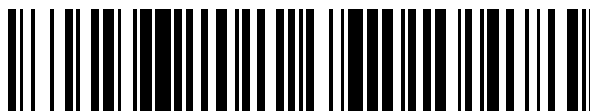


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 709**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2009 E 12165896 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2505204**

54 Título: **Método de tratamiento de cáncer de próstata con el antagonista de GnRH degarelix**

30 Prioridad:

11.02.2008 US 27741 P
29.02.2008 EP 08250703

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

OLESEN, TINE KOLD;
PERSSON, BO-ERIC;
CANTOR, PER;
VAN DER MEULEN, EGBERT A y
JENSEN, JENS-CHRISTIAN SLOTT

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 709 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

Método de tratamiento de cáncer de próstata con el antagonista de GnRH degarelix

Antecedentes de la invención

5 El cáncer de próstata es una causa principal de morbimortalidad para el hombre en el mundo industrializado. La Sociedad Americana del Cáncer estima que durante 2007 se habrán diagnosticado aproximadamente 218.890 nuevos casos de cáncer de próstata en los Estados Unidos solo. El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres norteamericanos, únicamente por detrás del cáncer de pulmón. Sin embargo, aunque se le diagnosticará a aproximadamente 1 hombre de cada 6 cáncer de próstata durante su vida, en realidad sólo 1 hombre de cada 35 morirá debido al mismo. La Sociedad Americana del Cáncer estima que 27.050 hombres en los Estados Unidos morirán debido a cáncer de próstata en 2007. El cáncer de próstata representa aproximadamente el 9% de las muertes relacionadas con cáncer en hombres.

15 Aunque las tasas de incidencia de cáncer de próstata se elevaron drásticamente en los últimos años de la década de 1980, se cree que gran parte de este aumento refleja mejoras en la detección y el diagnóstico a través del uso extendido de las pruebas del antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*). De hecho, la incidencia de cáncer de próstata ha disminuido desde los primeros años de la década de 1990, y también han disminuido las tasas de mortalidad para el cáncer de próstata desde los primeros años de la década de 1990 (véase el programa SEER y el Centro Nacional para Estadísticas de Salud (<http://seer.cancer.gov/>). Más de 9 de cada 10 cánceres de próstata se encuentran en estadios locales y regionales (local significa que todavía está confinado en la próstata; regional significa que se ha diseminado de la próstata a zonas cercanas, pero no a sitios lejanos, tales como el hueso). En comparación con hombres de la misma edad y raza que no tienen cáncer (supervivencia relativa), la tasa de supervivencia relativa a los 5 años para estos hombres es de casi el 100%, sin embargo la tasa de supervivencia relativa a los 5 años para hombres cuyos cánceres de próstata ya se han diseminado a partes alejadas del cuerpo en el momento del diagnóstico es de sólo aproximadamente el 32%. Se estima que se gastan aproximadamente 8 mil millones de \$ en el tratamiento del cáncer de próstata cada año en los Estados Unidos solo (Cancer Trends Progress Report (Informe sobre los progresos en las tendencias contra el cáncer) (<http://progressreport.cancer.gov/>)).

20 La mayoría de los cánceres de próstata dependen de testosterona para su crecimiento, y la gestión médica actual del cáncer de próstata avanzado implica privación de andrógenos, lo que puede lograrse mediante orquiectomía bilateral o mediante la administración de agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La extirpación de los testículos (castración) fue durante muchos años el método convencional de prevención de la secreción de hormonas masculinas por las gónadas como medio para reducir el crecimiento de los cánceres de próstata. Más recientemente, se ha alterado la secreción de hormonas masculinas mediante medios químicos, interfiriendo con la producción de hormona luteinizante (LH), que regula la síntesis de los andrógenos. La evidencia procedente de estudios aleatorizados sugiere enormemente que la terapia endocrina temprana en enfermedad no metastásica, localmente avanzada con o sin metástasis en los ganglios linfáticos se asocia con un beneficio de supervivencia (véanse 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).

25 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 LH. Para disminuir la producción de LH, se han desarrollado agonistas del receptor de GnRH (GnRH-R), tales como leuprolida y goserelina. Tales agonistas de GnRH son generalmente análogos de GnRH, el decapeptido piroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Por ejemplo, los agonistas de GnRH que tienen un isómero D en vez de Gly en la posición 6 tienen mayor afinidad/fuerza de unión al receptor y mayor potencia biológica que la hormona nativa; un ejemplo es la [D-Ala⁶]-GnRH (descrita en la patente estadounidense n.º 4.072.668) que tiene la siguiente fórmula: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ala-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Tales agonistas de GnRH-R actúan inicialmente estimulando la liberación de LH y sólo tras el tratamiento prolongado actúan desensibilizando GnRH-R de manera que ya no se produce LH. La estimulación inicial de la producción de LH por el agonista conduce a un aumento inicial en la producción de hormonas sexuales masculinas de manera que la respuesta inicial a la terapia con agonista es el agravamiento, más que la mejora, del estado del paciente (por ejemplo, puede aumentar el crecimiento del tumor). Este fenómeno, conocido como "aumento de testosterona" o "reacción de repunte", puede durar hasta de dos a cuatro semanas. Adicionalmente, cada administración sucesiva del agonista puede producir un pequeño aumento de LH adicional (conocido como fenómeno "crónico reagudizado") que puede empeorar adicionalmente el estado. El aumento de testosterona estimula el cáncer de próstata y puede conducir a un empeoramiento de los síntomas actuales o a la aparición de nuevos síntomas tales como compresión de la médula espinal, dolor óseo y obstrucción uretral (Thompson *et al.* (1990) *J. Urol.* 140:1479-80; Boccon-Gibod *et al.* (1986) *Eur. Urol.* 12: 400-402). Un enfoque que se ha adoptado para evitar este problema ha sido combinar la administración de un agonista de GnRH-R con un antiandrógenos, tal como flutamida, conocida como terapia de ablación androgénica total (TAA). La terapia hormonal con un agonista de GnRH-R en combinación con un antiandrógenos se ha usado como tratamiento previo antes de prostatectomía radical conocido como terapia adyuvante. Sin embargo, el uso de antiandrógenos se asocia con graves efectos secundarios hepáticos y gastrointestinales.

30 Se han desarrollado antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-R) para superar el

“aumento de testosterona” o la “reacción de repunte” asociados con los agonistas de GnRH. Sin embargo, los péptidos antagonistas de GnRH se asocian frecuentemente con la aparición de actividad de liberación de histaminas. Esta actividad de liberación de histaminas representa un grave obstáculo para el uso clínico de tales antagonistas debido a que la liberación de histaminas da como resultado efectos secundarios adversos tales como edema y picor.

La búsqueda de antagonistas de GnRH mejorados ha dado como resultado la fabricación de antida, es decir, [Ac-D-2Nal¹, D-4CIPhe², D-3Pal³, Lys(Nic)⁵, D-Lys(Nic)⁶, ILys⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH; y cetorelix, es decir, [Ac-D-2Nal¹, D-4CIPhe², D-3Pal³, D-Cit⁶, DALa¹⁰]-GnRH. La patente estadounidense n.º 5.516.887 describe antagonistas de GnRH que se dice que son más eficaces que antida en la supresión de testosterona en plasma, por ejemplo, [Ac-D-2Nal¹, D-4CIPhe², D-3Pal³, D-N^ε-carbamoil-Lys⁶, llys⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH, que se denomina antarelix. Además, la patente estadounidense n.º 5.296.468 da a conocer el diseño y la síntesis de varios antagonistas de GnRH en los que las cadenas laterales de residuos seleccionados se hacen reaccionar para crear restos cianoguanidino, algunos de los cuales se convierten posteriormente de manera espontánea en un heterociclo deseado, por ejemplo, un 3-amino-1,2,4-triazol(atz). Tales restos cianoguanidino se construyen en el grupo omega-amino en una cadena lateral de aminoácido, tal como lisina, ornitina, 4-aminofenilalanina (4Aph) o una versión de cadena extendida de la misma, tal como 4-aminohomofenilalanina (4Ahp). Los antagonistas de GnRH que tienen tales aminoácidos significativamente modificados o no naturales en las posiciones 5 y 6 presentan buena potencia biológica, y los que se construyen en Aph se considera generalmente que son particularmente potentes. Uno que es especialmente útil es la azalina B, es decir, [Ac-D-2Nal¹, D-4CIPhe², D-3Pal³, 4Aph(atz)⁵, D-4Aph(atz)⁶, ILys⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH. La patente estadounidense n.º 5.506.207 da a conocer antagonistas de GnRH biopotentes con cadenas laterales de fenilalanina aciladas, sustituidas con amino de residuos en las posiciones 5 y 6; un decapeptido de este tipo es acilina, es decir, [Ac-D-2Nal¹, D-4CIPhe², D-3Pal³, 4Aph(Ac)⁵, D-4Aph(Ac)⁶, ILys⁸, D-Ala¹⁰]-GnRH. A pesar de las atractivas propiedades de este grupo de antagonistas de GnRH, la investigación ha continuado para generar antagonistas de GnRH mejorados adicionalmente todavía, particularmente los que muestran larga duración de la acción biológica. Con frecuencia puede ser importante que un análogo peptídico presente una larga duración de la actividad con respecto a la secreción de LH, una propiedad que puede potenciarse por la resistencia del péptido a la degradación por enzimas proteolíticas en el cuerpo para indicaciones de tratamiento tanto a largo como a corto plazo. Además, para facilitar la administración de estos compuestos a mamíferos, particularmente seres humanos, sin gelificación significativa, se considera extremadamente ventajoso que tales decapeptidos antagonistas de GnRH tengan una alta solubilidad en agua a pH fisiológico normal, es decir, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7,4.

Aunque el uso tanto de agonistas como de antagonistas de GnRH en la terapia de privación de andrógenos para tratar el cáncer de próstata ha producido resultados prometedores, existen preocupaciones sobre la seguridad relativa de los fármacos disponibles. Por ejemplo, se encontró que el abarelix para GnRH conlleva un riesgo de graves reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia con hipotensión y síncope, y también se encontró que pierde eficacia a lo largo del transcurso del tratamiento en algunos casos. En efecto, Abarelix™ (Plenaxis™ en los EE.UU.) se aprobó finalmente, pero sólo para pacientes con cáncer de próstata avanzado, y se retiró finalmente del mercado en 2005 por motivos comerciales relacionados aparentemente con estos problemas. Además, aunque la mortalidad específica debida al cáncer de próstata ha estado disminuyendo, ha habido un pequeño efecto global sobre la mortalidad en este grupo, sugiriendo la posibilidad de un riesgo aumentado de muerte por causas no relacionadas con el cáncer de próstata. En particular, se ha sugerido que ciertas terapias de privación de andrógenos podrían afectar adversamente a la salud cardiovascular (véanse Yannucci *et al.* (2006) *J. Urology* 176:520-525; y Etzioni *et al.* (1999) *J. Natl. Canc. Inst.* 91:1033).

Por consiguiente, son necesarios nuevos regímenes terapéuticos para el cáncer de próstata que estén libres tanto de las consecuencias adversas del aumento de testosterona del agonista de GnRH, así como de los efectos secundarios no deseados de las terapias con antagonistas de GnRH disponibles.

Sumario de la invención

Los solicitantes han encontrado que una dosis relativamente baja del antagonista de GnRH degarelix, administrada aproximadamente una vez cada 28 días (por ejemplo, mensualmente), puede suprimir de manera segura y rápida los niveles de testosterona hasta niveles terapéuticos en pacientes con cáncer de próstata, sin provocar un aumento de testosterona y con un riesgo disminuido apreciablemente de provocar un efecto secundario no deseado (que no sea un efecto secundario relacionado con el lugar de administración, por ejemplo, el lugar de inyección) asociado con la terapia de privación de andrógenos tal como un trastorno cardíaco, artralgia y/o una infección de las vías urinarias. Las ventajas del uso de degarelix para el tratamiento de cáncer de próstata pueden incluir una probabilidad disminuida de aparición y/o gravedad disminuida de síntomas de reacciones adversas, acontecimientos adversos o efectos secundarios en órganos o tejidos.

Según la presente invención, en un primer aspecto se proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto identificado como estando en riesgo de enfermedad cardiovascular. Según la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, habiéndose identificado el sujeto como que tiene una probabilidad aumentada de desarrollar una enfermedad o un trastorno cardiovascular. 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 de 20 a 36 días posteriormente.

La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l.

La composición que comprende degarelix es para su uso para tratar cáncer de próstata en un sujeto que está en riesgo de enfermedad cardiovascular. La composición que comprende degarelix es para su uso para tratar cáncer de próstata en un sujeto con cáncer de próstata identificado como estando en riesgo de enfermedad cardiovascular.

La composición puede ser 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 de 20 a 36 días posteriormente. La composición puede ser 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. La composición puede ser para su uso en un tratamiento que incluye una etapa de identificación de un sujeto con cáncer de próstata adecuado y en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular. La enfermedad o el trastorno cardiovascular puede ser, por ejemplo, soplo cardíaco, bloqueo auriculoventricular o isquemia miocárdica.

La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto que tiene un indicador de riesgo aumentado y/o alto de enfermedad cardiovascular. El indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular es uno o más de hipertensión arterial, nivel alto de colesterol-lipoproteína de baja densidad, nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad, nivel alto de glucosa en suero y fumador habitual. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con tensión arterial mayor de o igual a 130/85 mm Hg. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto que fuma cigarrillos diariamente. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de colesterol-lipoproteína de baja densidad mayor de o igual a aproximadamente 160 mg/dl. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto que tiene un nivel de colesterol-lipoproteína de alta densidad menor de 35 mg/dl. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de glucosa en ayunas mayor de aproximadamente 120 mg/dl. El indicador de alto riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular es uno o más de nivel alto de proteína C reactiva (CRP) en suero, nivel alto de homocisteína en suero, nivel alto de fibrinógeno en suero y nivel alto de lipoproteína (a) (Lp(a)) en suero. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de proteína C reactiva mayor de 3 mg/dl. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de homocisteína en suero mayor de 30 μ mol/l. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de fibrinógeno en suero mayor de 7,0 g/l. La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de Lp(a) en suero mayor de 30 mg/dl.

La composición puede ser para el tratamiento de un sujeto con un nivel de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l.

En realizaciones particulares, se ha identificado que el sujeto está en riesgo de una enfermedad o un trastorno cardiovascular específico tal como soplo cardíaco, bloqueo auriculoventricular y/o isquemia miocárdica.

En realizaciones adicionales, el sujeto presenta un indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, por ejemplo, hipertensión arterial, nivel alto de colesterol-lipoproteína de baja densidad, nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad, nivel alto de glucosa en suero y/o un hábito de fumador habitual. En realizaciones particulares, el sujeto tiene hipertensión arterial mayor de o igual a 130/85 mm Hg. En realizaciones adicionales, el sujeto fuma cigarrillos diariamente. En realizaciones todavía adicionales, el sujeto tiene un nivel elevado de colesterol-lipoproteína de baja densidad mayor de o igual a aproximadamente 160 mg/dl. En realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad menor de 35 mg/dl. En otras realizaciones, el sujeto tiene un nivel elevado de glucosa en ayunas mayor de aproximadamente 120 mg/dl.

En todavía otras realizaciones particularmente útiles, el sujeto presenta un indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular tal como nivel alto de proteína C reactiva (CRP) en suero, nivel alto de homocisteína en suero, nivel alto de fibrinógeno en suero y/o nivel alto de lipoproteína (a) (Lp(a)) en suero. En realizaciones particulares, el sujeto tiene un nivel elevado de proteína C reactiva mayor de 3 mg/dl. En otras realizaciones, el sujeto tiene un nivel elevado de homocisteína en suero mayor de 30 μ mol/l. En realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel elevado de fibrinógeno en suero mayor de 7,0 g/l. En todavía realizaciones adicionales, el sujeto tratado tiene un nivel elevado de Lp(a) en suero mayor de 30 mg/dl.

En realizaciones adicionales, el sujeto tiene una probabilidad disminuida, en comparación con el tratamiento con el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) leuprolida, de desarrollar un efecto secundario cardiovascular tal como arritmia cardíaca, trastorno de arterias coronarias y/o un trastorno cardíaco. En otras realizaciones, el sujeto tiene un nivel de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l (155 mg/dl).

En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular identificando en primer lugar un sujeto con cáncer de próstata adecuado que también está en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular. Al sujeto adecuado con riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular puede administrársele entonces una dosis inicial de aproximadamente 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 mg de degarelix una vez cada aproximadamente 28 días posteriormente, tratando de ese modo el cáncer de próstata en el sujeto que está en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular. En determinadas realizaciones, la dosis de mantenimiento de degarelix se administra mensualmente.

En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular identificando en primer lugar un sujeto con cáncer de próstata adecuado y que está en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular. Al sujeto adecuado con riesgo de enfermedad cardiovascular se le administra entonces una dosis inicial de 160-320 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento de 60-160 mg de degarelix administrada una vez cada aproximadamente 28 días posteriormente, tratando de ese modo el cáncer de próstata en el sujeto que está en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular. En determinadas realizaciones, la dosis de mantenimiento de degarelix se administra mensualmente. En realizaciones adicionales, el sujeto en riesgo de enfermedad o un trastorno cardiovascular, tal como un soplo cardíaco, un bloqueo auriculoventricular y/o isquemia miocárdica. En todavía otras realizaciones, el sujeto presenta un indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular. En realizaciones adicionales particulares, el sujeto presenta un indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, por ejemplo, hipertensión arterial, nivel alto de colesterol-lipoproteína de baja densidad, nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad, nivel alto de glucosa en suero y/o un hábito de fumador habitual. En realizaciones particulares, el sujeto tiene hipertensión arterial mayor de o igual a 130/85 mm Hg. En realizaciones adicionales, el sujeto fuma cigarrillos diariamente. En todavía realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel elevado de colesterol-lipoproteína de baja densidad mayor de o igual a aproximadamente 160 mg/dl. En realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad menor de 35 mg/dl. En otras realizaciones, el sujeto tiene un nivel elevado de glucosa en ayunas mayor de aproximadamente 120 mg/dl.

En todavía otras realizaciones, el sujeto presenta un indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular tal como nivel alto de proteína C reactiva (CRP) en suero, nivel alto de homocisteína en suero, nivel alto de fibrinógeno en suero y/o nivel alto de lipoproteína (a) (Lp(a)) en suero. En realizaciones particulares, el sujeto tiene un nivel elevado de proteína C reactiva mayor de 3 mg/dl. En otras realizaciones, el sujeto tiene un nivel elevado de homocisteína en suero mayor de 30 μ mol/l. En realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel elevado de fibrinógeno en suero mayor de 7,0 g/l. En todavía realizaciones adicionales, el sujeto tiene un nivel elevado de Lp(a) en suero mayor de 30 mg/dl. En otras realizaciones, el sujeto tiene una probabilidad disminuida, en comparación con el tratamiento con el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) leuprolida, de desarrollar un efecto secundario cardiovascular tal como una arritmia cardíaca, un trastorno de arterias coronarias y/o un trastorno cardíaco.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación de la estructura química de degarelix.

La figura 2 es una representación gráfica del efecto de la dosificación de 240 mg/80 mg de degarelix sobre la testosterona en plasma desde el día 0 hasta el día 364 de tratamiento.

La figura 3 es una representación gráfica que compara el efecto de la dosificación de 240 mg/80 mg de degarelix con el efecto de la dosificación de Lupron 7,5 mg sobre el cambio en porcentaje en la testosterona en plasma desde el día 0 hasta el día 28 de tratamiento.

La figura 4 es una representación gráfica que compara el efecto de la dosificación de 240 mg/160 mg de degarelix y de 240 mg/80 mg de degarelix con el efecto de la dosificación de Lupron 7,5 mg sobre la mediana de los niveles de hormona luteinizante (LH) a lo largo del tiempo desde el día 0 hasta el día 364 de tratamiento.

La figura 5 es una representación gráfica que compara el efecto de la dosificación de 240 mg/160 mg de degarelix y de 240 mg/80 mg de degarelix con el efecto de la dosificación de Lupron 7,5 mg sobre la mediana de los niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) a lo largo del tiempo desde el día 0 hasta el día 364 de tratamiento.

La figura 6 es una representación gráfica que compara el efecto de la dosificación de 240 mg/80 mg de degarelix con el efecto de la dosificación de Lupron 7,5 mg sobre los niveles del antígeno prostático específico (PSA) desde el día 0 hasta el día 56 de tratamiento.

Descripción detallada de la invención

A continuación se describen aspectos particulares de la invención en mayor detalle.

Parte general

En general, la invención proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto identificado como estando en riesgo de enfermedad cardiovascular, y/o una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, habiéndose identificado el sujeto como que tiene una probabilidad aumentada de desarrollar una enfermedad o un trastorno cardiovascular, usando un régimen de dosificación que da como resultado una eficacia óptima y efectos secundarios graves reducidos, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, artralgia (por ejemplo, efectos secundarios distintos a efectos secundarios relacionados con el lugar de administración), particularmente en determinados subgrupos de pacientes, en comparación con otras terapias de privación de andrógenos, particularmente terapias con agonistas de GnRH tales como leuprolida.

La eficacia y seguridad relativas (incluyendo efectos secundarios adversos) de la terapia con agonista de GnRH, leuprolida (también leuprorelina o LUPRON DEPOT) se conocen en la técnica (véanse, 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). Además, también se han notificado la eficacia y seguridad relativas de la terapia con antagonista de GnRH, abarelix (PLENAXIS) (véanse, por ejemplo, Mongiat-Artus *et al.* (2004) *Expert Opin. Pharmacother.* 5:2171-9; y Debruyne *et al.* (2006) *Future Oncol.* 2:677-96). 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 determinadas subpoblaciones de pacientes (véanse 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).

Definiciones

Las formas singulares “un/o”, “una” y “el/la” incluyen la referencia en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, el término “RAM” se refiere a una reacción adversa a medicamentos, y el término “AA” se refiere a un “acontecimiento adverso”.

Los términos “de manera aproximada” y “aproximadamente” significan que son casi igual que un valor o número al que se hace referencia. Tal como se usa en el presente documento, los términos “de manera aproximada” y “aproximadamente” debe entenderse generalmente que engloban $\pm 10\%$ de una cantidad, una frecuencia o un valor especificado.

El término “agonista”, tal como se usa en el presente documento, pretende referirse a un agente que imita o regula por incremento (por ejemplo, potencia o complementa) la bioactividad de una proteína. Un agonista puede ser una proteína silvestre o derivado de la misma que tiene al menos una bioactividad de la proteína silvestre.

“Antagonista” tal como se usa en el presente documento pretende referirse a un agente que regula por disminución (por ejemplo, suprime o inhibe) al menos una bioactividad de una proteína.

Tal como se usa en el presente documento, el término “artralgia” se refiere a dolor en una o más articulaciones, que puede producirse como un síntoma de lesión, infección, enfermedades, en particular artritis, o una reacción alérgica frente a la medicación. Al distinguir el término “artralgia” del término “artritis” debe observarse que “artralgia” se refiere específicamente a estados no inflamatorios, y el término “artritis” debe usarse cuando el estado es un estado inflamatorio.

El término “índice de masa corporal” (IMC) se refiere a una medida estadística del peso de una persona a escala según la altura, que es una medida aproximada de los porcentajes relativos de grasa y masa muscular en el cuerpo humano. IMC se define como el peso corporal del individuo dividido entre el cuadrado de su altura, y las fórmulas usadas en medicina producen una unidad de medida de kg/m^2 .

El término “IC” se refiere a un intervalo de confianza estadística.

El término “cardiovascular” tal como se usa en el presente documento se refiere a estados en los que están implicados el corazón y/o los vasos sanguíneos.

El término “arritmia cardiaca” tal como se usa en el presente documento es cualquiera de un grupo de estados en los que la actividad eléctrica del corazón es irregular o es más rápida o más lenta de lo normal.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “trastorno de arterias coronarias” o “arteriopatía coronaria” se refieren a un estado (tal como esclerosis o trombosis) que reduce el flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias hasta el músculo cardíaco.

El término “trastorno cardíaco” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de varios estados orgánicos anómalos que afectan al corazón incluyendo cardiopatía coronaria, ataque cardíaco, enfermedad cardiovascular, cardiopatía pulmonar e hipertensión arterial.

El término “trombosis venosa profunda” (también conocida como trombosis de vena profunda o TVP) es la formación de un coágulo sanguíneo (“trombo”) en una vena profunda. La trombosis venosa profunda afecta comúnmente a las venas de las piernas, tales como la vena femoral o la vena poplítea o las venas profundas de la pelvis. Ocasionalmente, se ven afectadas las venas del brazo (conocido como enfermedad de Paget-Schrötter). La tromboflebitis es la clase más general de patologías de esta clase. Existe un riesgo significativo de que el trombo embolice y se desplace a los pulmones provocando una embolia pulmonar.

El término “ECG” se refiere a un electrocardiograma.

El término “MedDRA” se refiere al diccionario médico para actividades reguladoras.

El término “infarto de miocardio” se refiere a un infarto del miocardio que resulta normalmente de oclusión coronaria, que puede caracterizarse por dolor torácico repentino, dificultad para respirar, náuseas y pérdida de conocimiento, y a veces muerte. “Infartar” se refiere al proceso de formación de un infarto, que es una zona de necrosis en un tejido u órgano que resulta de la obstrucción de la circulación local por un trombo o émbolo.

- 5 “Disfunción sexual masculina” incluye impotencia, pérdida de libido y disfunción eréctil. “Disfunción eréctil” es un trastorno en el que está implicado el fracaso de un mamífero de sexo masculino para lograr la erección, eyaculación, o ambas.

- 10 El término “cáncer de próstata” se refiere a cualquier cáncer de la glándula prostática en el que células de la próstata mutan y comienzan a multiplicarse fuera de control. El término “cáncer de próstata” incluye cáncer en fase temprana, localizado de la glándula prostática; cáncer en fase posterior, localmente avanzado de la glándula prostática; y cáncer en fase posterior metastásico de la glándula prostática (en el que las células cancerosas se diseminan (metastatan) desde la próstata hasta otras partes del cuerpo, especialmente los huesos y los ganglios linfáticos).

- 15 El término “antígeno prostático específico” o “PSA” se refiere a una proteína producida por las células de la glándula prostática que está presente en pequeñas cantidades en el suero de hombres normales, pero que a menudo está elevada en presencia de cáncer de próstata y en otros trastornos prostáticos. Un análisis de sangre para medir PSA es la prueba más eficaz disponible actualmente para la detección temprana del cáncer de próstata. Niveles mayores de lo normal de PSA se asocian con cáncer de próstata (CaP) tanto localizado como metastásico.

El término “PD” se refiere a farmacodinámico, y el término “PK” se refiere a farmacocinético.

El término “PT” se refiere a un término preferido.

- 20 El término “AAG” se refiere a un acontecimiento adverso grave.

El término “DE” se refiere a desviación estándar.

El término “SOC” se refiere a una clase de sistema-órgano.

El término “SRAGI” se refiere a una sospecha de reacción adversa grave e inesperada.

- 25 Un “sujeto” o “paciente” es un mamífero de sexo masculino, más preferiblemente un hombre. Los mamíferos de sexo masculino no humanos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja, animales que participan en competiciones deportivas y mascotas.

- 30 Una “infección de las vías urinarias” (IVU) es una infección bacteriana que afecta a cualquier parte de las vías urinarias, es decir las vías a través de las que pasa la orina e incluye los túbulos renales y la pelvis renal del riñón, los uréteres, la vejiga y la uretra. El tipo más común de IVU es una infección de vejiga que se denomina a menudo cistitis. Otra clase de IVU es una infección de riñón, conocida como pielonefritis, que es un estado más grave.

Degarelix y formulaciones farmacéuticas relacionadas

- 35 Degarelix es un potente antagonista de GnRH que es un análogo del decapeptido de GnRH (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) 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 se justifica la privación de andrógenos (incluyendo pacientes con niveles crecientes de PSA tras haberse sometido ya a prostatectomía o radioterapia).

- 40 Degarelix es un antagonista (bloqueante) selectivo del receptor de GnRH que se une de manera competitiva y reversible a los receptores de GnRH de la hipófisis, reduciendo de ese modo rápidamente la liberación de gonadotropinas y, por consiguiente, de testosterona (T). El cáncer de próstata es sensible a la privación de testosterona, un principio fundamental 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 un aumento de hormona luteinizante (LH) con el posterior aumento de testosterona/estimulación tumoral y posible repunte sintomático tras el inicio del tratamiento.

- 45 El principio activo degarelix es una amida de decapeptido lineal sintética que contiene siete aminoácidos no naturales, cinco de los cuales son D-aminoácidos. La sustancia farmacológica es una sal de acetato, pero el resto activo de la sustancia es degarelix como base libre. La sal de acetato de degarelix es un polvo amorfo de blanco a blanquecino de baja densidad tal como se obtiene tras liofilización. El nombre químico es 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-lysil-L-prolil-D-alaninamida. Tiene una fórmula empírica de C₈₂H₁₀₃N₁₈O₁₆Cl y un peso molecular de 1.632,3 Da.

- 50 La estructura química de degarelix se ha mostrado previamente (documentos EP 1003774, US 5.925.730, US 6.214.798) y se muestra en la figura 1. También puede representarse mediante la fórmula:

Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂Administración y dosificación

5 Degarelix puede formularse para la administración por vía subcutánea, en contraposición a por vía intravenosa, generalmente en la región abdominal, tal como se describe en mayor detalle a continuación. Como con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el lugar de inyección puede variarse periódicamente para adaptar el tratamiento a las molestias en el lugar de inyección. En general, las inyecciones deben administrarse en zonas en las que el paciente no estará expuesto a presión, por ejemplo, no cerca de un cinturón o cinta en la cintura y no cerca de las costillas. La administración de degarelix mediante inyección subcutánea o intramuscular funciona bien, pero las inyecciones diariamente no son aceptables generalmente y así puede utilizarse una formulación de depósito de degarelix tal como se describe en detalle adicional en el documento WO 03/006049 y las publicaciones estadounidenses n.ºs 20050245455 y 20040038903. En resumen, la administración subcutánea de degarelix puede realizarse usando una tecnología de depósito en la que se libera el péptido a partir de una matriz de polímero biodegradable a lo largo de un periodo de (normalmente) uno a tres meses. Degarelix, y los péptidos antagonistas de GnRH relacionados tal como se describe en el documento WO 03/006049 y las publicaciones estadounidenses n.ºs 2005/0245455 y 2004/0038903, tienen una gran afinidad por el receptor de GnRH y son mucho más soluble en agua que otros análogos de GnRH. Degarelix y estos antagonistas de GnRH relacionados pueden formar un gel tras la inyección subcutánea, y este gel puede actuar como depósito desde el que se libera el péptido a lo largo de un periodo de semanas o incluso meses.

20 Una variable clave para la formación de un depósito de degarelix eficaz es la concentración de la disolución en combinación con la cantidad de sustancia administrada *per se*. La concentración debe estar dentro de un intervalo funcional. Si la formulación está demasiado diluida entonces no se forma ningún depósito y se pierde la larga duración de acción, independientemente de la cantidad de sustancia farmacológica administrada. Si la formulación está demasiado concentrada, entonces se producirá la formación de gel antes de que pueda administrarse el fármaco. Las formulaciones de degarelix de formación de depósito eficaces tienen generalmente una concentración no inferior a degarelix 5 mg/ml, por ejemplo, de 5 a 40 mg/ml de degarelix.

30 Por tanto, puede proporcionarse degarelix como un polvo para reconstitución (con un disolvente) como una disolución para inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, por ejemplo, para formar un depósito tal como se describió anteriormente). El polvo puede proporcionarse como un liofilizado que contiene degarelix (por ejemplo, como acetato) y manitol. Un disolvente adecuado es agua (por ejemplo, agua para inyección, o WFI). Por ejemplo, puede proporcionarse degarelix en un vial que contiene 120 mg de degarelix (acetato) para reconstitución con 3 ml de WFI de manera que cada ml de disolución contiene aproximadamente 40 mg de degarelix. En otro ejemplo, puede proporcionarse degarelix en un vial que contiene 80 mg de degarelix (acetato). Tras la reconstitución con aproximadamente 4 ml de WFI, por ejemplo, 4,2 ml de WFI, cada ml de disolución contiene aproximadamente 20 mg de degarelix.

35 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 de 20 a 36 días posteriormente. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a una dosis inicial de aproximadamente 240 mg; y a una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 mg una vez cada aproximadamente 28 días posteriormente.

40 Un régimen de dosificación preferido para tratar hombres adultos con cáncer de próstata es una dosis de partida individual de 240 mg de degarelix administrada como dos inyecciones subcutáneas de 120 mg; y seguida por dosis de mantenimiento mensuales de 80 mg de degarelix administrada como una inyección subcutánea individual comenzando aproximadamente un mes tras la dosis de partida inicial.

45 Por ejemplo, el régimen de dosificación para degarelix puede administrarse como una dosis de partida inicial de 240 mg administrada como dos inyecciones de 3 ml de formulación de degarelix aproximadamente 40 mg/ml, seguida por dosis de mantenimiento mensuales de 80 mg administradas como una inyección individual de 4 ml de formulación de degarelix aproximadamente 20 mg/ml. En otro ejemplo, pueden utilizarse dosis de mantenimiento mensuales de 160 mg, por ejemplo, administrando 4 ml de degarelix aproximadamente 40 mg/ml cada mes.

50 La disolución reconstituida debe ser un líquido transparente, libre de materia no disuelta. Una dosis individual de 240 mg de degarelix, seguida por una dosis de mantenimiento mensual de 80 mg, produce rápidamente una disminución en las concentraciones de la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y posteriormente la testosterona. La concentración en plasma de dihidrotestosterona (DHT) disminuye de manera similar a la testosterona.

55 Degarelix es eficaz en la consecución y el mantenimiento de la supresión de testosterona bastante por debajo del nivel de castración médica de 0,5 ng/ml. Tal como se describe a continuación en detalle adicional, la dosificación mensual de mantenimiento de 80 mg dio como resultado la supresión sostenida de testosterona en el 97% de los pacientes durante al menos un año. En particular, la mediana de los niveles de testosterona tras un año de tratamiento fue de 0,087 ng/ml.

En la tabla 1, a continuación, se resumen los parámetros farmacocinéticos relevantes para degarelix evaluados en

pacientes con cáncer de próstata. La mediana de las concentraciones valle de degarelix en la fase de mantenimiento con 80 mg a una concentración de 20 mg/ml fue de 10,9 ng/ml.

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

Parámetro farmacocinético	240 mg de degarelix
C _{max} (ng/ml)	53,4
T _{max} (días)	1,4
T _½ (días)	43
AUC (día·ng/ml)	1240

5 Tras la administración subcutánea de 240 mg de degarelix (6 ml a una concentración de 40 mg/ml) a pacientes con cáncer de próstata, se elimina degarelix de modo bifásico, con una mediana de la semivida terminal de aproximadamente 43 días. La larga semivida tras la administración subcutánea es una consecuencia de una liberación muy lenta de degarelix desde el depósito formado en el/los lugar(es) de inyección. El comportamiento farmacocinético del fármaco está fuertemente influido por su concentración en la suspensión para inyección.

10 El volumen de distribución resultante en hombres ancianos sanos es de aproximadamente 1 l/kg. Se estima que la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 90%.

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

En hombres sanos, aproximadamente el 20% de una dosis dada de degarelix se excretó de manera renal, sugiriendo que aproximadamente el 80% se excreta a través del sistema hepatobiliar en seres humanos. El aclaramiento en hombres ancianos sanos es de 35-50 ml/h/kg.

20 Acontecimientos adversos (efectos secundarios)

Se ha encontrado que degarelix se tolera generalmente bien en ensayos clínicos. Las reacciones adversas observadas más comúnmente durante la terapia con FIRMAGON se debieron a los efectos fisiológicos esperados de la supresión de testosterona, principalmente sofocos y aumento de peso, y acontecimientos adversos relacionados con el lugar de inyección (efectos secundarios relacionados con el lugar de inyección), principalmente dolor en el lugar de inyección y eritema en el lugar de inyección.

25 En el ensayo clínico controlado por principio activo, de confirmación, que compara degarelix por vía subcutánea (s.c.) con leuprolida por vía intramuscular (i.m.) durante 12 meses de tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, los efectos secundarios notificados con la mayor frecuencia fueron acontecimientos adversos que se producían en el lugar de inyección (efectos secundarios relacionados con el lugar de inyección) incluyendo dolor (28%), eritema (17%), hinchazón (6%), induración (4%) y nódulo (3%). Estos acontecimientos adversos fueron en su mayor parte transitorios, de intensidad de leve a moderada y se produjeron principalmente con la dosis de partida y condujeron a muy pocos abandonos (<1%). La mayoría de los acontecimientos adversos en el lugar de inyección no requirieron ningún tratamiento. De los acontecimientos notificados, el 20% mejoraron al recibir los pacientes tratamiento con medicamentos de venta sin receta (OTC, *over the counter*) tales como analgésicos o compresas frías. Además, hubo varios otros acontecimientos adversos frecuentes incluyendo aumento de peso, fatiga, escalofríos, sofoco, hipertensión, dolor de espalda, artralgia e infección de las vías urinarias, tal como se resume en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Comparación de los acontecimientos adversos más frecuentes para el tratamiento con degarelix frente a leuprolida

	240/80 mg de degarelix (s.c.) N = 207	7,5 mg de leuprolida (i.m.) N = 201
	%	%
Porcentaje de sujetos con acontecimientos adversos	79	78
<i>El cuerpo en su totalidad</i>		
Acontecimientos adversos en el lugar de inyección**	35	<1
Aumento de peso*	9	12
	%	%
Fatiga	3	6
Escalofríos	5	0
<i>Sistema cardiovascular</i>		
Sofoco*	26	21

Hipertensión	6	4
<i>Sistema musculoesquelético</i>		
Dolor de espalda	6	8
Artralgia	5	9
<i>Sistema genitourinario</i>		
Infección de las vías urinarias	5	9
<i>Sistema digestivo</i>		
Estreñimiento	5	5

- 5 No hubo evidencia de ningún cambio clínicamente significativo en la función hepática. Se observaron algunas elevaciones de las enzimas hepáticas, y estos cambios fueron generalmente leves y transitorios. Se reunieron los datos de seguridad de todos los ensayos clínicos con degarelix en el tratamiento de cáncer de próstata, incluyendo pacientes que recibieron otros regímenes de dosificación. El investigador notificó que las siguientes reacciones adversas, no enumeradas ya, estaban relacionadas con el fármaco en $\geq 1\%$ de los pacientes: disfunción eréctil, ginecomastia, hiperhidrosis, atrofia testicular y diarrea.
- Se ha notificado densidad ósea disminuida en la bibliografía médica en hombres que han tenido una orquiectomía o que se han tratado con un agonista de GnRH. Puede preverse que largos periodos de castración médica en hombres tendrán efectos sobre la densidad ósea.
- 10 Las ventajas del régimen de dosificación terapéutico con degarelix para el tratamiento de cáncer de próstata incluyen una probabilidad disminuida de aparición y/o gravedad disminuida de síntomas de reacciones adversas, acontecimientos adversos o efectos secundarios para otros órganos o tejidos. Se ha descrito un extenso panel de posibles acontecimientos adversos relacionados con terapias farmacológicas.
- 15 Un diccionario de reacciones adversas permite a los investigadores identificar la misma reacción adversa con el mismo término e identifica diferentes reacciones adversas con diferentes términos. Puede usarse un diccionario convencional, sin embargo se han desarrollado diccionarios farmacéuticos especializados para definir términos de reacciones adversas y sus sinónimos (véase Gillum (1989) "The Merck regulatory dictionary: A pragmatically developed drug effects vocabulary" *Drug Info. J.* 23:217-220). También está disponible la Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para delimitar los significados de efectos secundarios inducidos por fármacos (véase, por ejemplo, Saltzman (1985) "Adverse reaction terminology standardization" *Drug Info. J.* 19:35-41). También se conoce en la técnica el sistema de símbolos de codificación para un diccionario de términos de reacciones adversas (COSTART) (véanse, por ejemplo, McNeil *et al.* (1982) *N. Engl. J. Med.* 306:1259-62; y Teal y Dimmig (1985) "Adverse drug experience management" *Drug Info. J.* 19:17-25). Estas listas se dividen a menudo entre el sistema corporal y determinados términos se anotan con clasificaciones alternativas.
- 20 COSTART proporciona una base para el control de vocabulario de informes de reacciones adversas que surgen de una variedad de fuentes. COSTART se organiza principalmente según la anatomía. Tiene una disposición jerárquica de términos, desde los más amplios (las categorías de sistema corporal) hasta lo más limitados (términos preferidos específicos o incluso categorías de búsqueda especiales). El diccionario COSTART se usa y se mantiene en el Centro para Fármacos y Productos Biológicos en la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, *Food and Drug administration*) para la vigilancia de medicamentos comercializados y se ha aprobado por muchos altos directivos en las diversas secciones de revisión. Hay cuatro índices en COSTART: índice A, que comprende tres listas incluyendo una categoría de búsqueda de sistema corporal, y una categoría de búsqueda especial (por ejemplo, neoplasia).
- 30 El sistema de reacciones adversas de la terminología de la OMS es relativamente corto. Se asigna un número de código a cada uno de estos términos. Esto proporciona la ventaja de que se conserva el mismo código cuando el término se traduce a diferentes idiomas. El sistema de la OMS usa una jerarquía de "términos preferidos" para describir las reacciones adversas. Otros términos usados comúnmente se denominan "términos incluidos", que se enumeran con sus términos preferidos.
- 35 La FDA y muchas empresas farmacéuticas han experimentado una evolución de sistemas en cómo obtienen, recopilan, procesan y definen las reacciones adversas. El diccionario de medicina que se ha usado por la FDA ("The Center for Drugs and Biologics Ingredient Dictionary") se conoce en la técnica y se ha abordado su uso en la clasificación de acontecimientos adversos (véanse, por ejemplo, Forbes *et al.* (1986) *Drug Info. J.* 20:135-45; y Turner *et al.* (1986) *Drug Info. J.* 20:147-50).
- 40 Se revisan ciertas ventajas y desventajas de COSTART, SNOMED y la terminología de reacciones adversas de la OMS en Stephens ("The Detection of New Adverse Drug Reactions" págs. 18-124, Stockton Press, Nueva York).
- 45 El diccionario médico para actividades reguladoras MedDRA es una fuente particularmente útil para definiciones de acontecimientos adversos relacionados con ensayos de fármacos. MedDRA utiliza terminología medicamente válida, pragmática con un énfasis en la facilidad de uso para la introducción, recuperación, análisis y visualización de datos, así como un equilibrio adecuado entre sensibilidad y especificidad dentro del entorno regulador. Se desarrolló por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y es propiedad de la Federación Internacional de Fabricantes y
- 50

Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) que actúa como fiduciario para el comité directivo de la ICH, y está fácilmente disponible comercialmente (véase, por ejemplo, el sitio web de MedDRA en www.meddrasso.com). La Organización de servicios para el mantenimiento y apoyo (MSSO) de Med-DRA tiene un contrato con la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) para mantener y apoyar la implementación de la terminología. La terminología MedDRA se aplica a todas las fases del desarrollo de fármacos, excluyendo la toxicología en animales, y se ha utilizado en los siguientes ejemplos.

Tal como se describe en mayor detalle a continuación, se producen inesperadamente varias otras reacciones adversas incluyendo anomalías cardiovasculares (por ejemplo, arritmias cardíacas, trastornos de arterias coronarias y trastornos cardíacos), artralgia e infección de las vías urinarias a menor frecuencia que con las terapias de reducción de andrógenos de la técnica anterior tales como el antagonista de GnRH leuprolida.

Enfermedad cardiovascular

La invención proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto identificado como estando en riesgo de enfermedad cardiovascular, y/o una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, habiéndose identificado el sujeto como que tiene una probabilidad aumentada de desarrollar una enfermedad o un trastorno cardiovascular. Este aspecto de la invención es particularmente significativo, a la luz de recientes hallazgos que sugieren la posibilidad de un riesgo aumentado de muerte debida a causas distintas al cáncer de próstata, particularmente relacionadas con efectos adversos sobre la salud cardiovascular, en pacientes que están tratándose con terapias de privación de andrógenos de la técnica anterior (véase Yannucci *et al.* (2006) *J. Urol.* 176:520-5).

Los indicios de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular se han investigado extensamente y se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Wilson *et al.* (1998) *Circulation* 97:1837-47; Hackam (2003) *JAMA* 290:932-940). Estos factores de riesgo cardiovascular incluyen: hipertensión arterial (particularmente mayor de o igual a 130/85 mm Hg); niveles altos de colesterol-lipoproteína de baja densidad (particularmente mayores de o iguales a 160 mg/dl); niveles bajos de colesterol-lipoproteína de alta densidad (particularmente menores de 35 mg/dl); niveles altos de glucosa en suero (particularmente niveles de glucosa en ayunas mayores de aproximadamente 120 mg/dl); niveles en suero altos de proteína C reactiva (CRP) (particularmente niveles mayores de 3 mg/dl); niveles en suero altos de homocisteína (particularmente niveles mayores de 30 $\mu\text{mol/l}$); niveles en suero altos de fibrinógeno en suero (particularmente niveles mayores de 7,0 g/l); y niveles en suero altos de lipoproteína (a) (Lp(a)) (particularmente niveles mayores de 30 mg/dl). Además, el ser fumador habitual ha mostrado estar asociado con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

Además, se ha notificado la asociación del peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y la presencia de indicadores de "síndrome metabólico" globalmente con el riesgo de enfermedad cardiovascular (véanse por ejemplo, Behn y Ur (2006) *Curr. Opin. Cardiol.* 21:353-60; y Romero-Corral *et al.* (2006) *The Lancet* 368:666-78).

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos.

Ejemplos

Estudio clínico de degarelix para el tratamiento de cáncer de próstata

En este ejemplo, se realizó un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, multicéntrico, abierto para investigar la eficacia y seguridad de regímenes de dosificación de degarelix durante un mes. Los pacientes en dos grupos de tratamiento con degarelix recibieron una dosis de partida de degarelix de 240 mg a una concentración de aproximadamente 40 mg/ml seguida por cualquiera de dos regímenes de dosificación una vez al mes diferentes, 160 mg (aproximadamente 40 mg/ml) y 80 mg (aproximadamente 20 mg/ml). Estos regímenes de dosificación de degarelix se compararon con LUPRON DEPOT™ a 7,5 mg en pacientes con cáncer de próstata que requerían terapia de ablación androgénica.

El estudio también investigó si degarelix es seguro y eficaz con respecto a la consecución y el mantenimiento de la supresión de testosterona en niveles de castración, evaluado como la proporción de pacientes con supresión de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml durante 12 meses de tratamiento, y comparó niveles en suero de testosterona y antígeno prostático específico (PSA) usando un régimen de dosificación de degarelix frente a 7,5 mg de leuprolida durante los primeros 28 días de tratamiento. El estudio comparó además la seguridad y tolerancia usando un régimen de dosificación de degarelix en comparación con el tratamiento con 7,5 mg de leuprolida y, además, comparó la respuesta de testosterona, hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y PSA con un régimen de dosificación de degarelix en comparación con 7,5 mg de leuprolida. El estudio comparó además los desenlaces notificados por los pacientes (factores de calidad de vida y sofocos) usando un régimen de dosificación de degarelix en comparación con 7,5 mg de leuprolida durante el tratamiento. Finalmente, el estudio evaluó la farmacocinética de los regímenes de dosificación de degarelix investigados.

Diseño del estudio

Un total de 620 pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a uno de tres grupos de tratamiento. De estos, a 610 pacientes se les administró el medicamento en investigación (IMP, *investigational medicinal product*). Diez pacientes aleatorizados se retiraron del estudio antes de la dosificación.

5 Los pacientes en dos grupos de tratamiento recibieron una dosis de partida de degarelix de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml (240 a 40) en el día 0 administrada como dos inyecciones subcutáneas (s.c.) equivalentes de 120 mg cada una. Posteriormente, los pacientes recibieron 12 dosis de degarelix s.c. individuales adicionales de o bien 80 mg a una concentración de 20 mg/ml (80 a 20: grupo de 240/80 mg de degarelix) o bien 160 mg a una concentración de 40 mg/ml (160 a 40: grupo de 240/160 mg de degarelix) administradas por vía s.c. cada 28 días. En el tercer grupo de tratamiento, los pacientes recibieron tratamiento activo con 7,5 mg de leuprolida en el día 0 y cada 28 días administrada como una inyección individual intramuscular (i.m.). Para pacientes que recibieron tratamiento con 7,5 mg de leuprolida, podía administrarse bicalutamida como protección frente al repunte clínico a criterio del investigador.

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

15 Grupo de 240/160 mg de degarelix

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

20 Grupo de 240/80 mg de degarelix

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

25 Grupo de 7,5 mg de leuprolida

Este grupo recibió la terapia de referencia de 7,5 mg de leuprolida. Este tratamiento se administró como una inyección individual intramuscular (i.m.), una vez cada 28 días empezando en el día 0.

Tabla 3. Metodología de tratamiento

Grupo de tratamiento	Dosis de partida	Dosis de mantenimiento
240/160 mg de degarelix	240 a 40 (como 2 dosis en el día 0)	160 a 40 (como 12 dosis individuales, una cada 28 días)
240/80 mg de degarelix	240 a 40 (como 2 dosis en el día 0)	80 a 20 (como 12 dosis individuales, una cada 28 días)
7,5 mg de leuprolida	7,5 mg administrados en el día 0 y cada 28 días mediante inyección intramuscular individual. Se administró bicalutamida a criterio del investigador.	

30 Los pacientes se monitorizaron de manera continuada y visitaron la clínica a intervalos mensuales hasta un año. Los pacientes se observaron clínicamente durante al menos 1 hora tras cada administración de fármaco del estudio. A los pacientes que completaron el estudio y cumplieron los criterios apropiados se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento y apoyo a largo plazo en un estudio de ampliación.

35 Se seleccionaron un total de 807 pacientes y se aleatorizaron 620 pacientes 1:1:1 en tres grupos de tratamiento, 240/160 mg de degarelix, 240/80 mg de degarelix y 7,5 mg de leuprolida. De los 620 pacientes aleatorizados, 610 pacientes recibieron realmente el medicamento del estudio incluyendo 202, 207 y 201 pacientes en los grupos de tratamiento con 240/160 mg de degarelix, 240/80 mg de degarelix y 7,5 mg de leuprolida, respectivamente. Un total de 504 pacientes completaron el estudio.

Diagnóstico y criterios para la inclusión en el estudio

40 Hombres de 18 años de edad y superior con adenocarcinoma de próstata (todas las fases) confirmado histológicamente (con grado de Gleason), en los que estaba indicado el tratamiento de ablación androgénica (excepto por terapia hormonal neoadyuvante) eran elegibles para participar. Se obtuvo el consentimiento informado firmado antes de que se produjera cualquier actividad relacionada con el estudio. Los pacientes debían tener un nivel inicial de testosterona >1,5 ng/ml y un nivel de PSA de ≥2 ng/ml en el momento de la selección. Los pacientes con PSA creciente tras haberse sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa podían incluirse en el estudio. Se requirió que los pacientes tuvieran una puntuación de ECOG de ≤2 y una esperanza de vida de al menos 12 meses. La gestión hormonal previa o actual del cáncer de próstata (castración quirúrgica u otra

manipulación hormonal, por ejemplo, agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH, antiandrógenos o estrógenos) dio como resultado la exclusión del estudio. Sin embargo, en pacientes que se han sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, se aceptó el tratamiento hormonal neoadyuvante durante un periodo máximo de 6 meses siempre que este tratamiento se hubiera terminado durante al menos 6 meses antes de la visita de selección. El tratamiento concurrente con un inhibidor de la 5- α -reductasa también dio como resultado la exclusión del estudio. Se excluyeron los pacientes que eran candidatos para una terapia curativa (es decir, prostatectomía radical o radioterapia). Los pacientes con historiales de intensas reacciones de hipersensibilidad o trastornos clínicamente significativos (distintos del cáncer de próstata) que podrían afectar a la conclusión del estudio según lo consideró el investigador no fueron elegibles para entrar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con una prolongación del intervalo QT/QTcF inicial marcada (>450 ms), que habían usado medicamentos concomitantes que pueden prolongar el intervalo QT/QTcF o que tenían un historial de factores de riesgo adicionales de desarrollar arritmias ventriculares polimorfas. También se excluyeron los pacientes que tenían niveles elevados de ALT o bilirrubina total en suero por encima del nivel superior del intervalo normal en la visita de selección o que tenían enfermedad hepática, biliar sintomática conocida o sospechada. También se excluyeron los pacientes si tenían una hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los productos en investigación. Además, se excluyeron del estudio los pacientes con cualquier forma de cáncer en el plazo de los últimos cinco años, con la excepción de cáncer de próstata y carcinoma de células basales o escamosas de la piel extirpado quirúrgicamente. Los pacientes que tenían una incapacidad mental o barreras idiomáticas que les impidiera una comprensión o cooperación adecuadas tampoco fueron elegibles para participar en el estudio. No debía administrarse ningún otro fármaco en investigación en el plazo de 28 días que precedía a la visita de selección.

Duración del tratamiento

Los pacientes en los grupos de tratamiento con degarelix recibieron una dosis de partida de 240 a 40 en el día 0 y 12 dosis de mantenimiento de 160 a 40 (grupo de 240/160 mg de degarelix) o 80 a 20 (grupo de 240/80 mg de degarelix) cada 28 días. La administración de los medicamentos en investigación tuvo lugar en el día 0, el día 28 (± 2 días) y cada 28 días (± 7 días) posteriormente hasta la visita de final del estudio; día 364 (± 7 días). A los pacientes que completaron el estudio y cumplieron los criterios apropiados se les ofreció la oportunidad de recibir tratamiento y apoyo a largo plazo en un estudio de ampliación.

Los pacientes en el grupo con terapia de referencia recibieron tratamiento con 7,5 mg de leuprolida en el día 0 y cada 28 días posteriormente para 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 apropiados se les ofreció un cambio al tratamiento con degarelix en un estudio de continuación. Estos pacientes se aleatorizaron a tratamiento con degarelix, 240/80 mg o 240/160 mg. En el día 0 del estudio, los pacientes tratados previamente con 7,5 mg de leuprolida en el estudio CS21 recibieron una dosis de partida de 240 mg (40 mg/ml) de degarelix seguida por dosis de mantenimiento mensuales de o bien 80 mg (20 mg/ml) o bien 160 mg (40 mg/ml).

Los pacientes en el grupo de comparación se trataron con jeringa de doble cámara, precargada con 7,5 mg de leuprolida para inyección intramuscular (i.m.). Los pacientes recibieron 7,5 mg de leuprolida en el día 0 y cada 28 días posteriormente, administrada como una inyección i.m. individual. A criterio del investigador, podía administrarse bicalutamida como protección frente al repunte clínico.

Criterios para la evaluación de la eficacia

El criterio de valoración primario de eficacia fue la probabilidad de que los niveles de testosterona permanecieran $\leq 0,5$ ng/ml del día 28 al día 364.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron: la proporción de pacientes con aumento de testosterona durante las primeras 2 semanas de tratamiento; la proporción de pacientes con un nivel de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml en el día 3; el cambio en porcentaje en PSA del nivel inicial al día 28; la probabilidad de un nivel de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml del día 56 al día 364; los niveles de testosterona, LH, FSH y PSA en suero a lo largo del tiempo a través del estudio; el tiempo hasta el fallo de PSA, definido como dos aumentos consecutivos del 50%, y al menos 5 ng/ml en comparación con el nadir; la concentración de degarelix a lo largo del primer mes y los niveles valle en el día 308 y 336; la frecuencia y el tamaño de los aumentos de testosterona en el día 255 y/o 259 en comparación con el nivel de testosterona en el día 252; la calidad de vida en los días 0, 28, 84, 168 y la visita de final del estudio; la frecuencia y la 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 adicionales: la probabilidad de respuesta de testosterona suficiente del día 28 al día 364 (se consideró que un paciente tenía una respuesta de testosterona insuficiente si tenía un valor de testosterona $>1,0$ ng/ml o dos valores de testosterona consecutivos $>0,5$ ng/ml en el día 28 en adelante); y el cambio en porcentaje en PSA del nivel inicial al día 14.

Criterios para la evaluación de la seguridad

Se evaluaron las variables de seguridad para este estudio en lo siguiente: la frecuencia y la gravedad de los acontecimientos adversos (AE); la presencia de cambios clínicamente significativos en parámetros de laboratorio (bioquímica clínica, hematología y análisis de orina); cambios en electrocardiogramas (ECG) y signos vitales;

cambios detectados mediante exploración física; y peso corporal.

Se definió un acontecimiento adverso (AA) como cualquier incidencia médica no deseada en un paciente o sujeto en una investigación clínica al que se le administró un medicamento en investigación (IMP, *investigational medicinal product*) y que no tenía necesariamente una relación causal con el tratamiento del estudio. Por tanto, un AA fue cualquier signo desfavorable o no intencionado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anómalo), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso del producto, ya esté relacionado o no con el IMP.

Esta definición también incluyó lesiones accidentales y motivos para cambios en la medicación (fármaco y/o dosis), cualquier consulta médica, de enfermería o farmacia, o ingreso en el hospital u operaciones quirúrgicas. También incluyó AA observados comúnmente y AA anticipados basándose en el efecto farmacológico del IMP. Cualquier reacción en el lugar de inyección clínicamente significativa de una gravedad que requiriese gestión activa (es decir, cambio en la dosis, abandono del fármaco del estudio, seguimiento más frecuente o tratamiento del lugar de inyección) también se consideró que era un AA y se notificó en el registro de AA. Esta definición fue el requisito mínimo para notificar un AA relacionado con reacciones en el lugar de inyección. Puede haber habido situaciones en las que no hubo seguimiento activo pero en las que la reacción se consideró todavía que era un AA.

Una reacción adversa a medicamentos (RAM) se definió como un AA evaluado por el investigador como probable o posiblemente relacionado con el tratamiento con el IMP.

Un AA inesperado se definió como un AA de naturaleza, gravedad o frecuencia no identificada en la sección "efectos no deseados" en el resumen del investigador actual del promotor o en el prospecto de 7,5 mg de leuprolida.

Los AA podrían ofrecerse espontáneamente por el paciente, o en respuesta a preguntas generales sobre su bienestar por parte del investigador, o como resultado de cambios en la tolerancia sistémica y local, parámetros de laboratorio o exploraciones físicas. Se registraron todos los AA. Se describieron la naturaleza de cada acontecimiento, la hora y la fecha de inicio, la duración, la intensidad, los criterios de gravedad, una evaluación de su causa y la relación con el medicamento del estudio, la necesidad de terapia específica y su desenlace. La acción emprendida debido a un AA se clasificó según el medicamento (sin cambio, abandonado, otro cambio [especificado]). Todos los medicamentos usados para tratar el AA fueron se registraron en el registro de medicamentos concomitantes.

Todos los pacientes que experimentaron AA, ya se considerasen o no asociados con el uso del medicamento del estudio, tuvieron que someterse a seguimiento hasta que se resolvió el AA, se estabilizó o finalizó la participación del paciente en el estudio (es decir, hasta que se completó la visita de final del estudio para ese paciente).

Cualquier AA evaluado por el investigador como grave, intenso y/o posible o probablemente relacionados con el producto en investigación tuvo que someterse a seguimiento hasta que se resolvió o hasta que el estado médico del paciente fue estable y toda la información de seguimiento relevante se hubo notificado a Ferring Pharmaceuticals A/S. Además, cualquier AA relacionado con la prueba de función hepática (PFH) tuvo que someterse a seguimiento por el investigador. El desenlace de un AA se clasificó como recuperado, recuperado con secuelas, no recuperado aún o muerte.

Todos los AA, aunque fuesen menores, se documentaron ya considerase o no el investigador que el acontecimiento estaba relacionado con el IMP. Si un AA empeoró en su intensidad y el paciente no se recuperó entre observaciones, se registró un AA individual con la mayor intensidad. El periodo de notificación de AA fue desde el momento en que el paciente firmó el consentimiento informado hasta la visita de final del estudio. Los AA que requerían terapia se trataron con normas reconocidas de atención médica para proteger la salud y el bienestar del paciente. Estuvieron disponibles equipos de reanimación y medicamentos apropiados para garantizar el mejor tratamiento posible de una situación de urgencia.

Se clasificaron los AA según los Criterios Comunes de Terminología para Acontecimientos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Según los criterios CTCAE, se puntuaron los AA en una escala de cinco puntos correspondientes a leves, moderados, graves, potencialmente mortales o incapacitantes y muerte. Para aquellos AA no descritos en los CTCAE, se usó una escala de puntuación de 5 puntos independiente para puntuar la intensidad de los AA tal como sigue a continuación:

AA de grado 1: Leve - Menor; intervención médica inespecífica; hallazgos de laboratorio asintomáticos sólo, hallazgos radiográficos sólo; relevancia clínica mínima.

AA de grado 2: Moderado - intervención mínima a intervención local, o intervención no invasiva.

Grado 3: Síntomas graves - significativos, que requerían hospitalización o intervención invasiva; transfusión; procedimiento radiológico intervencionista electivo; operación o endoscopia terapéutica.

Grado 4: Potencialmente mortal o incapacitante - complicado por complicaciones metabólicas o cardiovasculares agudas, potencialmente mortales tales como insuficiencia circulatoria, hemorragia, septicemia; consecuencias fisiológicas potencialmente mortales; necesidad de cuidados intensivos o procedimiento invasivo urgente;

procedimiento radiológico intervencionista urgente, operación o endoscopia terapéutica.

Grado 5: Muerte.

Además, se usó una escala de cuatro puntos para puntuar la relación causal del AA con el producto en investigación tal como sigue.

5 Probable - asociación temporal definida con mejora tras el cese del fármaco de prueba o la reducción de la dosis; vuelve a aparecer con una nueva exposición; sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco de prueba.

Posible – sigue una secuencia temporal razonable desde la administración; puede haberse producido por el estado clínico del paciente o por factores ambientales u otras terapias administradas.

10 Improbable – no sigue una secuencia temporal razonable desde la administración. Puede haberse producido por el estado clínico del paciente o por factores ambientales u otras terapias administradas.

No relacionado - debido de manera clara e indisputable a causas externas, y no cumple los criterios enumerados bajo improbable, posible o probable.

15 Los acontecimientos adversos graves (AAG) se definieron como cualquier incidencia médica no deseada que a cualquier dosis dio como resultado muerte, fue potencialmente mortal, requirió la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente, dio como resultado discapacidad/incapacidad persistente o significativa, fue un acontecimiento médico importante o dio como resultado una anomalía congénita/defecto de nacimiento.

20 La muerte de un paciente incluido en este estudio no se consideró un acontecimiento *per se*, sino más bien un desenlace. Cualquier acontecimiento que dio como resultado un desenlace mortal se documentó y notificó completamente, incluyendo la muerte, que se produjo en el plazo de cuatro semanas tras el final del tratamiento, e independientemente de la relación de causalidad con el IMP.

El término “potencialmente mortal” en la definición de AAG se refirió a un acontecimiento en el que el paciente estuvo en riesgo inmediato de muerte en el momento del acontecimiento. No se refirió a un acontecimiento, que habría provocado la muerte, si hubiera sido más intenso.

25 Se registraron parámetros de laboratorio (tabla 4) en la selección y durante el estudio. Se conocen en la técnica detalles de la metodología y los equipos usados, y los intervalos normales para los diversos parámetros.

Tabla 4. Parámetros de laboratorio

Hematología	Bioquímica clínica	Análisis de orina
Hematocrito	Albúmina	Hemoglobina
Hemoglobina	Fosfatasa alcalina	Glucosa
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	Alanina-aminotransferasa (ALT)	Cetonas
Volumen corpuscular medio (VCM)	Aspartato aminotransferasa (AST)	Glóbulos blancos
Recuento de plaquetas	Bicarbonato	Leucocitos
Reticulocitos	Calcio	pH
Recuento de glóbulos rojos (RGR)	Colesterol	Proteínas
Recuento de glóbulos blancos (RGB) con recuento diferencial (basófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, neutrófilos)	Creatinina	Cilindros, granulares
	Gamma-glutamilttransferasa (Gamma-GT)	Cilindros, hialinos
	Potasio	Cilindros, glóbulos rojos
	Sodio	Cilindros, céreos
	Bilirrubina total	Cilindros de glóbulos blancos
	Urea/ nitrógeno ureico en sangre (BUN)	Bacterias
	Ácido úrico	Colesterol
		Cristales de cistina
		Cristales de leucina
		Cristales de tirosina

Además, se evaluaron muestras de sangre extraídas antes de la dosis en el día 0, el día 168 y en la visita de final del estudio para determinar la presencia de anticuerpos anti-degarelix.

30 Se notificaron como AA anomalías de laboratorio clínicamente significativas que sugerían una enfermedad o toxicidad orgánica y de una gravedad que requería gestión activa (es decir, cambio de la dosis, abandono del fármaco, seguimiento más frecuente o una investigación de diagnóstico).

Se midieron las tensiones arteriales y el pulso en la selección, antes de la dosificación en cada visita de dosificación, y en la visita de final del estudio. Se midieron la tensión arterial diastólica y sistólica y el pulso tras estar en reposo durante cinco minutos en una posición en sedestación. Los pacientes se observaron clínicamente durante al menos

1 hora tras cada administración de medicamento en investigación (IMP) para observar cualquier reacción de hipersensibilidad de aparición inmediata. Durante el periodo de observación, se midieron la tensión arterial diastólica y sistólica y el pulso a los 5, 10, 30 y 60 minutos tras la dosificación.

5 Se realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones por el personal del centro en la selección, el día 0, el día 3, cada 12 semanas (84 días) tras el día 0 y en la visita de final del estudio. Se realizaron ECG antes de la dosificación, si estaba programada una visita de dosificación. Se adquirieron los ECG de manera digital y se realizaron las mediciones tal como se conoce en la técnica. Las mediciones de ECG incluyeron latido cardíaco, FP, intervalos QRS, QT y QTc, onda T y U.

10 Cada paciente también se sometió a una exploración física en la selección, el día 0, cada 12 semanas posteriormente y en la visita de final del estudio. Se registró cualquier hallazgo anómalo clínicamente significativo observado en la selección. Se registró como AA cualquier hallazgo anómalo clínicamente significativo observado posteriormente.

15 Se midió el peso corporal en la selección y la visita de final del estudio. Se midió la altura (sin zapatos) en la selección. El índice de masa corporal (IMC) se define como el peso corporal del individuo dividido entre el cuadrado de su altura. Las fórmulas usadas universalmente en medicina producen una unidad de medida de kg/m^2 . El índice de masa corporal puede calcularse con precisión usando cualquiera de las fórmulas a continuación.

Métodos estadísticos

Se realizaron todos los análisis estadísticos, y se calcularon las estadísticas resumen, usando el software de análisis estadístico SAS™ versión 9 o superior. Las poblaciones para análisis fueron:

20 El conjunto de análisis con intención de tratar (ITT) incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del medicamento en investigación (IMP).

El conjunto de análisis por protocolo (PP) comprendía todo el conjunto de análisis ITT sin ningún incumplimiento importante del protocolo

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

30 Se analizó el criterio de valoración primario de eficacia para los dos conjuntos de análisis ITT y PP, considerándose primario el conjunto de análisis ITT. Se analizó el criterio de valoración primario de eficacia usando el método de Kaplan-Meier. Para cada uno de los tres grupos de tratamiento, se calcularon las tasas de respuesta de testosterona con el intervalo de confianza del 95% (IC) mediante transformación log-log de la función de supervivencia. Se evaluaron las diferencias entre los grupos de tratamiento con degarelix y 7,5 mg de leuprolida usando un IC del 97,5% calculado mediante aproximación normal usando el error estándar combinado.

Para evaluar la eficacia de degarelix, se sometieron a prueba dos hipótesis:

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

35 (2) El criterio de la EMEA fue determinar si degarelix era no inferior a 7,5 mg de leuprolida con respecto a la probabilidad acumulada de nivel de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml desde el día 28 hasta el día 364. El límite de no inferioridad para la diferencia entre tratamientos (degarelix frente a 7,5 mg de leuprolida) fue de -10 puntos en porcentaje.

40 Se analizaron todos los criterios de valoración de eficacia secundarios para ambos conjuntos de análisis ITT y PP, a menos que se estableciese lo contrario. Se analizó la proporción de pacientes con aumento de testosterona durante las 2 primeras semanas de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher. También se usó la prueba exacta de Fisher para analizar la proporción de pacientes con un nivel de testosterona $\leq 50,5$ ng/ml en el día 3. Se analizó el criterio de valoración del cambio en porcentaje de PSA del nivel inicial al día 28 mediante una prueba de Wilcoxon. Tanto para la prueba exacta de Fisher como para la prueba de Wilcoxon, se realizaron presentaciones de datos independientes por grupo de tratamiento, región geográfica, estratos de peso (<90 kg, ≥ 90 kg) y para el subgrupo de 7,5 mg de leuprolida.

45 Se analizaron los criterios de valoración secundarios; probabilidad de nivel de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml del día 56 al día 364, tiempo hasta el fallo de PSA y probabilidad de respuesta de testosterona suficiente del día 28 al día 364 mediante el método de Kaplan-Meier.

50 Resultados de eficacia

El objetivo primario de este estudio era demostrar la eficacia de degarelix en la consecución y el mantenimiento de la supresión de testosterona en niveles de castración, evaluado como la proporción de pacientes con supresión de

testosterona $\leq 0,5$ ng/ml durante 12 meses de tratamiento.

Los resultados muestran que degarelix suministrado al régimen de dosificación de 240/80 mg produjo una supresión rápida y eficaz en los niveles de testosterona, que permanecieron bajos a lo largo de todo el periodo de tratamiento de 364 días (figura 2).

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

15 La robustez de los resultados para el criterio de valoración primario de eficacia estuvo respaldada por un análisis de casos observados, que produjo estimaciones similares de la proporción global de pacientes con testosterona $\leq 0,5$ ng/ml desde el día 28 hasta el día 364 para los grupos de 240/160 mg de degarelix, 240/80 mg de degarelix y 7,5 mg de leuprolida del 98,2%, el 97,0% y el 96,0%, respectivamente. Los hallazgos del análisis primario estuvieron además respaldados por un análisis de eficacia secundario de la probabilidad de nivel de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml desde el día 56 hasta el día 364.

20 Tal como se esperaba, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida (80,1%) tuvo un aumento de testosterona (aumento $\geq 15\%$ desde el nivel inicial) durante las dos primeras semanas de tratamiento comparado con los grupos de degarelix combinados (0,2%: un paciente) ($p < 0,0001$, prueba exacta de Fisher). El paciente tratado con degarelix puede considerarse que es un artefacto ya que este paciente tuvo un bajo nivel de testosterona en el nivel inicial (0,0065 ng/ml) por tanto un aumento desde un valor en el nivel inicial tan bajo no fue notable. A la inversa, el 96% de los pacientes que recibieron degarelix presentaron supresión de testosterona en el día 3 en comparación con ningún paciente en el grupo de 7,5 mg de leuprolida ($p < 0,0001$, prueba exacta de Fisher). Tal como se muestra en la figura 3, el régimen de dosificación de 240/80 mg de degarelix suprimió rápida y eficazmente los niveles de testosterona, mientras que Lupron 7,5 mg actuó mucho más gradualmente y sólo tras un aumento inicial de testosterona.

30 Los perfiles para los niveles en suero de LH a lo largo del tiempo fueron similares a los observados para testosterona. Tras la administración de degarelix, la mediana de los niveles de LH para el conjunto de análisis ITT disminuyó rápidamente y fue $< 0,7$ U.I./l en el día 1, una disminución de aproximadamente el 88% desde el nivel inicial. Para ambos grupos de tratamiento con degarelix, la mediana de los niveles de LH permaneció suprimida hasta el final del estudio en el día 364. En cambio, se observó un aumento en la mediana de los niveles de LH para pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida, que alcanzó un pico a 31,0 U.I./l en el día 1 (aumento de $> 400\%$ desde el nivel inicial) antes de disminuir exponencialmente hasta 0,035 U.I./l en el día 56 y permaneció a este nivel hasta el día 364 (véase la figura 4).

40 También se observó una rápida disminución de los niveles de FSH en pacientes tratados con degarelix. La administración de degarelix dio como resultado una reducción en la mediana de los niveles de FSH hasta $\leq 1,5$ U.I./l en el día 7, una disminución de $> 80\%$ desde el nivel inicial. Para ambos grupos de tratamiento con degarelix, la mediana de los niveles de FSH permaneció suprimida hasta el final del estudio en el día 364. Para pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida hubo un aumento inicial en los niveles de FSH similar al observado para los niveles de LH que alcanzó un pico a 22,5 U.I./l en el día 1 (aumento del 146% desde el nivel inicial) antes de disminuir exponencialmente hasta 2,0 U.I./l en el día 14. La mediana de FSH aumentó posteriormente alrededor del día 56 hasta una meseta de aproximadamente 4,40 U.I./l y permaneció en la misma hasta el día 364 (véase la figura 5).

45 Tal como se muestra en la figura 6, el régimen de dosificación de 240/80 mg de degarelix también produjo una reducción más rápida y eficaz en los niveles de PSA de lo que lo hizo el tratamiento con Lupron 7,5 mg. Se observó una rápida reducción en los niveles de PSA para pacientes tratados con degarelix. En cambio, los niveles de PSA en el grupo de 7,5 mg de leuprolida alcanzaron una meseta durante la primera semana de tratamiento antes de disminuir exponencialmente hasta niveles suprimidos. Hubo una reducción significativamente mayor en la mediana de los niveles de PSA desde el nivel inicial que la que se observó en el día 14 y el día 28 para pacientes con degarelix en comparación con pacientes con 7,5 mg de leuprolida ($p < 0,0001$, prueba de Wilcoxon). La probabilidad de que una observación de PSA de los grupos de degarelix combinados fuera menor que una del grupo de 7,5 mg de leuprolida fue ligeramente mayor en el día 14 (0,82) que en el día 28 (0,70). La mayor probabilidad de completar el estudio sin experimentar fallo de PSA fue en el grupo de 240/80 mg de degarelix (91,2%) y ligeramente menor (~85,8%) para ambos grupos de 240/160 mg de degarelix y de 7,5 mg de leuprolida, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se administró terapia con antiandrógenos, según el protocolo, a 22 pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida al inicio del tratamiento para protección frente al repunte. Los datos de PSA para estos pacientes mostraron una mayor mediana de cambio en porcentaje desde el nivel inicial en el día 14 (reducción del 61,7%) y el día 28 (89,1%) en

comparación con aquellos pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida que no recibieron terapia con antiandrógenos en los que la reducción en porcentaje fue del 15,3% y el 61,7% en los días 14 y 28, respectivamente. Debe observarse que la mediana de cambio en porcentaje en los niveles de PSA en los pacientes con leuprolida más antiandrógenos fue similar a aquellos pacientes tratados con degarelix, confirmando de ese modo que degarelix es más eficaz que la terapia con agonistas de GnRH convencional en la supresión de PSA al inicio del tratamiento. Degarelix no requiere una medicación concomitante adicional como profilaxis para el repunte, aunque una dosis de partida de 240 mg tiene un efecto similar sobre los niveles de PSA que la combinación de agonista de GnRH más antiandrógenos.

El perfil farmacodinámico para degarelix fue característico de un antagonista de GnRH con niveles en suero de testosterona, LH y FSH suprimidos rápidamente. En cambio, para pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida, los niveles en suero de testosterona, LH y FSH aumentaron rápidamente en el plazo de la primera semana de tratamiento antes de disminuir para suprimir los niveles.

Resultados de seguridad

Se evaluaron la seguridad y tolerancia mediante los AA que surgen del tratamiento observados y notificados, incluyendo reacciones en el lugar de inyección, parámetros hematológicos, de bioquímica clínica y de laboratorio de análisis de orina, signos vitales/observaciones clínicas y mediciones del peso corporal y exploración física, ECG y medicación concomitante.

Se evaluaron los parámetros de seguridad para todos los pacientes incluidos en el conjunto de análisis ITT, que comprenden los 610 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación del estudio. Todas las tablas de seguridad incluyen cuatro columnas: los tres grupos de tratamiento descritos por separado y el grupo de degarelix combinado.

Breve resumen de acontecimientos adversos

Se consideró que los acontecimientos adversos “surgen del tratamiento” si se produjeron en el intervalo de tiempo desde la dosificación inicial hasta el final del estudio. Se consideró que los acontecimientos adversos eran “previos al tratamiento” si se produjeron entre la selección y las inyecciones iniciales de IMP. Tal como se describió anteriormente, todos los AA se clasificaron según la clase de sistema-órgano (SOC) de MedDRA (versión 10.0), se ordenaron alfabéticamente y según el término preferido (PT), en frecuencia decreciente de aparición. Se expresaron los AA que surgen del tratamiento en términos de intensidad (usando CTCAE de NCI) y la relación con el fármaco del estudio. En la tabla 5, se presenta un resumen global de AA que surgen del tratamiento.

Tabla 5. Resumen global de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento

Categoría de acontecimientos adversos	Grupo de tratamiento			7,5 mg de leuprolida N (%) E
	Degarelix		Total N (%) E	
	240/160 mg N (%) E	240/80 mg N (%) E		
Conjunto de análisis ITT	202 (100%)	207 (100%)	409 (100%)	201 (100%)
Todos los AA	167 (83%) 941	163 (79%) 937	330 (81%) 1878	156 (78%) 777
Muertes (grado 5)	5 (2%) 6	5 (2%) 5	10 (2%) 11	9 (4%) 10
AA graves	24 (12%) 41	21 (10%) 26	45 (11%) 67	28 (14%) 54
AA que conducen a abandono	19 (9%) 19	15 (7%) 15	34 (8%) 34	12 (6%) 12
RAM	120 (59%) 463	118 (57%) 459	238 (58%) 922	84 (42%) 146
N = número de pacientes con acontecimientos adversos				
% = porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos				
E = número de acontecimientos adversos				
RAM = AA evaluado por el investigador como posiblemente/probablemente relacionado con el producto en investigación				
Criterios comunes de toxicidad para acontecimientos adversos usados para la graduación de intensidad				

Los porcentajes globales de pacientes que experimentaron AA que surgen del tratamiento fueron comparables a través de los tres grupos de tratamiento. 167 (83%) pacientes en el grupo de 240/160 mg de degarelix notificaron AA que surgen del tratamiento, comparado con 163 (79%) pacientes en el grupo de 240/80 mg de degarelix, y 156 (78%) pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida. En total, hubo informes de RAM en 238 (58%) pacientes con degarelix combinados, con 120 (59%) pacientes en el grupo de 240/160 mg de degarelix, 118 (57%) pacientes en el grupo de 240/80 mg de degarelix. Para el grupo de 7,5 mg de leuprolida, el 42% de los pacientes notificaron RAM. Se esperaba esta diferencia y podía explicarse por completo mediante AA relacionados con la inyección (efectos secundarios relacionados con el lugar de inyección), que presentaron mayores tasas en las ramas combinadas de degarelix. Excluyendo las RAM en el lugar de inyección, las incidencias de las RAM restantes fueron similares en los tres grupos de tratamiento:

88 ((44%) pacientes notificaron RAM, excluyendo reacciones en el lugar de las inyecciones, en el grupo de 240/160 mg de degarelix

90 ((43%) pacientes notificaron RAM, excluyendo reacciones en el lugar de las inyecciones, en el grupo de 240/80 mg de degarelix

5 84 ((42%) pacientes notificaron RAM, excluyendo reacciones en el lugar de las inyecciones, en el grupo de 7,5 mg de leuprolida.

Tales resultados sugieren que las dos dosis de mantenimiento de degarelix (80 a 20 mg/ml o 160 a 40 mg/ml) dieron como resultado una incidencia similar de RAM.

10 Un total de 45 (11%) pacientes con degarelix combinados notificaron 67 AA graves, incluyendo diez muertes. De manera global, 24 (12%) pacientes en el grupo de 240/160 mg de degarelix notificaron AA graves, comparado con 21 (10%) pacientes en el grupo de 240/80 mg de degarelix, y 28 (14%) pacientes, incluyendo 9 muertes, en el grupo de 7,5 mg de leuprolida. Se evaluó que ninguna de las muertes estaba relacionada o era probable que estuviera relacionada con el tratamiento del estudio. Tales resultados también deben interpretarse sabiendo que esta es una población de pacientes ancianos (edad media de 72 años) tanto con cáncer de próstata como otros problemas de salud subyacentes.

15 Se notificó que treinta y cuatro (8%) pacientes con degarelix combinados se retiraron debido a AA (incluyendo AA tanto fatales como no fatales); 19 (9%) pacientes en el grupo de 240/160 mg de degarelix y 15 (7%) pacientes en el grupo de 240/80 mg de degarelix, y hubo 12 (6%) pacientes retirados en el grupo de 7,5 mg de leuprolida. De los pacientes con degarelix combinados, hubo informes para 17 pacientes de AAG que condujeron a retirada.

20 *Análisis detallado de acontecimientos adversos*

Aunque la aparición global de acontecimientos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento con degarelix y el grupo control de leuprolida, una gran mayoría de tales acontecimientos para los grupos de tratamiento con degarelix fueron meras reacciones en el lugar de inyección relacionadas con el sistema de administración subcutánea/de depósito empleado para degarelix. En comparación, la inyección intramuscular de leuprolida no se asoció con una tasa tan alta de reacciones en el lugar de inyección incluso aunque la tasa global de incidencias adversas fue similar. Por consiguiente, se emprendió un análisis detallado del tipo preciso de acontecimientos adversos que se produjeron en cada grupo del estudio para caracterizar los tipos de acontecimientos adversos, distintos de reacciones en el lugar de inyección (efectos secundarios relacionados con el lugar de inyección), que deben estar produciéndose en el grupo de tratamiento con leuprolida para explicar las tasas aparición de acontecimientos adversos similares globales.

30 La tabla 6 muestra un resumen del número de pacientes que notificaron AA que surgen del tratamiento, presentados por SOC. Todos los AA que surgen del tratamiento se presentan por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA.

Tabla 6. Acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano

Clase de sistema-órgano de MedDRA	Grupo de tratamiento			
	240/160 mg	240/80 mg	Total	7,5 mg de leuprolida
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Conjunto de análisis ITT	202 (100%)	207 (100%)	409 (100%)	201 (100%)
Acontecimientos adversos que surgen del tratamiento	167 (83%)	163 (79%)	330 (81%)	156 (78%)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	11 (5%)	5 (2%)	16 (4%)	12 (6%)
TRASTORNOS CARDIACOS	19 (9%)	17 (8%)	36 (9%)	27 (13%)
TRASTORNOS CONGÉNITOS, FAMILIARES Y GENÉTICOS				1 (<1%)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	3 (1%)	6 (3%)	9 (2%)	3 (1%)
TRASTORNOS ENDOCRINOS	2 (<1%)		2 (<1%)	3 (1%)
TRASTORNOS OCULARES	4 (2%)	6 (3%)	10 (2%)	5 (2%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	33 (16%)	38 (18%)	71 (17%)	39 (19%)
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	102 (50%)	92 (44%)	194 (47%)	36 (18%)
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (1%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	38 (19%)	45 (22%)	83 (20%)	49 (24%)
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DE INTERVENCIÓN	11 (5%)	10 (5%)	21 (5%)	17 (8%)
INVESTIGACIONES	58 (29%)	54 (26%)	112 (27%)	62 (31%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	26 (13%)	14 (7%)	40 (10%)	15 (7%)

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	37 (18%)	31 (15%)	68 (17%)	53 (26%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	12 (6%)	10 (5%)	22 (5%)	16 (8%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	27 (13%)	24 (12%)	51 (12%)	23 (11%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	16 (8%)	16 (8%)	32 (8%)	21 (10%)
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	26 (13%)	28 (14%)	54 (13%)	39 (19%)
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	13 (6%)	9 (4%)	22 (5%)	21 (10%)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	17 (8%)	25 (12%)	42(10%)	18 (9%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	21 (10%)	18 (9%)	39 (10%)	10 (5%)
INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y MÉDICAS	2 (<1%)		2 (<1%)	
TRASTORNOS VASCULARES	65 (32%)	71 (34%)	136 (33%)	60 (30%)
N = número de pacientes con acontecimientos adversos				
% = porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos				

Se notificaron AA que surgen del tratamiento para un porcentaje comparable de pacientes a través de los tres grupos de tratamiento: el 83%, el 79% y el 78% de los pacientes en los grupos de 240/160 mg de degarelix, 240/80 mg de degarelix y de 7,5 mg de leuprolida, respectivamente. Tal como se muestra en la tabla 6 anterior, no hubo diferencias notables entre las SOC afectadas para los dos grupos de tratamiento con degarelix. La clase sistema-
 5 órgano predominante afectada para pacientes con degarelix en ambos grupos de tratamiento fue “trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración”, notificados para el 47% de los pacientes con degarelix combinados y el 18% de los pacientes con 7,5 mg de leuprolida. La mayoría de estos AA fueron dolor en el lugar de inyección, que se produjeron en el 29% de los pacientes con degarelix combinados. Además, se notificaron
 10 “trastornos vasculares” para el 33% de los pacientes con degarelix y el 30% de los pacientes con 7,5 mg de leuprolida, principalmente sofocos. Otras SOC afectadas en $\geq 15\%$ de los pacientes fueron: “investigaciones” en el 27% de los pacientes con degarelix y el 31% de los pacientes con 7,5 mg de leuprolida, “infecciones e infestaciones” en el 20% y el 24% de los pacientes, respectivamente, “trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo” en el 17% y el 26% de los pacientes, respectivamente y “trastornos gastrointestinales” en el 17% y el 19% de los
 15 pacientes, respectivamente. Los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo más frecuentes fueron dolor de espalda, notificado por el 6% de los pacientes con degarelix y el 8% de los pacientes con 7,5 mg de leuprolida y artralgia notificada para el 4% de los pacientes con degarelix y el 9% de los pacientes con 7,5 mg de leuprolida.

Al examinar las SOC de AA asociados con el tratamiento con degarelix en comparación con leuprolida, surgieron varias áreas de riesgo aumentado para leuprolida en comparación con degarelix. Por ejemplo, se produjeron
 20 “trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo” en el 26% de los pacientes con leuprolida, en comparación con sólo el 17% de los pacientes con degarelix global (e incluso menor, el 15% en el grupo de tratamiento con 240/80 mg de degarelix). Además, se produjeron “trastornos renales y urinarios” en el 19% de los pacientes con leuprolida, pero sólo el 13% de los pacientes con degarelix, mientras que se produjeron “trastornos del aparato reproductor y de la mama” en el 10% de los pacientes con leuprolida, pero sólo el 5% de los pacientes con degarelix. Además, se produjeron “trastornos cardiacos” a una frecuencia global ligeramente aumentada para el tratamiento
 25 con leuprolida (13%) que para degarelix (el 9% global entre los dos grupos de tratamiento). Esto puede ser de particular interés, puesto que, tal como se abordó anteriormente, hay cierta preocupación en la técnica de que determinadas terapias de privación de andrógenos afecten adversamente a la salud cardiovascular (véanse Yannucci *et al.* (2006) *J. Urology* 176:520-525; y Etzioni *et al.* (1999) *J. Natl. Canc. Inst.* 91:1033). Por consiguiente, son particularmente deseables terapias de privación de andrógenos que minimicen el riesgo de efectos secundarios
 30 cardiovasculares.

El riesgo aumentado de trastornos cardiacos, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, trastornos renales y urinarios y trastornos del aparato reproductor para leuprolida en comparación con degarelix explica probablemente la similitud global en los acontecimientos adversos entre leuprolida y degarelix, a pesar del hecho de
 35 que la mayor parte de los acontecimientos adversos observados con degarelix fueron meras reacciones en el lugar de inyección relacionadas con el modo de administración subcutánea y no con efectos sistémicos adversos en otros sistemas orgánicos.

Tal como se muestra en la tabla 7, los AA que surgen del tratamiento que se notificaron con la mayor frecuencia para pacientes tratados con degarelix fueron reacciones en el lugar de las inyecciones (particularmente, dolor y eritema en el lugar de inyección). Los AA notificados con la mayor frecuencia para pacientes tanto con degarelix
 40 como con leuprolida durante el estudio fueron acontecimientos de sofocos: de manera global, 52 (26%) pacientes en el grupo de 240/160 mg de degarelix notificaron sofocos, en comparación con 53 (26%) pacientes en el grupo de 240/80 mg de degarelix y 43 (21%) pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida.

Tabla 7. Acontecimientos adversos por clase de sistema-órgano y término preferido que se producen en ≥5% de cualquier grupo de tratamiento

Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	Grupo de tratamiento			
	Degarelix			7,5 mg de Leuprolida
	240/160 mg	240/80 mg	Total	
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Conjunto de análisis ITT	202 (100%)	207 (100%)	409 (100%)	201 (100%)
Acontecimientos adversos que surgen del tratamiento	167 (83%)	163 (79%)	330 (81%)	156 (78%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES				
Náuseas	33 (16%)	38 (18%)	71 (17%)	39 (19%)
Estreñimiento	11 (5%)	9 (4%)	20 (5%)	8 (4%)
	6 (3%)	11 (5%)	17 (4%)	10 (5%)
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	102 (50%)	92 (44%)	194 (47%)	36 (18%)
Dolor en el lugar de inyección	61 (30%)	58 (28%)	119 (29%)	1 (<1%)
Eritema en el lugar de inyección	48 (24%)	36 (17%)	84 (21%)	
Hinchazón en el lugar de inyección	14 (7%)	13 (6%)	27 (7%)	
Fatiga	13 (6%)	7 (3%)	20 (5%)	13 (6%)
Induración en el lugar de inyección	11 (5%)	8 (4%)	19 (5%)	
Nódulo en el lugar de inyección	13 (6%)	6 (3%)	19 (5%)	
Escalofríos	7 (3%)	11 (5%)	18 (4%)	
INFECCIONES E INFESTACIONES	38 (19%)	45 (22%)	83 (20%)	49 (24%)
Infección de las vías urinarias	3 (1%)	10 (5%)	13 (3%)	18 (9%)
INVESTIGACIONES	58 (29%)	54 (26%)	112 (27%)	62 (31%)
Aumento de peso	22 (11%)	18 (9%)	40 (10%)	24 (12%)
Alanina aminotransferasa aumentada	17 (8%)	20 (10%)	37 (9%)	11 (5%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	10 (5%)	11 (5%)	21 (5%)	6 (3%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	26 (13%)	14 (7%)	40 (10%)	15 (7%)
Hipercolesterolemia	12 (6%)	7 (3%)	19 (5%)	5 (2%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	37 (18%)	31 (15%)	68 (17%)	53 (26%)
Dolor de espalda	12 (6%)	12 (6%)	24 (6%)	17 (8%)
Artralgia	6 (3%)	11 (5%)	17 (4%)	18 (9%)
TRASTORNOS VASCULARES	65 (32%)	71 (34%)	136 (33%)	60 (30%)
Sofoco	52 (26%)	53 (26%)	105 (26%)	43 (21%)
Hipertensión	14 (7%)	12 (6%)	26 (6%)	8 (4%)
N = número de pacientes con acontecimientos adversos				
% = porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos				

5 Se previó que el tratamiento a largo plazo con degarelix y 7,5 mg de leuprolida iba a dar como resultados reacciones adversas asociadas con la supresión de testosterona tales como sofocos, pérdida de libido, impotencia e infertilidad, y aumento de la sudoración. Por tanto, se esperaba que los acontecimientos de sofocos fuesen relativamente comunes y en gran medida considerados posible o probablemente relacionados con el tratamiento. Sin embargo, se notificaron muy pocos AA relacionados con disfunción sexual o sudoración. En total, hubo informes para 22 (5%) pacientes con degarelix combinados y 21 (10%) pacientes con leuprolida con trastornos del aparato reproductor/mama y aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con degarelix con trastornos de sudoración (SOC de piel y tejidos subcutáneos): seis (1%) de los pacientes notificaron disfunción eréctil, seis (1%) de los pacientes notificaron sudores nocturnos, cuatro (<1%) de los pacientes experimentaron dolor testicular, tres (<1%) de los pacientes notificaron dolor pélvico, tres (<1%) de los pacientes notificaron hiperhidrosis, dos (2%) de los pacientes experimentaron cada uno ginecomastia, prostatitis o atrofia testicular, y todos los demás trastornos del aparato reproductor/mama los notificó uno (<1%) de los pacientes, y no se notificaron otros trastornos de sudoración.

15 Un análisis de estos datos de SOC/términos preferidos sugiere además el hallazgo analizado anteriormente de disminución de trastornos musculoesqueléticos y trastornos renales y urinarios para los tratamientos con degarelix en comparación con leuprolida. Por ejemplo, el 9% de los pacientes con leuprolida experimentaron infecciones de

las vías urinarias durante el transcurso del tratamiento en comparación con sólo el 3% de todos los pacientes tratados con degarelix. De manera similar, el 9% de los pacientes con leuprolida experimentaron artralgia (dolor articular) durante el transcurso del tratamiento mientras que sólo el 4% de todos los pacientes tratados con degarelix experimentaron artralgia.

5 Para resumir, la incidencia de AA que surgen del tratamiento fue similar para pacientes tratados con degarelix y 7,5 mg de leuprolida. Se notificaron AA que surgen del tratamiento por 330 (81%) pacientes en los grupos de tratamiento con degarelix combinados y por 156 (78%) pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida. La mayoría de AA fueron de intensidad leve o moderada.

10 Hubo un 58% de pacientes tratados con degarelix con AA notificados que se consideró que estaban posiblemente/probablemente relacionados con el IMP por el investigador (RAM) y aquéllos tratados con 7,5 mg de leuprolida tuvieron un 42% de RAM. Sin embargo la mayoría de RAM que surgen del tratamiento fueron trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración incluyendo reacciones en el lugar de inyección que se produjeron en 173 (42%) pacientes en el grupo de degarelix combinado. Para pacientes tratados con degarelix, la incidencia global de reacciones en el lugar de inyección que surgen del tratamiento fue de 4,4 por 100 inyecciones. 15 La mayor parte de reacciones en el lugar de inyección se produjeron tras la primera dosis de degarelix cuando se administraron dos inyecciones y las reacciones en el lugar de inyección disminuyeron a lo largo del tiempo. Entre los términos preferidos de MedDRA, las mayores incidencias fueron dolor en el lugar de inyección (2,9 por 100 inyecciones) y eritema en el lugar de inyección (1,9 por 100 inyecciones) para el grupo de degarelix combinado. Todos los demás términos preferidos tuvieron una tasa de incidencia de 0,5 por 100 inyecciones o menos. Ninguna 20 de las de RAM relacionadas con la inyección se consideró que fuese grave, y no hubo reacciones de hipersensibilidad de aparición inmediata. Cinco (1,2%) pacientes notificaron reacciones en el lugar de inyección relacionadas con degarelix, que condujeron a retirada. Otras RAM notificadas comúnmente fueron sofocos que fueron una reacción adversa esperada asociada con la supresión de testosterona. En total, se notificaron sofocos por 104 (25%) pacientes tratados con degarelix y 42 (21%) tratados con 7,5 mg de leuprolida. Un paciente tratado con degarelix notificó una RAM de sofocos, que condujo a retirada. Particularmente, aunque se anticipó que 25 resultarían AA relacionados con disfunción sexual a partir de la supresión de testosterona, realmente se notificaron muy pocos.

30 Hubo 121 acontecimientos adversos graves AAG notificados por 73 (12%) pacientes, con una incidencia relativamente igual a través de los grupos de tratamiento. Los AAG más comunes fueron trastornos cardíacos, que se produjeron en diez (2%) pacientes en el grupo de degarelix combinado y diez (5%) pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida; y trastornos renales y urinarios, que se produjeron en 10 (2%) pacientes en el grupo de degarelix combinado y seis (3%) pacientes en el grupo de 7,5 mg de leuprolida.

35 El aumento de peso es un efecto conocido de la privación de andrógenos y se observaron aumentos en peso notablemente anómalos de $\geq 7\%$ desde el nivel inicial en el 10% de los pacientes tratados con degarelix y el 13% de los pacientes tratados con 7,5 mg de leuprolida. La incidencia de otros cambios notablemente anómalos en los signos vitales concordó con un grupo de pacientes ancianos, muchos de los cuales tenían un historial médico de enfermedad cardíaca o hipertensión.

40 Por tanto, aunque el tratamiento con degarelix dio como resultado un número significativo de sujetos que experimentaron reacciones menores en el lugar de inyección, estos efectos adversos fueron notablemente menos graves que muchos de los asociados con el agonista de GnRH leuprolida. Particularmente, estas reacciones menores en el lugar de inyección también fueron mucho menos graves que los efectos potencialmente mortales asociados con otro antagonista de GnRH, Abarelix (Plenaxis en los EE.UU.) (véase www.fda.gov/cder/drug/infopage/plenaxis). En efecto Abarelix/Plenaxis se ha asociado con reacciones alérgicas graves (por ejemplo, hinchazón de la lengua/garganta, asma, sibilancias y graves problemas para respirar), y por tanto sólo está disponible a través de un 45 "programa de seguridad de los usuarios" especial para garantizar que se usa de manera segura por médicos con los conocimientos adecuados para administrar y monitorizar el fármaco.

Análisis estadísticos adicionales de poblaciones de subgrupos

50 Se emprendió el análisis estadístico adicional de los resultados del estudio clínico CS21 para determinar si alguna de las ventajas en cuanto a eficacia superior y/o disminución de efectos secundarios del tratamiento con degarelix con respecto a con leuprolida era particularmente pronunciada en determinados subgrupos de pacientes. Se prestó particular atención a si subgrupos de pacientes particulares eran responsables de algunos de los efectos secundarios de disminución cardíaca, artralgia y/o infección de las vías urinarias observados con el tratamiento con degarelix en comparación con el tratamiento con leuprolida.

55 Usando los resultados de hallazgos del resumen de eficacia clínica (SCE) y resumen de de seguridad clínica (SCS), se analizaron diferentes subgrupos de pacientes. Los elementos de distinción de subgrupos incluyeron raza (blanca, negra, y otras), edad (<65 años, de ≥ 65 años a < 70 años y ≥ 75 años), peso (<70 kg, de ≥ 70 - <90 kg y ≥ 90 kg), índice de masa corporal (IMC) (≤ 20 , de > 20 a 30 y > 30 kg/m^2), región (Norte América, Europa Occidental, Europa Central y Oriental y otras), y fase del cáncer de próstata (por ejemplo, localizado, localmente avanzado y metastásico).

- El SCS resume tanto incidencias brutas (n/N) así como tasas de incidencia de acontecimientos adversos (número de pacientes con al menos un acontecimiento adverso investigado por 1.000 años-persona) incluyendo el IC del 95% exacto basándose en el modelo de Poisson y presentados por término preferido de MedDRA (y agrupados por SOC) para todos los grupos del estudio, incluyendo el ensayo CS21 (el ensayo que comprende el grupo del estudio de fase 3 controlado) y para todos los subgrupos. En resumen, el modelo de Poisson proporciona límites de confianza inferior (LL) y superior (UL) $1-\alpha$ exactos que son $LL = \chi^2_{2x;\alpha/2} / (2T)$ y $UL = \chi^2_{2(x+1);1-\alpha/2} / (2T)$, respectivamente, donde T es el número de 1.000 años-persona y x= número de sujetos que han notificado al menos una vez el acontecimiento adverso en investigación (véase Gerlinger *et al.* (2003) Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care 8:87-92).
- Para el estudio controlado de fase 3 (CS21), se compararon las incidencias brutas en las ramas de degarelix con las de la rama de 7,5 mg de leuprolida usando la prueba exacta de Fisher bilateral y el valor de P correspondiente como dispositivo indicador. Estos valores de P se presentaron como * ($0,01 < P \leq 0,05$), ** ($0,001 < P \leq 0,01$) y *** ($P \leq 0,001$). De manera similar, se compararon tasas de incidencia usando valores de P asociados con la prueba UMPU basada en el modelo de Poisson. En resumen, suponiendo que $x_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i T_i)$, donde x_i = el número de sujetos con el acontecimiento, T_i = número total de 1.000 años-persona en la rama i y λ_i = tasa de incidencia en la rama i ($i=1,2$), entonces el valor de $P = 2 \min(P(S \geq 1), P(S \leq x_1))$, donde $S \sim \text{binomial}(x_1+x_2, T_1/(T_1+T_2))$ (véase, por ejemplo, Lehmann (1986) Testing Statistical Hypotheses, 2ª edición, Springer-Verlag, Nueva York).
- Basándose en estos resultados, se identificaron todos los acontecimientos adversos (a nivel de SOC o PT) que demostraron una incidencia o tasa de incidencia menor de manera estadísticamente significativa ($P \leq 0,05$) o significativamente límite ($0,05 < P < 0,2$) en la rama de degarelix en comparación con 7,5 mg de leuprolida.
- En el SCS, se investigaron los acontecimientos cardiovasculares más específicamente en niveles de MedDRA más agregados, es decir, la incidencia, y las tasas de incidencia de sujetos con AA en el siguiente grupo de nivel alto. Se tabularon los términos por grupo y tratamiento del estudio:
- HLGT = Trastornos vasculares del sistema nervioso central
- HLGT = Arritmias cardíacas
- HLGT = Trastornos de arteria coronaria
- HLGT = Insuficiencias cardíacas
- Para sustanciar adicionalmente evidencias aparentes, pero posiblemente aisladas en un nivel de término preferido detallado, que degarelix muestra menores tasas de incidencia que leuprolida con respecto a trastornos cardíacos específicos, se sometieron a prueba las tasas de incidencia con respecto a los HLGT mencionados anteriormente, así como la SOC = trastornos cardíacos a la que pertenecen estos HLGT, con respecto a subgrupos basados en el posible factor de riesgo (colesterol, IMC, peso corporal, tensión arterial sistólica/diastólica, historial médico de trastorno cardíaco, edad, pulso). Estos análisis de subgrupos no estaban planificados previamente como parte del SCS. Al someter a prueba la significación estadística de la interacción factor de riesgo por tratamiento (degarelix/7,5 mg de leuprolida) en análisis del tiempo hasta el acontecimiento (modelo de riesgo proporcional de Cox) se seleccionaron estas covariables para posibles efectos de subgrupos. Se identificaron en consecuencia el índice de masa corporal y en menor medida el colesterol. A continuación, se usaron subgrupos de IMC (<25 , de 25 a <30 y ≥ 30 kg/m^2) y subgrupos de colesterol bajo/normal (≤ 4 mmol/l y > 4 mmol/l , respectivamente) para someter a prueba y cuantificar las diferencias en las tasas de incidencia entre degarelix y leuprolida, a lo largo del uso del modelo de Poisson mencionado anteriormente. Se observaron tasas de incidencia menores de manera estadísticamente significativa en comparación con leuprolida en pacientes con IMC <25 kg/m^2 con respecto a SOC = trastornos cardíacos ($P=0,0045$), HLGT = trastornos de arteria coronaria ($P=0,005$) y HLGT = arritmias cardíacas (límite, $P=0,056$), con riesgos relativos de, respectivamente, 0,242 (IC del 95%: 0,08 - 0,67), 0,0 (IC del 95%: 0,0 - 0,47) y 0,312 (IC del 95%: 0,09 - 1,03). Se observaron tasas de incidencia menores de manera estadísticamente significativa en comparación con leuprolida en pacientes con nivel de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l con respecto a HLGT = arritmias cardíacas ($P=0,035$), con riesgos relativos de, respectivamente, 0,41 (IC del 95%: 0,18 - 0,94).
- Véanse las tablas 8-10 para los hallazgos de eficacia en subgrupos a partir del SCE, las tablas 11-19 para los hallazgos de subgrupos a partir del SCS y las tablas 20-23 para los hallazgos de subgrupos de sustanciación explorativa sobre el riesgo cardiovascular. En resumen, los hallazgos notables incluyen:
- El tiempo hasta el escape de testosterona durante los días 28, 56, ..., 364 en el subgrupo de edad < 65 años es significativamente superior a LUPRON DEPOT® 7,5 mg para ambos regímenes de dosificación de degarelix (véase la tabla 8 a continuación).

Tabla 8. Resultados de eficacia al año para los criterios de valoración de nivel de testosterona para el estudio controlado CS21 en el subgrupo de edad < 65 años

Régimen de dosificación	Probabilidad de nivel de testosterona ≤ 0,5 ng/ml del día 28 al día 364			Probabilidad de nivel de testosterona ≤ 0,5 ng/ml del día 56 al día 364			Probabilidad de respuesta de testosterona suficiente*		
	(%)	IC del 95%	N	(%)	IC del 95%	N	(%)	IC del 95%	N
240 a 40/80 a 20 de degarelix	97,4%	82,8;99,6%	43	97,4%	82,8;99,6%	43	97,4%	82,8;99,6%	43
240/160 a 40 de degarelix	96,7%	78,6;99,5%	37	96,7%	78,6;99,5%	37	96,7%	78,6;99,5%	37
LUPRON DEPOT a 7,5 mg	89,5%	74,3;95,9%	38	89,5%	74,3;95,9%	38	92,1%	77,5;97,4%	38
Prueba de rangos logarítmicos:									
240 a 40/80 a 20 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=0,1318			p=0,1318			p=0,2588		
240/160 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT a 7,5 mg	p=0,1851			p=0,1851			p=0,3373		
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).									

El tiempo hasta el fallo de PSA es significativamente (P=0,03) superior en el grupo de 240/80 mg de degarelix en comparación con LUPRON DEPOT® 7,5 mg en el grupo de edad > 75 años, y también (P=0,06) significativamente mejores en el grupo de edad <65 años (véase la tabla 9 a continuación).

5

Tabla 9. Resultados de eficacia al año para los criterios de valoración de PSA para el estudio controlado CS21 - por subgrupos de edad

Edad (años) =<65			
Régimen de dosificación	Probabilidad de que no haya fallo de PSA*		
	(%)	IC del 95%	N
240 a 40/80 a 20 de degarelix	85,2%	70,0;93,1%	43
240/160 a 40 de degarelix	71,6%	53,6;83,6%	37
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	68,2%	50,9;80,6%	38
Prueba de rangos logarítmicos:			
240 a 40/80 a 20 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=0,0679		
240/160 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=0,7273		
Edad (años) = >=75			
Régimen de dosificación	Probabilidad de que no haya fallo de PSA*		
	(%)	IC del 95%	N
240 a 40/80 a 20 de degarelix	96,6%	87,0;99,1%	78
240/160 a 40 de degarelix	94,5%	85,9;97,9%	82
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	86,8%	77,4;92,5%	92
Prueba de rangos logarítmicos:			
240 a 40/80 a 20 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=0,0376		
240/160 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=0,1125		
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).			

El cambio en tanto por ciento de PSA desde el nivel inicial es más pronunciado en el paciente con cáncer de próstata en fase metastásica (véase la tabla 10 a continuación). Todos los subgrupos son mejores de manera estadísticamente significativa que LUPRON DEPOT® 7,5 mg.

10

Tabla 10. Efecto de la dosis de partida sobre PSA durante el primer mes de tratamiento para el estudio controlado CS21 – por subgrupos de fase de cáncer de próstata

PCA = Localizado						
Día 0 dosis	Cambio en porcentaje de PSA en el día 14			Cambio en porcentaje de PSA en el día 28		
	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N

240 a 40 de degarelix	-50,6%	-65,0;-30,4%	128	-75,0%	-85,2;-60,5%	128
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	-13,2%	-29,3;-0,518%	63	-55,7%	-66,7;-33,8%	63
Prueba de suma de rangos de Wilcoxon:						
240 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=<0,0001			p=<0,0001		
PCA - Localmente avanzado						
	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N
240 a 40 de degarelix	-66,6%	-75,9;-49,6%	126	-84,1%	-91,8;-75,0%	126
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	-21,3%	-36,2;-9,20%	52	-73,2%	-84,0;-50,0%	52
Prueba de suma de rangos de Wilcoxon:						
240 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=<0,0001			p=<0,0001		
PCA = Metastásico						
	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N	Mediana %	Intervalo intercuartílico	N
240 a 40 de degarelix	-77,9%	-85,3;-62,3%	78	-89,9%	-95,6;-83,1%	78
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	-25,3%	-53,2;-0,943%	47	-79,7%	-90,6;-70,7%	47
Prueba de suma de rangos de Wilcoxon:						
240 a 40 de degarelix frente a LUPRON DEPOT® 7,5 mg	p=<0,0001			p=0,0003		
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).						

Hallazgos notables de manera estadísticamente significativa en la población de ensayo total son (véase la tabla 11):

Infarto de miocardio (PT): el 0,5% (2/409, degarelix combinado) frente al 2,5% (5/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Edema periférico (PT) el 2% (8/409, degarelix combinado) frente al 5% (10/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Dolor torácico: el 0,5% (2/409, degarelix combinado) frente al 3% (6/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

5 Infección de las vías urinarias (PT) el 3% (13/409, degarelix combinado) frente al 9% (18/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Soplo cardíaco (PT): el 0% (0/409, degarelix combinado) frente al 1,5% (3/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC): el 17% (68/409, degarelix combinado) frente al 26% (53/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

10 Artralgia (PT dentro de la SOC de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo): el 4,2% (17/409, degarelix combinado) frente al 9% (18/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Rigidez musculoesquelética (PT dentro de la SOC de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo): el 0% (0/409, degarelix combinado) frente al 1% (3/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Disminución de la libido: el 0% (0/409, degarelix combinado) frente al 1,5% (3/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

15 Retención de orina: el 1,2% (5/409, degarelix combinado) frente al 4,5% (9/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Cistitis no infecciosa: el 0% (0/409, degarelix combinado) frente al 2% (4/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

Disfunción eréctil: el 1,5% (6/409, degarelix combinado) frente al 4,5% (9/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg),

TVP: 0% (0/409, degarelix combinado) frente al 1,5% (3/201, LUPRON DEPOT® 7,5 mg).

20 Se indican hallazgos particularmente notables de manera estadísticamente significativa en y a través de los subgrupos.

Tabla 11. Incidencia bruta de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA

Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg

	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	409 (100%)	201 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	330 (81%)	156 (78%)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	16 (4%)	12 (6%)
Isquemia miocárdica	2 (<1%)*	5 (2%)*
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		
Edema periférico	8 (2%)*	10 (5%)*
Dolor torácico	2 (<1%)*	6 (3%)*
INFECCIONES E INFESTACIONES		
Infección de las vías urinarias	13 (3%)**	18 (9%)**
INVESTIGACIONES	113 (28%)	62 (31%)
Soplo cardíaco		3 (1%)*
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	68 (17%)**	53 (26%)**
Artralgia	17 (4%)*	18 (9%)*
Rigidez musculoesquelética		3 (1%)*
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS		
Disminución de la libido	0	3 (1%)*
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS		
Retención de orina	5 (1%)*	9 (4%)*
Cistitis no infecciosa		4 (2%)*
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	22 (5%)*	21 (10%)*
Disfunción eréctil	6 (1%)*	9 (4%)*
TRASTORNOS VASCULARES		
Trombosis venosa profunda	0	3 (1%)*
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).		

La superioridad en los trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (SOC) y artralgia no se restringe únicamente al subgrupo metastásico, sino a todos los subgrupos de fases de la enfermedad (véase la tabla 12). Artralgia es estadísticamente significativa en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

5

Tabla 12. Incidencia bruta de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA – por fase del cáncer de próstata

PCA = Localizado	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	128 (100%)	63 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	104 (81%)	48 (76%)
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		
Edema periférico	2 (2%)*	6 (10%)*
INFECCIONES E INFESTACIONES	22 (17%)	14 (22%)
Infección de las vías urinarias	2 (2%)*	5 (8%)*
Infección de las vías respiratorias altas	4 (3%)	6 (10%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	20 (16%)	16 (25%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	4 (3%)	6 (10%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	11 (9%)	9 (14%)

Depresión	1 (<1%)*	4 (6%)*
Disminución de la libido		2 (3%)
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	5 (4%)	7 (11%)
Ginecomastia	1 (<1%)	2 (3%)
Disfunción eréctil	1 (<1%)*	4 (6%)*
PCA = Localmente avanzado		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	126 (100%)	52 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	93 (74%)	37 (71%)
TRASTORNOS CARDIACOS	4 (3%)	5 (10%)
Bloqueo auriculoventricular de primer grado		3 (6%)*
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	16 (13%)	11 (21%)
Diarrea	1 (<1%)*	4 (8%)*
INFECCIONES E INFESTACIONES	16 (13%)	11 (21%)
Infección de las vías urinarias	1 (<1%)**	5 (10%)**
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DE INTERVENCIÓN	2 (2%)**	6 (12%)**
Caída	1 (<1%)	1 (2%)
Excoriación		2 (4%)
Distensión muscular	1 (<1%)	
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	13 (10%)	10 (19%)
Dolor de espalda	6 (5%)	4 (8%)
Artralgia	2 (2%)**	7 (13%)**
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	9 (7%)	5 (10%)
Disnea	0	3 (6%)*
PCA = Metastásico		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	78 (100%)	47 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	63 (81%)	39 (83%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	12 (15%)	12 (26%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	16 (21%)	17 (36%)
Dolor de espalda	4 (5%)	6 (13%)
Artralgia	4 (5%)	6 (13%)
Dolor en extremidades	1 (1%)	4 (9%)
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).		

Trastornos renales y urinarios y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo en el grupo de edad <65 años (véase la tabla 13)

Tabla 13. Incidencia bruta de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA - en el subgrupo de edad < 65 años

Edad (años) = <65		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA		

	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	80 (100%)	38 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	60 (75%)	31 (82%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	7 (9%)*	9 (24%)*
INFECCIONES E INFESTACIONES	13 (16%)	10 (26%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	7 (9%)**	13 (34%)**
Artralgia		5 (13%)**
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	8 (10%)*	11 (29%)*
Retención de orina	1 (1%)*	5 (13%)*
Nota: Sin hallazgos en las otras categorías de edad		
Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).		

Véanse la tabla 14 y la tabla 15 para hallazgos de subgrupos adicionales.

Tabla 14. Incidencia bruta de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA – por categorías de peso corporal

Peso (kg) = <70		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA		
	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	102 (100%)	39 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	80 (78%)	30 (77%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	17 (17%)*	14 (36%)*
Artralgia	3 (3%)**	7 (18%)**
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	4 (4%)*	7 (18%)*
Dolor pélvico	0	3 (8%)*
Peso (kg) = 70 - <90		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA		
	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	227 (100%)	125 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	183 (81%)	95 (76%)
TRASTORNOS CARDIACOS	12 (5%)*	16 (13%)*
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	27 (12%)	13 (10%)
Síncope		3 (2%)*
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	11 (5%)	10 (8%)
Disfunción eréctil	2 (<1%)*	7 (6%)*
Peso (kg) = >=90		
	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA		
	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	80 (100%)	37 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	67 (84%)	31 (84%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	21 (26%)	12 (32%)
Infeción de las vías urinarias	2 (3%)*	5 (14%)*
Bronquitis		3 (8%)*
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	12 (15%)*	12 (32%)*
Artralgia	4 (5%)	4 (11%)

Dolor de espalda	4 (5%)*	7 (19%)*
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (1%)*	4 (11%)*

Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).

Tabla 15. Incidencia bruta de acontecimientos adversos que surgen del tratamiento por clase de sistema-órgano y término preferido de MedDRA- por raza

Raza = Blanca		
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	339 (100%)	172 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	267 (79%)	131 (76%)
TRASTORNOS CARDIACOS	33 (10%)	25 (15%)
Isquemia miocárdica	2 (<1%)*	5 (3%)*
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN		
Edema periférico	5 (1%)*	10 (6%)*
Dolor torácico	2 (<1%)*	5 (3%)*
INFECCIONES E INFESTACIONES	64 (19%)	39 (23%)
Infección de las vías respiratorias altas	3 (<1%)*	7 (4%)*
INVESTIGACIONES	88 (26%)	52 (30%)
Soplo cardiaco		3 (2%)*
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	52 (15%)**	44 (26%)**
Rigidez musculoesquelética	0	3 (2%)*
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	46 (14%)	34 (20%)
Retención de orina	4 (1%)*	7 (4%)*
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS (cont.)		
Cistitis no infecciosa	0	4 (2%)*
TRASTORNOS VASCULARES	106 (31%)	52 (30%)
Hipotensión ortostática	0	3 (2%)*
Trombosis venosa profunda	0	3 (2%)*
Raza = Otras		
Raza = Otras		
Clase de sistema-órgano / término preferido de MedDRA	Controlado, un mes	
	Degarelix	LUPRON DEPOT® 7,5 mg
	N (%)	N (%)
Sujetos expuestos	42 (100%)	19 (100%)
N.º total de sujetos con acontecimientos adversos	40 (95%)	16 (84%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	14 (33%)	7 (37%)
Infección de las vías urinarias	2 (5%)*	5 (26%)*
TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR Y DE LA MAMA	4 (10%)	5 (26%)
Disfunción eréctil	1 (2%)*	4 (21%)*

Nota: sin hallazgos en la raza negra
 Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).

5

Estos resultados mostrados en las tablas 16 y 17 a continuación demuestran que los sujetos tratados tenían un riesgo significativamente reducido de desarrollar arteriopatía coronaria, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, arritmia cardiaca, arteriopatía coronaria o insuficiencia cardiaca cuando recibieron terapia de reducción de andrógenos con degarelix en comparación con Lupron.

Tabla 16: Tasa de incidencia (en 1.000 a-p) de acontecimientos cardiovasculares en comparación con tasas de incidencia de antecedentes

	Degarelix				LUPRON DEPOT® 7,5 mg			
	N (%)	A-P	Tasa de incidencia	IC del 95%	N (%)	A-P	Tasa de incidencia	IC del 95%

Tipo de acontecimiento CV										
Accidente cerebrovascular	3 (<1%)	0,354	8,49	[1,75;24,8]	1 (<1%)	0,178	5,63	10,142;31,41		P=1,0
Arteriopatía coronaria	12 (3%)	0,351	34,2	[17,7;59,7]	11 (5%)	0,174	63,4	[31,6;113]		P=0,2
Insuficiencia cardiaca	5 (1%)	0,354	14,1	[4,59;33,0]	5 (2%)	0,176	28,4	[9,21;66,2]		P=0,42
IM	2 (<1%)	0,354	5,64	[0,683;20,4]	4 (2%)	0,177	22,6	[6,15;57,8]		P=0,2

Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).

Tabla 17. Tasa de incidencia de acontecimientos cardiovasculares definidos por términos de grupo de nivel alto

	Degarelix				LUPRON DEPOT® 7,5 mg				
	N (%)	A-P	Tasa de incidencia	IC del 95%	N (%)	A-P	Tasa de incidencia	IC del 95%	
HLGT de MedDRA									
Trastornos vasculares del sistema nervioso central	5 (1%)	0,353	14,2	[4,60;33,1]	1 (<1%)	0,178	5,63	[0,142;31,4]	P=0,69
Arritmias cardiacas	20 (5%)	0,347	57,7	[35,3;89,1]	17 (8%)	0,170	100	[58,2;160]	P=0,13
Trastornos de arteria coronaria	12 (3%)	0,351	34,2	[17,7;59,7]	11 (5%)	0,174	63,4	[31,6;113]	P=0,21
Insuficiencias cardiacas	5 (1%)	0,354	14,1	[4,59;33,0]	5 (2%)	0,176	28,4	[9,21;66,2]	P=0,42

Nota: Los valores de P como dispositivo indicador usados sólo en el estudio de fase 3 (comparación directa con LUPRON DEPOT 7,5 mg), * = 0,01 < P ≤ 0,05, ** = 0,001 < P ≤ 0,01, *** = P ≤ 0,001 (prueba exacta de Fisher, bilateral).

Subgrupos de mortalidad con hallazgos estadísticamente significativos (planificados previamente como parte del ISS)

Tabla 18. Mortalidad por grupo de tratamiento

Edad (años) = >=65-<75						
Grupo de tratamiento	N	N.º de muertes	Mortalidad bruta	A-P de exposición	Mortalidad por 1.000 A-P Estimación	IC del 95%
Degarelix	169	3	(2%)	0,148	20,2	[4,17;59,1]
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	71	6	(8%)	0,061	99,0	[36,3;216]
Prueba para homogeneidad de tasas de mortalidad:	P=0,0426					

5

Tabla 19. Mortalidad por grupo de tratamiento

PCA = Localizado						
Grupo de tratamiento	N	N.º de muertes	Mortalidad bruta	A-P de exposición	Mortalidad por 1.000 A-P Estimación	IC del 95%
Degarelix	128	0	(0%)	0,113	0	[0, 32,6]
LUPRON DEPOT® 7,5 mg	63	4	(6%)	0,057	70,3	[19,2;180]
Prueba para homogeneidad de tasas de mortalidad:	P=0,0251					

Tabla 20. Razones de tasas de incidencia por IMC de arritmias cardiacas en CS21 - Degarelix frente a leuprolida

Categoría de índice de masa corporal	Degarelix		Lupron		Riesgo relativo		
	Tasa de incidencia	IC del 95%	Tasa de incidencia	IC del 95%	RR	IC del 95%	Valor de P (a)
1: < 25 kg/m2	46,58	(17,1-101)	149,3	(64,4-294)	0,312	(0,09-1,03)	0,0556

2: 25 - <30 kg/m ²	52,66	(24,1-100)	93,09	(40,2-183)	0,566	(0,19-1,68)	0,3495
3: >= 30 kg/m ²	84,50	(27,4-197)	26,73	(0,68-149)	3,161	(0,35- 150)	0,5069
(a) Valor de P para homogeneidad de tasas de incidencia A-P en 1.000 años-persona							

Estos resultados muestran que sujetos tratados con IMC menores de 30 kg/m² (por ejemplo, menores de 25 kg/m² por ejemplo, de 20-25 kg/m²) tuvieron un riesgo significativamente reducido de desarrollar una arritmia cardiaca cuando recibieron terapia de reducción de andrógenos con degarelix en comparación con Lupron.

5

Tabla 21. Razones de tasas de incidencia por IMC de trastornos de arteria coronaria en CS21 - degarelix frente a leuprolida

Categoría de índice de masa corporal	Degarelix		Lupron		Riesgo relativo		
	Tasa de incidencia	IC del 95%	Tasa de incidencia	IC del 95%	RR	IC del 95%	Valor de P (a)
1: < 25 kg/m ²	0,00	(0,00-28,0)	87,96	(28,6- 205)	0.000	(0,00-0,47)	0,0050
2: 25 - <30 kg/m ²	46,88	(20,2-92,4)	46,27	(12,6-118)	1,013	(0,27-4,60)	1.000
3: >= 30 kg/m ²	65,16	(17,8- 167)	53,53	(6,48- 193)	1,217	(0,17-13,5)	1.000
(a) Valor de P para homogeneidad de tasas de incidencia A-P en 1.000 años-persona							

Estos resultados muestran que sujetos tratados con IMC menores de 25 kg/m² por ejemplo, de 20-25 kg/m² tuvieron un riesgo significativamente reducido de desarrollar un trastorno de arteria coronaria cuando recibieron terapia de reducción de andrógenos con degarelix en comparación con Lupron.

Tabla 22. Razones de tasas de incidencia por IMC de trastornos cardiacos en CS21 - degarelix frente a leuprolida

Categoría de índice de masa corporal	Degarelix		Lupron		Riesgo relativo		
	Tasa de incidencia	IC del 95%	Tasa de incidencia	IC del 95%	RR	IC del 95%	Valor de P (a)
1: < 25 kg/m ²	54,32	(21,8- 112)	224,9	(116- 393)	0,242	(0,08-0,67)	0,0045
2: 25 - <30 kg/m ²	101,5	(59,1- 62)	132,6	(66,2- 237)	0,765	(0,34-1,81)	0,6106
3: >= 30 kg/m ²	209,6	(108-366)	107,7	(29,4- 276)	1,946	(0,59-8,28)	0,3606
(a) Valor de P para homogeneidad de tasas de incidencia A-P en 1.000 años-persona							

10 Estos resultados muestran que sujetos tratados con IMC menores de 30 kg/m² (por ejemplo, menores de 25 kg/m² por ejemplo, de 20-25 kg/m²) tuvieron un riesgo significativamente reducido de desarrollar un trastorno cardiaco cuando recibieron terapia de reducción de andrógenos con degarelix en comparación con Lupron.

Tabla 23. Razones de tasas de incidencia por colesterol de arritmias cardiacas en CS21 - degarelix frente a leuprolida

Categoría de colesterol	Degarelix		Lupron		Riesgo relativo		
	Tasa de incidencia	IC del 95%	Tasa de incidencia	IC del 95%	RR	IC del 95%	Valor de P (a)
1: < 4 mmol/l	156,1	(62,8- 322)	79,12	(16,3- 231)	1,973	(0,45-11,8)	0,4981
2: >= 4 mmol/l	41,39	(22,0-70,8)	100,7	(55,1- 169)	0,411	(0,18-0,94)	0,0350
(a) Valor de P para homogeneidad de tasas de incidencia A-P en 1.000 años-persona							

15 Estos resultados muestran que sujetos tratados con niveles de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l tuvieron un riesgo significativamente reducido de desarrollar una arritmia cardiaca cuando recibieron terapia de reducción de andrógenos con degarelix en comparación con terapia con antagonista de GnRH con Lupron.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto identificado como estando en riesgo de enfermedad cardiovascular.
- 5 2. Composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata en un sujeto, habiéndose identificado el sujeto como que tiene una probabilidad aumentada de desarrollar una enfermedad o un trastorno cardiovascular.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, 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 de 20 a 36 días posteriormente.
- 10 4. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, 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.
5. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto con un nivel de colesterol mayor de o igual a 4 mmol/l.
- 15 6. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto que tiene un indicador de riesgo aumentado y/o alto de enfermedad cardiovascular.
7. Composición para su uso según la reivindicación 6, en la que el indicador de riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular es uno o más de hipertensión arterial, nivel alto de colesterol-lipoproteína de baja densidad, nivel bajo de colesterol-lipoproteína de alta densidad, nivel alto de glucosa en suero y fumador habitual.
- 20 8. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto con tensión arterial mayor de o igual a 130/85 mm Hg.
9. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto que fuma cigarrillos diariamente.
- 25 10. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto con un nivel de colesterol-lipoproteína de baja densidad mayor de o igual a aproximadamente 160 mg/dl y/o un nivel de colesterol-lipoproteína de alta densidad menor de 35 mg/dl.
11. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, para el tratamiento de un sujeto con un nivel de glucosa en ayunas mayor de aproximadamente 120 mg/dl.
- 30 12. Composición para su uso según la reivindicación 6, en la que el indicador de alto riesgo de enfermedad cardiovascular es uno o más de nivel alto de proteína C reactiva (CRP) en suero, nivel alto de homocisteína en suero, nivel alto de fibrinógeno en suero y nivel alto de lipoproteína (a) (Lp(a)) en suero.
13. Composición para su uso según la reivindicación 12, para el tratamiento de un sujeto con uno o más de: un nivel de proteína C reactiva mayor de 3 mg/dl; un nivel de homocisteína en suero mayor de 30 μ mol/l; un nivel de fibrinógeno en suero mayor de 7,0 g/l; y un nivel de Lp(a) en suero mayor de 30 mg/dl.
- 35 14. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la enfermedad o el trastorno cardiovascular es soplo cardíaco, bloqueo auriculoventricular o isquemia miocárdica.

FIGURA 1

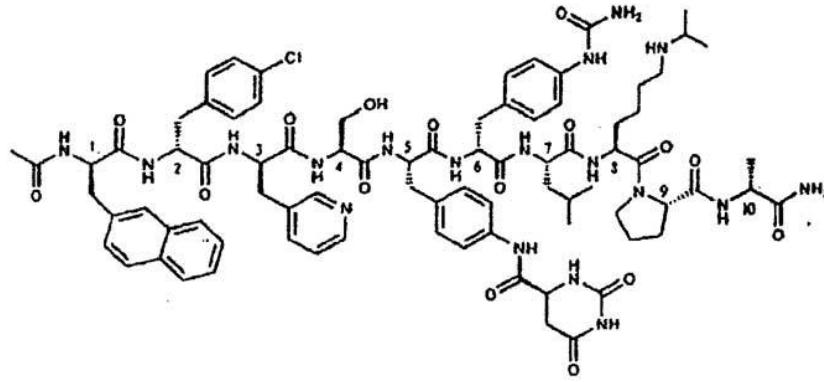


FIG. 2

Nivel de testosterona desde el día 0 hasta el 364 para 240/80 mg de degarelix

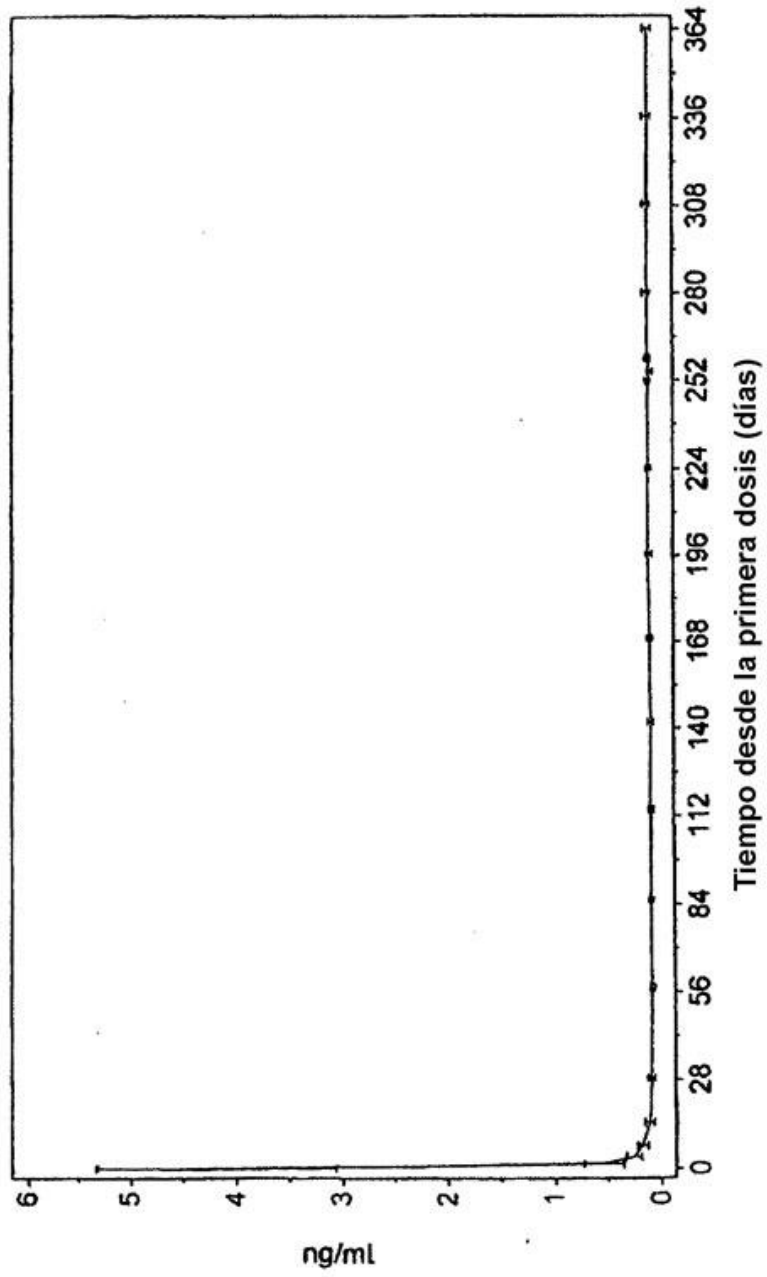


FIG. 3

Cambio en porcentaje del nivel de testosterona desde el día 0 hasta el 28

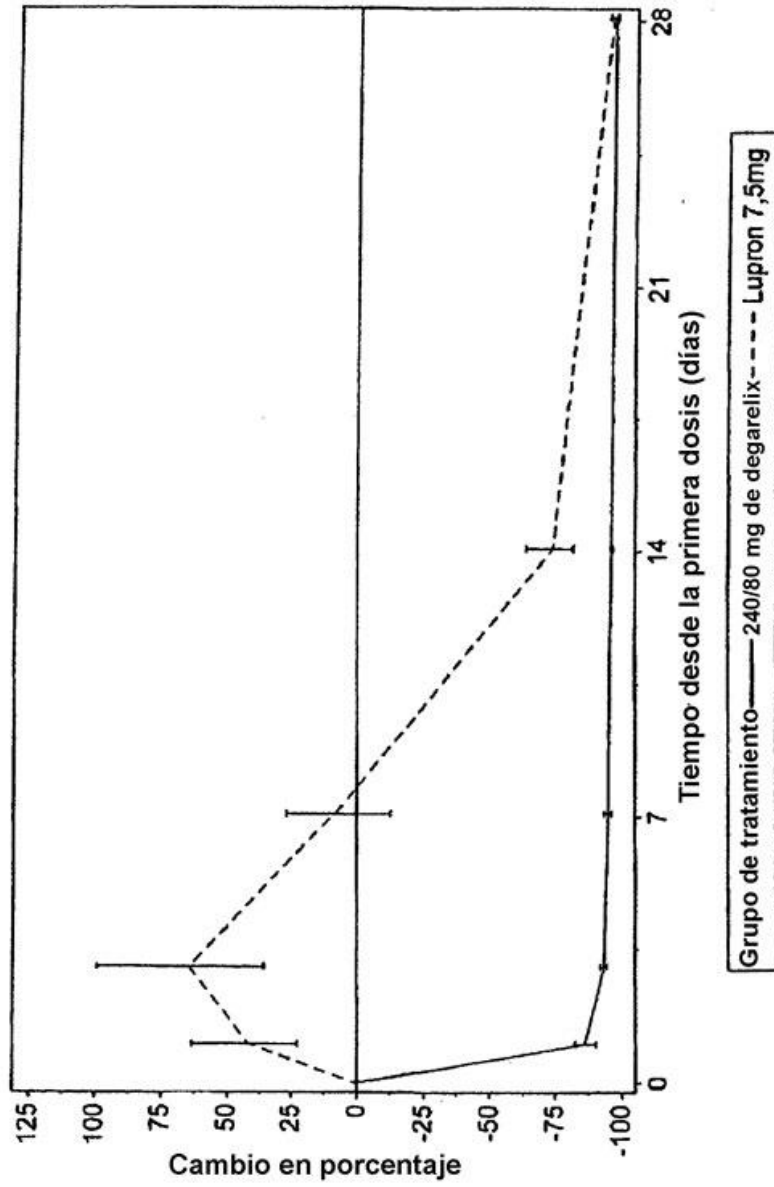


FIG. 4

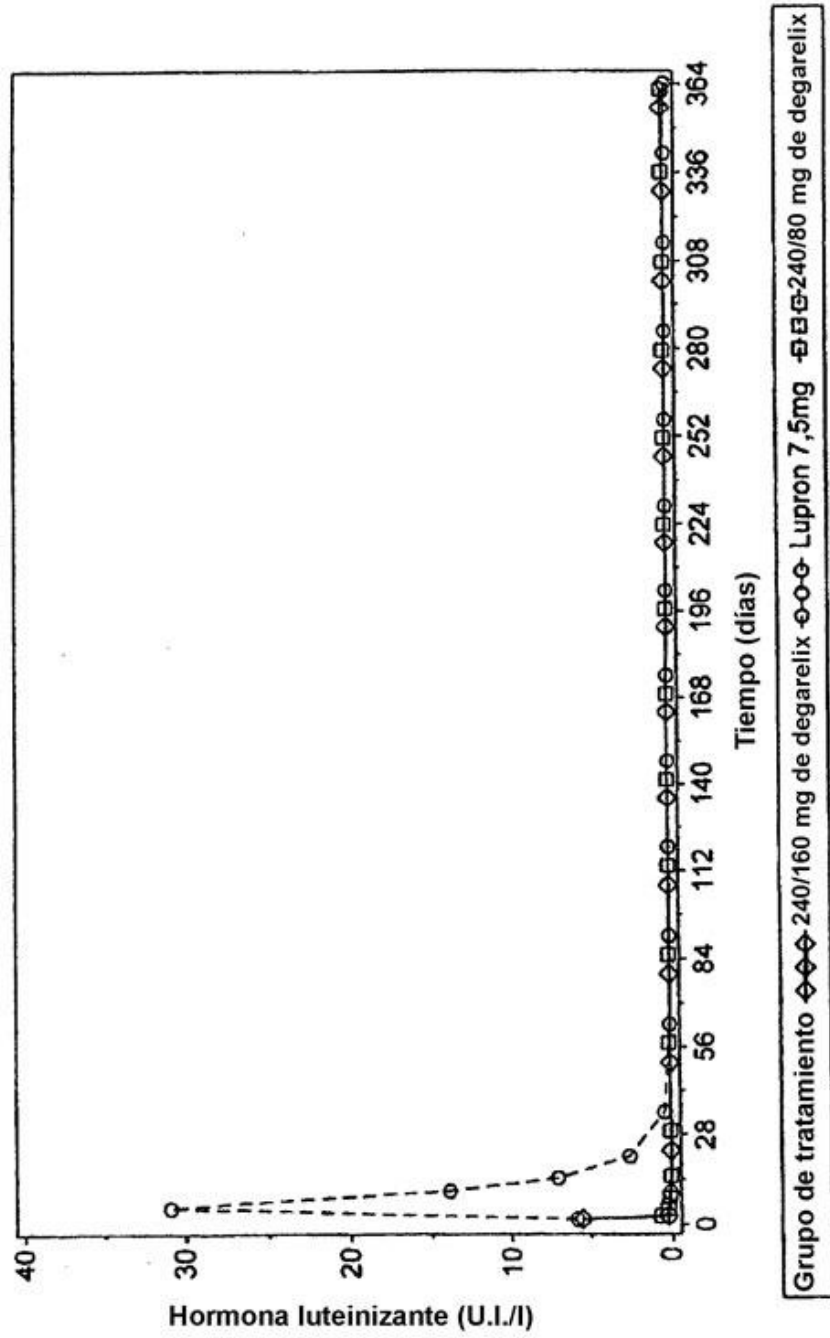


FIG. 6

Cambio en porcentaje de PSA desde el día 0 hasta el 56

