

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 441**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/09** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2009 E 09711390 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2249859**

54 Título: **Tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico con degarelix**

30 Prioridad:

**11.02.2008 US 27741 P**  
**29.02.2008 EP 08250703**  
**28.01.2009 US 147956 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.07.2014**

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)**  
**Polaris Avenue 144**  
**2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**PERSSON, BO-ERIC**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 479 441 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico con degarelix

5 **Antecedentes de la invención**

El cáncer de próstata es una causa principal de morbilidad y mortalidad para hombres en el mundo industrializado, que representa aproximadamente el 9% de las muertes por cáncer en hombres. El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte por cáncer en los hombres americanos, solo por detrás del cáncer de pulmón. La Sociedad Americana de Cáncer ha estimado que 27.050 hombres en los Estados Unidos murieron de cáncer de próstata en 2007. En Europa, el cáncer de próstata es la tercera causa más común de muerte por cáncer en hombres en Europa, con 87.400 muertes estimadas en 2006 (véase, Ferlay et al. (2007) Ann. Oncol.; 18:581-92; Lukka et al. (2006) Curr. Oncol.; 13:81-93).

Más de 9 de 10 cánceres de próstata se encuentran en estadios localizados y localmente avanzados. Cuando se comparan con hombres de la misma edad y raza que no tienen cáncer (supervivencia relativa), el índice de supervivencia relativa a 5 años para los hombres que han sido diagnosticados como que tienen cáncer en estadio localizado y localmente avanzado es casi del 100%. Sin embargo, el índice de supervivencia relativa a 5 años para hombres con cáncer de próstata en estadio metastásico que ya se ha extendido a partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico es solo de aproximadamente el 23% (véase, Cancer Trends Progress Report (<http://progress.report.cancer.gov>); SEER Program and the National Center for Health Statistics; <http://seer.cancer.gov/>). En este último estadio metastásico, la caída acelerada en el índice de supervivencia está acompañada por síntomas que incluyen dolor (por ejemplo, dolor de huesos), pérdida de peso y fatiga. Por tanto, los tratamientos que producen una reducción o mantenimiento de crecimiento de células tumorales metastásicas de hueso no solo proporcionarían una esperanza de vida aumentada, que puede ser hasta aproximadamente 3 años o más, sino que también proporcionarían una calidad de vida (CdV) mejorada ya que estos síntomas se mejoran.

Como la mayoría de los cánceres de próstata dependen de testosterona para el crecimiento, el tratamiento médico actual del cáncer de próstata avanzado implica tratamientos basados en hormonas, tal como privación de andrógenos, que se puede lograr por orquiectomía bilateral o por administración de agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La extirpación de los testículos (castración) fue durante muchos años el método estándar de prevenir la secreción de hormonas masculinas por las gónadas como un medio para reducir el crecimiento de cánceres de próstata. Más recientemente, la secreción de hormonas masculinas se ha perturbado por medios químicos interfiriendo con la producción de hormona luteinizante (LH), que regula la síntesis de andrógenos. La evidencia de estudios aleatorios sugiere firmemente que la terapia endocrina temprana en enfermedad no metastásica localmente avanzada con o sin metástasis a ganglios linfáticos se asocia con un beneficio de supervivencia (véase, Granfors et al. (1998) J. Urol. 159:2030-34; Messing et al. (1999) N. Eng. J. Med. 341:1781-88; y (1997) Br. J. Urol. 79:235-46).

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una hormona natural producida por el hipotálamo que interacciona con un receptor en la hipófisis para estimular la producción de hormona luteinizante (LH). Para disminuir la producción de LH, se han desarrollado agonistas del receptor de GnRH (GnRH-R), tales como leuprorelina y goserelina. Los agonistas de GnRH-R inicialmente actúan para estimular la liberación de LH y solo después de un tratamiento prolongado actúan para desensibilizar GnRH-R de modo que LH no se produce más. La estimulación inicial de la producción de LH por el agonista produce una subida inicial en la producción de hormonas sexuales masculinas de modo que la respuesta inicial a la terapia con agonistas es empeoramiento, más que mejora, del estado del paciente (por ejemplo el crecimiento tumoral puede aumentar). Este fenómeno, conocido como la "subida de testosterona" o "reacción de exacerbación", puede durar tanto como de dos a cuatro semanas. Además, cada administración sucesiva del agonista puede producir una pequeña subida de LH adicional (conocido como el fenómeno "crónico reagudizado") que puede empeorar adicionalmente la afección. La subida de testosterona estimula el cáncer de próstata y puede producir un empeoramiento de los síntomas actuales o aparición de nuevos síntomas tales como compresión de la médula espinal, dolor de huesos y obstrucción uretral (Thompson et al. (1990) J. Urol. 140:1479-80; Boccon-Gibod et al. (1986) Eur. Urol. 12: 400-402). La eficacia y seguridad relativas (incluyendo efectos secundarios adversos) de la terapia del agonista de GnRH leuprolida (también leuprorelina o LUPRON DEPOT) se conoce en la técnica (véase, por ejemplo, Persad (2002) Int. J. Clin. Pract. 56:389-96; Wilson et al. (2007) Expert Opin. Invest. Drugs 16:1851-63; y Berges et al. (2006) Curr. Med. Res. Opin. 22:649-55). Un enfoque que se ha tomado para evitar la subida de testosterona (reacción de exacerbación) ha sido combinar la administración de un agonista de GnRH-R con un antiandrógeno, tal como flutamida, conocido como terapia de ablación de andrógenos total (AAT). La terapia hormonal con un agonista de GnRH-R en combinación con un antiandrógeno se ha usado como un pretratamiento antes de la prostatectomía radical conocida como terapia adyuvante. El uso de antiandrógenos, sin embargo, se asocia con efectos secundarios hepáticos y gastrointestinales graves.

Las desventajas asociadas con los antiandrógenos han llevado al desarrollo de antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-R), para superar la "subida de testosterona" o "reacción de exacerbación" asociada con agonistas de GnRH. Los antagonistas de GnRH se unen competitivamente a y

bloquean los receptores de GnRH y producen una disminución rápida de la secreción de LH y hormona foliculoestimulante (FSH), reduciendo de esta manera la producción de testosterona sin estimulación/subida inicial. Sin embargo, los péptidos antagonistas de GnRH frecuentemente se asocian con la aparición de actividad liberadora de histamina. Esta actividad liberadora de histamina representa un obstáculo serio al uso clínico de tales antagonistas porque la liberación de histamina produce efectos secundarios adversos tales como edema y prurito.

La búsqueda para agonistas de GnRH mejorados ha resultado en la fabricación de Antide, Cetrolix y Antarelix (patente en EE UU No. 5.516.887). Los antagonistas de GnRH que tienen tales aminoácidos significativamente modificados o no naturales en las posiciones 5 y 6 muestran buena potencia biológica, y los construidos sobre Aph generalmente se consideran que son particularmente potentes. Uno que es especialmente útil es Azaline B. La patente en EE UU No. 5.506.207 también divulga antagonistas de GnRH biopotentes con cadenas laterales de fenilalanina aciladas, sustituidas con amino de los residuos en las posiciones 5 y 6; uno de tales decapeptidos es Acyline. Reviews in Urology, Vol. 6, Supl. 7, 2004 página S25 a S32 divulga la administración de Abarelix para tratar cáncer de próstata.

A pesar de las propiedades atractivas de este grupo de antagonistas de GnRH, se han observado efectos adversos. Se ha descrito la eficacia y seguridad relativas (incluyendo efectos secundarios adversos) del antagonista de GnRH abarelix (PLENAXIS) (véase, por ejemplo, Mongiat-Artus et al. (2004) *Expert Opin. Pharmacother.* 5:2171-9; y Debruyne et al. (2006) *Future Oncol.* 2:677-96). Como tal, la búsqueda ha continuado para agonistas de GnRH todavía más mejorados, particularmente los que combinan larga duración de la acción biológica, y perfil de seguridad mejorado.

Estas características deseables se han abordado en varias patentes concedidas y solicitudes de patente, que se refieren a un antagonista de GnRH, degarelix, para el tratamiento de cáncer de próstata (véanse, por ejemplo, los documentos EP 1003774, U.S. 5.925.730, U.S. 6.214.798, EP 02749000.2 y U.S.S.N. 12/155.897 y EP 08250703.9. Además, el documento U.S.S.N. 61/027.742 divulga los resultados de una evaluación a largo plazo en un estudio clínico aleatorizado multicentro que demuestra que degarelix se tolera bien sin evidencia de reacciones alérgicas sistémicas. El tratamiento con degarelix también produjo una supresión rápida, profunda y sostenida de testosterona (T) sin subida de T, así como buenos descubrimientos de eficacia y seguridad.

Sin embargo, aunque las investigaciones continuas han permitido progresar en la prevención y tratamiento generales del cáncer de próstata y otros, ha habido o poco o ningún foco en abordar pacientes que padecen el estadio metastásico tardío del cáncer.

### 35 Compendio de la invención

La invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico proporciona una reducción notable, y a largo plazo, de la fosfatasa alcalina de suero (S-ALP). Esta reducción es indicativa de mejor control de metástasis (por ejemplo esqueléticas) (véase el ejemplo 1, las figuras 1-4, la tabla 2). Notablemente, esta reducción extraordinaria a largo plazo de S-ALP no se muestra después de la administración del agonista de GnRH leuprorelina.

Según la presente invención se proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de próstata en estadio metastásico en un sujeto identificado como que tiene un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 200 UI/l o mayor (antes del tratamiento).

El sujeto se puede identificar ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionando al sujeto para el tratamiento si el nivel basal de la S-ALP del sujeto es 200 UI/l o mayor. El sujeto puede tener un nivel basal de S-ALP de 300 UI/l o mayor.

El sujeto puede tener un nivel de hemoglobina (Hb) de 130 g/l o menor. El sujeto puede tener un nivel de antígeno específico de próstata (PSA) mayor que o igual a 50 ng/ml.

La fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) del sujeto tratado se puede reducir en al menos 50 UI/l desde el nivel basal entre el día 60 y el día 364 de tratamiento. La S-ALP del sujeto tratado se puede reducir en al menos 50 UI/l desde el nivel basal entre el día 364 y el día 450 de tratamiento. La S-ALP del sujeto tratado se puede reducir en al menos 90 UI/l desde el nivel basal entre el día 112 y el día 364 de tratamiento. La S-ALP del sujeto tratado se puede reducir en al menos 160 UI/l desde el nivel basal entre el día 112 y el día 364 de tratamiento.

El sujeto tratado puede tener al menos una probabilidad del 95% de tener un nivel terapéuticamente bajo de testosterona en suero menor que o igual a 0,5 ng/ml el día 28 de tratamiento. El sujeto tratado puede tener al menos una probabilidad del 95% de mantener un nivel terapéuticamente bajo de testosterona en suero menor que o igual a 0,5 ng/ml desde el día 28 al día 365 de tratamiento.

El sujeto tratado puede tener al menos una disminución del 60% en el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) el día 14 de tratamiento. El sujeto tratado puede tener al menos una disminución del 75% en el nivel de PSA el día 28 de tratamiento. El sujeto tratado puede tener al menos una probabilidad del 80% de mantener un nivel de antígeno específico de próstata (PSA) menor de 5 ng/ml durante el tratamiento.

El sujeto se puede identificar ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionar al sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 200 UI/l o mayor, por ejemplo, 300 UI/l o mayor. El sujeto se puede identificar además ensayando el nivel de hemoglobina (Hb) del potencial sujeto y después seleccionando al sujeto para el tratamiento si el nivel de Hb del sujeto es 130 g/l o menos.

El uso de degarelix puede incluir un paso inicial de identificar un sujeto adecuado con cáncer de próstata en estadio metastásico. La composición puede ser para administración a una dosis inicial de degarelix de 160 a 320 mg, seguido por dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg de degarelix una vez cada 20 a 36 días después de ello.

El sujeto con cáncer de próstata en estadio metastásico se puede identificar ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionar al sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 200 UI/l o mayor. El sujeto con cáncer de próstata en estadio metastásico se puede identificar ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionar al sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 300 UI/l o mayor. El sujeto con cáncer de próstata en estadio metastásico se puede identificar además ensayando el nivel de hemoglobina (Hb) del potencial sujeto y después seleccionando al sujeto para tratamiento si el nivel de Hb del sujeto es 130 g/l o menos. El sujeto con cáncer de próstata en estadio metastásico se puede identificar además ensayando el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) de un sujeto potencial y después seleccionar al sujeto para tratamiento si el nivel de PSA del sujeto es mayor que o igual a 50 ng/ml.

Como se usa en el presente documento, el término metástasis se refiere a un crecimiento metastásico secundario de un tumor maligno que se forma cuando el cáncer se ha extendido desde un sitio original a partes del cuerpo más remotas o distantes, por ejemplo, ganglios linfáticos, hueso, y/o otros órganos tales como el cerebro o el hígado. Por tanto, el término "metastásico" o "cáncer de próstata de estadio metastásico" se refiere a un cáncer que se ha extendido a órganos distantes desde el sitio tumoral original, por ejemplo, la glándula prostática.

En el presente documento, "tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico" y métodos asociados de "tratar cáncer de próstata en estadio metastásico" incluyen tratamientos y métodos asociados para reducir la cantidad de tejido canceroso, por ejemplo, reduciendo el número y/o tamaño de las lesiones metastásicas (tumores), tal como lesiones metastásicas en el hueso, cerebro, hígado y/o ganglios linfáticos. Como se usa en el presente documento, el "tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico" y métodos asociados de "tratar cáncer de próstata en estadio metastásico" incluye tratamientos, y métodos asociados, de reducir las metástasis esqueléticas (lesiones metastásicas identificadas en el esqueleto, por ejemplo, mediante escáner de hueso u otras técnicas de imagen).

En el presente documento, "tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico" y métodos asociados de "tratar cáncer de próstata en estadio metastásico" incluyen además tratamientos y métodos asociados para reducir y/o mejorar uno o más síntomas asociados con cáncer de próstata en estadio metastásico, por ejemplo, tratamiento para mejorar y/o reducir los síntomas de trastornos urinarios (por ejemplo, obstrucción, micción débil o interrumpida, micción frecuente, incapacidad de orinar, dolor mientras se orina, sangre en orina), tratamiento para reducir y/o mejorar el dolor de huesos (por ejemplo, en la zona lumbar, caderas o muslos), y/o tratamiento para reducir y/o mejorar la pérdida de peso, fatiga.

En el presente documento los términos "tratamiento de cáncer de próstata [en estadio] metastásico" y métodos asociados de "tratar cáncer de próstata [en estadio] metastásico" o "tratamiento de cáncer de próstata" y "métodos asociados de tratar cáncer de próstata" también puede incluir tratamientos y métodos asociados que retrasan o previenen el inicio del estadio de enfermedad resistente a hormonas.

El término "tratamiento de cáncer de próstata" y "métodos asociados de tratar cáncer de próstata" también incluye el tratamiento y métodos asociados para curar el cáncer de próstata.

Los solicitantes divulgan ahora que la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico proporciona una reducción notable, y a largo plazo, de la fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (véanse las figuras 1 y 4, tabla 2). No solo es significativa la reducción en el valor de S-ALP, sino que de forma más importante, los bajos niveles estacionarios y mantenidos de los niveles de S-ALP a lo largo de un periodo a largo plazo (véase la figura 3), es indicativo de mejor control de metástasis (por ejemplo, de huesos). Esta notable reducción a largo plazo de S-ALP no se muestra después de la administración de agonista de GnRH leuprorelina.

La notable reducción a largo plazo de S-ALP después de la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico y S-ALP de 200 UI/l o mayor indica que la administración

de degarelix a estos pacientes puede proporcionar un retraso en la progresión del cáncer al estadio resistente a hormonas.

5 El sujeto puede tener un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (es decir, un nivel de S-ALP antes del tratamiento, es decir, antes de la administración de la dosis inicial de testosterona) de aproximadamente 200 UI/l o mayor, por ejemplo un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de aproximadamente 300 UI/l o mayor (véase la tabla 2).

10 La composición de degarelix puede proporcionar una reducción por debajo del nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (o alternativamente, un cambio del nivel basal negativo, articulado) de al menos aproximadamente 50 UI/l por debajo de (S-ALP) basal durante un periodo de entre aproximadamente 60 y 364 días después de la administración de la dosis inicial de degarelix, y/o, al menos aproximadamente 90 UI/l por debajo del nivel basal durante un periodo de entre 112 y 364 días después de la administración de la dosis inicial de degarelix (véase la tabla 2, figuras 1-3). En ciertas formas de realización, la reducción en el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de al menos aproximadamente 50 UI/ml por debajo del nivel basal se puede extender durante un periodo más allá de 364 días (dependiendo en la continuación de la terapia/dosis de mantenimiento, véase posteriormente).

20 El sujeto al que se le administra degarelix puede tener un nivel de hemoglobina (Hb) de aproximadamente 130 g/l o menos. Los niveles basales de S-ALP eran particularmente elevados en el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica y Hb < 130 g/l; por ejemplo, se encontró un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 300 UI/l o mayor en una población de pacientes que tenían una Hb < 130 g/l (véase la tabla 2). El sujeto con el nivel de Hb disminuido anteriormente mencionado también puede mostrar una reducción (alternativamente, un cambio negativo del nivel basal) del nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de al menos 160 UI/l por debajo del nivel basal durante un periodo de entre 112 y 364 días después de la administración de la dosis inicial de degarelix (véase la figura 2). Las metástasis de hueso afectan a la médula ósea y un paciente con metástasis de hueso se puede volver anémico; por tanto Hb menor de lo normal en pacientes con metástasis en hueso es indicativo de un grado mayor de metástasis (enfermedad más grave). Como se describe en más detalle en el presente documento, la invención puede proporcionar una supresión sorprendentemente a largo plazo y eficaz de S-ALP por degarelix en esta subpoblación de pacientes con niveles de Hb menores de lo normal.

30 La composición puede ser para la administración de degarelix a una dosis inicial de 160 a 320 mg; y a una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg, una vez cada 20 a 36 días después de ello, por ejemplo para la administración a una dosis inicial de degarelix de aproximadamente 240 mg; y a una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 mg de degarelix una vez cada aproximadamente 28 días de tratamiento.

35 La composición que comprende degarelix puede ser para tratamiento en donde el sujeto tiene al menos una probabilidad del 95% de mantener un nivel de testosterona en suero terapéuticamente bajo de menos de o igual a 0,5 ng/ml el día 28 de tratamiento, por ejemplo, en donde el sujeto tiene al menos una probabilidad del 95% de mantener un nivel de testosterona en suero terapéuticamente bajo de menos de o igual a 0,5 ng/ml desde el día 28 al día 364 de tratamiento (véase, por ejemplo, las figuras 7-8).

45 La composición que comprende degarelix puede ser para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico y puede proporcionar una disminución del 60% en PSA el día 14 de tratamiento. La composición (o medicamento) que comprende degarelix puede proporcionar al menos una disminución del 60%, por ejemplo, al menos una disminución del 75%, en antígeno específico de próstata (PSA) el día 28 de tratamiento (véase, por ejemplo, la figura 9).

La composición puede ser para el tratamiento con al menos una probabilidad del 80%, por ejemplo, del 95%, de mantener un nivel del antígeno específico de próstata (PSA) de menos de 5 ng/ml durante el tratamiento.

## 50 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es una representación gráfica que compara el cambio medio en los niveles basales de S-ALP frente al tiempo, para las poblaciones local (localizado), localmente avanzado y metastásica, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

55 La figura 2 es una representación gráfica que muestra el cambio medio en los niveles basales de S-ALP, para la subpoblación metastásica (+Hb < 130 g/l) usando tratamientos de degarelix (240/80 mg), degarelix (240/160 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

60 La figura 3 es una representación gráfica que muestra en cambio medio en los niveles basales de S-ALP, frente al tiempo, usando tratamiento de degarelix (240/80 mg) comparado con tratamiento de leuprorelina (7,5 mg) que se "cambió" a degarelix después del día 364, que demuestra la diferencia en tiempo para los valores basales de S-ALP reducidos para volver al nivel basal.

La figura 4 es una representación gráfica que compara el cambio medio en los valores basales de S-ALP, frente al tiempo, en sujetos que tienen niveles de PSA de <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, 20-50 ng/ml, y >50 ng/ml, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

5 La figura 5 es una representación gráfica que muestra la incidencia de recaída de PSA en sujetos con estadios de cáncer de próstata basal localizado, localmente avanzado y metastásico, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

10 La figura 6 es una representación gráfica que muestra la incidencia de recaída de PSA en sujetos con niveles basales de PSA de <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, 20-50 ng/ml, y  $\geq$ 50 ng/ml, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

15 La figura 7 es una representación gráfica que muestra la disminución en los niveles de testosterona mediana desde el día 0 al día 364, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

La figura 8 es una representación que muestra el cambio en porcentaje mediana en el nivel de testosterona desde el día 0 al día 28, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

20 La figura 9 es una representación que muestra el cambio en porcentaje mediana en el nivel de PSA desde el día 0 al día 56, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

La figura 10 es una representación gráfica que muestra el nivel de LH mediana desde el día 0 al día 364, usando tratamientos de degarelix (240/160 mg), degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

25 La figura 11 es una representación gráfica que muestra el nivel de FSH mediana desde el día 0 al día 364, usando tratamientos de degarelix (240/160 mg), degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

### Descripción detallada de la invención

#### 30 Términos y definiciones

Se describen aspectos particulares de la invención en mayor detalle a continuación. Las terminologías y definiciones usadas en la presente solicitud como se clarifican en el presente documento se pretende que representen el significado de los solicitantes en su divulgación de la invención.

35 Las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencia al plural a menos que el contexto claramente imponga otra cosa.

40 Los términos “aproximadamente” y “alrededor” significan que son casi lo mismo que el número o valor a que se hace referencia. Como se usan en el presente documento, los términos “aproximadamente” y “alrededor” se deben entender en general para abarcar  $\pm 10\%$  de una cantidad, frecuencia o valor especificados. El término “IC” se refiere a un intervalo de confianza estadístico. Con respecto a valores específicos de, por ejemplo, fosfatasa alcalina en suero (S-ALP), antígeno específico de próstata (PSA), hemoglobina (Hb), testosterona, hormona luteinizante (LH), y hormona foliculoestimulante (FSH), se debe entender que los valores específicos descritos en el presente documento para poblaciones de sujetos (por ejemplo, los sujetos de un estudio clínico CS21, descrito posteriormente) representan la media (es decir, valores medios), a menos que se indique de otra manera como, por ejemplo, valores mediana. Según esto, los aspectos de la invención que requieren un valor particular del nivel de S-ALP, PSA y/o Hb en un sujeto están sustancialmente apoyados en el presente documento por datos de población en los que se evalúa que el valor relevante es una delimitación significativa de la población de sujetos.

50 En general, la invención proporciona el uso de una composición que comprende el antagonista de GnRH degarelix para tratar cáncer de próstata metastásico en un sujeto, y métodos relacionados de tratamiento. La divulgación de la invención se ha ejemplificado por datos obtenidos de estudios clínicos, en particular el estudio CS21 sobre degarelix (solicitud EP No. 08250703.9 y solicitud provisional en EE UU No. 61/027.741). Está disponible una revisión de los métodos básicos para realizar y analizar el tipo de estudios clínicos controlados descritos en el presente documento, incluyendo análisis de seguridad, eficacia y ventajas selectivas para ciertas subpoblaciones de pacientes (véase, Spilker (1991) Guide to Clinical Trials Raven Press, Nueva York; y Spilker (1996) Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials Lippincott - Raven Publishers Nueva York).

60 El término “cáncer de próstata” se refiere a cualquier cáncer de la glándula prostática en el que células de la próstata mutan y empiezan a multiplicarse fuera de control. El grado al que ha progresado el cáncer de próstata en un paciente se evalúa considerando información clínica e histopatológica. El estadio del cáncer se clasifica basado en el tamaño del tumor (T), si hay implicación de ganglios linfáticos (N), la presencia de metástasis (M) y el grado del tumor (G). Un tumor clasificado como T1 está confinado a la glándula prostática y es demasiado pequeño para sentirse por examen rectal digital. T1 incluye además las subdivisiones T1a (menos del 5% de células cancerosas en la muestra de tejido) y T1b (más del 5%). T1c indica que el paciente tiene un antígeno específico de próstata

(PSA; véase la definición posteriormente) elevado. Si el tumor es lo suficientemente grande para sentirse durante un examen rectal digital, se clasifica como T2. T2a significa que solo un lado de la glándula prostática (izquierdo o derecho) está implicado; T2b significa que ambos lados tienen tumor(es). T2 se denomina comúnmente “cáncer localizado”. Si el cáncer es T3, se ha extendido al tejido conjuntivo cerca de la próstata (T3a) o las vesículas seminales (T3b). T4 indica que el cáncer se ha extendido al tejido próximo a la próstata, por ejemplo, el esfínter de la vejiga, recto o pared de la pelvis. El cáncer de próstata también se puede extender a los ganglios linfáticos regionales de la pelvis y esto se evalúa como estadio N1 del cáncer de próstata. Estos estadios de T3, T4 y N1 se denominan colectivamente cáncer “localmente avanzado” o regional. Si el cáncer se ha extendido a sitios distantes, tal como el hueso, se dice que está “metastatzado” o en el estadio M1. El cáncer de próstata que se ha extendido a ganglios linfáticos distantes se categoriza como M1a mientras que el que se ha extendido al hueso es M1b y el que se ha extendido a órganos tales como hígado o cerebro se evalúa como M1c. Si se deja sin tratar, el cáncer de próstata casi universalmente metastatiza a hueso.

Los términos usados en esta solicitud, tales como “metástasis ósea”, “metástasis esqueléticas”, “lesiones óseas”, “lesiones metastáticas” se refieren al estadio metastático y se pueden usar intercambiamente. El dolor (por ejemplo dolor de huesos), pérdida de peso y fatiga con frecuencia acompañan al estadio M1. El índice de supervivencia también cae significativamente para sujetos con cáncer de próstata metastático. Los tratamientos que producen una reducción de la metástasis ósea implican no solo una calidad de vida (CdV) mejorada, tal como dolor, pérdida de hueso disminuidos, sino más significativamente, un aumento de la esperanza de vida, de hasta 3 años o más. Sin embargo, en un cierto punto, los pacientes metastáticos pueden dejar de responder a tratamientos hormonales; esto se conoce como el estadio de enfermedad “resistente a hormonas”. Según esta terminología, y como se adopta en esta solicitud, el término “tratamiento de cáncer de próstata metastático” incluye el tratamiento de un sujeto que se clasifica como M1a, M1b o M1c, y/o N1.

En general, la privación de andrógenos induce una remisión en el 80 al 90 por ciento de los hombres con cáncer de próstata avanzado, y produce una supervivencia sin progresión mediana de 12 a 33 meses. En ese momento, habitualmente surge un fenotipo independiente de andrógenos. El cáncer de próstata insensible a hormonas (que también se puede denominar cáncer de próstata resistente a hormonas o cáncer de próstata independiente de hormonas) se define ampliamente en el presente documento como cáncer de próstata en donde el PSA en sangre del paciente sube a pesar de tener un nivel castrado de testosterona (T menor de 20 ng/dl) producido por la terapia de bloqueo de hormonas [Murphy D. (1993) Cancer 72: 3888-3895; Hellerstedt BA y Pienta KJ (2002) CA Cancer J. Clin. 52: 154-179].

La fosfatasa alcalina (ALP) es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos fosfato de muchos tipos de moléculas, incluyendo nucleótidos, proteínas y alcaloides. En seres humanos, ALP está presente en todos los tejidos en el cuerpo entero, pero está particularmente concentrada en hígado, conductos biliares, riñón, hueso y la placenta. Su nivel de concentración se puede usar como una herramienta diagnóstica; niveles anormalmente elevados (hiperfosfatemia) pueden indicar varios trastornos. Estos incluyen enfermedad hepática, enfermedad ósea, implicación esquelética de otras enfermedades primarias tales como tumores malignos, osteomalacia, enfermedad renal (hipotiroidismo secundario), e hipotiroidismo primario. Por otra parte, niveles anormalmente disminuidos de ALP (hipofosfatemia) pueden indicar otros trastornos, tales como anemia grave en hombres, o acondroplasia, cretinismo, o enteritis grave en niños. En general, los niveles de ALP presentes en el suero de un sujeto (niveles de S-ALP) se usan junto con los métodos de tratamiento y composiciones descritos en el presente documento.

Los ensayos de S-ALP se conocen bien en la técnica (Chernecky CC, Berger BJ (2008), Laboratory Tests and Diagnostic Procedures, 5ª ed., WB Saunders & Company, Filadelfia). Generalmente se usa como una prueba de la función hepática, pero también se conoce como un indicador para lesiones metastáticas en el hueso para diferentes neoplasias (mama, próstata y colon). En cáncer de próstata metastático, los niveles basales de S-ALP (o alternativamente “niveles de ALP”) son consistentemente más altos que en la enfermedad localizada o localmente avanzada lo que refleja lesiones óseas. El sujeto puede tener nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (es decir, un nivel de S-ALP antes del tratamiento, es decir, antes de la administración de la dosis inicial de testosterona) de aproximadamente 150 UI/l o mayor, por ejemplo, 160 UI/l o mayor, por ejemplo, un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 200 UI/l o mayor. Una disminución en los niveles basales de S-ALP en un sujeto tratado que padece cáncer de próstata metastático demuestra, por tanto, una respuesta positiva al tratamiento en ciertas circunstancias.

Una de las técnicas más importantes para el diagnóstico de cáncer de próstata es el análisis de sangre; específicamente, en la medida de los niveles de antígeno específico de próstata (PSA) en la sangre. El término “antígeno específico de próstata” o “PSA” se refiere a una proteína producida por células de la glándula prostática que está presente en pequeñas cantidades en el suero de hombres normales, pero con frecuencia está elevado en presencia de cáncer de próstata y en otros trastornos de la próstata. Un análisis de sangre para medir PSA es la prueba más eficaz actualmente disponible para la detección temprana del cáncer de próstata. Los niveles de PSA, que son mayores de lo normal, se asocian tanto con cáncer de próstata localizado como metastático. Los sujetos con cáncer de próstata en estadio localizado o metastático pueden tener un nivel de andrógeno específico de próstata (PSA) de más de o igual a 50 ng/ml.

Degarelix y formulaciones farmacéuticas relacionadas

Degarelix es un potente agonista de GnRH que es un análogo del decapeptido GnRH (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) que incorpora p-ureido-fenilalaninas en las posiciones 5 y 6 (Jiang et al. (2001) *J. Med. Chem.* 44:453-67). Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en los que la privación de andrógenos está garantizada (incluyendo pacientes con niveles crecientes de PSA después de haberse sometido ya a prostatectomía o radioterapia).

Degarelix es un antagonista selectivo del receptor de GnRH (bloqueante) que se une de forma competitiva y reversible a los receptores de GnRH hipofisarios, reduciendo así rápidamente la liberación de gonadotropinas y consecuentemente testosterona (T). El cáncer de próstata es sensible a la privación de testosterona, un principio principal en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a hormonas. A diferencia de los agonistas de GnRH, los bloqueantes del receptor de GnRH no inducen una subida en la hormona luteinizante (LH) con subida posterior de testosterona/estimulación del tumor y potencial exacerbación sintomática después del inicio del tratamiento.

El principio activo degarelix es una amida de decapeptido lineal sintética que contiene siete aminoácidos no naturales, cinco de los cuales son D-aminoácidos. El fármaco es una sal acetato, pero la fracción activa de la sustancia es degarelix como la base libre. La sal acetato de degarelix es un polvo amorfo de blanco a blancuzco de baja densidad obtenido después de liofilización. El nombre químico es D-alaninamida, N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-4-[[[(4S)-hexahidro-2,6-dioxo-4-pirimidinil]carbonil]amino]-L-fenilalanil-4-[(aminocarbonil)amino]-D-fenilalanil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolilo. Tiene la fórmula empírica C<sub>82</sub>H<sub>103</sub>N<sub>18</sub>O<sub>16</sub>Cl y un peso molecular de 1.632,3 Da. La estructura química de degarelix se ha mostrado previamente (documentos EP 1003774, US 5.925.730, US 6.214.798) y se puede representar mediante la fórmula: Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>.

Administración y dosificación

Degarelix se puede formular para la administración por vía subcutánea (como opuesto a vía intravenosa), generalmente en la región abdominal, como se describe en más detalle posteriormente. Como con otros fármacos administrados por inyección subcutánea, el sitio de inyección puede variar periódicamente para adaptar el tratamiento a molestias en el sitio de inyección. En general, las inyecciones se deben dar en áreas donde el paciente no estará expuesto a presión, por ejemplo, no cerca de la pretina o cinturón y no cerca de las costillas.

La administración de degarelix por inyección subcutánea o intramuscular funciona bien, pero las inyecciones diarias generalmente no son aceptables y por tanto se puede utilizar una formulación en depósito de degarelix como se describe en más detalle en el documento WO 03/006049 y las publicaciones en EE UU No. 20050245455 y 20040038903. Brevemente, la administración subcutánea de degarelix se puede realizar usando una tecnología de depósito en la que el péptido se libera de una matriz polimérica biodegradable a lo largo de un periodo de (típicamente) uno a tres meses. Degarelix (y péptidos antagonistas de GnRH relacionados) tienen una alta afinidad por el receptor de GnRH y son mucho más solubles en agua que otros análogos de GnRH. Degarelix y estos antagonistas de GnRH relacionados pueden formar un gel después de la inyección subcutánea, y este gel puede actuar como un depósito desde el que se libera el péptido a lo largo de un periodo de semanas o incluso meses.

Una variable clave para la formación de un depósito de degarelix eficaz es la concentración de la solución junto con la cantidad de sustancia administrada por sí. La concentración debe estar en un intervalo funcional. Si la formulación está muy diluida entonces no se forma depósito y la larga duración de la acción se pierde, independientemente de la cantidad de fármaco dado. Si la formulación está demasiado concentrada entonces la formación del gel se produce antes de que el fármaco se pueda administrar. Las formulaciones de degarelix formadoras de depósito eficaces generalmente tienen una concentración de no menos de 5 mg/ml de degarelix, por ejemplo de 5 a 40 mg/ml de degarelix.

Por tanto, se puede suministrar degarelix como un polvo para su reconstitución (con un solvente) como solución para inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, por ejemplo, para formar un depósito como se ha descrito anteriormente). El polvo se puede suministrar como un liofilizado que contiene degarelix (por ejemplo, como acetato) y manitol. Un solvente adecuado es agua (por ejemplo, agua para inyección, o WFI). Por ejemplo, se puede suministrar degarelix en un vial que contiene 120 mg de degarelix (acetato) para su reconstitución con 3 ml de WFI de modo de cada ml de solución contenga aproximadamente 40 mg de degarelix. En otro ejemplo, se puede suministrar degarelix en un vial que contiene 80 mg de degarelix (acetato). Después de la reconstitución con aproximadamente 4 ml (por ejemplo, 4,2 ml) de WIF, cada ml de solución contiene aproximadamente 20 mg de degarelix.

La composición puede ser para la administración de degarelix a una dosis inicial de 160 a 320 mg; y a una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg, una vez cada 20 a 36 días después de ello.

Una pauta de dosis preferida para tratar hombres adultos con cáncer de próstata es una única dosis inicial de 240 mg de degarelix administrado como dos inyecciones subcutáneas de 120 mg; y seguida por dosis de mantenimiento



mensuales de 80 mg de degarelix administradas como una única inyección subcutánea que empieza aproximadamente 28 días o un mes después de la dosis de partida inicial.

5 Por ejemplo, la pauta de dosis para degarelix se puede administrar como una dosis de partida, inicial de 240 mg administrada como 2 inyecciones de 3 ml de aproximadamente 40 mg/ml de formulación de degarelix, seguida por dosis de mantenimiento mensuales de 80 mg administradas como una única inyección de 4 ml de aproximadamente 20 mg/ml de formulación de degarelix. Alternativamente, se pueden utilizar dosis de mantenimiento mensuales de 160 mg, por ejemplo, administrando 4 ml de degarelix aproximadamente 40 mg/ml cada mes.

10 La solución reconstituida debe ser un líquido transparente, sin materia sin disolver. Una dosis única de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce rápidamente una disminución en la concentración de hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH), y posteriormente testosterona. La concentración en plasma de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de una manera similar a la de la testosterona.

15 Degarelix es eficaz en alcanzar y mantener la supresión de testosterona muy por debajo del nivel de castración médica de 0,5 ng/ml. Como se describe posteriormente en más detalle, la dosis mensual de mantenimiento de 80 mg produjo supresión sostenida de testosterona en el 97% de los pacientes durante al menos un año. En particular, el nivel de testosterona mediana después de un año de tal tratamiento fue 0,087 ng/ml.

20 Los parámetros farmacocinéticos relevantes para degarelix evaluados en pacientes de cáncer de próstata se resumen en la tabla 1, a continuación.

**Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de degarelix después de la administración subcutánea de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml**

25

Parámetro farmacocinético	degarelix 240 mg
C <sub>max</sub> (ng/ml)	53,4
T <sub>max</sub> (días)	1,4
T <sub>1/2</sub> (días)	43
AUC (día·ng/ml)	1240

La concentración mínima de degarelix mediana en la fase de mantenimiento con 80 mg a una concentración de 20 mg/ml fue 10,9 mg/ml.

30 Después de la administración subcutánea de 240 mg de degarelix (6 ml a una concentración de 40 mg/ml) a pacientes de cáncer de próstata, degarelix se elimina de una manera bifásica, con un semivida terminal mediana de aproximadamente 43 días.

35 La larga semivida después de la administración cutánea es una consecuencia de una liberación muy lenta de degarelix desde el depósito formado en el/los sitio(s) de inyección.

El comportamiento farmacocinético del fármaco está fuertemente influido por su concentración en la suspensión de inyección.

40 El volumen de distribución resultante en hombres mayores sanos es aproximadamente 1 l/kg. Se estima que la unión a proteína de plasma es aproximadamente el 90%.

45 Degarelix está sometido a degradación peptídica común durante el paso del sistema hepatobiliar y se excreta principalmente como fragmentos peptídicos en las heces. No se detectaron metabolitos significativos en muestras de plasma después de la administración subcutánea. Estudios in vitro han mostrado que degarelix no es sustrato para el sistema CYP450 (citocromo P450) humano. Por tanto, es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas con otros fármacos.

50 En hombres sanos, aproximadamente el 20% de una dosis determinada de degarelix se excretó por vía renal, lo que sugiere que aproximadamente el 80% se excreta a través del sistema hepatobiliar en seres humanos. La depuración en hombres mayores sanos es de 35-50 ml/h/kg.

Sucesos adversos (efectos secundarios)

55 Se ha encontrado de degarelix es generalmente bien tolerado en ensayos clínicos. Las reacciones adversas más comúnmente observadas durante la terapia eran debidas a los efectos fisiológicos esperados de supresión de testosterona, principalmente sofocos y peso aumentado, y sucesos adversos relacionados con el sitio de inyección (efectos secundarios relacionados con el sitio de inyección), principalmente dolor en el sitio de inyección y eritema en el sitio de inyección.

60

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Niveles de S-ALP en pacientes de cáncer de próstata tratados con degarelix frente a leuprorelina

5 El ejemplo 1 da los resultados de los análisis de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) realizado en pacientes sometidos a tratamiento para cáncer de próstata, usando alternativamente tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg).

### Métodos

10 Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de la próstata (todos los estadios) histológicamente confirmado, para los que estaba indicada terapia de privación de andrógenos. 610 pacientes (edad media 72 años; PSA mediana 19,0 ng/ml) se distribuyeron al azar a 1 de 3 pautas de dosis: degarelix s.c. 240 mg durante 1 mes (dosis de inicio) seguido por dosis de mantenimiento mensuales de 160 mg (n=202) u 80 mg (n=207), o inyecciones intramusculares mensuales de depósito de leuprorelina 7,5 mg (n=201). Los pacientes que recibieron leuprorelina también pudieron recibir bicalutamida para la protección de la exacerbación clínica.

### Análisis de S-ALP

20 Los niveles de S-ALP se midieron en cada paciente en varios puntos temporales, sacando una muestra de sangre y analizando S-ALP. Los niveles de S-ALP se midieron usando un ensayo colorimétrico estandarizado basado en el método del tampón AMP de fosfato de p-nitrofenilo. El intervalo normal para S-ALP es 44-147 UI/l. Los valores de S-ALP en pacientes no metastásicos sirven como controles. Se usó un análisis ANOVA con tratamiento y día como factores y valor lineal como covariable, para determinar entre diferencias de tratamiento el día 364. Se usó un análisis de medidas repetidas (que incorpora todos los puntos de tiempo desde el día 112) con tratamiento y día como factores y valor basal como covariable, para evaluar entre diferencias de tratamiento desde el día 112 al día 364.

### Resultados

30 Los resultados de los análisis de S-ALP para los grupos de degarelix 240/80 y leuprorelina 7,5 mg en pacientes con cáncer de próstata avanzado se presentan en la tabla 2 y la figura 1. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían enfermedad localmente avanzada (29,2%) o metastásica (20,5%) en la línea basal y global, la edad media era 72 años, la testosterona mediana era 39,3 ng/ml y PSA era 19,0 ng/ml.

40 En enfermedad localizada, los niveles de S-ALP mostraron un aumento pequeño pero gradual dentro del intervalo normal durante el periodo del estudio, con independencia del grupo de tratamiento (leuprorelina o degarelix). Similarmente, en enfermedad localmente avanzada, se observó un pequeño aumento al final del estudio en ambos grupo de tratamiento. La tabla 2 muestra que los niveles basales de S-ALP son altos en pacientes metastásicos, e incluso más en los pacientes con Hb < 130 g/l, cualquiera que fuese el tratamiento. Sin embargo, después de picos iniciales en ambos grupos, como se ha descrito anteriormente para tratamientos hormonales, los niveles de S-ALP se suprimían por debajo del basal tanto con degarelix 80 mg como leuprorelina, aunque más significativamente con degarelix. Un aumento inicial (pico) en S-ALP se asocia con actividad aumentada en hueso, y los pacientes metastásicos experimentan una subida en S-ALP al inicio de todas las terapias que tienen un efecto sobre la metástasis esquelética. Este es un fenómeno bien descrito y totalmente independiente de la subida de testosterona.

50 La figura 1 compara el cambio medio del basal de los niveles de S-ALP frente al tiempo para las poblaciones localizada, localmente avanzada y metastásica, usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuprorelina (7,5 mg). Estos resultados ilustran claramente la supresión a largo plazo de S-ALP usando degarelix. Una disminución en los niveles basales de S-ALP en un sujeto tratado que padece cáncer de próstata indica una respuesta positiva al tratamiento, por ejemplo, reduciendo la actividad metastásica esquelética. La figura 1 muestra que el tratamiento con degarelix reduce significativamente S-ALP (después de una subida inicial y esperada) y después mantiene la reducción durante la duración del estudio. Lo más significativamente, S-ALP sube con leuprorelina después en el estudio, lo que indica una vuelta de la actividad metastásica. Tal vuelta no se observó con degarelix hasta significativamente después (figura 3). Por tanto, la figura 1 indica que degarelix es capaz de reducir el nivel de metástasis esqueléticas durante un plazo más largo (o al menos mantener el mismo nivel sin aumento). En contraste, leuprorelina era menos eficaz en el corto plazo, y mucho menos eficaz en el largo plazo que degarelix. Se obtuvieron resultados similares para la dosis de 240/160 de degarelix.

60 Este efecto se aumenta más en pacientes con enfermedad metastásica y un contenido de hemoglobina (Hb) de < 130 g/l, cuando se compara con la enfermedad metastásica global (véase la tabla 2, y la figura 2). Las metástasis de hueso afectan a la médula ósea y un paciente con metástasis en hueso se puede volver anémico. Una Hb menor de lo normal en pacientes con metástasis de hueso es indicativo de mayor grado de metástasis (en otras palabras, es indicativo de enfermedad más grave). La tabla 2 y la figura 2 demuestran que la supresión a largo plazo de S-ALP por degarelix era incluso más eficaz en esta subpoblación que tiene enfermedad más grave.

En grupos de pacientes con PSA basal  $\leq 50$  ng/ml, se observó una tendencia general hacia pequeños aumentos en los niveles de S-ALP en ambos grupos de tratamiento a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ve una tendencia diferente en pacientes con PSA basal  $\geq 50$  ng/ml. La tabla 2 (sección 2ª) compara los valores de S-ALP (UI/l) para las poblaciones de PSA basal ( $< 10$  ng/ml), (10-20 ng/ml), (20-50 ng/ml), ( $> 50$  ng/ml), que usan tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuporelina (7,5 mg). Se vio el mismo patrón de respuesta de S-ALP que el descrito en la figura 1 en pacientes con PSA basal  $\geq 50$  ng/ml (véanse la figura 4 y la tabla 2, sección 2ª). Las reducciones iniciales no se mantuvieron con leuporelina, con niveles que terminan por encima del basal al final del estudio (por ejemplo, el día 364) lo que refleja lesiones óseas en estos pacientes. Estas disminuciones iniciales en los niveles de ALP, en contraste, se mantuvieron a lo largo del estudio usando degarelix (pauta de tratamiento 240/80 mg). Estos resultados indican que degarelix puede ser particularmente eficaz en el tratamiento de sujetos (pacientes) que tiene cáncer de próstata con PSA basal  $\geq 50$  ng/ml.

**Tabla 2.** Valores de S-ALP (UI/l) para las poblaciones localizada, localmente avanzada, metastásica y subpoblación metastásica (Hb  $< 130$  g/l), usando tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuporelina (7,5 mg)

Valores de S-ALP (UI/l)										
	Degarelix 240/80 mg (n=207)					Leuporelina 7,5 mg (n=201)				
Estadio de enfermedad (a)	N	Basal medio	Cambio medio del basal			N	Basal medio	Cambio medio del basal		
			Día 112	Día 224	Día 364			Día 112	Día 224	Día 364
Localizado	68	56	+5	+8	+10	62	56	+5	+7	+9
Localmente avanzado	64	57	+6	+7	+10	52	62	-1	-1	+6
Metastásica	37	200	-90	-100	-90	47	150	-20	-50	0
Metastásica (Hb $< 130$ g/l)	27	300	-160	-200	-230	28	190	-30	-70	-10
PSA basal medio (b)										
$< 10$ ng/ml	54	56	+4,5	+5,5	+7	63	56	+4,5	+6	+7,5
10-20 ng/ml	52	55	+5	+8	+13	44	55	+5	+8	+8
20-50 ng/ml	52	64	+5	+7,5	+4,5	38	64	+5	+8,5	+11
$> 50$ ng/ml	48	170	-60	-70	-60	55	150	-40	-60	+10

La sección (a) de la tabla 2 muestra los valores de S-ALP (UI/l) para las poblaciones localizada, localmente avanzada, metastásica y subpoblación metastásica (Hb  $< 130$  g/l), que usan tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuporelina (7,5 mg).

La sección (b) de la tabla 2 muestra los valores de S-ALP (UI/l) para las poblaciones de PSA basal ( $< 10$  ng/ml), (10-20 ng/ml), (20-50 ng/ml), ( $> 50$  ng/ml), que usan tratamientos de degarelix (240/80 mg) y leuporelina (7,5 mg).

Conclusiones

Los pacientes con enfermedad metastásica y/o esos con niveles de PSA  $\geq 50$  ng/ml a nivel basal experimentaron reducciones mayores en los niveles de S-ALP con degarelix que leuporelina. Más significativamente, el aumento (o vuelta al nivel basal) en S-ALP con leuporelina tarde en el estudio, lo que indica la vuelta de actividad metastásica, no se observó con degarelix (240/80 mg) hasta mucho después. Familiarizado con este descubrimiento era la observación de que pacientes en el grupo de degarelix no mostraron signos de fallo de terapia tarde en el tratamiento de un año, como indican los niveles significativamente menores de ALP el día 364. Por último, este efecto está más aumentado en pacientes con enfermedad metastásica y que muestran una contenido de hemoglobina de Hb  $< 130$  g/l, cuando se comprara con la enfermedad metastásica total. Estos resultados indican, por tanto, que degarelix puede ser capaz de reducir y/o mantener el nivel de metástasis esqueléticas mejor que leuporelina.

Ejemplo 2: Recaída de PSA en pacientes de cáncer de próstata tratados con degarelix frente a leuporelina

Este ejemplo proporciona análisis adicionales de PSA de la fase III del ensayo clínico CS21 (descrito en el presente documento), que examinó la eficacia y seguridad de degarelix comparado con leuporelina durante 12 meses de tratamiento de cáncer de próstata. En particular, el análisis de un criterio de valoración secundario denominado recaída de PSA reveló un efecto sorprendentemente ventajoso del tratamiento de degarelix comparado con el tratamiento de leuporelina, particularmente para pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico.

El antígeno específico de próstata (PSA) es un marcador comúnmente usado en el diagnóstico de cáncer de próstata y más recientemente también se ha usado para seguir la respuesta al tratamiento así como recaída y progresión de la enfermedad (Fleming et al. (2006) Nat. Clin. Pract. Oncol. 3: 658-67; Lilja, et al. (2008) Nat. Rev. Cancer 8: 268-78). En general, niveles mayores de PSA se asocian con formas más graves de cáncer de próstata, estando asociado el cáncer de próstata en estadio metastásico con los niveles más altos de PSA (por ejemplo, > 50 ng/ml). Según esto, los niveles crecientes de PSA en pacientes sometidos a tratamiento contra el cáncer de próstata se asocian con eficacia incompleta o fracasada del tratamiento.

Para este análisis, la recaída de PSA (un criterio de valoración secundario) se definió como dos aumentos significativos en PSA del 50% y  $\geq 5$  ng/ml comparado con el punto más bajo. Se definió el tiempo hasta la recaída de PSA como el número de días desde la primera dosis hasta donde se advirtió un aumento en PSA en suero de  $\geq 50\%$  del punto más bajo y  $\geq 5$  ng/ml, medido en dos ocasiones consecutivas al menos con dos semanas de diferencia. La segunda ocasión era el punto en el tiempo de cumplir el criterio. Las tasas de recaída de PSA también se analizaron por estadio de enfermedad y nivel basal de PSA. En estos análisis, el foco estaba en una comparación de degarelix 240/80 mg frente de leuprorelina 7,5 mg ya que esta es la dosis de degarelix ahora aprobada por la FDA para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.

La incidencia de la recaída de PSA era menor en el grupo de degarelix 240/80 mg comparado con los otros dos grupos de tratamiento. La probabilidad de completar el estudio sin experimentar recaída de PSA el día 364 era la más alta para el grupo de degarelix 240/80 mg (91,1%; IC del 95%: 85,9-94,5), La probabilidad del día 364 observada para leuprorelina 7,5 mg era del 85,9% (IC del 95%: 79,9-90,2).

#### *Recaída de PSA - Por estadio de enfermedad basal*

La recaída de PSA se produjo más frecuentemente en pacientes con enfermedad avanzada, a lo largo de todos los grupos de tratamiento; la mayoría de las recaídas de PSA se produjeron en pacientes con enfermedad metastásica en el nivel basal (figura 5). En este subgrupo de pacientes, se observaron una menor proporción de recaídas de PSA durante el tratamiento de degarelix 240/80 mg comparado con leuprorelina (el 21,6% frente al 36,2%;  $p=0,1559$ ). Estos resultados indican que degarelix proporciona un tratamiento eficaz para el cáncer de próstata en estadio metastásico medido mediante una incidencia reducida de recaída de PSA.

#### *Recaída de PSA - Por nivel basal de PSA*

La recaída de PSA se produjo más frecuentemente en pacientes con mayor nivel basal de PSA, a lo largo de todos los grupos de tratamiento; la mayoría de las recaídas de PSA se produjeron en pacientes con PSA basal > 50 ng/ml (figura 6). En este subgrupo de pacientes, una proporción menor de recaídas de PSA se observaron durante el tratamiento de degarelix 240/80 mg comparado con leuprorelina (29,2% frente a 40,0%;  $p=0,10$ ). Similarmente, menos pacientes con PSA basal 20-50 ng/ml tuvieron recaída de PSA durante el tratamiento de degarelix. Según esto, estos resultados ilustran que degarelix proporciona un tratamiento eficaz medido mediante una incidencia reducida de recaída de PSA en sujetos con cáncer de próstata en estadio avanzado, reflejado en los niveles basales de PSA de > 50 ng/ml.

#### Ejemplo 3: Estudio clínico de degarelix para el tratamiento de cáncer de próstata

En este ejemplo, se realizó un estudio abierto, multicentro, aleatorizado, de grupo paralelo para investigar la eficacia y seguridad de pautas de dosis de un mes de degarelix. Los pacientes en dos grupos de degarelix recibieron una dosis inicial de degarelix de 240 mg a una concentración de aproximadamente 40 mg/ml seguido por cualquiera de dos pautas de dosis de una vez al mes, 160 mg (aproximadamente 40 mg/ml) y 80 mg (aproximadamente 20 mg/ml). Estas pautas de dosis de degarelix se compararon con leuprorelina a 7,5 mg en pacientes con cáncer de próstata que requieren terapia de ablación de andrógenos.

El estudio también investigó si degarelix es seguro y eficaz con respecto a alcanzar y mantener la supresión de testosterona a niveles de castrado, evaluado como la proporción de pacientes con supresión de testosterona de  $\leq 0,5$  ng/ml durante 12 meses de tratamiento. El estudio evaluó los niveles en suero de testosterona y antígeno específico de próstata (PSA) durante los primeros 28 días de tratamiento usando una pauta de dosis de degarelix comparado con leuprorelina 7,5 mg. El estudio comparó además la seguridad y tolerabilidad usando una pauta de dosis de degarelix comparado con el tratamiento con leuprorelina 7,5 mg, y, además, comparó la respuesta de testosterona, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y PSA con una pauta de dosis de degarelix comparado con el tratamiento con leuprorelina 7,5 mg. El estudio comparó además los desenlaces descritos de pacientes (factores de calidad de vida y sofocos) usando una pauta de dosis de degarelix comparado con el tratamiento con leuprorelina 7,5 mg. El estudio también evaluó la farmacocinética de las pautas de dosis de degarelix investigadas. Por último, el estudio examinó los efectos de usar el tratamiento de degarelix en pacientes que padecen diferentes estadios de cáncer.

#### Diseño del estudio

Un total de 620 pacientes se distribuyeron al azar 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento. De estos, a 610 pacientes (edad media 72 años, PSA mediana 19,0 ng/ml) se les administró degarelix. Diez pacientes al azar se retiraron del estudio antes de la dosificación.

5 Los pacientes en dos grupos de tratamiento recibieron una dosis inicial de degarelix de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml (240@40) el día 0 administrada como dos inyecciones subcutáneas (s.c.) equivalentes de 120 mg cada una. Después de ello, los pacientes recibieron 12 dosis individuales adicionales s.c. de degarelix de bien 80 mg a una concentración de 20 mg/ml (80@20: grupo de degarelix 240/80 mg) o 160 mg a una concentración de 40 mg/ml (160@40: grupo de degarelix 240/160 mg) administradas s.c. cada 28 días. En el tercer grupo de tratamiento, los  
10 pacientes recibieron tratamiento activo con leuprorelina 7,5 mg el día 0 y cada 28 días administrado como una única inyección intramuscular (i.m.). Para los pacientes que recibieron tratamiento con leuprorelina 7,5 mg, se pudo dar bicalutamida como protección contra la exacerbación clínica a la discreción del investigador.

15 Los pacientes se estratificaron según la región geográfica (Europa Central y Oriental, Europa Occidental y las Américas) y peso corporal (< 90 kg y ≥ 90 kg).

Grupo de degarelix 240/160 mg

20 Este grupo recibió una dosis inicial de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml (240@40) el día 0. Esta dosis inicial se administró como dos inyecciones subcutáneas (s.c.) equivalentes de 120 mg cada una. El grupo recibió después 12 dosis de mantenimiento de 160 mg a una concentración de 40 mg/ml (160@40) como dosis s.c. únicas de degarelix cada 28 días.

Grupo de degarelix 240/80 mg

25 Este grupo también recibió una dosis inicial de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml (240@40) el día 0. Esta dosis inicial se administró como dos inyecciones s.c. equivalentes de 120 mg cada una. El grupo recibió después 12 dosis de mantenimiento de 80 mg a una concentración de 20 mg/ml (80@20) como dosis s.c. únicas de degarelix cada 28 días.

Grupo de leuprorelina 7,5 mg

30 Este grupo recibió la terapia de referencia leuprorelina 7,5 mg. Este tratamiento se administró como una única inyección intramuscular (i.m.), una vez cada 28 días empezando el día 0. Estas pautas de tratamiento se resumen en la tabla 3 a continuación.  
35

**Tabla 3. Metodología de tratamiento**

Grupo de tratamiento	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Degarelix 240/160 mg	240@40 (como 2 dosis el día 0)	160@40 (como 12 dosis únicas, una cada 28 días)
Degarelix 240/80 mg	240@40 (como 2 dosis el día 0)	80@20 (como 12 dosis únicas, una cada 28 días)
Leuprorelina 7,5 mg	7,5 mg administrados el día 0 y cada 28 días a través de una única inyección intramuscular. Se dio bicalutamida a la discreción del investigador.	

40 Los pacientes se siguieron de forma continua y visitaron la clínica en intervalos mensuales hasta un año. Se observó clínicamente a los pacientes durante al menos 1 hora después de cada administración del fármaco de estudio. A los pacientes que completaron el estudio y cumplieron los criterios adecuados se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento y apoyo a largo plazo en un estudio de extensión.

45 Se cribaron un total de 807 pacientes y 610 pacientes se distribuyeron al azar 1:1:1 en tres grupos de tratamiento, degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg y leuprorelina 7,5 mg. De los 620 pacientes aleatorizados, 610 recibieron realmente medicación de estudio incluyendo 202, 207 y 201 pacientes en los grupos de tratamiento de degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg y leuprorelina 7,5 mg, respectivamente. Un total de 504 pacientes completaron el estudio.

Diagnóstico y criterios para la inclusión en el estudio

50 Hombres de 18 años de edad y mayores con adenocarcinoma de próstata (en todos los estadios) histológicamente confirmado (escala de Gleason), en los que estaba indicado un tratamiento de ablación de andrógenos (excepto para terapia hormonal neoadyuvante) eran elegibles para participar. Se obtuvo consentimiento informado firmado  
55 antes de que se produjera cualquier actividad relacionada con el estudio. Los pacientes tenían que tener un nivel basal de testosterona > 1,5 ng/ml y un nivel de PSA de ≥ 2 ng/ml en el momento del cribado. Los pacientes con PSA creciente después de haberse sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa se pudieron incluir en el estudio. Se requirió que los pacientes tuvieran una puntuación ECOG de ≤ 2 y una esperanza de vida de al menos

12 meses. El tratamiento hormonal previo o actual del cáncer de próstata (castración quirúrgica u otra manipulación hormonal, por ejemplo, agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH, antiandrógenos o estrógenos) produjo la exclusión del estudio. Sin embargo, en pacientes que se habían sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, se aceptó el tratamiento hormonal neoadyuvante durante una duración máxima de 6 meses siempre que este tratamiento se hubiera terminado durante al menos 6 meses antes de la visita de cribado. El tratamiento concurrente con un inhibidor de 5- $\alpha$ -reductasa también produjo la exclusión del estudio. Los pacientes que eran candidatos para una terapia curativa (es decir, prostatectomía radical o radioterapia) fueron excluidos. Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o trastornos clínicamente significativos (diferentes del cáncer de próstata) que pudieran afectar a la conclusión del estudio juzgado por el investigador no eran elegibles para entrar en el estudio. Los pacientes con una prolongación basal marcada del intervalo QT/QTcF (> 450 msec) o que habían usado medicaciones concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT/QTcF o que tenían antecedentes de factores de riesgo adicionales para arritmias ventriculares en entorchado fueron excluidos. Los pacientes que tenían niveles de ALT en suero elevados o de bilirrubina total por encima del intervalo normal en la visita de cribado o que habían sabido o sospechado de enfermedad hepática biliar sintomática también fueron excluidos. También se excluyeron pacientes si tenían una hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los productos de investigación. Además, los pacientes con cualquier forma de cáncer en los últimos cinco años, con la excepción de cáncer de próstata y carcinoma de células basales o escamosas de la piel eliminado quirúrgicamente, fueron excluidos del estudio. Los pacientes que tenían una incapacidad mental o barreras de lenguaje que imposibilita un adecuado entendimiento o cooperación también eran inelegibles para participar en el estudio. No se iba a administrar ningún otro fármaco de investigación en los 28 días anteriores a la visita de cribado.

#### Duración del tratamiento

Los pacientes en los grupos de tratamiento de degarelix recibieron una dosis inicial de 240@40 el día 0 y 12 dosis de mantenimiento de 160@40 (grupo de degarelix 240/160 mg) o 80@20 (grupo de degarelix 240/80 mg) cada 28 días. La administración de degarelix tuvo lugar el día 0, día 28 ( $\pm 2$  días) y cada 28 días ( $\pm 7$  días) después de ello hasta la visita del final del estudio, es decir, el día 364 ( $\pm 7$  días). A los pacientes que completaron el estudio y cumplieron los criterios adecuados se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento y apoyo a largo plazo en un estudio de extensión.

Los pacientes en el grupo de terapia de referencia recibieron tratamiento con leuprorelina 7,5 mg el día 0 y cada 28 días después de ello durante 12 dosis de mantenimiento. Los pacientes que completaron el estudio recibieron trece dosis en total. A los pacientes que completaron el estudio y cumplieron los criterios adecuados se les ofreció un cambio al tratamiento con degarelix en un estudio de continuación. Estos pacientes se distribuyeron al azar a tratamiento con degarelix 240/80 mg o 240/160 mg. El día 0 del estudio, los pacientes previamente tratados con leuprorelina 7,5 mg en el estudio CS21 recibieron 240 mg (40 mg/ml) de dosis inicial de degarelix seguido por dosis de mantenimiento mensuales de bien 80 mg (20 mg/ml) o 160 mg (40 mg/ml).

Los pacientes en el grupo comparador se trataron con jeringa de cámara dual prerrellena de leuprorelina 7,5 mg para inyección intramuscular (i.m.). Los pacientes recibieron leuprorelina 7,5 mg el día 0 y cada 28 días posteriormente, administrada como una única inyección i.m. A la discreción del investigador, se pudo dar bicalutamida como protección a la exacerbación clínica.

#### Criterios para la evaluación de la eficacia

La composición (o medicamento) puede ser para tratamiento en donde el sujeto tiene al menos una probabilidad del 95% de mantener un nivel de testosterona en suero terapéuticamente bajo menor que o igual a 0,5 ng/ml el día 28 de tratamiento, por ejemplo, en donde el sujeto tiene al menos una probabilidad del 95% de mantener un nivel de testosterona en suero terapéuticamente bajo menor que o igual a 0,5 ng/ml desde el día 28 al día 364 de tratamiento.

La composición (o medicamento) puede ser para tratamiento en donde el sujeto tiene al menos una disminución del 60% (por ejemplo al menos una disminución del 75%) en antígeno específico de próstata (PSA) el día 28 de tratamiento. La composición (o tratamiento) puede ser para tratamiento con al menos una probabilidad del 80% de mantener un nivel de antígeno específico de próstata (PSA) de menos de 5 mg/ml durante el tratamiento.

El criterio de valoración de eficacia principal era la probabilidad de niveles de testosterona que permanecen  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 hasta el día 364.

Los criterios de valoración de eficacia secundarios fueron: la proporción de pacientes con subida de testosterona durante las primeras 2 semanas de tratamiento; la proporción de pacientes con nivel de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml el día 3; el cambio en porcentaje en PSA del basal hasta el día 28; la probabilidad de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 56 hasta el día 364; los niveles de testosterona, LH, FSH y PSA en suero en el tiempo a lo largo del estudio; el tiempo a la recaída de PSA, definida como dos aumentos consecutivos del 50%, y al menos 5 ng/ml comparado con el punto más bajo; concentración de degarelix durante el primer mes y concentración mínima el día 308 y 336; la frecuencia y tamaño de los aumentos de testosterona el día 255 y/o 259 comparado con el nivel de testosterona el

día 252; la calidad de vida los días 0, 28, 84, 168 y visita de final del estudio; la frecuencia e intensidad de los sofocos experimentados (puntuados diariamente desde el inicio del estudio hasta la visita de final del estudio). Además, se añadieron dos criterios de valoración secundarios más: la probabilidad de respuesta de testosterona suficiente desde el día 28 hasta el día 364 (se consideró que un paciente tenía respuesta de testosterona insuficiente si tenía un valor de testosterona  $> 1,0$  ng/ml o dos valores de testosterona consecutivos  $> 0,5$  ng/ml el día 28 en adelante); y el cambio en porcentaje en PSA desde el basal al día 14.

#### Criterios para la evaluación de la seguridad

10 Las variables de seguridad para este estudio se evaluaron sobre lo siguiente: la frecuencia y gravedad de sucesos adversos (SA); la presencia de cambios clínicamente significativos en parámetros analíticos (química clínica, hematología y análisis de orina); cambio en electrocardiogramas (ECG) y signos vitales; cambios detectados por examen físico; y peso corporal.

15 El peso corporal se midió en la visita de cribado y de final de estudio. La altura (sin zapatos) se midió en el cribado. El índice de masa corporal (IMC) se define como el peso corporal del individuo dividido por el cuadrado de su altura. Las fórmulas universalmente usadas en medicina producen una unidad de medida de  $\text{kg}/\text{m}^2$ . El índice de masa corporal se puede calcular con precisión usando cualquiera de las fórmulas conocidas en la técnica.

#### Métodos estadísticos

Todos los análisis estadísticos se realizaron, y se calcularon resúmenes estadísticos, usando el software de análisis estadístico SAS™ versión 9 o mayor. Las poblaciones para el análisis fueron:

25 El conjunto de análisis de intención de tratar (ITT) incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de degarelix.

El conjunto de análisis por protocolo (PP) comprendía todo el conjunto de análisis por ITT sin ninguna violación principal del protocolo.

30 La población de seguridad era idéntica al conjunto de análisis por ITT, y por tanto, todos los análisis de seguridad se realizaron en el conjunto de análisis por ITT.

35 El criterio de valoración de eficacia principal se analizó tanto para los conjuntos de análisis por ITT como PP, con el conjunto de análisis por ITT considerado principal. El criterio de valoración de eficacia principal se analizó usando el método de Kaplan Meier. Para cada uno de los tres grupos de tratamiento, se calcularon las tasas de respuesta de testosterona con un intervalo de confianza (IC) del 95% mediante transformación log-log de función de supervivencia. Las diferencias entre los grupos de tratamiento de degarelix y leuprorelina 7,5 mg se evaluaron usando un IC del 97,5% calculado por aproximación normal usando error estándar reunido.

40 Para evaluar la eficacia de degarelix, se probaron dos hipótesis:

45 (1) El criterio de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) era determinar si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% para la probabilidad acumulada de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 al día 364 no era menor del 90%.

50 (2) El criterio de la Agencia Europea de los Medicamentos (EMA) era determinar si degarelix era no inferior a leuprorelina 7,5 mg con respecto a la probabilidad acumulada de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 al día 364. El límite de no inferioridad para la diferencia entre tratamientos (degarelix frente a leuprorelina 7,5 mg) era -10 puntos porcentuales.

55 Todos los criterios de valoración de eficacia secundarios se evaluaron tanto para los conjuntos de análisis por ITT como PP, a menos que se indique lo contrario. La proporción de pacientes con subida de testosterona durante las 2 primeras semanas de tratamiento se analizó usando la prueba exacta de Fisher. También se usó la prueba exacta de Fisher para analizar la proporción de pacientes con nivel de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml el día 3. El criterio de valoración de cambio en porcentaje en PSA del nivel basal al día 28 se analizó mediante una prueba de Wilcoxon. Tanto para la prueba exacta de Fisher como para la prueba de Wilcoxon, se hicieron presentaciones de datos separadas por grupo de tratamiento, región geográfica, estratos de peso ( $< 90$  kg,  $\geq 90$  kg) y para el subgrupo de leuprorelina 7,5 mg.

60 Los criterios de valoración secundarios, probabilidad de testosterona  $\leq 5$  ng/ml desde el día 56 hasta el día 364, tiempo a recaída de PSA, y probabilidad de respuesta de testosterona suficiente desde el día 28 hasta el día 364, se analizaron por el método de Kaplan-Meier.

#### Resultados de eficacia

El objetivo principal de este estudio era demostrar la eficacia de degarelix en alcanzar y mantener la supresión de testosterona a niveles de castrado, evaluado como la proporción de pacientes con supresión de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml durante 12 meses de tratamiento.

5 Los resultados muestran que degarelix administrado en la pauta de dosis 240/80 mg produjo una supresión rápida y eficaz en los niveles de testosterona, que permanecieron bajos a lo largo del periodo de 364 días de tratamiento (figura 7).

10 Las estimaciones de Kaplan-Meier de las probabilidades de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 al día 364 fueron 98,3%, 97,2% y 96,4% para los grupos degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg y leuprorelina 7,5 mg, respectivamente. Para los tres grupos de tratamiento, el límite inferior del IC del 95% estaba por encima del umbral del 90% prespecificado. Se demostró que el tratamiento con degarelix era no inferior a la terapia con leuprorelina 7,5 mg con respecto a la probabilidad de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 al día 364. Para ambos grupos de tratamiento con degarelix, el IC al 97,5% entero para la diferencia en probabilidad comparado con el grupo de leuprorelina 7,5 mg era mayor que el límite de no inferioridad de -10 puntos porcentuales. Por tanto, el estudio satisfizo los criterios de la FDA y EMEA para eficacia.

20 La robustez de los resultados para el criterio de valoración de eficacia principal estaba apoyada por un análisis de casos observados, que produjeron estimaciones similares de la proporción total de pacientes con testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 28 al día 364 para los grupos de degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg y leuprorelina 7,5 mg del 98,2%, 97,0% y 96,0% respectivamente. Los descubrimientos del análisis principal estaban apoyados además por un análisis de eficacia secundario de la probabilidad de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml desde el día 56 al día 364.

25 Como se esperaba, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg (80,1%) tuvo una subida de testosterona (aumento  $\geq 15\%$  del basal) durante las primeras dos semanas de tratamiento comparado con los grupos de degarelix reunidos (0,2%: un paciente) ( $p < 0,0001$ , prueba exacta de Fisher). Se puede considerar que el paciente tratado con degarelix es un artefacto ya que este paciente tenía baja testosterona basal (0,0065 ng/ml) por tanto una subida de tal valor basal bajo no era notable. A la inversa, el 96% de los pacientes que recibieron degarelix mostraron supresión de testosterona el día 3 comparado con ningún paciente en el grupo de leuprorelina 7,5 mg ( $p < 0,0001$ , prueba exacta de Fisher). Como se muestra en las figuras 7 y 8, la pauta de dosis de degarelix 240/80 mg suprimió rápida y eficazmente los niveles de testosterona, mientras de leuprorelina 7,5 mg actuó mucho más gradualmente y solo después de una subida inicial de testosterona.

35 Como se muestra en la figura 9, la pauta de dosis de degarelix 240/80 mg también produjo una reducción más rápida y eficaz en los niveles de PSA que el tratamiento con leuprorelina 7,5 mg. Se observó una reducción rápida en los niveles de PSA para pacientes tratados con degarelix. En contraste, los niveles de PSA en el grupo de leuprorelina 7,5 mg alcanzaron una meseta durante la primera semana de tratamiento antes de disminuir exponencialmente a niveles suprimidos. Había una reducción significativamente mayor en los niveles de PSA mediana del basal que se observó el día 14 y al día 28 para pacientes de degarelix comparados con pacientes de leuprorelina 7,5 mg ( $p < 0,0001$ , prueba de Wilcoxon). La probabilidad de que una observación de PSA de los grupos de degarelix reunidos fuera menor que una del grupo de leuprorelina 7,5 mg era ligeramente mayor el día 14 (0,82) que el día 28 (0,70). La probabilidad de completar el estudio sin experimentar recaída de PSA era la mayor en el grupo de degarelix 240/80 (91,2%) y ligeramente menor (~85,8%) tanto para los grupos de degarelix 240/160 mg como leuprorelina 7,5 mg, aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa.

45 La terapia antiandrógeno, como por protocolo, se dio a 22 pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg al inicio del tratamiento para protección de la exacerbación. Los datos de PSA para estos pacientes mostraron un cambio en porcentaje mediana mayor del basal el día 14 (reducción de 61,7%) y el día 28 (89,1%) comparado con esos pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg que no recibieron terapia antiandrógenos, donde la reducción en porcentaje fue del 15,3% y del 61,7% los días 14 y 28, respectivamente. Se debe advertir que el cambio en porcentaje mediana en los niveles de PSA en los pacientes de leuprorelina más antiandrógeno era similar a esos pacientes tratados con degarelix, confirmando de esta manera que degarelix es más eficaz que la terapia de agonistas de GnRH convencional en suprimir PSA al inicio del tratamiento. Degarelix no requiere medicación concomitante adicional como profilaxis para exacerbación, ya que una dosis inicial de 240 mg tiene un efecto similar sobre los niveles de PSA que la combinación de agonista de GnRH más antiandrógeno.

50 Los perfiles para los niveles en suero de LH durante el tiempo eran similares a los observados para testosterona. Después de la administración de degarelix, los niveles de LH mediana para el conjunto de análisis por ITT disminuyeron rápidamente y eran  $< 0,7$  UI/l el día 1, una disminución de aproximadamente el 88% del basal. Para ambos grupos de tratamiento de degarelix, los niveles de LH mediana permanecieron suprimidos hasta el final del estudio el día 364. En contraste, se observó una subida en los niveles de LH mediana para pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg, que fue máximo a 31,0 UI/l el día 1 ( $> 400\%$  de aumento del basal) antes de disminuir exponencialmente a 0,035 UI/l el día 56 y permanecer a este nivel hasta el día 364 (véase la figura 10).

65 También se observó una rápida disminución en los niveles de FSH en pacientes tratados con degarelix. La administración de degarelix produjo una reducción en los niveles de FSH mediana hasta  $\leq 1,5$  UI/l el día 7, una



5 disminución >80% del basal. Para ambos grupos de tratamiento de degarelix los niveles de FSH mediana permanecieron suprimidos hasta el final del estudio el día 364. Para pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg hubo una subida inicial en los niveles de FSH similar a la observada para los niveles de LH que fue máxima a 22,5 UI/l el día 1 (aumento del 146% del basal) antes de disminuir exponencialmente a 2,0 UI/l el día 14. La FSH mediana posteriormente aumentó alrededor del día 56 hasta una meseta de aproximadamente 4,40 UI/l y se mantuvo ahí hasta el día 364 (véase la figura 11).

10 El perfil farmacodinámico para degarelix era característico de un antagonista de GnRH con niveles en suero de testosterona, LH y FSH suprimidos rápidamente. En contraste, para pacientes en el grupo de leuprorelina 7,5 mg, los niveles en suero de testosterona, LH y FSH aumentaron rápidamente en la primera semana de tratamiento antes de caer a niveles suprimidos. (Véanse las figuras 7, 8, 10 y 11).

Resultados de seguridad

15 Se evaluaron la seguridad y tolerabilidad mediante SA emergentes de tratamiento observados y descritos, incluyendo reacciones en sitios de inyección, parámetros de laboratorio hematológicos, de química clínica y análisis de orina, signos vitales/observaciones clínicas, y medidas de peso corporal y examen físico, ECG y medicación concomitante.

20 Se evaluaron los parámetros de seguridad para todos los pacientes incluidos en el conjunto de análisis por ITT, que comprende los 610 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación de estudio.

**Lista de secuencias**

25 <110> FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.

<120> Método de tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico

30 <130> P/60346.WO02

<150> US 61/027741

<151> 11-02-2008

35 <150> EP 08250703.9

<151> 29-02-2008

<150> US 61/147956

<151> 28-01-2009 18:49 05/02/2009

40 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

50 <221> ÁCIDO PIRROLIDONA CARBOXÍLICO

<222> (1) .. (1)

<223> Glutamato N-terminal que ha formado una lactama interna cíclica (Glu modificado a piroGlu)

<400> 1

55     Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly  
      1                          5                          10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata de estadio metastásico en un sujeto identificado como que tiene un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 200 UI/l o mayor (antes del tratamiento).
2. Una composición para uso según la reivindicación 1 en donde el sujeto tiene un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 300 UI/l o mayor.
- 10 3. Una composición para uso según la reivindicación 2 en donde el sujeto tiene un nivel de hemoglobina (Hb) de 130 g/l o menor.
4. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el sujeto tiene un nivel de andrógeno específico de próstata (PSA) mayor de o igual a 50 ng/ml.
- 15 5. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración a una dosis inicial de degarelix de 160 a 320 mg; y a una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg, una vez cada 20 a 36 días después de ello.
- 20 6. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración a una dosis inicial de degarelix de aproximadamente 240 mg; y a una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 mg una vez cada aproximadamente 28 días de tratamiento.
- 25 7. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para tratar metástasis esquelética u ósea.

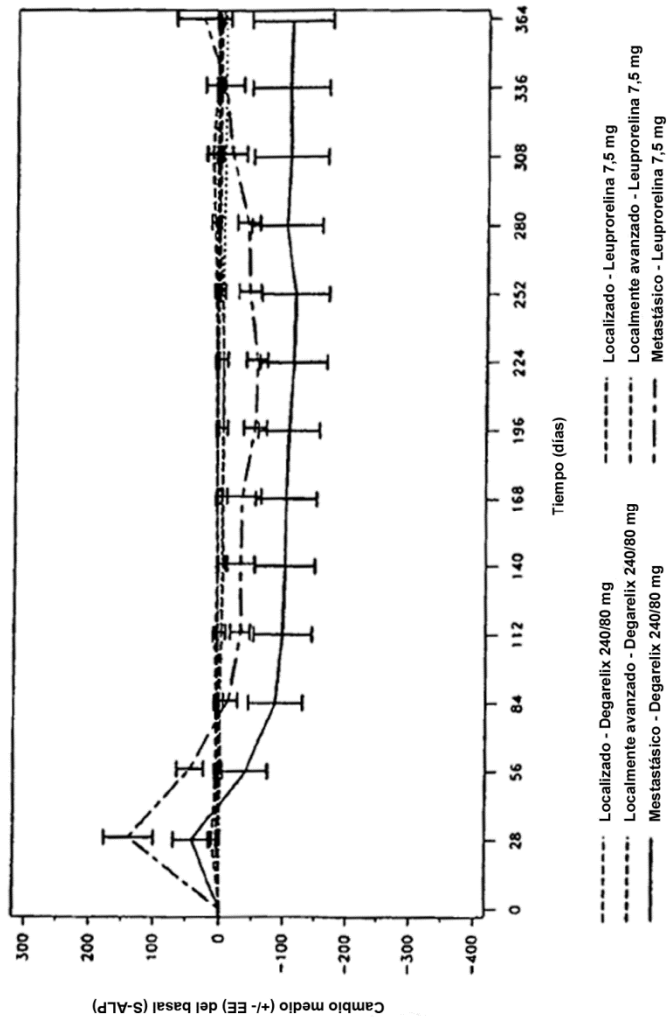


Fig. 1

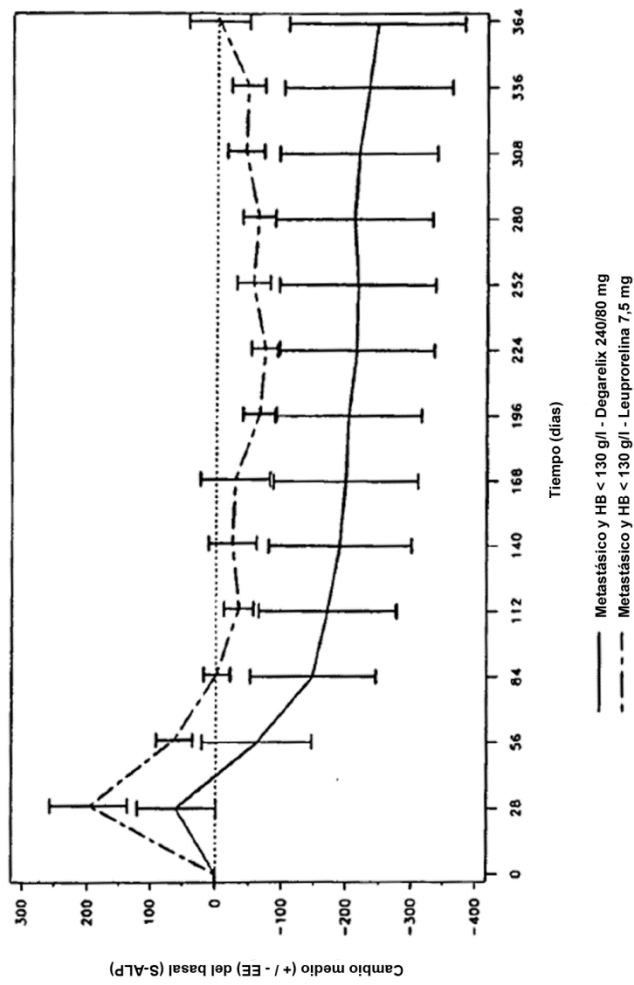


Fig. 2

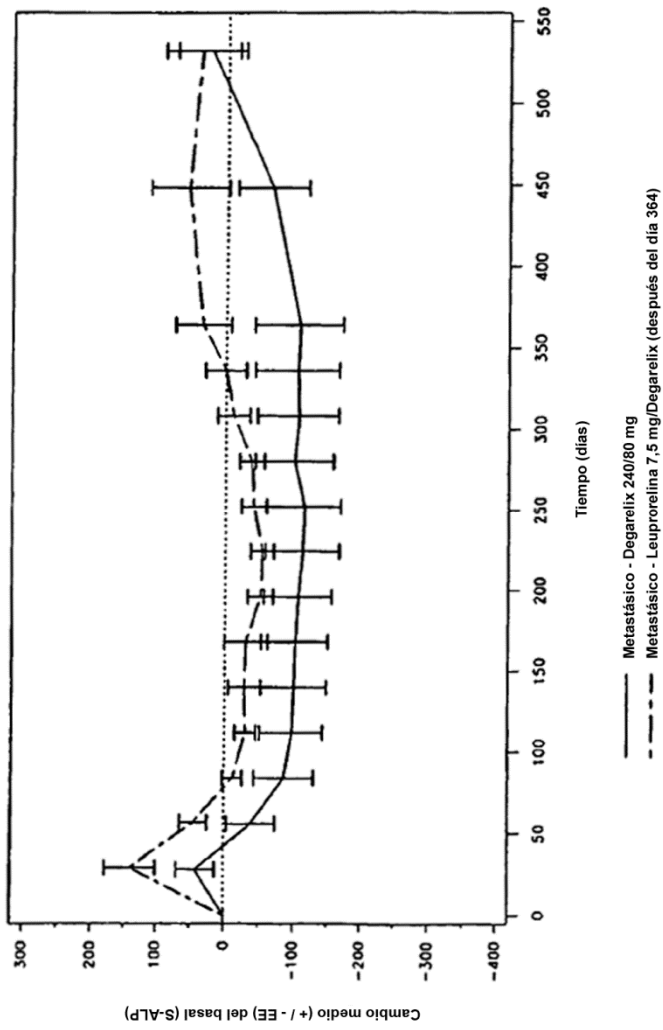


Fig. 3

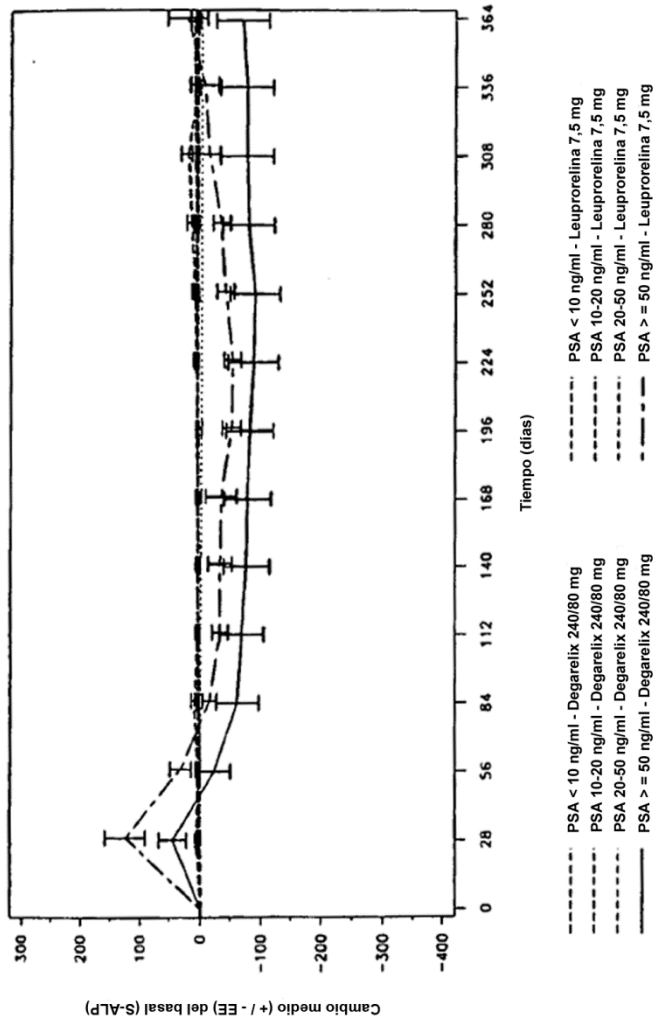
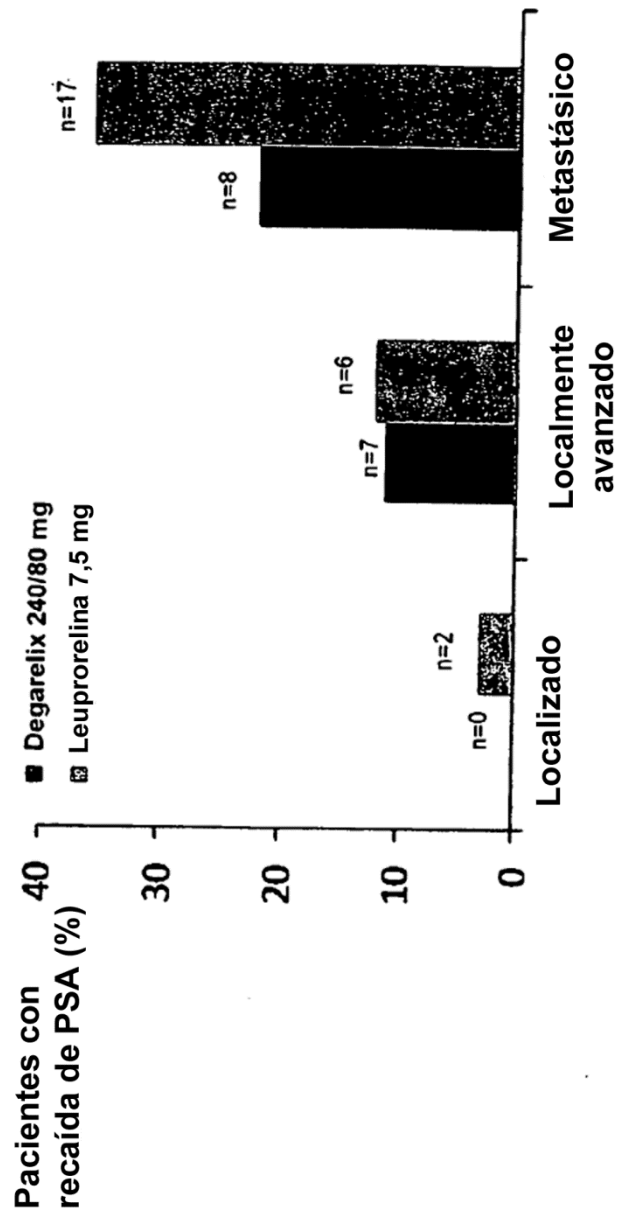


Fig. 4



Estado de cáncer de próstata

Fig. 5

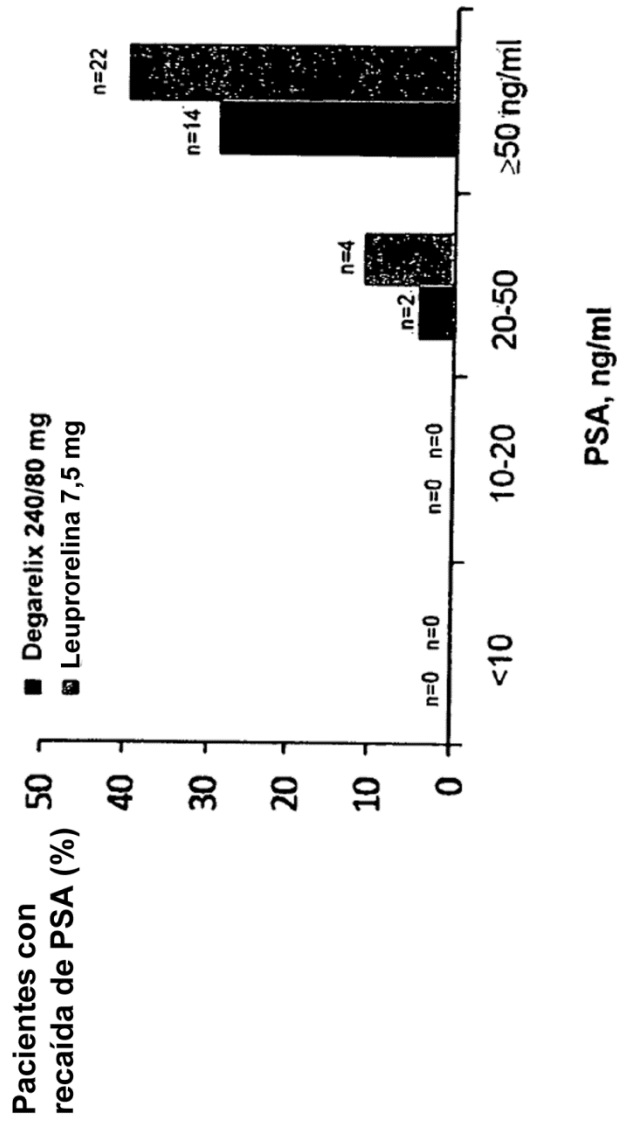


Fig. 6



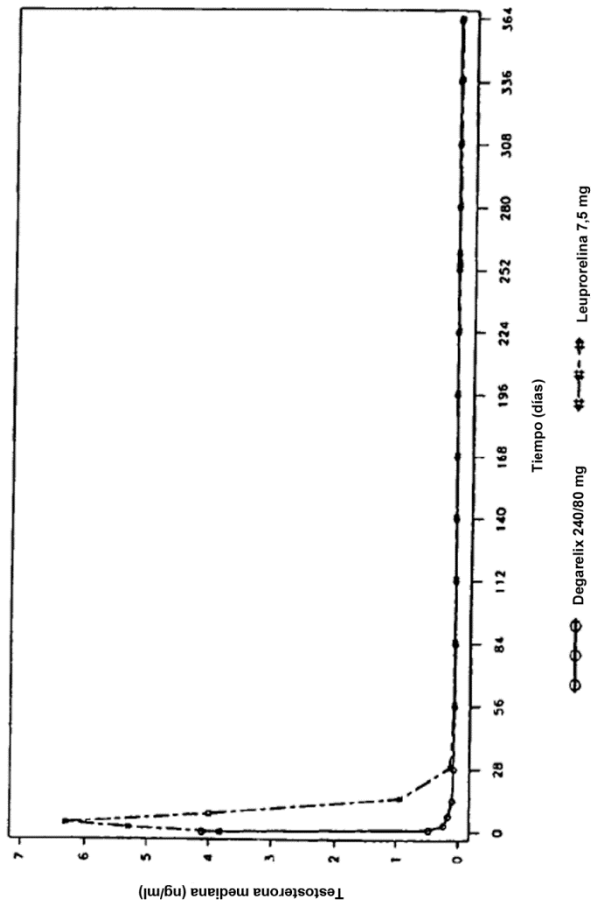


Fig. 7

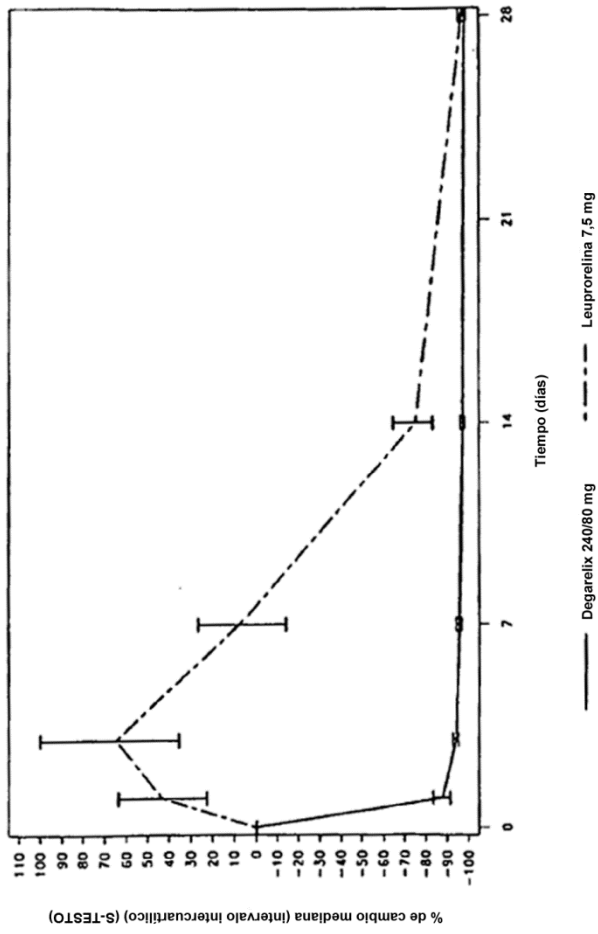


Fig. 8

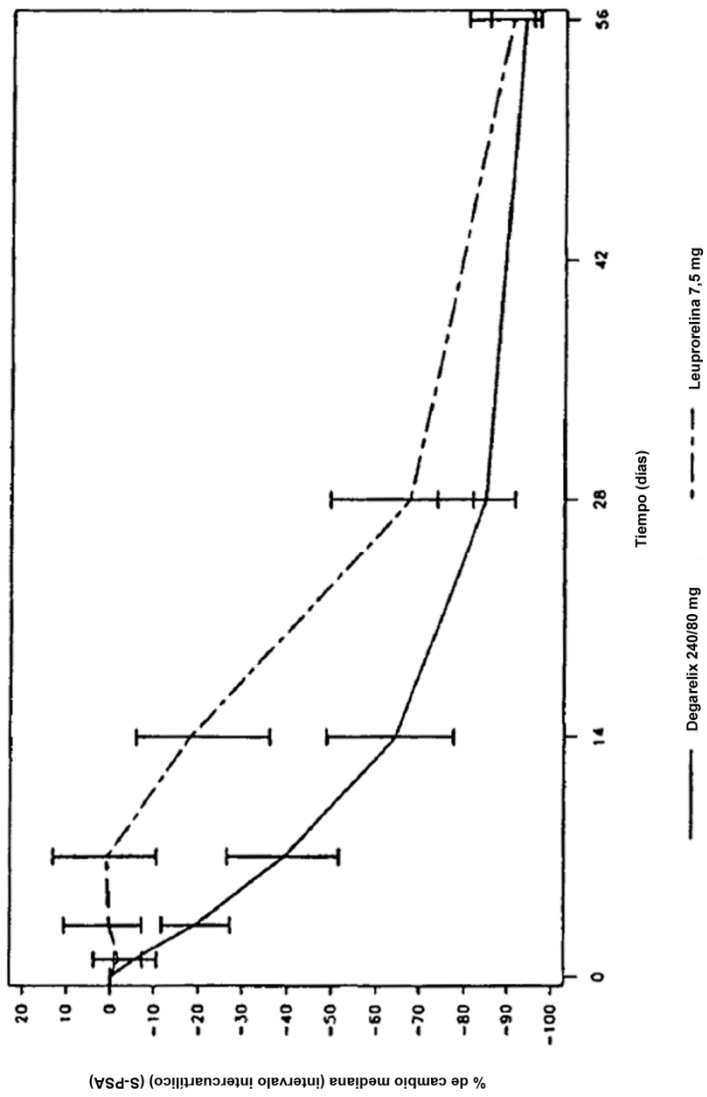


Fig. 9

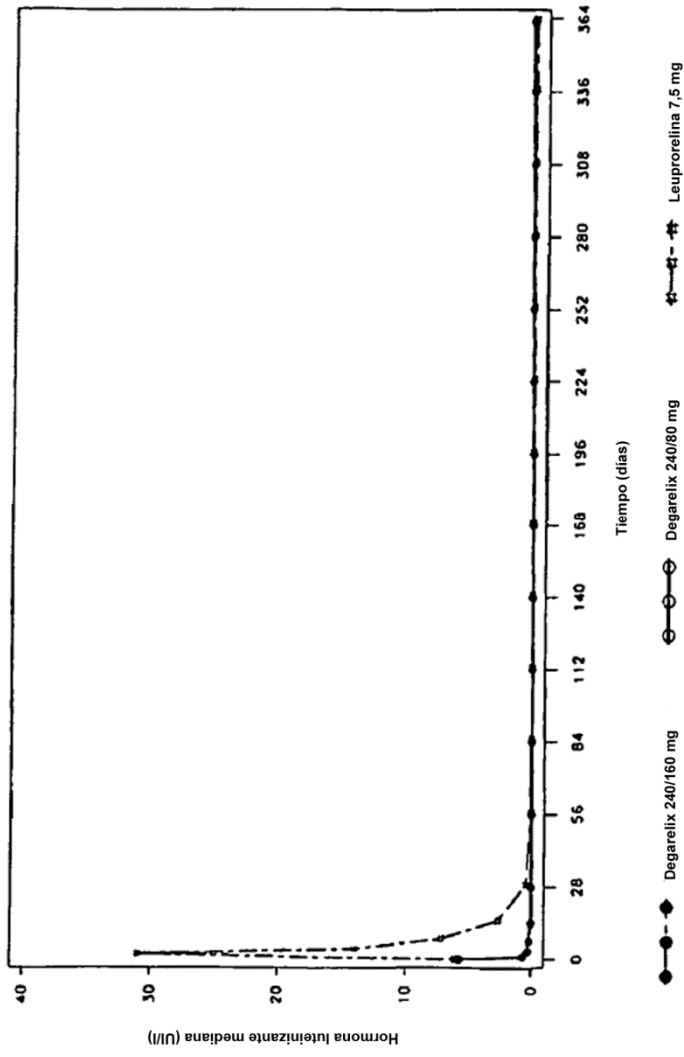


Fig. 10

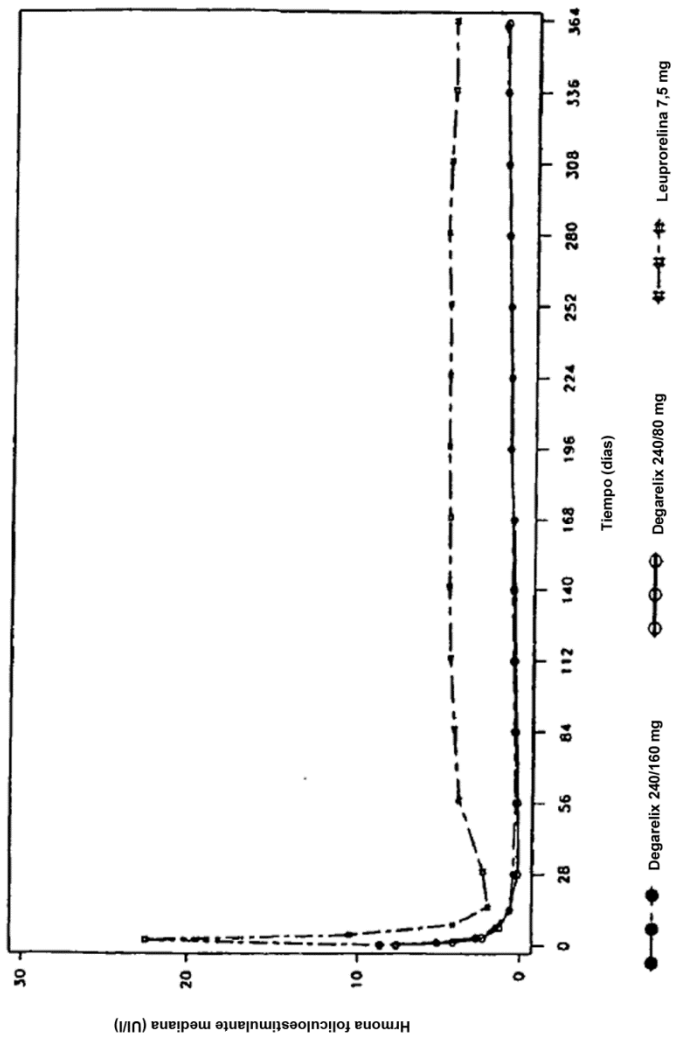


Fig. 11