, 1: grau

de consistência através de avaliações) e ICC(A, 1: grau de concordância absoluta dentre as avaliações).

[00126] A confiabilidade intra avaliador para cada área em sujeitos que se autoavaliaram utilizando espelhos na Linha de Base e fotos no Dia 14+3. Sete de oito estimativas pontuais eram $> 0,7$, com a exceção de ICC(A, 1) para coxa esquerda que era de 0,696. O intervalo de confiança de limite inferior variou amplamente de 0,304 a 0,669. A ICC(C, 1) variou de 0,745 (0,556, 0,861) para a nádega direita a 0,815 (0,669, 0,901) para a nádega esquerda. A ICC(A, 1) variou de 0,696 (0,304, 0,860) para a coxa esquerda a 0,811 (0,662, 0,899) para a nádega esquerda.

[00127] A confiabilidade intra avaliador para cada área em sujeitos que se autoavaliaram utilizando espelhos na Linha de Base e fotos no Dia 14+3. Todas as oito estimativas pontuais estavam $< 0,7$. O intervalo de confiança de limite inferior variou amplamente de 0,068 a 0,495. A ICC(C, 1) variou de 0,601 (0,358, 0,768) para a coxa direita a 0,697 (0,495, 0,829) para a nádega esquerda. A ICC(A, 1) variou de 0,484 (0,068, 0,730) para a coxa direita a 0,683 (0,471, 0,821) para a nádega esquerda.

[00128] Em resumo, o requerente demonstrou a confiabilidade de teste-reteste e confiabilidade inter avaliador da CR-PCSS em sujeitos vivos. A CR-PCSS e a PR-PCSS produziram classificações aceitavelmente comparáveis quando comparando classificações de clínico com autoclassificações de sujeitos. A CR-PCSS foi determinada ser uma ferramenta confiável para avaliar severidade de celulite das nádegas e das coxas e correlaciona bem com a PR-PCSS. Assim, a CR-PCSS e a PR-PCSS são ferramentas válidas e confiáveis para avaliar severidade de celulite.

F. USO DAS ESCALAS NA AVALIAÇÃO E NO TRATAMENTO

1. Generalidades

[00129] Em uma modalidade, a presente divulgação fornece um método para classificar a severidade de celulite numa coxa ou nádega num sujeito humano compreendendo:

- a. classificar um quadrante de coxa ou nádega superfície do sujeito exibindo sinais de celulite;
- b. avaliar a severidade da celulite do sujeito compreendendo utilizar uma escala fotonumérica validada ou a escala de CR-PCSS ou PR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente.

[00130] Como aqui descrito e mostrado nas Figuras 3A-3E, existe um método para classificar a severidade de celulite numa coxa num sujeito humano compreendendo:

a. avaliar um quadrante de superfície de coxa do sujeito exibindo sinais de celulite;
b. avaliar a severidade da celulite do sujeito compreendendo utilizar uma escala de CR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica que nenhuma depressão ou área elevada, classe 1 indica alguns depressões ou ondulações que são na maior parte superficiais em profundidade, classe 2 indica várias ondulações que são rasas em profundidade com áreas de ligeiras protuberâncias, classe 3 indica muitas ondulações com áreas alternadas de protuberâncias e depressões das quais a maioria é moderada em profundidade e classe 4 indica um grande número de ondulações com áreas alternadas de protuberâncias e depressões, algumas de profundidade mais severa.

[00131] Como aqui descrito e mostrado nas Figuras 2A-2E, existe um método para classificar a severidade de celulite numa coxa num sujeito humano compreendendo:

a. classificar um quadrante da superfície de coxa do sujeito exibindo sinais de celulite;
b. avaliar a severidade da celulite do sujeito compreendendo utilizar uma escala de PR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica que nenhuma celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas ou cumes superficiais, classe 2 indica várias covinhas ou cumes dos quais a maioria é superficial, classe 3 indica muitas covinhas ou cumes dos quais a maioria é um pouco profunda e classe 4 indica muitas covinhas ou cumes dos quais muitos são profundos cobrindo a maior parte da área de pele.

[00132] Como aqui descrito e mostrado nas Figuras 4A-4E, existe um método para classificar a severidade de celulite em uma nádega num sujeito humano compreendendo:

a. classificar um quadrante de superfície nádega do indivíduo que exhibe sinais de celulite;

b. avaliar a severidade da celulite do sujeito compreendendo usar uma escala de PR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica nenhuma celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas superficiais ou cumes, classe 2 indica várias covinhas ou cumes dos quais a maioria é superficial, classe 3 indica muitas covinhas ou cumes dos quais a maioria é um pouco profunda e classe 4 indica muitas covinhas ou cumes dos quais muitos são profundos cobrindo a maior parte da área de pele.

[00133] Como aqui descrito e mostrado nas Figuras 5A-5E, existe um método para classificar a severidade de celulite em uma nádega num sujeito humano compreendendo:

a. classificar um quadrante de superfície de nádega do sujeito exibindo sinais de celulite;

b. avaliar a severidade da celulite do sujeito compreendendo utilizar uma escala de CR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica nenhuma covinha ou celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas que são na maior parte superficiais em profundidade, classe 2 indica várias covinhas das quais a maioria é rasa em profundidade, classe 3 indica muitas covinhas das quais a maioria é moderada em profundidade e classe 4 indica muitas covinhas com algumas de profundidade mais severa.

[00134] O método inclui opcionalmente o uso da PR-PCSS quer isoladamente ou em combinação com a CR-PCSS.

[00135] Há também um método para avaliar severidade de celulite num sujeito humano compreendendo:

a. selecionar uma porção da coxa ou nádega do sujeito a avaliar;

b. comparar a porção da coxa ou nádega com uma série de fotografias, cada uma com números correspondentes, como descrito nas Figuras 2 a 5;

c. identificar a fotografia mais próxima em aparência da porção selecionada da coxa ou nádega;

d. ler o número correspondente à fotografia identificada;

em que a utilização das escalas produz uma consistência dentre avaliadores de pelo menos 50%.

[00136] Em outras modalidades, quando a escala de CR-PCSS é empregada por uma pluralidade de clínicos, pelo menos 40% dos clínicos deram aos pacientes a mesma classificação de quando os pacientes foram triados e Dia 1 de tratamento. Ou, tais clínicos forneceram essa mesma classificação em pelo menos cerca de 50%, ou cerca de 60%, ou cerca de 70%, ou cerca de 80%, ou cerca de 90% ou cerca de 100% de pacientes.

2. Uso Clínico de CR-PCSS

[00137] Na prática, se o clínico estiver avaliando ou a nádega esquerda ou a nádega direita, então, a escala de nádega CR-PCSS (Figs. 5A-5E)) é usada. Se qualquer da coxa posterolateral esquerda ou coxa posterolateral direita for avaliada, então, a escala de coxa CR-PCSS (Figs. 3A-3E) é usada. O clínico a seguir determina qual foto de celulite com etiqueta e descritor na CR-PCSS é mais semelhante à celulite no quadrante sob avaliação. A combinação da escala para o paciente pode ser feita ao vivo ou pelas imagens de análise de clínico. O escore de severidade de celulite que mais se aproxima da celulite do quadrante é atribuído ao quadrante para a visita particular. Numa modalidade, se um clínico sentir que o quadrante do paciente está exatamente no meio dos dois níveis de severidade, então, o clínico escolherá o nível de severidade mais alto.

[00138] Em outra modalidade, as imagens digitais de um quadrante são tiradas com uma câmera digital de alta qualidade (por exemplo, câmera VECTRA 3-D de Canfield Scientific). As imagens digitais são, então, mostradas em um monitor de alta resolução. Imagens de um quadrante, então, aparecem uma de cada vez e o clínico avaliará a imagem e classificará a severidade de sua celulite antes de passar a avaliar a imagem seguinte. Em vez de imagens digitais, outras imagens (por exemplo, fotografias) são avaliadas e classificadas.

3. Uso por Paciente da PR-PCSS

[00139] Na prática, se o paciente estiver avaliando quer sua nádega esquerda ou nádega direita, então, a escala de nádega de PR-PCSS (Figs. 4A-4E) é usada. Se quer a coxa posterolateral esquerda ou coxa posterolateral direita for avaliada, então, a escala de coxa PR-PCSS (Figs. 2A-2E) é usada. O paciente em seguida determina qual imagem de celulite com etiqueta e descritor na PR-PCSS é mais semelhante à celulite no quadrante sob avaliação. A

combinação do escore para o quadrante pode ser feita ao vivo (via espelhos) ou analisando imagens. O escore de severidade de celulite que mais se aproxima da celulite do quadrante é atribuído ao quadrante para a visita particular. Em uma modalidade, se o paciente sentir que seu quadrante está exatamente no meio de dois níveis de severidade, então, o paciente escolherá o nível de severidade mais alto.

G. MÉTODOS DE TRATAMENTO, PONTOS FINAIS TERAPÊUTICOS E EFICÁCIA

[00140] A presente divulgação proporciona um método para tratar celulite em um paciente humano em necessidade do mesmo compreendendo: (a) fornecer uma formulação farmacêutica compreendendo uma mistura de collagenase I e collagenase II obtida ou derivada de *Clostridium histolyticum*, em que a mistura tem uma atividade específica de cerca de 5.000 unidades ABC/mg e 25.000 unidades ABC/mg; e (b) injetar a formulação farmacêutica na rede de septos colagenosos da celulite a uma dose de cerca de 0,1 mg a 5 mg, em que o paciente tem uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para a CR-PCSS no dia 71 em seguida ao tratamento. Além disso, a melhoria ≥ 2 pontos da linha de base no dia 71 pode ser mostrada para ambas CR-PCSS e PR-PCSS. Num outro aspecto, tal tratamento pode resultar em uma melhoria ≥ 1 ponto ou ≥ 3 pontos da linha de base para uma ou ambas a CR-PCSS e a PR-PCSS no dia 71 pós-tratamento. Além disso, a melhoria ≥ 3 pontos, ou ≥ 2 pontos ou ≥ 1 ponto pode ser vista a cerca de 6 meses ou cerca de 12 meses pós-tratamento com qualquer ou ambas a CR-PCSS e a PR-PCSS. Além disso, tais pacientes podem ter uma melhoria ≥ 3 pontos, ou ≥ 2 pontos ou ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS em cerca de 22 dias, 43 dias, 90 dias, ou 180 dias após tratamento. A melhoria pode ser vista em cerca de 15 dias, 25 dias, 35 dias, 45 dias, 55 dias, 65 dias, 75 dias, 85 dias, ou 95 dias após o tratamento.

[00141] O método de tratamento descrito acima pode compreender cerca de 1 a 10 sessões de tratamento ou cerca de 2 a 5 sessões de tratamento, ou cerca de 3 sessões de tratamento. Cada sessão de tratamento pode compreender administrar a mistura de collagenase I e II como os únicos ingredientes ativos na formulação farmacêutica. A collagenase I e II pode estar presente em uma razão aproximada de 1:1 ou outra razão descrita acima. Cada uma da collagenase I e II pode ter uma pureza por área de pelo menos 80% como medido por RP-HPLC, ou pelo menos 85%, ou

pelo menos 90%, ou pelo menos 95%, ou pelo menos 100%, conforme medido por RP-HPLC. Alternativamente, outras escalas aqui descritas podem ser usadas em lugar da CR-PCSS e PR-PCSS para avaliar a eficácia de terapia e melhoria da aparência de celulite no dia 71, em 6 meses, ou em 12 meses em seguida a uma ou mais sessões de tratamento.

[00142] Tal tratamento pode ser realizado em uma população estatisticamente significativa de pacientes humanos, particularmente mulheres, em que tais pacientes demonstram uma melhoria estatisticamente significativa, conforme medido por uma melhoria ≥ 2 pontos em ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS. A percentagem de pacientes experimentando tal melhoria pode ser de pelo menos 10%, ou pelo menos 20%, ou pelo menos 25%, ou pelo menos 30%, ou pelo menos 35%, ou pelo menos 40%, ou pelo menos 45%, ou pelo menos 50%, ou pelo menos 55%, ou pelo menos 60%, ou pelo menos 65%, ou pelo menos 70%, ou pelo menos 75%, ou pelo menos 80%, ou pelo menos 85%, ou pelo menos 90%. Percentagens semelhantes de melhoria também podem ser observadas em pacientes demonstrando uma melhoria ≥ 1 ponto ou ≥ 3 pontos em ambas CR-PCSS e PR-PCSS no dia 71, ou 6 meses, ou 12 meses após tratamento. O tratamento também mostra uma melhoria estatisticamente significativa em uma população de pacientes quando medida no dia 71, 6 meses ou 12 meses pós-tratamento utilizando um ou mais de GAIS, CSI, SR-CIS, SCTA, SGA-C, GAIS-C, S-GAIS e I-GAIS.

[00143] Em outra modalidade, os pacientes receberão até três visitas de tratamento de injeções de CCH (0,84 mg/área de tratamento, duas áreas de tratamento por visita) com cada visita de tratamento ocorrendo aproximadamente em 21 dias de intervalo. Doze injeções são administradas em covinhas de celulite durante cada visita através de cada área afetada - a nádega esquerda e direita. Em ambos o início e a conclusão do tratamento, a severidade de celulite é avaliada por cada paciente e clínico usando duas escalas de severidade de celulite fotonuméricas validadas, por exemplo, CR-PCSS e PR-PCSS. Um ponto final primário é uma análise de respondedor compósito demonstrando pelo menos uma melhoria compósita de nível 2, independentemente relatada por ambos paciente e clínico nas escalas fotonuméricas de severidade de celulite. Os objetivos secundários chave podem incluir a percentagem de sujeitos que experimentam pelo menos uma melhoria de 1 nível ou 2 níveis em avaliação relatada por paciente, percentagem de sujeitos com uma melhoria compósita de 1 nível, percentagem de sujeitos

satisfeitos, mudança da linha de base em uma escala de impacto de celulite, isto é, autopercepção dos pacientes relativa à sua celulite, bem como a percentagem de sujeitos com pelo menos uma melhoria de 1 nível ou 2 níveis na escala de melhoria estética global (GAIS). Em outra modalidade, um paciente recebe tratamento para 1-4 áreas afetadas por visita de consultório.

[00144] Em um aspecto adicional, quando a CR-PCSS é empregada por uma pluralidade de clínicos, pelo menos 40% dos clínicos dão à área da celulite do paciente a mesma classificação de severidade de celulite de quando o paciente foi triado e dia 1 pré-tratamento. Em outras modalidades, pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 100% dos clínicos dão à área de celulite do paciente a mesma classificação de severidade de celulite de quando o paciente foi triado e imediatamente antes da primeira sessão de tratamento (isto é, dia 1 pré-tratamento). Tais consistências de classificações são também vistas em um ponto no tempo selecionado do grupo que consiste em triagem, dia 1 pré-tratamento, dia 30 pós-tratamento, dia 60 pós-tratamento, dia 120 pós-tratamento, dia 180 pós-tratamento e 12 meses pós-tratamento. A pluralidade de clínicos pode compreender 2 a 10 clínicos. Mais ainda, a CR-PCSS e a PR-PCSS podem ser empregadas para avaliar severidade de celulite por uma ou mais de avaliação ao vivo, visualização de imagens digitais da área de celulite, visualização de fotografias da área de celulite e visualização de imagens espelhadas da área de celulite.

[00145] Numa modalidade, a colagenase é injetada numa área afetada, conforme ilustrado na Figura 7. O espaçamento das injeções pode variar entre cerca de 0,1 cm a cerca de 15 cm, ou cerca de 1 cm a cerca de 10 cm, ou cerca de 0,5 cm a cerca de 2 cm.

[00146] Além disso, em certas modalidades, a confiabilidade inter avaliadores entre clínicos e sujeitos entre CR- e PR-PCSS pode compreender:

- Nádega esquerda (espelho ou foto): cerca de 0,2 a cerca de 0,8 para ICC (C, 1) e cerca de 0,2 a cerca de 0,8 para ICC(A, 1)
- Nádega direita (espelho ou foto): cerca de 0,2 a cerca de 0,8 para ICC (C, 1) e cerca de 0,2 a cerca de 0,8 para ICC (A, 1).
- Coxa esquerda (espelho ou foto): cerca de 0,3 a cerca de 0,9 para ICC (C, 1) e cerca de 0,1 a cerca de 0,8 para ICC (A, 1).
- Coxa direita (espelho ou foto): cerca de 0,3 a cerca de 0,9 para ICC (C, 1) e cerca de 0,2 a cerca de 0,3 para ICC (A, 1).

[00147] Em outras modalidades, a confiabilidade intra avaliador usando CR-PCSS, os clínicos concordaram com eles mesmos em cerca de 40% a cerca de 90% do tempo para classificações de nádegas. Para classificações de coxa, eles concordaram em cerca de 40% a cerca de 90% do tempo. As ICCs intra avaliador para nádegas esquerdas e direitas variam de cerca de 0,6 a 0,95 (ICC (A,1)) com um CI de 95% de cerca de 0,6 a 0,95. Para áreas de coxas, as ICCs variam de cerca de 0,6 a 0,95 (ICC(A,1)) com um CI de 95% de cerca de 0,6 a 0,95.

[00148] A confiabilidade inter avaliador de CR-PCSS mostra concordância de cerca de 60% a 95% dos clínicos para ambas as áreas de coxas e nádegas. ICCs podem variar de cerca de 0,5 a cerca de 0,9 (ICC (A,1)).

[00149] Em outro aspecto, o método de tratamento avalia a durabilidade do efeito de respondedores compósitos de nível 2 (pacientes que tiveram uma melhora de pelo menos 2 níveis de severidade de celulite em ambas a PR-PCSS e a CR-PCSS), resultando em um número estatisticamente significativo demonstrando durabilidade de efeito em 6 meses e 12 meses. Em certas modalidades, pelo menos cerca de 30%, ou 35%, ou 40%, ou 45%, ou 50%, ou 55%, ou 60%, ou 65%, ou 70%, ou 75%, ou 80%, ou 85%, ou 90%, ou 95%, ou 100% dos pacientes demonstram tal durabilidade.

H. EXEMPLOS

[00150] Os exemplos seguintes são incluídos para demonstrar certas modalidades da presente divulgação. Aqueles versados na técnica devem, contudo, à luz da presente divulgação, apreciar que modificações podem ser feitas nas modalidades específicas que são divulgadas e ainda obter um resultado igual ou semelhante sem afastamento do espírito e escopo da invenção. Portanto toda a matéria estabelecida será interpretada como ilustrativa e não num sentido limitativo.

Exemplo 1 - Eficácia e Segurança de CCH para o Tratamento de EFP

[00151] Num experimento clínico de Fase 2a de CCH para o tratamento de celulite, o Requerente demonstrou que três doses de CCH (XIAFLEX®) (baixa (0,06 mg), média (0,48 mg) e alta (0,84 mg)) mostraram uma melhoria na aparência de celulite, conforme medido pelos pontos finais do experimento de um investigador e um escore de paciente na Escala de Melhoria Estética Global (GAIS), que foi adaptada para uso em celulite. Os grupos de dose média e alta demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na aparência de celulite, como medida

por escores GAIS, com um valor de p de $<0,05$ em comparação com placebo para ambos os pontos finais. Nos grupos de dose média e alta, 68 por cento dos pacientes relataram estar “Satisfeitos” ou “Muito Satisfeitos” com os resultados de seu tratamento, em comparação com apenas 34 por cento de pacientes randomizados para placebo. CCH foi bem tolerado por todos os grupos de dose com a maioria dos eventos adversos (AEs) sendo suave a moderada e principalmente limitada à área de injeção local.

[00152] O Requerente a seguir realizou um experimento clínico de Fase 2b inscrevendo 375 mulheres com celulite moderada ou severa com idades de 18 anos ou mais velhas nos Estados Unidos. Cada sujeito recebeu até três sessões de tratamento de CCH (0,84 mg/sessão) ou placebo com cada sessão de tratamento ocorrendo a aproximadamente 21 dias de intervalo. Doze injeções foram administradas em covinhas de celulite durante cada sessão através de todo um quadrante de tratamento - nádega esquerda ou direita ou coxa posterolateral esquerda ou direita. Em ambos o início e a conclusão do período de estudo (28 dias após o último tratamento), a severidade da celulite foi avaliada por cada paciente e clínico usando duas escalas de severidade de celulite fotonuméricas – as escalas PR-PCSS e CR-PCSS descritas acima. Dados demográficos de paciente e outras informações incluíram:

- EFP moderada ou severa na nádega esquerda ou direita ou na coxa posterolateral
 - escores de CR-PCSS e PR-PCSS de 3 a 4 em ≥ 1 quadrante e um escore total Hexsel CSS ≥ 13
- Sem histórico de cicatrização quelóide ou cura de ferimento anormal
- Nenhuma alteração cutânea ativa na área a ser tratada (por exemplo, exantema, eczema, câncer de pele)
- Nenhuma lipoaspiração no lado do corpo selecionado durante 12 meses anteriores
- Nenhum dos seguintes no quadrante de tratamento selecionado:
 - Injeção (por exemplo, mesoterapia), terapia a laser, ou cirurgia durante 12 meses anteriores
 - Endermologia durante 6 meses anteriores
 - Terapia de massagem durante 3 meses anteriores
 - Cremes para EFP durante 2 semanas anteriores

[00153] Mais especificamente, as populações e os dados demográficos dos pacientes foram os seguintes:

375 pacientes inscritos (idade média, 46,5 anos; 86,4% brancos)

População	CCH 0,84 mg	placebo
ITT (segurança), * n	189	186
mITT, † n	177	184
Parâmetro (população ITT)		
Idade média, anos (faixa)	47,2 (18-69)	45,8 (19-70)
Raça, n (%)		
Branca	167 (88,4)	157 (84,4)
Negra	15 (7,9)	26 (14,0)
Outra	7 (3,7)	3 (1,6)
Categoria de BMI, n (%)		
Abaixo do peso (<18,5 kg;m²)	2 (1,0)	1 (0,5)
Normal (18,5 a <25 kg;m²)	51 (27,0)	50 (26,9)
Sobrepeso (25 a <30 kg;m²)	68 (36,0)	72 (38,7)
Obeso (≥30 kg;m²)	68 (36,0)	63 (33,9)

* Todos os pacientes distribuídos aleatoriamente que receberam ≥1 injeção de medicação de estudo.

† Todos os pacientes na população ITT que tinham ≥1 escore de CR-PCSS e PR-PCSS pós-injeção.

BMI = índice de massa corporal; CCH = colagenase clostridium histolyticum; ITT = intenção de tratar; mITT = intenção de tratar modificada.

[00154] O experimento de Fase 2b foi randomizado, duplo cego e controlado com placebo. O ponto final primário era a percentagem de respondedores compósitos no Dia 71 definidos como sujeitos com uma melhoria de 2 pontos em severidade da linha de base na relatada por clínico (CR-PCSS) e uma melhoria de 2 pontos na relatada por paciente (PR-PCSS). Pontos finais adicionais incluem um compósito de respondedores de 1 ponto, a percentagem de respondedores com melhorias de 1 ponto e 2 pontos nas CR-PCSS e PR-PCSS, avaliação de melhoria por paciente e clínico usando a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS); satisfação

do sujeito e mudança na Escala de Severidade de Celulite Hexsel. Mulheres adultas que tinham paniculopatia edemato fibrosclerótica moderada a severa em pelo menos 1 quadrante de suas nádegas direita ou esquerda ou na coxa posterolateral foram incluídas. Quadrantes foram aleatoriamente atribuídos se o paciente tinha mais de um quadrante elegível. Os pacientes foram randomizados 1 a 1 para receber injeções de 0,84 mg ou de placebo ou de colagenase *clostridium histolyticum* (EN3835 ou XIAFLEX®) nas covinhas no quadrante selecionado. Os pacientes poderiam receber até 3 sessões de tratamento. Cada sessão de tratamento compreendia 12 injeções (0,3 mL) de XIAFLEX® no quadrante selecionado. Cada sessão era de aproximadamente 21 dias de intervalo. A Figura 8 é um esquemático do projeto do estudo.

[00155] O objetivo primário era a percentagem de respondedores compósitos (definidos como um indivíduo com uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para ambos os escores da Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico e a Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente) no Dia 71.

[00156] Um ponto final secundário era a percentagem de respondedores compósitos (definidos como um indivíduo com uma melhoria ≥ 1 ponto da linha de base para ambos os da Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico e a Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente) no Dia 71.

[00157] As Escalas de Melhoria Estética Global de Investigador e Global de Sujeito e a Escala de Severidade de Celulite Hexsel foram avaliadas no Dia 71.

[00158] De 489 pacientes triados, 189 foram atribuídos aleatoriamente para receber 0,84 mg de colagenase *clostridium histolyticum* (CCH) e 186 para receber placebo e tiveram pelo menos 1 injeção (populações de segurança e intenção de tratar [ITT]).

[00159] O ponto final primário (isto é, percentagem de pacientes que tiveram melhoria ≥ 2 pontos da linha de base no escore da Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico [CR-PCSS] e da Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente [PR-PCSS]) foi avaliado na população ITT.

[00160] Todas as análises de eficácia secundária foram realizadas na população de intenção de tratar modificada (isto é, pacientes atribuídos aleatoriamente que receberam pelo menos 1 injeção e tiveram pelo menos um escore de CR-PCSS e PR-CSS pós-injeção).

[00161] Na população ITT, a idade de paciente média, raça e categoria de índice de massa corporal foram semelhantes aos grupos de CCH e placebo. Na população de intenção de tratar:

- Uma percentagem estatisticamente maior de pacientes que receberam colagenase *clostridium histolyticum* (CCH) teve uma melhoria ≥ 2 pontos em ambos os escores das Escalas de Severidade de Celulite Fotonuméricas Relatadas por Clínico e por Paciente no dia 71 em comparação com placebo (ponto final primário; $P < 0,001$).
- Uma percentagem estatisticamente maior de pacientes que receberam CCH tinha uma melhoria ≥ 1 ponto em ambos os escores das Escalas de Severidade de Celulite Fotonuméricas Relatadas por Clínico e por Paciente no dia 71 em comparação com placebo (ponto final secundário; $P < 0,001$).
- No dia 71, melhorias estatisticamente significativamente maiores em várias escalas de investigador e paciente foram observadas com colagenase *clostridium histolyticum* versus placebo ($P < 0,001$).
- Uma maior percentagem de pacientes que receberam colagenase *clostridium histolyticum* (CCH; 82,0%) relatou um evento adverso (AE) emergente do tratamento que aqueles que receberam placebo (26,9%), mas a maioria dos AEs no grupo de CCH foi suave na intensidade (65,7% [468/712]; dados de intensidade não mostrados)
- Apenas aproximadamente 4% dos AEs fizeram os pacientes descontinuar o tratamento de CCH
- AEs relativos ao tratamento ocorreram em 81,5% dos pacientes no grupo de CCH e 18,3% de pacientes no grupo de placebo
- Os AEs relativos a tratamento mais comuns em ambos os grupos eram sítio de injeção contundido (CCH, 75,1%; placebo, 12,9%) e dor no sítio de injeção (CCH, 59,3%; placebo, 5,4%)
- Tratamento com CCH significativamente melhorou as classificações de clínico e paciente de aparência de EFP versus placebo

Os resultados de experimento de Fase 2b Chave ainda incluíram:

- Sujeitos recebendo CCH demonstraram uma melhoria altamente estatisticamente significativa no ponto final primário de avaliações de investigadores e paciente compósitas da

aparência da celulite, como medida por uma melhoria de dois pontos em ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS, com um valor p de $<0,001$ versus placebo

- Sujeitos recebendo CCH demonstraram uma melhoria altamente estatisticamente significativa nas avaliações de investigadores e paciente compósitas da aparência da celulite, como medida por uma melhoria de um ponto em ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS, com um valor p de $<0,001$ versus placebo

- Uma proporção altamente significativa de sujeitos de CCH relataram estarem “Satisfeitos” ou “Muito satisfeitos” com seu tratamento de celulite, em comparação com sujeitos de placebo, com um valor p de $<0,001$

- Uma proporção altamente significativa de sujeitos de CCH foi relatada como “Melhorada” ou “Muito Melhorada” ou “Muito Melhorada Mesmo” na aparência global de sua área de celulite, como avaliado pelos sujeitos e investigadores, em comparação a sujeitos com placebo, com um valor p de $<0,001$

- CCH foi bem tolerado por todos os grupos de dose com a maioria dos eventos adversos (AEs) sendo suave a moderada e principalmente limitada à área de injeção local; 92 por cento de todos os AEs eram suaves a moderados no grupo de CCH em comparação com 96 por cento no grupo de placebo; os AEs mais comuns eram esperados e incluíam sítio de injeção contundido (aproximadamente 75 por cento) e dor no sítio de injeção (aproximadamente 59 por cento)

- As Figuras 6A e 6B são uma série de fotografias representando pré e pós-tratamento de celulite nas nádegas de dois pacientes tratados com CCH ou placebo, respectivamente, e tendo uma resposta de melhoria de 2 pontos em classificações de CR-PCSS e PR-PCSS ou nenhuma mudança nas classificações, respectivamente.

- A Figura 9 é um gráfico relatando a resposta compósita no dia 71 em seguida a terapia de CCH ou placebo de um ponto final primário e um secundário.

- As Figuras 10A e 10B são uma série de fotografias representando pré- e pós-tratamento de celulite nas nádegas de um paciente tratado com CCH e mostrando uma resposta compósita de 2 pontos a partir da avaliação de linha de base.

- As Figuras 11A e 11B são uma série de fotografias representando pré e pós-tratamento de celulite nas nádegas de um paciente tratado com CCH e mostrando uma resposta compósita de 1 ponto da avaliação de linha de base.

• As Figuras 12A e 12B são uma série de fotografias representando pré e pós-tratamento de celulite nas nádegas de um paciente tratado com CCH e mostrando uma resposta de 1 ponto baseada na PR-PCSS.

• As Figuras 13A e 13B são uma série de fotografias representando pré e pós-tratamento de celulite nas nádegas de um paciente tratado com placebo e não mostrando nenhuma mudança nos escores de CR-PCS ou PR-PCSS.

• Em geral, o tratamento de CCH foi geralmente bem tolerado

- Baixa taxa (3,7%) de descontinuações de paciente devido a AEs

- Avaliação clínica adicional de CCH para EFP (celulite) é garantida

[00162] Outras medidas de eficácia e detalhes adicionais sobre perfis de segurança são fornecidos nas tabelas a seguir.

Outras medidas de eficácia*

Parâmetro	CCH 0,84 mg (n=177)	Placebo (n=184)	Valor <i>P</i>
Pacientes com melhoria ≥ 1 nível da linha de base no dia 71, n (%)			
CR-PCSS	96 (54,2)	53 (28,8)	<0,001
PR-PCSS	128 (72,3)	95 (51,6)	<0,001
I-GAIS	110 (62,9)	60 (32,8)	<0,001
S-GAIS	128 (73,1)	80 (43,7)	<0,001
Mudança média da linha de base no dia 71 (SD)			
Hexsel CSS	-1,7 (2,2)	-0,9 (2,0)	<0,001

* População mITT usando análise LOCF.

CCH = collagenase clostridium histolyticum; CSS = Escala de Severidade de Celulite; I-GAIS = Escala de Melhoria Estética Global de Investigador; LOCF = última observação transportada para frente; mITT = intenção de tratar modificada; S-GAIS = Escala de Melhoria Estética Global de Sujeito.

Perfil de segurança

Pacientes com um AE, n (%)	CCH 0,84 mg (n=189)	Placebo (n=186)
Qualquer AE	183 (81,0)	33 (17,7)
Qualquer AE relativo a tratamento	154 (81,5)	34 (18,3)
AEs relativos a tratamento (>5% em qualquer grupo)		
Contusão no sítio de injeção	142 (75,1)	23 (12,4)
Dor no sítio de injeção	112 (59,3)	10 (5,4)
Nódulo no sítio de injeção	27 (14,3)	0
Prurido no sítio de injeção	21 (11,1)	1 (0,5)
Inchaço no sítio de injeção	14 (7,4)	1 (0,5)
Endurecimento no sítio de injeção	11 (5,8)	0
Massa no sítio de injeções	10 (5,3)	1 (0,5)
Descontinuação devido a AE	7 (3,7)	1 (0,5)

A maioria (92,3%) dos AEs no grupo de CCH foi suave ou moderada em intensidade CCH = colagenase clostridium histolyticum; AE = evento adverso emergente do tratamento.

[00163] Os resultados do estudo de Fase 2b demonstraram que o tratamento (3 visitas com aproximadamente 21 dias de intervalo) melhorou a severidade da celulite da área de tratamento como avaliada pelo ponto final primário de análise de respondedor compósito de 2 níveis, a proporção de respondedores com base numa melhoria de ≥ 2 níveis na aparência de celulite em ambas a PR-PCSS de paciente e a CR-PCSS de clínico de nádegas e coxas era estatisticamente significativamente maior em sujeitos que receberam 0,84 mg de EN3835 (10,6%; $p < 0,001$) em comparação com sujeitos que receberam placebo (1,6%); respondedores de 1 nível (ou maiores) na PR-PCSS de sujeitos tratados com EN3835 (72,3%) eram significativamente maiores que os respondedores de 1 nível no grupo de placebo (51,6%) ($p < 0,001$); melhoria estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na aparência da celulite com base na S-GAIS do sujeito foi observada no grupo de 0,84 mg de EN3835 (73,1%) em comparação com o grupo de placebo (44,0%); e 62,9% de sujeitos no grupo de 0,84 mg de EN3835 estavam satisfeitos ou muito satisfeitos com os resultados do seu tratamento de celulite em comparação com apenas 35,9% dos sujeitos no grupo de placebo ($p < 0,001$). Em sujeitos tratados nas nádegas (n=187), a proporção de

respondentes compostos de 2 níveis era estatisticamente significativamente maior em sujeitos que receberam 0,84 mg de EN3835 em comparação com sujeitos que receberam placebo; respondedores de 1 nível (ou maiores) na PR-PCSS de sujeitos tratados com EN3835 eram significativamente maiores que os respondedores de 1 nível no grupo de placebo.

[00164] Evidência adicional para confiabilidade e validade da CR-PCSS e PR-PCSS analisadas estatisticamente, que suportou a confiabilidade e validade da CR-PCSS e PR-PCSS. Mais particularmente, a concordância entre nádegas direita e esquerda mostra que ambas as escalas podem ser usadas para produzir níveis muito altos de concordância com os resultados clínicos mostrando concordância mais alta (isto é, cerca de 5%, 10%, 15%, 20%, 30% mais alta que pacientes utilizando a PR-PCSS). Os clínicos mostraram boa confiabilidade inter avaliadores nas classificações. Estes resultados suportam o uso dos instrumentos de CR-PCSS e CR-PCSS como pontos finais para tratar celulite.

[00165] Além disso, as Figuras 14 e 15 mostram que sujeitos tratados com EN3835 têm uma probabilidade mais alta para alcançar uma mudança de -3, -2, -1 (severidade de celulite reduzida em 3 níveis, 2 níveis ou 1 nível, respectivamente) em CR-PCSS no Dia 71 do que pacientes tratados com placebo. O tratamento ativo resultou em uma percentagem mais alta de pacientes em todos os níveis de escore de mudança fornecendo eficácia clínica de EN3835. De igual modo, as Figuras 16 e 17 mostram que sujeitos tratados com EN3835 têm uma probabilidade mais alta para alcançar uma mudança de -3, -2, -1 (severidade de celulite reduzida em 3 níveis, 2 níveis ou 1 nível, respectivamente) em PR-PCSS no Dia 71 do que pacientes tratados com placebo. O tratamento ativo resultou em uma percentagem mais alta de pacientes em todos os níveis de escore de mudança fornecendo eficácia clínica de EN3835.

[00166] O estudo também demonstrou que EN3835 é bem tolerado sem nenhum evento adverso sério (SAEs) relativos a EN3835. Os resultados de segurança de um total de 4 estudos (estudos 1 piloto, 2 Fase 1 e 2 Fase 2) nos quais 435 mulheres adultas receberam injeções subcutâneas de EN3835 indicam que a maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) é transitória, não séria, suave ou moderada em intensidade, e relativa à administração local de EN3835. O perfil de imunogenicidade após 3 visitas de tratamento de EN3835 indica que mais de 90% dos sujeitos tratados com EN3835 eram soropositivos para anticorpos de Colagenase

I e/ou Colagenase II; este perfil de EN3835 é semelhante àquele observado nos programas de contratura de Dupuytren e doença de Peyronie.

Exemplo 2- Comparação de Escalas de Severidade de Celulite Relatadas por Clínico e Relatadas por Paciente com Escalas Existentes para Medição de Severidade de Celulite

[00167] A Escala de Severidade de Celulite Hexsel (CSS) é uma ferramenta de classificação atual para medir severidade de celulite. A Hexsel CSS classifica cada um de 5 domínios de celulite (número de depressões evidentes, profundidade de depressão, alterações de superfície de pele morfológicas, flacidez de pele, flacidez, ou frouxidão e classificação de Nürnberger e Müller) a partir de “0” (sem alteração) a “3” (mais severa).

[00168] Em um ensaio de fase 2, mulheres adultas com Paniculopatia edemato fibroesclerótica (Celulite) classificaram 4 quadrantes anatômicas das nádegas e das coxas posterolaterais em triagem utilizando a PR-PCSS. Os clínicos avaliaram os mesmos 4 quadrantes e relataram severidade de celulite usando a CR-PCSS e a Hexsel CSS. Pacientes que tiveram ≥ 1 quadrante com celulite moderada ou severa (isto é, escore de CR-PCSS de 3 ou 4, escore de PR-PCSS de 3 ou 4 e escore de Hexsel CSS ≤ 13) em triagem e Dia 1 foram distribuídos aleatoriamente para receber um tratamento farmacológico ou placebo em 1 quadrante de celulite. A CR-PCSS, PR-PCSS e Hexsel CSS foram concluídas na triagem e nos dias 1, 22, 43, e 71. A Escala de Melhoria Estética Global de Sujeito (S-GAIS), que avalia melhoria classificada por paciente em celulite de 3 (“muito muito melhorada”) a -3 (“muito muito pior”), foi concluída no Dia 71. As concordâncias entre CR-PCSS e Hexsel CSS, entre CR-PCSS e PR-PCSS, e entre mudanças médias em PR-PCSS do Dia 1 ao Dia 71 e escores de S-GAIS no Dia 71 foram avaliadas usando correlação de classificação de Spearman.

[00169] Um total de 375 pacientes foram distribuídos aleatoriamente para tratamento e receberam ≥ 1 sessões de tratamento (população com intenção de tratar [ITT]). As classificações na CR-PCSS, PR-PCSS e Hexsel CSS na triagem (N=1500) foram incluídas em cálculos de correlação. Escores de CR-PCSS significativamente correlacionaram com os escores totais de Hexsel CSS global ($P < 0,001$) e nas coxas ($P < 0,001$) e nádegas ($P < 0,001$). Correlações significativas entre escalas de classificação de clínico e paciente (CR-PCSS e PR-PCSS) também foram observadas no geral ($P < 0,001$) e dentro de cada área de alvo ($P < 0,001$ para ambas). Em pacientes na população ITT modificada (pacientes na ITT com ≥ 1 avaliação de CR-PCSS e PR-

CSS pós-injeção, n=352), mudanças média em escore de PR-PCSS correlacionaram com classificações de mudança estética na S-GAIS ($P<0,001$).

[00170] Com base nos resultados das investigações do Requerente, a CR-PCSS é uma maneira mais fácil para médicos avaliarem celulite (isto é, item único) que a escala Hexsel de 5 domínios). Correlações positivas entre escores totais de CR-PCSS e Hexsel CSS e entre PR-PCSS e S-GAIS suportam a validade de CR-PCSS e PR-PCSS em termos de escalas padrão (Hexsel CSS e S-GAIS). PR-PCSS correlacionaram com a CR-PCSS ($P<0,001$), indicando que as escalas 2 avaliaram o estado de doença semelhantemente (isto é, avaliações estáticas de severidade de celulite).

Exemplo 3 Avaliação de Severidade de Celulite: Confiabilidade de Teste-reteste e Concordância entre Novas Escalas Fotonuméricas Relatadas por Clínico e Relatadas por Paciente

[00171] **Antecedentes:** A Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) e Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) são ferramentas para permitir avaliação confiável, eficiente de severidade de celulite. O objetivo deste estudo não intervencional foi avaliar confiabilidade intra e inter avaliadores da CR-PCSS pacientes ao vivo (“em pessoa”), como avaliada por clínicos, e sua concordância com a PR-PCSS.

[00172] **Métodos:** A CR-PCSS e a PR-PCSS são escalas fotonuméricas de 5 pontos que incluem 5 fotografias classificadas em ordem crescente de severidade de celulite, de acordo com o número e a profundidade de covinhas na área avaliada: nádega esquerda ou direita (escala de nádegas) ou coxa posterolateral esquerda ou direita (escala de coxas), com as etiquetas correspondentes (0=nenhuma, 1=quase nenhuma, 2=suave, 3=moderada, 4= severa) e descritores de texto. A confiabilidade de teste-reteste da CR-PCSS foi avaliada na linha de base e no Dia 2. Para minimizar a dependência clínica da memória, a ordem de paciente foi mudada na linha de base e no Dia 2 e aos clínicos não foram permitidas indicações visuais ou vocais, ou toque nos pacientes. Os mesmos pacientes incluídos na avaliação de clínico da CR-PCSS utilizaram a PR-PCSS para autoclassificar severidade de celulite, utilizando ou fotos ou espelhos na linha de base e o outro método 14 dias depois; a ordem de método foi atribuída aleatoriamente. A confiabilidade intra e inter avaliadores (CR-PCSS) foi estimada utilizando coeficientes de correlação intraclass

para concordância (ICC) e intervalos de confiança (CI) de 95% correspondentes foram calculados. A concordância das classificações de CR-PCSS com PR-PCSS foi calculada para a nádega esquerda ou direita e coxa esquerda ou direita na linha de base.

[00173] **Resultados:** Seis clínicos incluídos como avaliadores de CR-PCSS eram predominantemente homens (n=5; 83,3%), tinha praticado medicina por uma média de 21,3 anos (faixa, 4 a 54 anos) e especializado em cirurgia plástica (n=3; 50%) ou dermatologia (n=3; 50%). Os 75 pacientes tinham uma idade média de 44,8 anos (faixa, 18 a 71 anos) e eram principalmente Brancos (n=52; 69,3%); a maioria se autoidentificou como tendo celulite em ambas as coxas e nádegas (n=57; 76%). As estimativas de ponto de ICC (CI de 95%) médias globais para confiabilidade intra avaliador clínico da CR-PCSS entre linha de base e Dia 2, para ambas as nádegas esquerda e direita foram de 0,81 (0,73, 0,90) e 0,81 (0,72, 0,90), e para a coxa esquerda e direita foram de 0,78 (0,67, 0,90) e 0,79 (0,67, 0,90), indicando confiabilidade de ICCs através de quadrantes. Na linha de base, as estimativas de pontos de ICC (CI de 95%) médias globais para confiabilidade inter avaliadores clínicos para a nádega esquerda e direita foram de 0,76 (0,69, 0,83) e 0,76 (0,68, 0,82) e para a coxa esquerda e direita foram de 0,74 (0,67, 0,81) e 0,75 (0,68, 0,82). A confiabilidade intra e inter avaliadores para a CR-PCSS foi considerada dentro da faixa aceitável para todas as áreas, com estimativas de limite inferior de CI de 95% perto ou acima de 0,70 e estimativas de limite superior em aproximadamente 0,90. Na linha de base, a concordância (ICC [95% de CI]) entre a CR-PCSS e PR-PCSS (através de métodos) para a nádega esquerda e direita era de 0,51 (0,32, 0,66) e 0,56 (0,38, 0,70), e para a coxa esquerda e direita era de 0,61 (0,44, 0,73) e 0,67 (0,53, 0,78).

[00174] **Conclusões:** A CR-PCSS é uma ferramenta confiável para avaliar severidade de celulite das nádegas e coxas e se correlaciona bem com a PR-PCSS.

Exemplo 4- Experimentos de Fase 3, Randomizados, Duplo-cego, Controlados por Placebo de EN3835 no Tratamento de Paniculopatia Edemato Fibroesclerótica

[00175] Dois experimentos de Fase 3 randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo serão realizados para avaliar a eficácia e segurança de EN3835 no tratamento de EFP em cerca de 420 adultos mulheres em cada experimento. Os sujeitos serão triados para elegibilidade de estudo dentro de 14 dias antes da inscrição neste estudo. Sujeitos com 2 áreas de tratamento (nádegas bilaterais) (também conhecidas como quadrantes) com níveis moderados ou severos de

celulite como avaliada de forma independente pelo sujeito usando a Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) e pela Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) serão elegíveis. A elegibilidade das nádegas será confirmada no Dia 1. Uma vez que a elegibilidade das nádegas é confirmada, os sujeitos serão atribuídos aleatoriamente a um grupo de tratamento (0,84 mg de EN3835 por nádega ou placebo) numa razão 1:1 dentro de um sítio de investigação. Cada sujeito receberá um curso de tratamento, que compreende até 3 visitas de tratamento (sessões), separadas por 21 dias (isto é, Dias 1, 22 e 43). Cada visita de tratamento consistirá em 12 injeções (0,3 mL por injeção de EN3835 0,07 mg/injeção ou placebo; 0,84 mg em 3,6 mL por nádega) em cada uma das duas nádegas para um volume total de 7,2 mL (1,68 mg).

Tabela 2: Grupos de Tratamento de Estudo

Dose por Cada Injeção ^a /Número de Sujeitos	Volume de Injeção por Cada Injeção	Número de Injeções em Cada Visita de Tratamento	Dose (mg) em Cada Visita de Tratamento	Volume de Injeção (mL) por Cada Visita de Tratamento	Dose de EFP Cumulativa
EN3835 0,07 mg / N=210	0,3 mL	12 por nádega x 2 nádegas = 24 injeções	0,84 mg por nádega x 2 nádegas = 1,68 mg (12 injeções por nádega x 0,07 mg/injeção x 2 nádegas)	3,6 mL por nádega x 2 nádegas = 7,2 mL (24 injeções x 0,3 mL)	5,04 mg (3 visitas de tratamento x 0,84 mg por nádega x nádegas)
Placebo / N=210	0,3 mL	12 por nádega x 2 nádegas = 24 injeções	-	3,6 mL por nádega x 2 nádegas = 7,2 mL (24 injeções x 0,3 mL)	-

^a Cada injeção de droga de estudo é de 0,3 mL administrado como três alíquotas de 0,1 mL.

[00176] Sujeitos, investigadores, pessoal de campo e pessoal Endo serão cegados para a identificação de nádegas de alvo e não de alvo.

[00177] No Dia 71 (Fim do Estudo/Término Antecipado) fotografias de cada uma das nádegas serão tiradas e avaliadas pelo sujeito usando a PR-PCSS. O Investigador conduzirá classificações ao vivo de cada uma das nádegas usando a CR-PCSS. Avaliações de avaliação global serão concluídas por ambos o sujeito e o Investigador.

[00178] Os critérios de inclusão incluem:

1. Assinar e datar voluntariamente um acordo de consentimento informado
2. Ser uma mulher ≥ 18 anos de idade
3. Na visita de triagem, ter 2 nádegas bilaterais com cada nádega tendo:
 - a. um escore de 3 ou 4 (moderada ou severa), conforme relatado pelo sujeito (PR-PCSS),
e
 - b. um escore de 3 ou 4 (moderada ou severa), conforme relatado pelo Investigador (CR-PCSS)
4. Na visita do Dia 1, ter 2 nádegas bilaterais com cada nádega tendo:
 - a. um escore de 3 ou 4 (moderada ou severa), conforme relatado pelo sujeito (PR-PCSS),
e
 - b. um escore de 3 ou 4 (moderada ou severa), conforme relatado pelo Investigador (CR-PCSS).

[00179] Uma dose de 0,84 mg de EN3835 por nádega será administrada como 12 injeções subcutâneas (injeção de 0,3 mL administrada como três alíquotas de 0,1 mL por injeção) em cada uma das duas nádegas para uma dose total de 1,68 mg e um volume total de 7,2 mL (3,6 mL) por nádega. O número total de injeções é de 24 injeções por visita de tratamento nas duas nádegas. Haverá 3 visitas de tratamento em intervalos de 21 dias, isto é, tratamentos nos Dias 1, 22 e 43 serão administrados.

[00180] A droga do estudo será injetada subcutaneamente. Cada sítio de injeção receberá uma injeção única de pele de droga de estudo administrada como três alíquotas de 0,1 mL nas posições A, B, e C (para um volume de injeção total de 0,3 mL) como mostrado na Figura 7. Durante cada visita de tratamento, 8 seringas (4 seringas por nádega) serão preparadas para administração. Cada seringa conterá 0,9 mL de droga de estudo (isto é, 3 injeções em cada seringa).

Doze (12) injeções de pele de 0,3 mL por injeção serão administradas dentro de cada uma das duas nádegas durante cada visita de tratamento.

[00181] Como ilustrado na Figura 7, a administração de droga em cada sítio de injeção será como se segue:

[00182] **Posição de Ponta de Agulha A:** Posicionar a agulha em ângulo de 90° perpendicular à superfície da pele no sítio de injeção e injetar uma alíquota de 0,1 mL de droga de estudo empurrando gentilmente o êmbolo da seringa.

[00183] **Posição de Ponta de Agulha B:** Retirar a agulha ligeiramente (mas não tanto de modo a remover do sítio de injeção) e reposicionar aproximadamente 45° (mas não mais que 45°) para fora da vertical e acima do eixo longo da covinha e injetar uma alíquota de 0,1 mL de droga de estudo empurrando gentilmente o êmbolo da seringa.

[00184] **Posição de Ponta de Agulha C:** Retirar a agulha ligeiramente (mas não tanto de modo a remover do sítio de injeção) e reposicionar aproximadamente 45° (mas não mais que 45°) para fora vertical e abaixo do eixo longo da covinha e injetar uma alíquota de 0,1 mL de droga de estudo empurrando gentilmente o êmbolo da seringa.

[00185] Doze (12) injeções de pele de 0,3 mL serão administradas dentro de cada uma das duas nádegas tratadas durante cada visita de tratamento. O plano contendo os pontos de deposição de injeção A, B e C deve ser perpendicular à pele e perpendicular ao eixo longo de uma covinha se a covinha for uma covinha tipo calha alongada. Após tratamento, o sujeito permanecerá propenso por pelo menos 5 minutos. O número total de covinhas tratadas e o número total de injeções administradas serão registrados durante as Visitas de Tratamento 1, 2, e 3.

[00186] A duração do estudo será de aproximadamente 84 dias (inclui fase de triagem). A fase de triagem do estudo será de até 14 dias.

[00187] A eficácia será avaliada de acordo com os seguintes critérios para avaliação:

i. Sujeito usando PR-PCSS enquanto visualizando imagem digital da nádega de alvo: escala de 5 níveis variando de 0 (nenhuma celulite) a 4 (celulite severa) (Dia 1 (Linha de base) e Dias 22, 43, e 71) para a nádega de alvo

ii. Sujeito usando PR-PCSS enquanto visualizando imagem digital da nádega não de alvo: escala de 5 níveis variando de 0 (nenhuma celulite) a 4 (celulite severa) (Dia 1 (Linha de base) e Dias 22, 43, e 71) para a nádega não de alvo

iii. Investigador usando a CR-PCSS por avaliação ao vivo: escala de 5 níveis variando de 0 (nenhuma celulite) a 4 (celulite severa) (Dia 1 (Linha de base) e Dias 22, 43, e 71) para a nádega de alvo

iv. Investigador usando a CR-PCSS por avaliação ao vivo: escala de 5 níveis variando de 0 (nenhuma celulite) a 4 (celulite severa) (Dia 1 (Linha de base) e Dias 22, 43, e 71) para a nádega de alvo

v. Investigador usando a CR-PCSS por avaliação ao vivo: escala de 5 níveis variando de 0 (nenhuma celulite) a 4 (celulite severa) (Dia 1 (Linha de base) e Dias 22, 43, e 71) para a nádega não de alvo

vi. Escala de Melhoria Estética Global de Investigador (I-GAIS): escala de 7 níveis variando de 3 (muito muito melhorada) a -3 (muito muito pior) (Dias 22, 43, e 71) para a nádega alvo

vii. Escala de Melhoria Estética Global de Investigador (I-GAIS): escala de 7 níveis variando de 3 (muito muito melhorada) a -3 (muito muito pior) (Dias 22, 43, e 71) para a nádega não de alvo

viii. Escala de Melhoria Estética Global de Sujeito (S-GAIS): escala de 7 níveis variando de 3 (muito muito melhorada) a -3 (muito muito pior) (Dias 22, 43, e 71) para a nádega de alvo

ix. Escala de Melhoria Estética Global de Sujeito (S-GAIS): escala de 7 níveis variando de 3 (muito muito melhorada) a -3 (muito muito pior) (Dias 22, 43, e 71) para a nádega não de alvo

x. Escala de Impacto de Celulite Reportada por Paciente (PR-CIS): 6 perguntas com respostas para cada questão consistindo em uma escala de classificação numérica (NRS) variando de 0 (Nenhuma) a 10 (Extremamente)

xi. Escala de Autoavaliação de Sujeito (SSRS): escala de 7 níveis variando de 0 (extremamente insatisfeito) a 6 (muito satisfeito) (Dia 1 (Linha de base) e Dia 71)

xii. Satisfação de sujeito com a avaliação de tratamento de celulite: escala de 5 níveis variando de 2 (muito satisfeito) a -2 (muito insatisfeito) (Dia 71) para ambas as nádegas de alvo e não de alvo

[00188] O ponto final primário é a proporção de respondedores compósitos de 2 níveis no Dia 71 definidos como sujeitos com:

- i. uma melhoria na severidade da linha de base (visita Dia 1) de pelo menos 2 níveis de severidade na CR-PCSS como avaliado ao vivo pelo Investigador da nádega de alvo, e
- ii. uma melhoria na severidade da linha de base de pelo menos 2 graus de severidade na PR-PCSS como avaliado pelo sujeito enquanto visualizando a imagem digital da nádega de alvo.

[00189] Um sujeito será considerado um respondedor se estes critérios forem satisfeitos na nádega de alvo aleatória desse sujeito.

[00190] Haverá 8 pontos finais secundários chaves agrupados como três famílias de 2 a 4 pontos finais por família analisados em ordem hierárquica.

- Família #1 - quatro pontos finais:

- Proporção de respondedores de PR-PCSS de 1 nível definidos como sujeitos com melhoria ≥ 1 nível em classificação de severidade de PR-PCSS da nádega de alvo no Dia 71 em comparação com o Dia 1

- Proporção de respondedores de PR-PCSS de 2 níveis definidos como sujeitos com melhoria ≥ 2 -níveis em classificação de severidade de PR-PCSS da nádega de alvo no Dia 71 em comparação com o Dia 1

- Proporção de respondedores compósitos 1 nível de nádega de alvo (definidos como sujeitos com uma melhoria na severidade da linha de base de pelo menos 1 nível de severidade na CR-PCSS da nádega de alvo avaliada ao vivo pelo Investigador e uma melhoria de severidade da linha de base de pelo menos 1 nível de severidade na PR-PCSS da nádega de alvo) no Dia 71 em comparação com o Dia 1

- Proporção de respondedores compósitos de 2 níveis da nádega não de alvo no Dia 71 em comparação com o Dia 1

- Família #2 - dois pontos finais:

- Proporção de respondedores SSRS de 1 nível definidos como sujeitos que estavam pelo menos ligeiramente satisfeitos no Dia 71 (classificação SSRS ≥ 4)

- Mudança da linha de base (Dia 1) do escore total de PR-CIS no Dia 71

- Família #3 - dois pontos finais:

- Proporção de respondedores S-GAIS de 1 nível definidos como sujeitos com melhoria ≥ 1 nível (melhorada, muito melhorada ou muito muito melhorada) na avaliação de S-GAIS da nádega de alvo no Dia 71

- Proporção de respondedores S-GAIS de 2 níveis definidos como sujeitos com melhoria ≥ 2 níveis (muito melhorada ou muito muito melhorada) na classificação de S-GAIS da nádega de alvo no Dia 71.

Exemplo 5 - Avaliação de Durabilidade

[00191] A durabilidade foi avaliada em acompanhamento do estudo de Fase 2b descrito acima. Durabilidade é definida como 1) a data da visita em que um sujeito se tornou um respondedor compósito de 2 níveis até a primeira data de 2 visitas sequenciais nas quais as classificações de avaliação retornam e são sustentadas para as classificações de linha de base; e 2) a data da visita que um sujeito se tornou um respondedor compósito de 1 nível até a primeira data de 2 visitas sequenciais nas quais as classificações de avaliação retornam e são sustentadas em classificações de linha de base.

[00192] A avaliação foi concebida com uma fase de observação seguida de uma fase de tratamento (para tratar áreas de tratamento não tratadas ou áreas de tratamento tratadas sem sucesso) e fases de observação associadas. Avaliações cegas (CR-PCSS e PR-PCSS) foram coletadas em 237 sujeitos que foram avaliados em 6 meses e 72 indivíduos que foram avaliados em 9 meses. Destes sujeitos, 55 foram tratados com EN3835 e mostraram pelo menos uma melhoria de 1 nível no estudo de controle. Destes 55 respondedores compósitos, 54 tinham avaliações realizadas durante a fase de observação. A disposição de respondedores compósitos de 1 e 2 níveis inscritos é mostrada na Tabela 3. Dos 20 respondedores compósitos de 2 níveis tratados ativos observados no estudo EN3835-201, 19 sujeitos se inscreveram no estudo EN3835-202.

Tabela 3: Disposição de Sujeitos - Fase de Observação

Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível com Acompanhamento de Longo Prazo de 1 Ano ^a	
Inscritos	55
Concluíram	47 (85,5%)
Descontinuaram	8 (14,5%)

Perderam o Acompanhamento	7 (12,7%)
Retirada pelo Sujeito	1 (1,85)
Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis com Acompanhamento de Longo Prazo de 1 Ano ^b	
Inscritos	19 (34,5%)
Concluíram	16 (29,1%)
Descontinuaram	3 (5,5%)

^a Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível: Sujeitos tratados com EN3835 no Estudo EN3835-201 com pelo menos 1 nível de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

^b Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis: Sujeitos tratados com EN3835 no Estudo EN3835-201 com pelo menos 2 níveis de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

Nota: As percentagens são com base no número de “inscritos”.

[00193] A durabilidade nestes respondedores compósitos em 6 meses e 12 meses na porção não cega da fase de observação OL de EN3835-202 e em 6 meses e 9 meses na fase de avaliação cega é resumida por nível de respondedores compósitos.

Durabilidade de Respondedores Compósitos de 2 Níveis

[00194] A durabilidade do efeito da droga em 6 meses (Dia 180) e 12 meses (Dia 360) foi avaliada em EN3835-202 de estudo) em 19 e 16 respondedores compósitos de dois níveis, isto é, sujeitos que tinham uma melhora de pelo menos 2 níveis de severidade de celulite em ambas a PR-PCSS e CR-PCSS no Dia 71, respectivamente. Dos respondedores compósitos de 2 níveis, isto é, sujeitos que tinham uma melhora de pelo menos 2 graus de severidade de celulite em ambas a PR-PCSS e a CR-PCSS, 100% (n=19) e 100% (n=16) demonstraram durabilidade de efeito em 6 meses e 12 meses, respectivamente (isto é, nenhum sujeito tinha retornado à linha de base por 2 visitas consecutivas; ver Tabela 4).

Tabela 4: Número e Taxa de Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis^a - Fase Aberta

	Duração – 180 Dias (N=19)		Duração – 360 Dias (N=16)	
	Falhas ^b	Taxa	Falhas ^b	Taxa

Respondedores Compósitos de 2 Níveis	0	0%	0	0%
--	---	----	---	----

^a Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis: Sujeitos tratados com EN3835 no EN3835-201 de Estudo com pelo menos 2 níveis de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

^b Falhas são Respondedores Compósitos cujas classificações de CR-PCSS e PR-PCSS retornaram para sua Linha de Base ou pior. Nota: Os percentuais são baseados em “N” em cada coluna.

[00195] Em suporte adicional da durabilidade de efeito em respondedores compósitos de 2 níveis, as avaliações de severidade de celulite na fase inicial de EN3835-202 de estudo foram realizadas por investigadores e sujeitos enquanto eles ainda estavam cegos para o tratamento que o sujeito tinha recebido no estudo de DBPC (EN3835-201). Nesta fase cega de EN3835-202, 100% de respondedores compósitos de 2 níveis mostraram efeito durável de EN3835 em 6 meses (n=18) e 9 meses (Dia 270; n=6), respectivamente (Tabela 5).

Tabela 5: Número e Taxa de Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis^a - Fase Cega

	Duração – 180 Dias (N=18)		Duração – 270 Dias (N=6)	
	Falhas ^b	Taxa	Falhas ^b	Taxa
Respondedores Compósitos de 2 Níveis	0	0%	0	0%

^a Respondedores Compósitos Ativos de 2 Níveis: Sujeitos tratados com EN3835 no EN3835-201 de Estudo com pelo menos 2 níveis de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

^b Falhas são Respondedores Compósitos cujas classificações de CR-PCSS e PR-PCSS retornaram para sua Linha de Base ou pior. Nota: Os percentuais são baseados em “N” em cada coluna.

Durabilidade de Respondedores Compósitos de 1 Nível

[00196] A durabilidade do efeito de droga em 6 meses (Dia 180) e 12 meses (Dia 360) foi avaliada num estudo de extensão OL atualmente em curso (EN3835-202 de estudo) em 54 e 47 respondedores compósitos de um nível, isto é, sujeitos que tiveram uma melhoria de pelo menos 1 nível de severidade de celulite em ambas a PR-PCSS e CR-PCSS no Dia 71,

respectivamente. Destes respondedores compósitos, 92,6% (isto é, 100% - taxa de falha = % de respondedores compósitos duráveis) e 97,9% demonstraram durabilidade em 6 meses e 12 meses (isto é, apenas 4 (7,4%) e 1 (2,1%) sujeitos tinham retornado à linha de base por 2 visitas consecutivas), respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6: Número e Taxa de Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível^a - Fase Aberta

	Duração – 180 Dias (N=54)		Duração – 360 Dias (N=47)	
	Falhas ^b	Taxa	Falhas ^b	Taxa
Respondedores Compósitos de 1 Nível	4	7,4%	1	2,1%

^a Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível: Sujeitos tratados com EN3835 no EN3835-201 de Estudo com pelo menos 1 nível de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

^b Falhas são Respondedores Compósitos cujas classificações de CR-PCSS e PR-PCSS retornaram para sua Linha de Base ou pior. Nota: Os percentuais são baseados em “N” em cada coluna.

[00197] Em suporte adicional da durabilidade de efeito em respondedores compósitos de 1 nível, as avaliações de severidade de celulite na fase inicial de EN3835-202 de estudo foram realizadas por investigadores e sujeitos enquanto eles ainda estavam cegos para o tratamento que o sujeito tinha recebido no estudo de DBPC (EN3835-201). Nesta fase cega de EN3835-202, 92,2% e 100% de respondedores compósitos de 1 nível mostraram efeito durável de EN3835 em 6 meses e 9 meses (Dia 270) em 51 e 16 respondedores compósitos avaliáveis, respectivamente (Tabela 7). O tratamento cego foi quebrado num ponto no tempo que permitiu que o Dia 270 fosse o intervalo mais longo avaliado de forma cega.

Tabela 7: Número e Taxa de Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível^a - Fase Cega

	Duração – 180 Dias (N=51)		Duração – 270 Dias (N=16)	
	Falhas ^b	Taxa	Falhas ^b	Taxa

Respondedores Compósitos de 1 Nível	4	7,8%	0	0%
---	---	------	---	----

^a Respondedores Compósitos Ativos de 1 Nível: Sujeitos tratados com EN3835 no EN3835-201 de Estudo com pelo menos 1 nível de melhoria em ambas CR-PCSS e PR-PCSS.

^b Falhas são Respondedores Compósitos cujas classificações de CR-PCSS e PR-PCSS retornaram para sua Linha de Base ou pior. Nota: Os percentuais são baseados em “N” em cada coluna.

[00198] Em resumo das avaliações de durabilidade, a durabilidade de efeito em 6 meses foi mostrada em $\geq 92\%$ de qualquer dos respondedores compósitos de 1 nível e 2 níveis em 6 meses em fases OL ou duplo-cego (DB) de EN3835- 202 de estudo. A durabilidade em 12 meses foi mostrada em $\geq 97\%$ de qualquer dos respondedores compósitos de 1 nível e 2 níveis na fase OL de EN3835-202; esta durabilidade foi ainda suportada por avaliações DB em 9 meses (Dia 270) que mostraram que 100% de respondedores compósitos avaliados neste ponto no tempo tinham efeito de droga persistente. Os resultados até agora suportam a durabilidade do efeito de EN3835 sobre a celulite por até um ano.

[00199] As modalidades da invenção descritas acima se destinam a ser meramente exemplares; numerosas variações e modificações serão evidentes para aqueles versados na técnica. Todas essas variações e modificações se destinam a estar dentro do escopo da presente invenção, como definido em qualquer das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Escala fotonumérica validada para classificar a severidade de celulite em uma área afetada de um sujeito humano, a escala caracterizada pelo fato de que compreende:
não mais de 10, mas não menos de 3 imagens mostrando a área afetada de um paciente de exemplo, as imagens sendo organizados em diferentes categorias representando níveis de severidade com base numa característica de celulite;
a característica sendo selecionada do grupo consistindo no número, na profundidade, no tamanho, na largura, no diâmetro e na distribuição de covinhas; e
em que quando a escala é empregada por uma pluralidade de usuários, pelo menos 40% atribuem à área de celulite do sujeito o mesmo nível de severidade.
2. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a área afetada é nádega.
3. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o nível de severidade da característica é representado por fotografias de pelo menos 3 sujeitos humanos de exemplo diferentes.
4. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que há 5 imagens representando 5 categorias diferentes.
5. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os usuários são médicos e fornecem o mesmo nível de severidade em pelo menos 50% dos pacientes.
6. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a área afetada é coxa.
7. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que as imagens são para escalas de nádega e coxa representadas nas Figuras 2 a 5.
8. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma escala CR-PCSS.
9. Escala, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma escala PR-PCSS.
10. Escala, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que quando a escala é empregada por uma pluralidade de usuários, pelo menos 40% atribuem à área de celulite do sujeito o mesmo nível de severidade.

11. Escala, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que quando a escala é empregada por uma pluralidade de usuários, pelo menos 40% atribuem à área de celulite do sujeito o mesmo nível de severidade.

12. Método para classificar a severidade de celulite numa área afetada num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a. selecionar uma área afetada; e
- b. classificar, usando imagens, a severidade da celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescentes.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a área afetada é a coxa ou nádega.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que as imagens são para escalas de nádega e coxa representadas nas Figuras 2 a 5 e em que o método compreende ainda:

- a. identificar a imagem mais próxima em aparência da área afetada da coxa ou nádega;
- b. ler o número correspondente à imagem identificada; e
- c. identificar a etiqueta mais próxima em adequabilidade para a coxa ou nádega ou área afetada da coxa ou nádega;

em que a utilização das escalas produz uma consistência dentre avaliadores de pelo menos 50%.

15. Método para classificar a severidade de celulite num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a. selecionar uma área afetada para avaliar;
- b. comparar a área afetada com uma série de 3 a 10 imagens, cada uma tendo um número para indicar um nível de severidade;
- c. identificar a imagem mais próxima em aparência da área afetada; e
- d. ler o número correspondente à imagem identificada para atribuir um nível de severidade;

em que a utilização da escala produz uma consistência dentre uma pluralidade de usuários de pelo menos 50%.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que uma escala CR-PCSS é empregada por uma pluralidade de médicos e pelo menos 40% dos médicos dão à área de celulite do paciente a mesma classificação de severidade de celulite desde quando os pacientes foram rastreados e Dia 1 pré-tratamento.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que os médicos fornecem tal mesma classificação em cerca de 50%, ou cerca de 60%, ou cerca de 70%, ou cerca de 80%, ou cerca de 90% ou cerca de 100% dos pacientes.

18. Método, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que uma CR-PCSS e PR-PCSS são empregadas para avaliar a severidade de celulite por um método de avaliação selecionado do grupo consistindo em avaliação viva, por visualização de imagens digitais da área de celulite, visualizando fotografias da área de celulite e visualizando imagens espelhadas da área de celulite.

19. Método para classificar a severidade de celulite em uma nádega ou uma coxa de um sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende: fornecer uma escala validada compreendendo não mais de 10, mas não menos de 3 fotografias, ilustrações ou modelos mostrando a área de nádega ou coxa de um humano, as fotografias, ilustrações ou modelos sendo organizados em diferentes categorias representando níveis de severidade com base numa característica de celulite; a característica sendo selecionada do grupo consistindo no número e na profundidade de covinhas; e comparar a escala com uma característica correspondente de um sujeito para obter uma classificação do nível de severidade da celulite do sujeito.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende uma escala CR-PCSS.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende uma escala PR-PCSS.

22. Método, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que tanto uma escala CR-PCSS quanto uma escala PR-PCSS são usadas para classificar severidade.

23. Método para classificar a severidade de celulite numa coxa num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

- a. avaliar um quadrante de superfície de coxa do sujeito exibindo sinais de celulite;

b. avaliar a severidade de celulite do sujeito compreendendo usar uma escala CR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade de celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica sem depressões ou áreas elevadas, classe 1 indica alguns depressões ou ondulações que são na maior parte superficiais na profundidade, classe 2 indica várias ondulações que são rasas em profundidade com áreas de ligeiras protuberâncias, classe 3 indica muitas ondulações com áreas alternadas de protuberâncias e depressões das quais a maioria é moderada em profundidade e classe 4 indica um grande número de ondulações com zonas alternadas de protuberâncias e depressões, algumas de profundidade mais severa.

24. Método para classificar a severidade de celulite numa coxa num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. avaliar um quadrante de superfície de coxa do sujeito exibindo sinais de celulite;

b. avaliar a severidade de celulite do sujeito compreendendo utilizar uma escala PR-PCSS; e

c. classificar, usando imagens, a severidade de celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica sem celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas ou cristas superficiais, classe 2 indica várias covinhas ou cristas das quais a maioria é superficial, classe 3 indica muitas covinhas ou cristas das quais a maioria é um pouco profunda, e classe 4 indica um grande número de covinhas ou cristas das quais muitas são profundas cobrindo a maior parte da área de pele.

25. Método para classificar a severidade de celulite em uma nádega num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. avaliar um quadrante de superfície de nádega do sujeito exibindo sinais de celulite;

b. avaliar a severidade de celulite do sujeito compreendendo usar uma escala PR-PCSS; e

c. classificar, usando imagens, a severidade de celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica sem celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas ou cristas superficiais, classe 2 indica várias covinhas ou cristas das quais a maioria é superficial, classe 3 indica muitas covinhas ou cristas das

quais a maioria é um pouco profunda e classe 4 indica um grande número de covinhas ou cristas das quais muitas são profundas cobrindo a maior parte da área de pele.

26. Método para classificar a severidade de celulite em uma nádega num sujeito humano, caracterizado pelo fato de que compreende:

a. avaliar um quadrante de superfície de nádega do sujeito exibindo sinais de celulite;
b. avaliar a severidade de celulite do sujeito compreendendo usar uma escala CR-PCSS; e

c. classificar, utilizando imagens, a severidade de celulite do sujeito em pelo menos cinco classes de severidade crescente, em que uma classificação na classe mais baixa (0) indica sem covinhas ou celulite evidente, classe 1 indica algumas covinhas que são na maioria superficiais em profundidade, classe 2 indica várias covinhas das quais a maioria é rasa em profundidade, classe 3 indica muitas covinhas das quais a maioria é moderada em profundidade e classe 4 indica um grande número de covinhas com alguma de profundidade mais severa.

27. Método para tratar celulite em um paciente humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende: (a) proporcionar uma formulação farmacêutica compreendendo uma mistura de colagenase I e colagenase II obtidas ou derivadas de *Clostridium histolyticum*, em que a mistura tem uma atividade específica de cerca de 5.000 unidades ABC/mg a 25.000 unidades ABC/mg; e (b) injetar a formulação farmacêutica na rede de septo colagenosa da celulite a uma dose de cerca de 0,1 mg a 5 mg,

em que o paciente tem uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para a CR-PCSS no dia 71 em seguida ao tratamento.

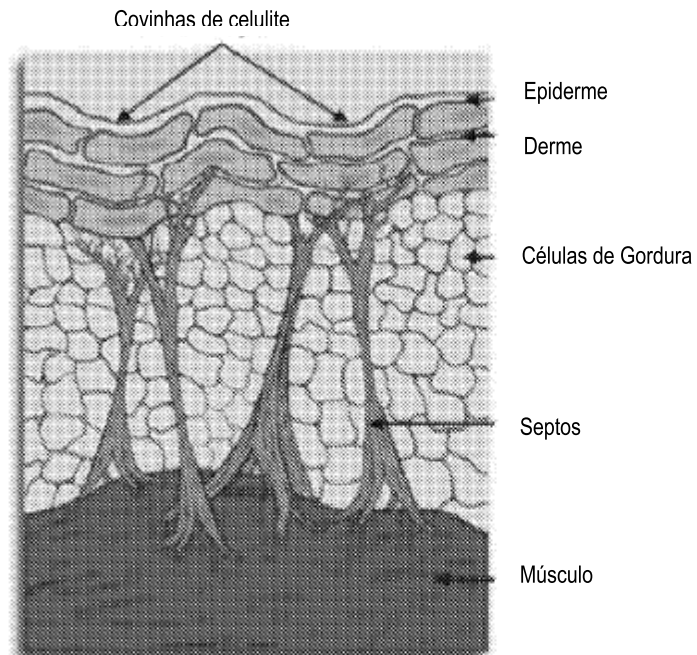
28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a melhoria de ≥ 2 pontos da linha de base no dia 71 ocorre tanto para a escala CR-PCSS quanto para a PR-PCSS.

29. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que há uma melhoria ≥ 1 ponto da linha de base para ambas a CR-PCSS e PR-PCSS no dia 71 pós-tratamento.

30. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a melhoria ≥ 2 pontos ocorre a cerca de 6 meses ou cerca de 12 meses pós-tratamento com qualquer uma ou ambas a CR-PCSS e a PR-PCSS.

31. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que há uma melhoria ≥ 2 pontos da linha de base para ambos os escores de CR-PCSS e PR-PCSS em cerca de 22 dias, 43 dias, 90 dias ou 180 dias após tratamento.
32. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a mistura de colagenase I e II está presente em uma razão aproximada de 1:1.
33. Método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a mistura tem uma atividade específica de cerca de 10.000 unidades ABC/0,58 mg e é administrada a uma dose de cerca de 0,84 mg.
34. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a dose é administrada em uma ou mais injeções.
35. Método, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que a dose é administrada em cerca de 12 injeções.
36. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a dose é de cerca de 0,48 a cerca de 0,84 mg de colagenase I e II presente em uma razão aproximada de 1:1 e tendo uma atividade específica de cerca de 10.000 unidades ABC/mg.
37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a mistura é administrada em uma ou mais sessões de tratamento.
38. Método, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que a mistura é administrada em três sessões de tratamento cerca de 15 a 30 dias de intervalo.

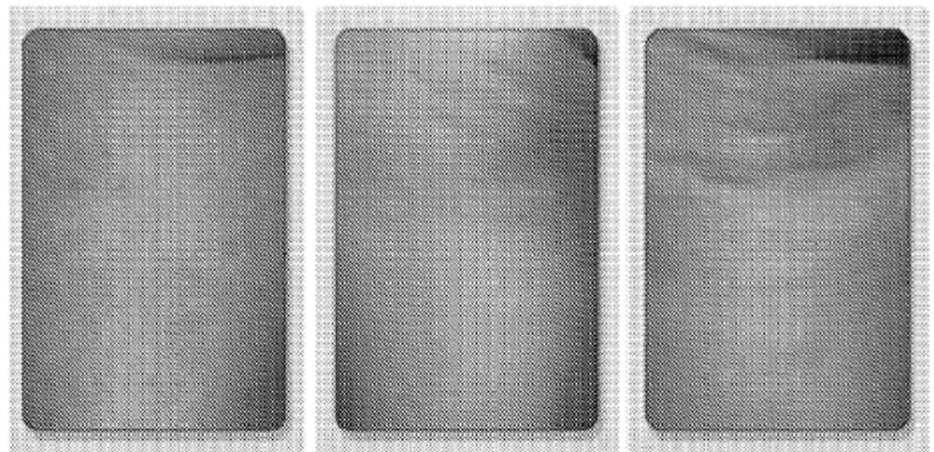
ANATOMIA DA CELULITE



Draeos ZD. Cellulite pathophysiology. In: Goldman MP and Hexsel D eds. *Cellulite: Pathophysiology and Treatment*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010:24-6.

Figura 1

Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) -
Coxa



0 Nenhuma
Nenhuma celulite evidente

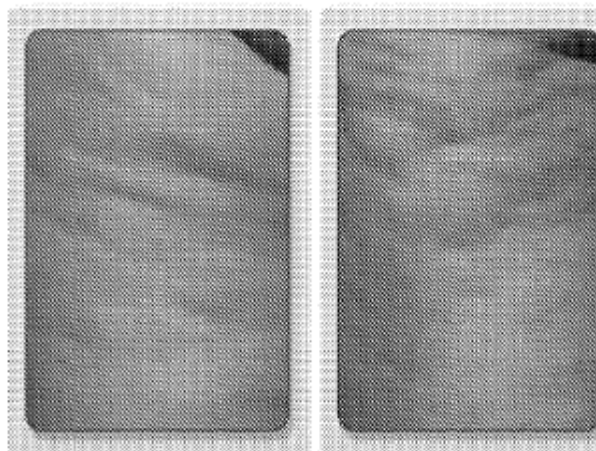
1 Quase Nenhuma
Algumas covinhas ou
cumes superficiais

2 Suave
Várias covinhas ou cumes
dos quais a maioria é
superficial

Figura 2A

Figura 2B

Figura 2C



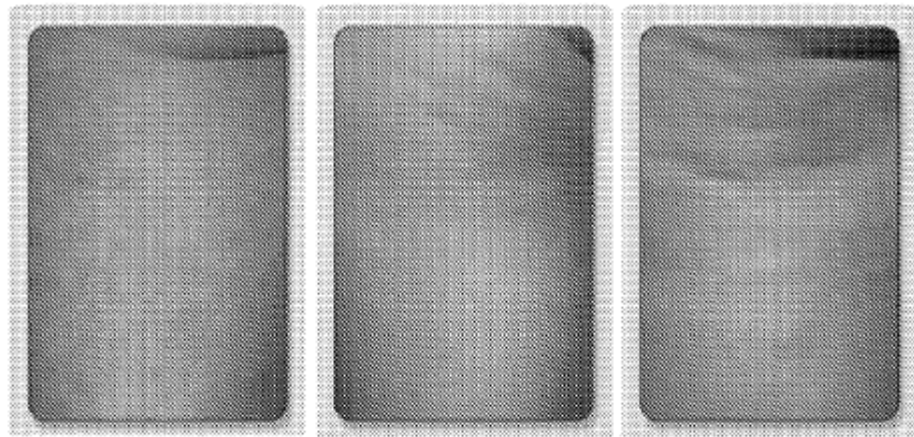
3 - Moderada
Muitas covinhas ou cumes
dos quais a maioria é um
pouco profunda

4 - Severa
Muitas covinhas ou cumes dos quais
muitos são profundos cobrindo a
maioria da área de pele

Figura 2D

Figura 2E

Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) - Coxa



0 Nenhuma
Nenhuma depressão
ou áreas elevadas

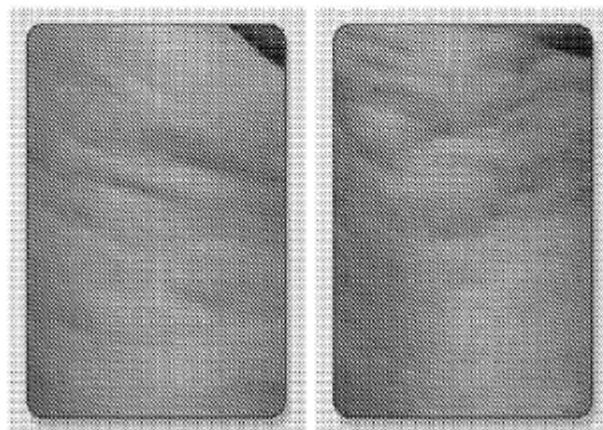
1 Quase Nenhuma
Algumas depressões ou
ondulações que são na
maioria superficiais na
profundidade

2 Suave
Várias ondulações que
são rasas na profundidade
com áreas de ligeiras
protuberâncias

Figura 3A

Figura 3B

Figura 3C



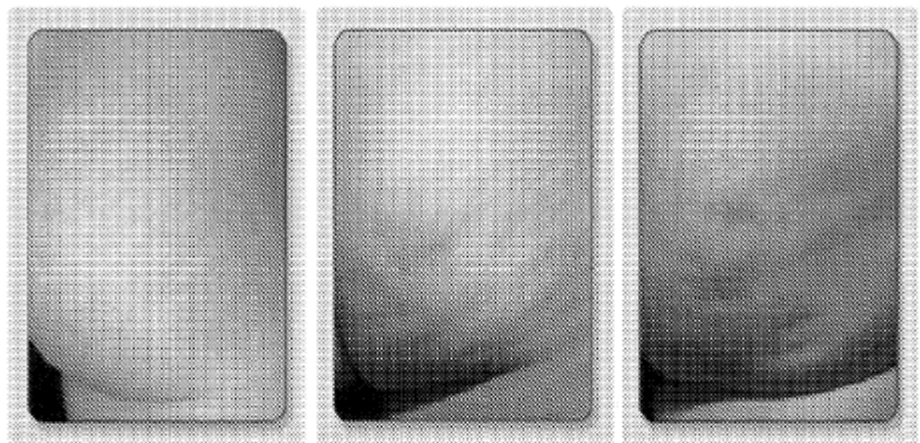
3 Moderada
Muitas ondulações com
áreas alternadas de
protuberâncias e depressões
das quais a maioria é
moderada na profundidade

4 Severa
Muitas ondulações com áreas
alternadas de protuberâncias e
depressões algumas das quais
de profundidade severa

Figura 3D

Figura 3E

Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Paciente (PR-PCSS) -
Nádega



0 Nenhuma
Nenhuma celulite
evidente

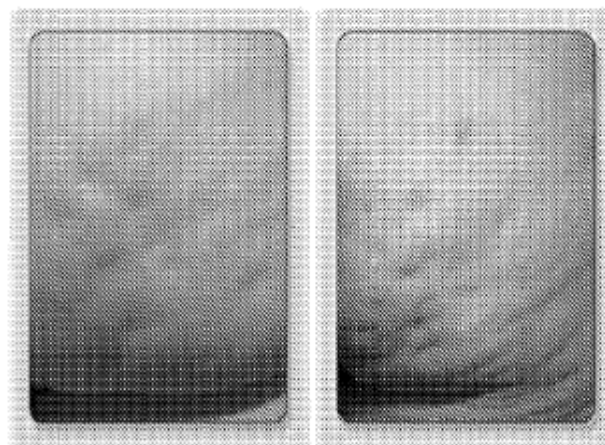
1 Quase Nenhuma
Algumas covinhas ou
cumes superficiais

2 Suave
Várias covinhas ou
cumes dos quais a
maioria é superficial

Figura 4A

Figura 4B

Figura 4C



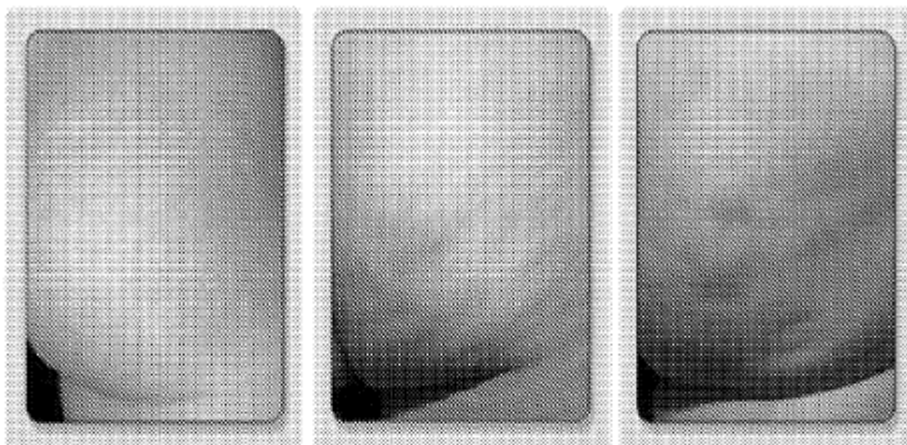
3 Moderada
Muitas covinhas ou cumes
dos quais a maioria é um
pouco profunda

4 Severa
Muitas covinhas ou cumes dos
quais muitos são profundos
cobrindo a maioria da área de pele

Figura 4D

Figura 4E

Escala de Severidade de Celulite Fotonumérica Relatada por Clínico (CR-PCSS) -
Nádega



0 Nenhuma
Nenhuma covinha ou
celulite evidente

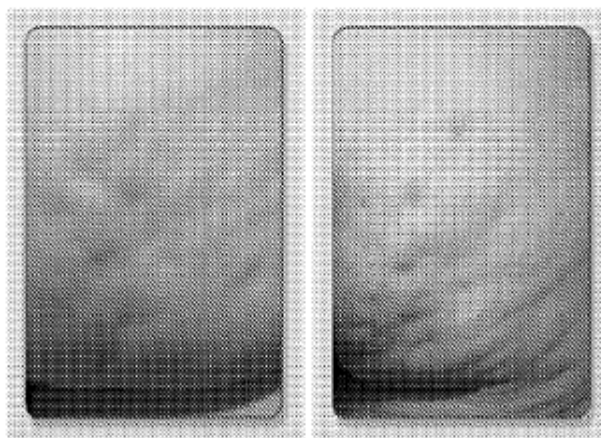
1 Quase Nenhuma
Algumas covinhas que são
na maioria superficiais na
profundidade

2 Suave
Várias covinhas das quais
a maioria é rasa em
profundidade

Figura 5A

Figura 5B

Figura 5C



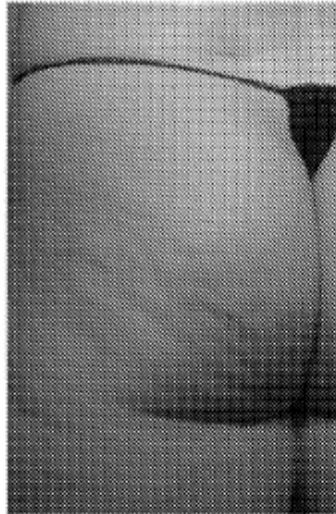
3 Moderada
Muitas covinhas das quais
a maioria é moderada em
profundidade

4 Severa
Muitas covinhas com
algumas de profundidade
mais severa

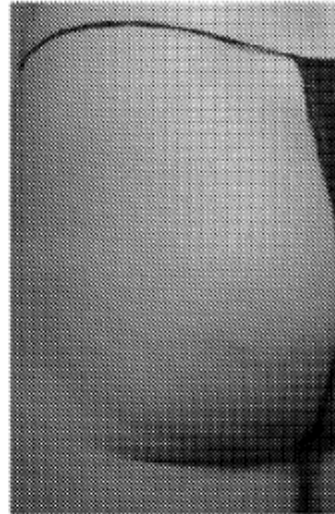
Figura 5D

Figura 5E

Sujeito A – tratamento de CCH

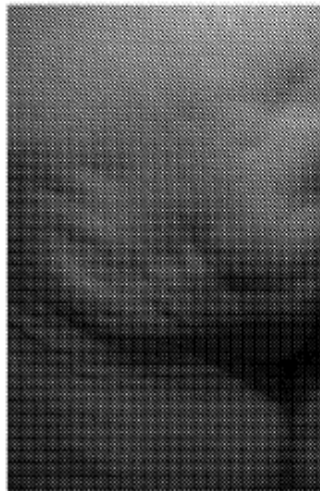


Dia 1
Pré-tratamento

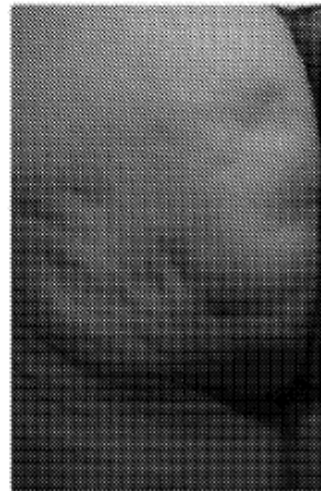


Dia 71
28 Dias Em Seguida
ao Último Tratamento

Figura 6A



Dia 1
Pré-tratamento



Dia 71
28 Dias Em Seguida
ao Último Tratamento

Figura 6B

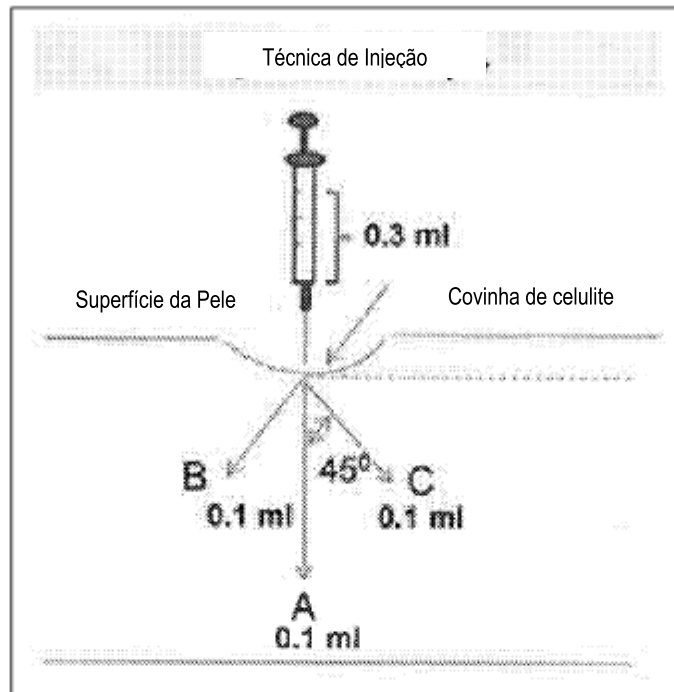


Figura 7

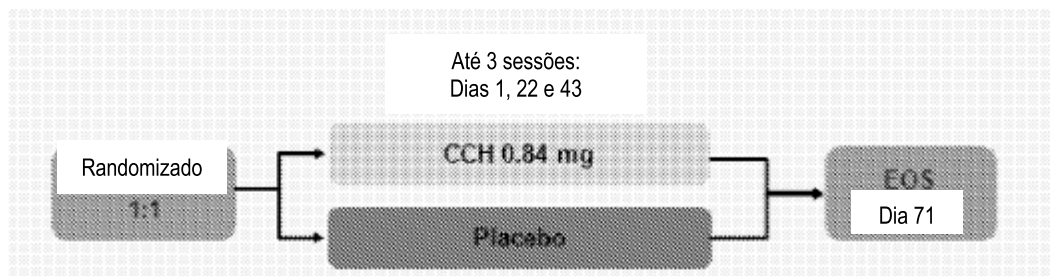


Figura 8

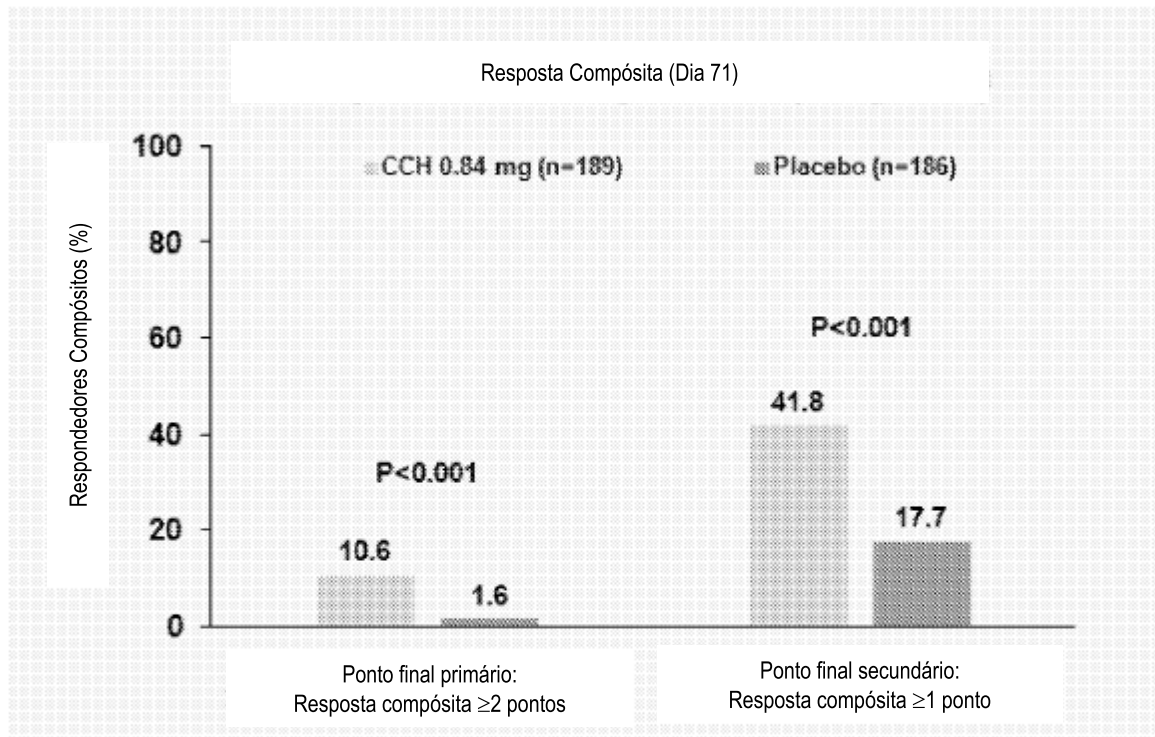
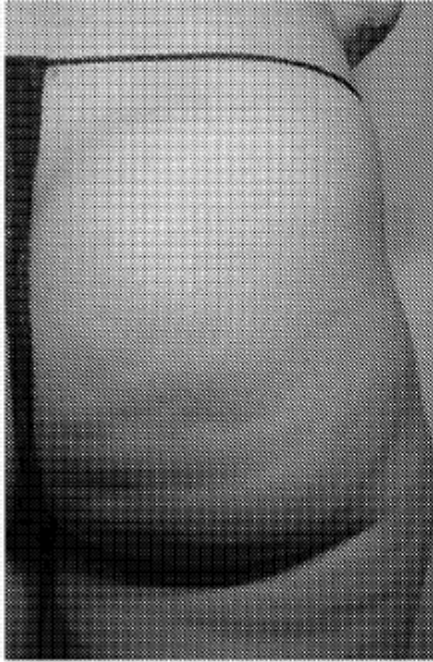
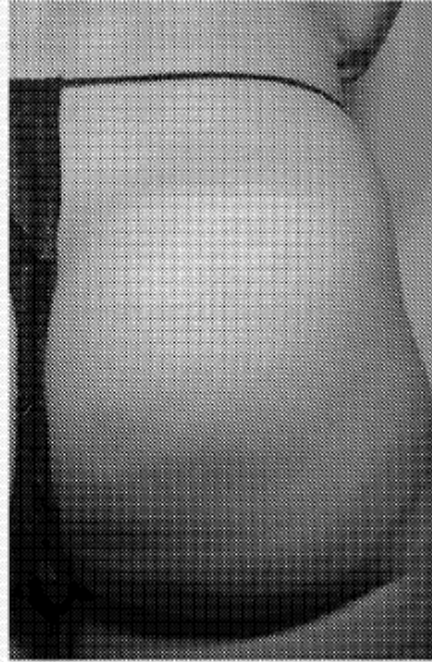


Figura 9

Paciente A (CCH): Resposta Compósita de 2 Pontos



Dia 1
Pré-tratamento

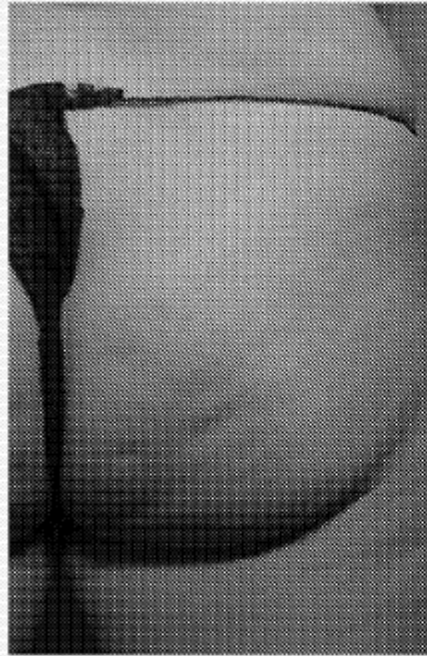


Dia 71
28 Dias pós-tratamento

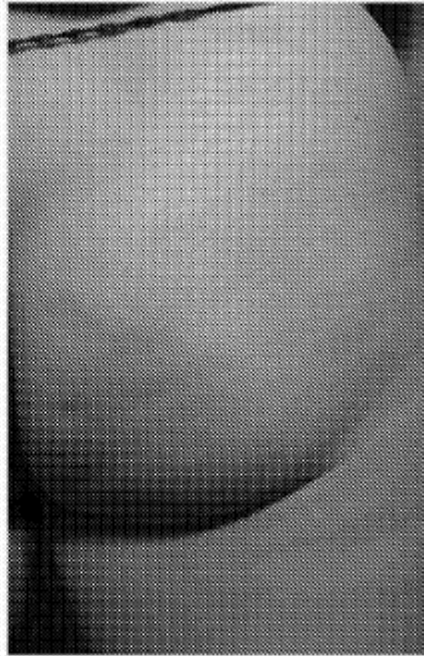
Figura 10A

Figura 10B

Paciente B (CCH): Resposta Compósita de 1 Ponto



Dia 1
Pré-tratamento



Dia 71
28 Dias pós-tratamento

Figura 11A

Figura 11B

Paciente C (CCH): Resposta de PR-PCSS de 1 Ponto



Dia 1
Pré-tratamento

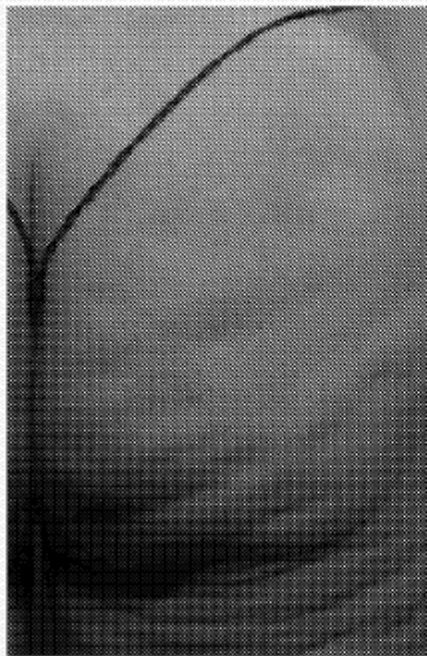


Dia 71
28 Dias pós-tratamento

Figura 12A

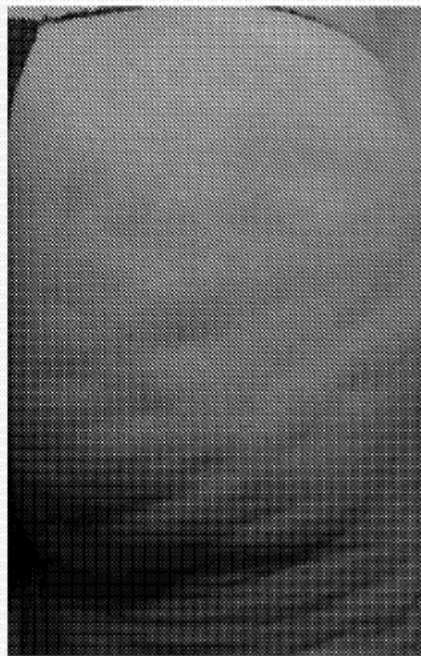
Figura 12B

Paciente D (Placebo): Nenhuma Mudança em Escores de CR-PCSS ou PR-PCSS



Dia 1
Pré-tratamento

Figura 13A



Dia 71
28 Dias pós-tratamento

Figura 13B

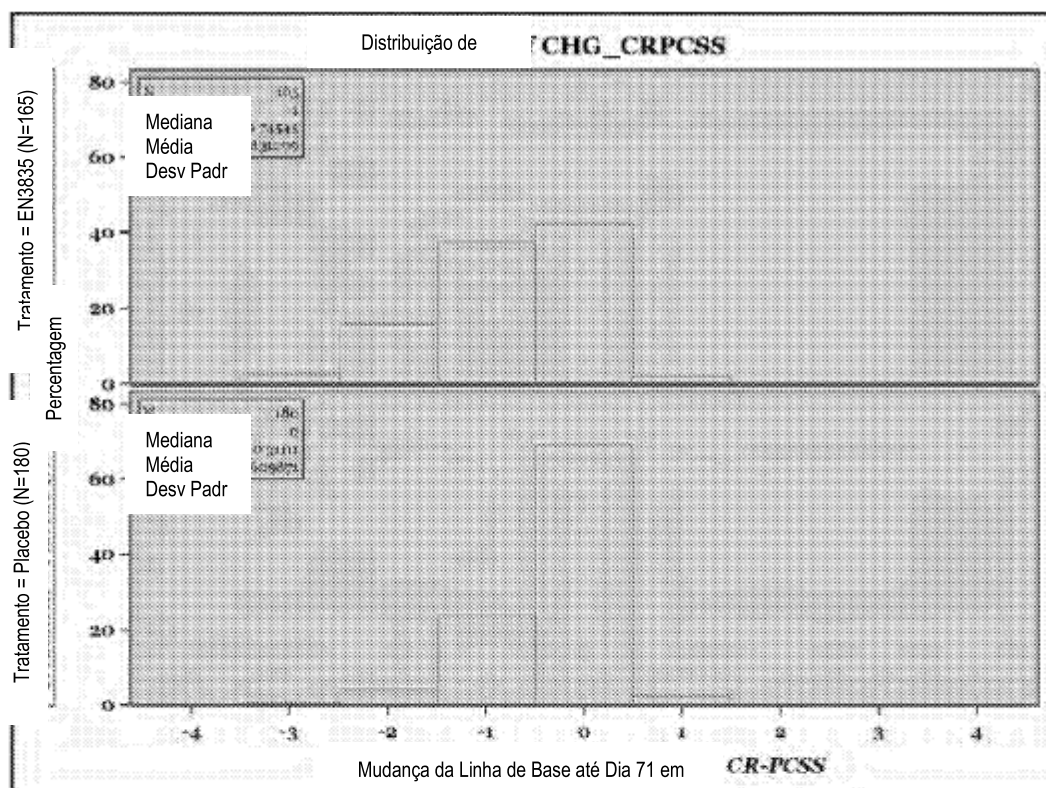


Figura 14

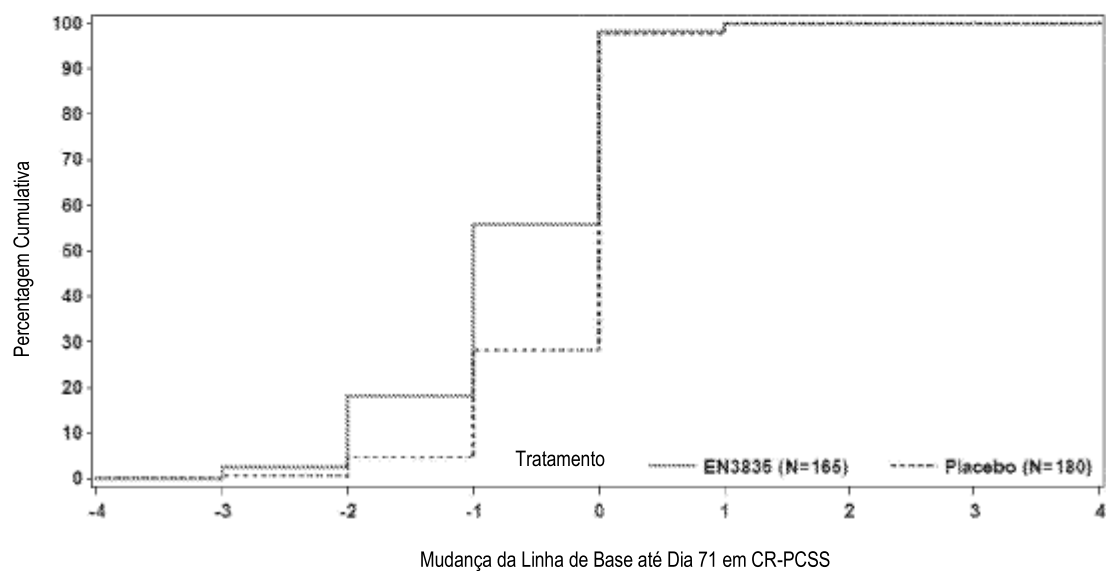


Figura 15

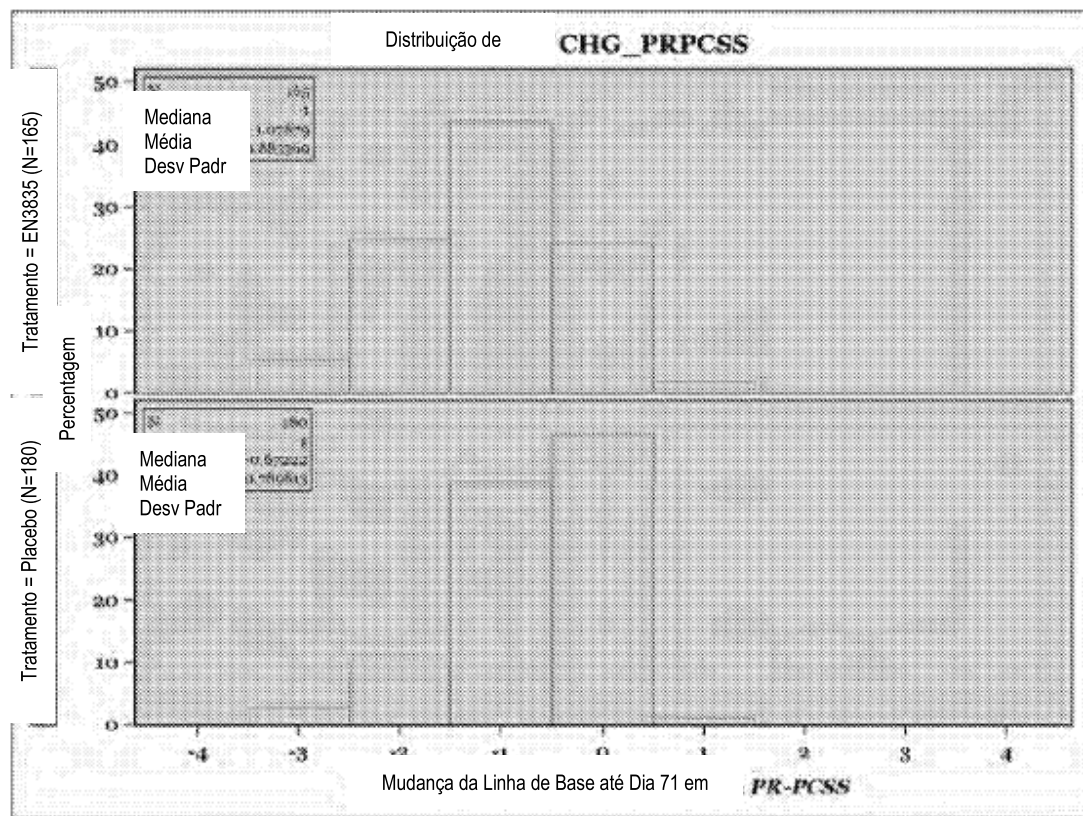


Figura 16

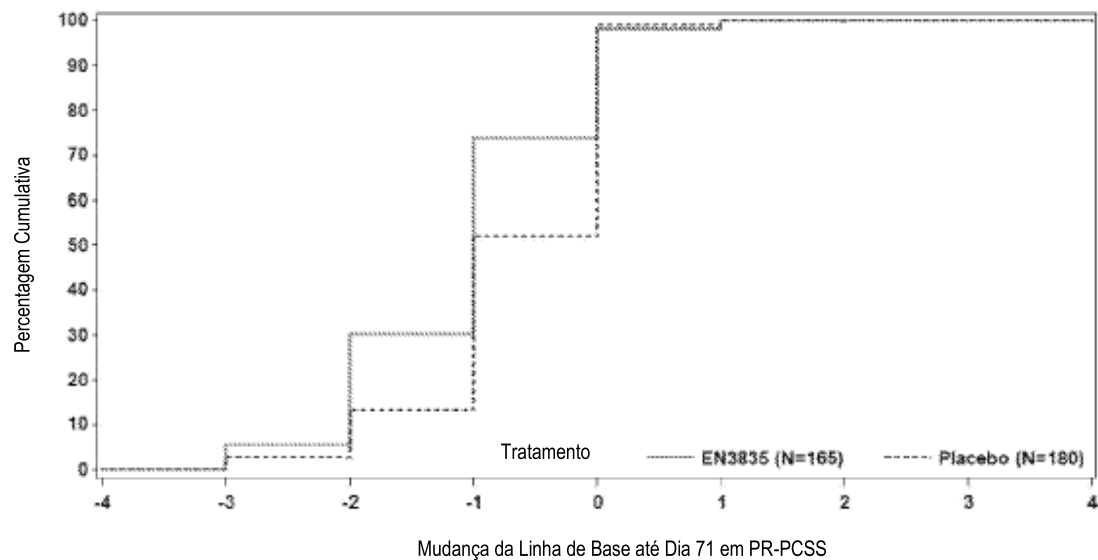


Figura 17

RESUMO

APARELHO E MÉTODO PARA AVALIAR E TRATAR CELULITE

A presente divulgação se refere a um método para classificar a severidade de celulite numa coxa ou nádega num sujeito humano utilizando uma escala fotonumérica que fornece resultados confiáveis de médico para médico e paciente para paciente.