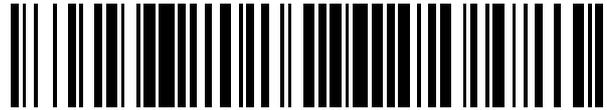


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 235**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/09** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2009 E 13168404 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2650012**

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

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.07.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERSSON, BO-ERIC**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 540 235 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico con degarelix

5 **Antecedentes de la invención**

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

Más de 9 de cada 10 cánceres de próstata se encuentran en los estadios localizado y localmente avanzado. Cuando se compara con hombres de la misma edad y raza que no tienen cáncer (supervivencia relativa), el índice de supervivencia relativa a 5 años para los hombres que están diagnosticados con cáncer en estadio localizado y localmente avanzado es casi del 100%. Sin embargo, el índice de supervivencia relativa a 5 años para hombres con cáncer de próstata en estadio metastásico que ya se ha extendido a partes distantes del cuerpo en el momento del diagnóstico es solo aproximadamente del 32% (véase, Cancer Trends Progress Report ([http:// progress report.cancer.gov](http://progressreport.cancer.gov); SEER Program and the National Center for Health Statistics;<http://seer.cancer.gov/>). En este último estadio metastásico, la caída acelerada en el índice de supervivencia está acompañada por síntomas que incluyen dolor (por ejemplo, dolor de huesos), pérdida de peso y fatiga. Por tanto, los tratamientos que producen una reducción o permanencia del crecimiento de células tumorales metastásicas en hueso no solo proporcionarían una esperanza de vida aumentada, que puede ser de hasta aproximadamente 3 años o más, sino que también proporcionarían una calidad de vida (QoL) mejorada ya que estos síntomas se alivian.

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

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

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

foliculoestimulante (FSH), reduciendo de esta manera la producción de testosterona sin estimulación/subida inicial. Sin embargo, los péptidos antagonistas de GnRH frecuentemente se asocian con la aparición de actividad liberadora de histamina. Esta actividad liberadora de histamina representa un obstáculo serio para el uso clínico de tales antagonistas porque la liberación de histamina produce efectos secundarios adversos tal como edema y picazón.

La búsqueda para antagonistas de GnRH mejorados ha producido la fabricación de Antide, Cetrorelix y Antarelix (patente en EE UU No. 5.516.887). Los antagonistas de GnRH que tienen tales aminoácidos significativamente modificados o no naturales en las posiciones 5 y 6 muestran buena potencia biológica, y generalmente se considera que los construidos sobre Aph son particularmente potentes. Uno que es especialmente útil es Azalina B. La patente en EE No. 5.506.207 también divulga antagonistas de GnRH biopotentes con cadenas laterales de fenilalanina sustituidas con amino, aciladas de residuos en las posiciones 5 y 6; uno de tal decapeptido es Acyline.

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

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

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

### **Compendio de la invención**

La invención se basa, en parte, en el sorprendente descubrimiento de que la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico, y/o a pacientes que tienen niveles de PSA de 50 ng/ml o mayores, proporciona una reducción notable, y a largo plazo, de la fosfatasa alcalina en suero (S-ALP). Esta reducción es indicativa de mejor control de metástasis (por ejemplo, esquelética) (véase el ejemplo 1, figuras 1-4, tabla 2). Además, los resultados indican que la administración de degarelix a estos pacientes se asocia con un retraso en la progresión al estadio resistente a hormonas. Notablemente, esta reducción notable a largo plazo de S-ALP no se muestra después de la administración del agonista de GnRH leuprolida.

Según la presente invención en un aspecto, se proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de metástasis esquelética o metástasis ósea, en donde la metástasis esquelética o metástasis ósea resulta de cáncer de próstata. El tratamiento puede reducir el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea, o mantener el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea sin aumento. Según la presente invención en un aspecto se proporciona una composición que comprende degarelix para su uso en reducir el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea, o mantener el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea sin aumento, en donde la metástasis esquelética o metástasis ósea resulta del cáncer de próstata.

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

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

En el presente documento, "tratamiento de cáncer de próstata en estadio metastásico" y métodos asociados de "tratar cáncer de próstata en estadio metastásico" incluye además tratamientos y métodos asociados para reducir

y/o aliviar uno o más síntomas asociados con el cáncer de próstata en estadio metastásico, por ejemplo, tratamiento para aliviar y/o reducir los síntomas de trastornos urinarios (por ejemplo, obstrucción, micción débil o interrumpida, micción frecuente, incapacidad de orinar, dolor al orinar, sangre en orina), tratamiento para reducir y/o aliviar dolor de huesos (por ejemplo, zonal lumbar, caderas o muslos), y/o tratamiento para reducir y/o aliviar pérdida de peso, fatiga.

El tratamiento puede reducir el número y/o tamaño de lesiones metastásicas y/o reducir y/o aliviar uno o más síntomas asociados con cáncer de próstata en estadio metastásico.

Los términos “prevención de cáncer de próstata en estadio metastásico” y métodos asociados de “prevenir cáncer de próstata en estadio metastásico” incluye además tratamientos, y métodos asociados que previenen el inicio de la actividad metastásica o que mantienen el nivel de la actividad metastásica (por ejemplo, al nivel conocido al inicio de la medicación, es decir, basal), o que reducen y/o retrasan la vuelta de la actividad metastásica (por ejemplo, medida por S-ALP), en un sujeto que se trata para cáncer de próstata que está en estado localmente avanzado. La expresión “el nivel de actividad metastásica” en este contexto se refiere al tamaño y/o número de tumores metastásicos en el sujeto, y no a la velocidad de metástasis en el sujeto por sí.

Según esto, la invención incluye tratamientos y métodos asociados para retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad y/o causar o aumentar la regresión o remisión de la enfermedad.

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

La composición puede reducir la probabilidad de, y/o retrasar, la vuelta de actividad tumoral metastásica, y/o que retrasa o previene la progresión de la enfermedad, y/o causar o aumentar la regresión o remisión de la enfermedad, y/o prolongar la vida y/o aumentar la calidad de vida (QoL) del paciente, y/o retrasar o prevenir el inicio del estadio de enfermedad resistente a hormonas.

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

Los solicitantes divulgan ahora que la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico y/o pacientes que tienen un nivel de PSA de aproximadamente 50 ng/ml o mayor, proporciona una reducción notable, y a largo plazo, de la fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (véanse las figuras 1 y 4, tabla 2). No solo es la reducción en valores de S-ALP significativa, sino que de forma más importante, los bajos niveles estables y mantenidos de niveles de S-ALP durante un periodo de tiempo largo (véase la figura 3), es indicativo de mejor control de metástasis (por ejemplo, de hueso). Esta notable reducción a largo plazo de S-ALP no se muestra después de la administración del agonista de GnRH leuprolida.

La notable reducción a largo plazo de S-ALP después de la administración del antagonista de GnRH degarelix a pacientes con cáncer de próstata en estadio metastásico y/o pacientes que tienen un nivel de PSA de aproximadamente 50 ng/ml o mayor indica que la administración de degarelix a estos pacientes puede proporcionar un retraso en la progresión del cáncer al estadio resistente a hormonas.

El sujeto puede tener un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) (es decir, un nivel de S-ALP antes del tratamiento, es decir, antes de la administración de la dosis inicial de testosterona) de aproximadamente 150 UI/l o mayor, por ejemplo un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de aproximadamente 160 UI/l o mayor, por ejemplo, un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de aproximadamente 200 UI/l o mayor, por ejemplo, un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de aproximadamente 300 UI/l o mayor (véase la tabla 2).

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

El sujeto al que se le administra el tratamiento puede tener un nivel de hemoglobina (Hb) de aproximadamente 130 g/l o menor. Los niveles basales de S-ALP eran particularmente elevados en subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica y Hb < 130 g/l; por ejemplo, se encontró un nivel basal de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de 300 UI/l o mayor en una población de pacientes que tenían una Hb < 130 g/l (véase la tabla 2). El sujeto con el nivel de Hb disminuido anteriormente mencionado también puede mostrar una reducción (alternativamente, un cambio

negativo del basal) del nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de al menos 160 UI/ml por debajo del nivel basal durante un periodo entre 112 y 364 días después de la administración de la dosis inicial de degarelix (véase la figura 2). Las metástasis óseas afectan a la médula ósea y un paciente con metástasis ósea se puede volver anémico; por tanto, Hb menor de lo normal en pacientes con metástasis en hueso es indicativo de mayor grado de metástasis (enfermedad más grave). Como se describe en más detalle en el presente documento, la invención puede proporcionar una reducción sorprendentemente a largo plazo y eficaz de S-ALP por degarelix en esta subpoblación de pacientes con niveles de Hb menores de lo normal.

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

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

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

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

En ciertas formas de realización, el sujeto que se va a tratar se identifica ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 150 UI/l o mayor, por ejemplo 160 UI/l o mayor. En formas de realización adicionales, el sujeto que se va a tratar se identifica ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 200 UI/l o mayor. En formas de realización aún adicionales, el sujeto que se va a tratar se identifica ensayando el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un potencial sujeto y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 300 UI/l o mayor.

En formas de realización adicionales de la invención, el sujeto que se va a tratar se identifica ensayando el nivel de hemoglobina (Hb) de un sujeto potencial y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel de Hb del sujeto es 130 g/l o menor. En formas de realización aún adicionales, el sujeto que se va a tratar se identifica ensayando el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) y después seleccionando el sujeto si el nivel de PSA del sujeto es mayor de o igual a 50 ng/ml. En formas de realización particulares, la S-ALP del sujeto tratado se reduce en al menos 60 UI/l desde el nivel basal entre el día 112 y el día 364 de tratamiento.

#### Breve descripción de las figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 20 Descripción detallada de la invención

### Términos y definiciones

25 Se describen aspectos particulares de la invención en mayor detalle a continuación. Las terminologías y definiciones como se usan en la presente solicitud como se clarifican en el presente documento se pretende que representen el significado de los solicitantes en su divulgación de la invención. La bibliografía de patentes y científica a la que se hace referencia en el presente documento se incorporan al mismo mediante referencia en su totalidad.

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

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

45 La invención proporciona una composición que comprende degarelix para uso en el tratamiento de metástasis esquelética o metástasis ósea, en donde la metástasis esquelética o metástasis ósea resulta de cáncer de próstata, y/o una composición que comprende degarelix para su uso en reducir el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea, o mantener el mismo nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea sin aumento, en donde la metástasis esquelética o la metástasis ósea resulta de cáncer de próstata. La divulgación de la invención se ha ejemplificado por datos obtenidos de estudios clínicos, en particular el estudio CS21 sobre degarelix (solicitud EP No. 08250703.9 y solicitud provisional en EE UU No. 61/027.741). Está disponible una revisión de los métodos básicos para realizar y analizar el tipo de estudios clínicos controlados descritos en el presente documento, incluyendo análisis de seguridad, eficacia y ventajas selectivas para ciertas subpoblaciones de pacientes (véase, Spilker (1991) Guide to Clinical Trials Raven Press, Nueva York; y Spilker (1996) Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials Lippincott - Raven Publishers Nueva York).

55 El término “cáncer de próstata” se refiere a cualquier cáncer de la glándula de la próstata en el que células de la próstata mutan y empiezan a multiplicarse fuera de control. El grado al que el cáncer de próstata ha progresado en un paciente se evalúa considerando información clínica e histopatológica. El estadio del cáncer se clasifica basado en el tamaño del tumor (T), si hay afectación de los ganglios linfáticos (N), la presencia de metástasis (M), y el grado del tumor (G). Un tumor clasificado como T1 está confinado a la glándula de la próstata y es demasiado pequeño para sentirse por examen rectal digital. T1 incluye además las subdivisiones T1 a (menos del 5% de células cancerosas en la muestra de tejido) y T1 b (más del 5%). T1 c indica que el paciente tiene un antígeno específico de próstata (PSA; véase la definición posteriormente) elevado. Si el tumor es lo suficientemente grande para sentirse durante un examen rectal digital, se clasifica como T2. T2a significa que solo un lado de la glándula de la próstata (izquierdo o derecho) está implicado; T2b significa que ambos lados tienen tumor(es). T2 comúnmente se denomina “cáncer localizado”. Si el cáncer es T3, se ha extendido al tejido unido cerca de la próstata (T3a) o las vesículas

seminales (T3b). T4 indica cáncer extendido al tejido próximo a la próstata, por ejemplo, el esfínter de la vesícula, el recto o pared de la pelvis. El cáncer de próstata también se puede extender a los ganglios linfáticos regionales de la pelvis y esto se evalúa como estadio N1 de cáncer de próstata. Estos estadios de T3, T4 y N1 se denominan colectivamente cáncer “localmente avanzado” o regional. Si el cáncer se ha extendido a sitios distantes, tal como el hueso, se dice que está “metastatzado” o en el estadio M1. El cáncer de próstata que se ha extendido a ganglios linfáticos distantes se categoriza como M1 a mientras que el que se extendido al hueso es M1 b y el que se ha extendido a órganos tales como hígado o cerebro se evalúa como M1 c. Si se deja sin tratar, el cáncer de próstata casi universalmente metastatiza al hueso.

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

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

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

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

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

#### Degarelix y formulaciones farmacéuticas relacionadas

Degarelix es un potente antagonista de GnRH que es un análogo del decapeptido GnRH (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>) que incorpora p-ureido-fenilalaninas en las posiciones 5 y 6 (Jiang et al. (2001) J. Med. Chem.

44:453-67). Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata en los que la privación de andrógenos está garantizada (incluyendo pacientes con niveles de PSA crecientes después de haberse sometido ya a prostatectomía o radioterapia).

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

El principio activo degarelix es una amida de decapeptido lineal sintético que contiene siete aminoácidos no naturales, cinco de los cuales son D-aminoácidos. La sustancia farmacéutica es una sal acetato, pero la fracción activa de la sustancia es degarelix como la base libre. La sal acetato de degarelix es un polvo amorfo de blanco a blanquecino de baja densidad obtenido después de liofilización. El nombre químico es D-Alaninamida,N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-4-[[[(4S)-hexahidro-2,6-dioxo-4-pirimidinil]carbonil]amino]-L-fenilalanil-4-[(aminocarbonil)amino]-D-fenilalanil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolil. Tiene una fórmula empírica de  $C_{82}H_{103}N_{18}O_{16}Cl$  y un peso molecular de 1.632,3 Da. Previamente se ha mostrado la estructura química de degarelix (documentos EP 1003774, US 5.925.730, U.S. 6.214.798) y se puede representar por la fórmula:



#### Administración y dosificación

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

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

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

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

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

Una pauta de dosis preferida para tratar hombres adultos con cáncer de próstata es una única dosis de partida 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 administradas como una única inyección subcutánea empezando aproximadamente 28 días o un mes después de la dosis de partida inicial.

Por ejemplo, la pauta de dosis para degarelix se puede administrar como una dosis de partida, inicial de 240 mg administrada como 2 inyecciones de 30 ml de aproximadamente 40 mg/ml de formulación de degarelix, seguida por dosis de mantenimiento mensuales de 80 mg administradas como una única inyección de 4 ml de aproximadamente 20 mg/ml de formulación de degarelix. Alternativamente, se pueden utilizar dosis de mantenimiento mensuales de 160 mg, por ejemplo, administrando 4 ml de aproximadamente 40 mg/ml de degarelix cada mes.

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

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

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

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

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

Las concentraciones mínimas mediana de degarelix en la fase de mantenimiento con 80 mg a una concentración de 20 mg/ml fue 10,9 ng/ml.

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

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

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

El volumen de distribución resultante en hombres ancianos sanos es aproximadamente 1 l/kg. La unión a proteína de plasma se estima que es aproximadamente el 90%.

Degarelix es sujeto de degradación peptídica común durante el paso del sistema hepatobiliar y se excreta principalmente como fragmentos peptídicos en las heces. No se detectaron metabolitos significativos en muestras de plasma después de la administración subcutánea. Estudios in vitro han mostrado que degarelix no es un sustrato para el sistema CYP450 (citocromo P450) 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 por vía renal, lo que sugiere que aproximadamente el 80% se excreta a través del sistema hepatobiliar en seres humanos. La depuración en hombres ancianos sanos es 35-50 ml/h/kg.

Sucesos adversos (efectos secundarios)

Se ha encontrado que degarelix generalmente se tolera bien en ensayos clínicos. Las reacciones adversas más comúnmente observadas durante la terapia se debían a los efectos fisiológicos esperados de la reducción de testosterona, principalmente sofocos y peso aumentado, y sucesos adversos relacionados con el sitio de inyección (efectos secundarios relacionados con el sitio de inyección), principalmente dolor del sitio de inyección y eritema del sitio de inyección.

**Ejemplos**

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

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

Métodos:

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

Análisis de S-ALP:

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

Resultados:

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

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

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

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

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

**Tabla 2.** Valores de S-ALP (UI/l) para las poblaciones localizada, localmente avanzada y metastásica, y subpoblaciones metastásicas (Hb  $< 130$  g/l), usando tratamientos con degarelix (240/80 mg) y leuprolida (7.5 mg)

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

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

La sección (b) de la tabla 2 muestra los valores de S-ALP (IU/L) para las poblaciones con PSA basal ( $< 10$  ng/ml), (10-20 ng/ml), (20-50 ng/ml), ( $> 50$  ng/ml), usando tratamientos con degarelix (240/80 mg) y leuprolida (7,5 mg).

Conclusiones:

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

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

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

El antígeno específico de próstata (PSA) es un marcador comúnmente usado en el diagnóstico del cáncer de próstata y más recientemente también se ha usado para seguir la respuesta al tratamiento así como la recidiva y progresión de la enfermedad (Fleming et al. (2006) Nat. Clin. Pract. Oncol. 3: 658-67; Lilja, et al. (2008) Nat. Rev. Cancer 8: 268-78). En general, niveles más altos de PSA se asocian con formas más graves de cáncer de próstata,

estando asociado el cáncer de próstata en estadio metastásico con los niveles más altos de PSA (por ejemplo, > 50 ng/ml). Según esto, niveles crecientes de PSA en pacientes que se someten a tratamiento de cáncer de próstata se asocian con eficacia incompleta o fallida del tratamiento.

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

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

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

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

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

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

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

En este ejemplo, se realizó un estudio de grupos paralelos, aleatorizado, multicentro, abierto para investigar la eficacia y seguridad de pautas de dosis de un mes de degarelix. Los pacientes en dos grupos de tratamiento de degarelix recibieron una dosis inicial de degarelix de 240 mg a una concentración de aproximadamente 40 mg/ml seguido por cualquiera de dos diferentes pautas de dosis de una vez al mes, 160 mg (aproximadamente 40 mg/ml) y  
45 80 mg (aproximadamente 20 mg/ml). Estas pautas de dosis de degarelix se compararon con leuprolida a 7,5 mg en pacientes con cáncer de próstata que requieren terapia de ablación de andrógenos.

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

#### 60 Diseño del estudio

Un total de 620 pacientes se distribuyeron al azar 1:1:1 a uno de tres grupos de tratamiento. De estos, a 610 pacientes (edad media 72 años, PSA mediana 19,0 ng/ml) se les administró degarelix. Diez pacientes aleatorizados se retiraron del estudio antes de la dosificación.  
65

Los pacientes en dos grupos de tratamiento recibieron una dosis inicial de degarelix de 240 mg a una concentración de 40 mg/ml (240@40) el día 0 administrada como dos inyecciones subcutáneas (s.c.) equivalentes de 120 mg cada una. Después de ello, los pacientes recibieron 12 dosis únicas de degarelix s.c. adicionales de bien 80 mg a una concentración de 20 mg/ml (80@20: grupo de degarelix 240/80 mg) o 160 mg a una concentración de 40 mg/ml (160@40: grupo de degarelix 240/160 mg) administradas s.c. cada 28 días. En el tercer grupo de tratamiento, los

5 pacientes recibieron tratamiento activo con leuprolida 7,5 mg el día 0 y cada 28 días administrado como una única inyección intramuscular (i.m.). Para pacientes que recibían el tratamiento con leuprolida 7,5 mg, se pudo dar bicalutamida como protección de la exacerbación clínica a la discreción del investigador.

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

Grupo de degarelix 240/160 mg

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

20 Grupo de degarelix 240/80 mg

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

25

Grupo de leuprolida 7,5 mg

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

30

**Tabla 3. Metodología de tratamiento**

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

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

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

45

Diagnóstico y criterios para la inclusión en el estudio

50 Hombres de 18 años de edad y superior con adenocarcinoma de la próstata (todos los estadios) histológicamente confirmado (escala de Gleason), en los que estaba indicado el tratamiento de ablación de andrógenos (excepto para 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 tenían que tener un nivel basal de testosterona > 1,5 ng/ml y un nivel de PSA de ≥ 2 ng/ml en el momento del cribado. Los pacientes con PSA creciente después de haberse sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa se pudieron incluir en el estudio. Se requirió que los pacientes tuvieran una puntuación ECOG de ≤ 2 y una esperanza de vida de al menos 12 meses. El tratamiento hormonal previo o presente del cáncer de próstata (castración quirúrgica u otra manipulación hormonal, por ejemplo, agonistas de GnRH, antagonistas de GnRH, antiandrógenos, o estrógenos) produjo la exclusión del estudio. Sin embargo, en pacientes que se habían sometido a prostatectomía o radioterapia con intención curativa, el tratamiento hormonal neoadyuvante se aceptó durante una duración máxima de 6 meses

55

siempre que este tratamiento hubiera terminado durante al menos 6 meses antes de la visita de cribado. El tratamiento concurrente con un inhibidor de 5- $\alpha$ -reductasa también produjo exclusión del estudio. Los pacientes que eran candidatos para una terapia curativa (es decir, prostatectomía radical o radioterapia) se excluyeron. Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o trastornos clínicamente significativos (diferentes de cáncer de próstata) que pudiera afectar a la conclusión del estudio juzgado por el investigador no eran elegibles para entrar en el estudio. Los pacientes con una prolongación basal marcada del intervalo QT/QTcF (> 450 mseg) o que habían usado medicaciones concomitantes que pudieran prolongar el intervalo QT/QTcF o que tuvieran antecedentes de factores de riesgo adicionales para arritmias ventriculares de Torsade de Pointes se excluyeron. Los pacientes que tenían ALT en suero elevada o niveles de bilirrubina total por encima del nivel superior del intervalo normal en la visita de cribado o que se sabía o sospechaba de enfermedad biliar sintomática, hepática también se excluyeron. También se excluyeron los pacientes si tenían una hipersensibilidad conocida a cualquier componente de los productos de investigación. Además, los pacientes con cualquier forma de cáncer en los últimos cinco años, con la excepción de cáncer de próstata y carcinoma de células basales o escamosas de la piel quirúrgicamente eliminado, se excluyeron del estudio. Los pacientes que tenían una incapacidad mental o barreras de lenguaje que incapacitara el entendimiento o cooperación adecuados también eran inelegibles para participar en el estudio. No se debía administrar ningún otro fármaco de investigación en los 28 días anteriores a la visita de cribado.

#### Duración del tratamiento

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

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

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

#### Criterios para la evaluación de la eficacia

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

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

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

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

#### 5 Criterios para la evaluación de la seguridad

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

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

#### Métodos estadísticos

Todos los análisis estadísticos se realizaron, y la estadística resumen calculada, usando el software de análisis estadístico SAS™ versión 9 o superior. Las poblaciones para el análisis fueron:

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

El por protocolo (conjunto de análisis PP) comprendía todo el conjunto de análisis ITT sin violaciones principales del protocolo.

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

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

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

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

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

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

Los criterios de valoración secundarios, probabilidad de testosterona  $\leq 0,5$  ng/ml del día 56 hasta el día 364, tiempo hasta recaída de PSA, y probabilidad de respuesta de testosterona suficiente desde el día 28 hasta el día 364 se analizaron por el método de Kaplan-Meier.

#### Resultados de eficacia

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

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

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

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

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

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

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

55 Los perfiles para los niveles en suero de LH a lo largo del tiempo fueron similares a los observados para testosterona. Después de la administración de degarelix, los niveles de LH mediana para el conjunto de análisis ITT disminuyeron rápidamente y fueron  $< 0,7$  UI/l el día 1, una disminución de aproximadamente el 88% desde el basal. Para ambos grupos de tratamiento de degarelix los niveles de LH mediana permanecieron reducidos hasta el final del estudio el día 364. Al contrario, se observó una subida en los niveles de LH mediana para pacientes en el grupo de leuprolida 7,5 mg, que alcanzó un pico a 31,0 UI/l el día 1 (aumento de  $> 400\%$  desde el basal) antes de disminuir exponencialmente a 0,035 UI/l el día 56 y permanecer a este nivel hasta el día 364 (véase la figura 10).

60 También se observó una rápida disminución en los niveles de FSH en pacientes tratados con degarelix. La administración de degarelix produjo una reducción en los niveles de FSH mediana hasta  $\leq 1,5$  UI/l el día 7, una disminución  $> 80\%$  desde el basal. Para ambos grupos de tratamiento de degarelix los niveles de FSH mediana permanecieron reducidos hasta el final del estudio el día 364. Para pacientes en el grupo de leuprolida 7,5 mg hubo una subida inicial en los niveles de FSH similar a la observada para los niveles de LH que alcanzó un pico a 22,5 UI/l el día 1 (aumento del 146% desde el basal) antes de disminuir exponencialmente a 2,0 UI/l el día 14. FSH mediana



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende degarelix para su uso en el tratamiento de metástasis esquelética o metástasis ósea, en donde la metástasis esquelética o metástasis ósea resulta de cáncer de próstata.
2. Una composición para uso según la reivindicación 1 en donde el tratamiento reduce el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea, o mantiene el mismo nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea sin aumento.
- 10 3. Una composición que comprende degarelix para su uso en reducir el nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea, o mantener el mismo nivel de metástasis esquelética o metástasis ósea sin aumento, en donde la metástasis esquelética o metástasis ósea resulta de cáncer de próstata.
- 15 4. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es tratamiento de un sujeto con un nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) basal de aproximadamente 150 UI/l o mayor antes del tratamiento.
- 20 5. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es tratamiento de un sujeto con un nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) basal de aproximadamente 160 UI/l o mayor antes del tratamiento.
- 25 6. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es tratamiento de un sujeto con un nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) basal de aproximadamente 200 UI/l o mayor antes del tratamiento.
- 30 7. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es tratamiento de un sujeto con un nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) basal de aproximadamente 300 UI/l o mayor antes del tratamiento.
- 35 8. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es tratamiento de un sujeto con un nivel de hemoglobina (Hb) de 130 g/l o menos.
9. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración a una dosis inicial de degarelix de 160 a 320 mg; y a una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg, una vez cada 20 a 36 días después de ello.
- 40 10. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la administración a una dosis inicial de degarelix de aproximadamente 240 mg; y a una dosis de mantenimiento de aproximadamente 80 mg de degarelix, una vez cada aproximadamente 28 días de tratamiento.
- 45 11. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el sujeto que se va a tratar se identifica por un paso de ensayar el nivel de fosfatasa alcalina en suero (S-ALP) de un sujeto potencial y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel basal de S-ALP del sujeto es 150 UI/l o mayor, por ejemplo, 160 UI/l o mayor, por ejemplo 200 UI/l o mayor, por ejemplo 300 UI/l o mayor.
- 50 12. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el sujeto que se va a tratar se identifica por un paso de ensayar el nivel de hemoglobina (Hb) de un potencial sujeto y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel de Hb del sujeto es 130 g/l o menos.
13. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el sujeto que se va a tratar se identifica por un paso de ensayar el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) de un sujeto potencial y después seleccionando el sujeto para tratamiento si el nivel de PSA del sujeto es mayor de o igual a 50 ng/ml.

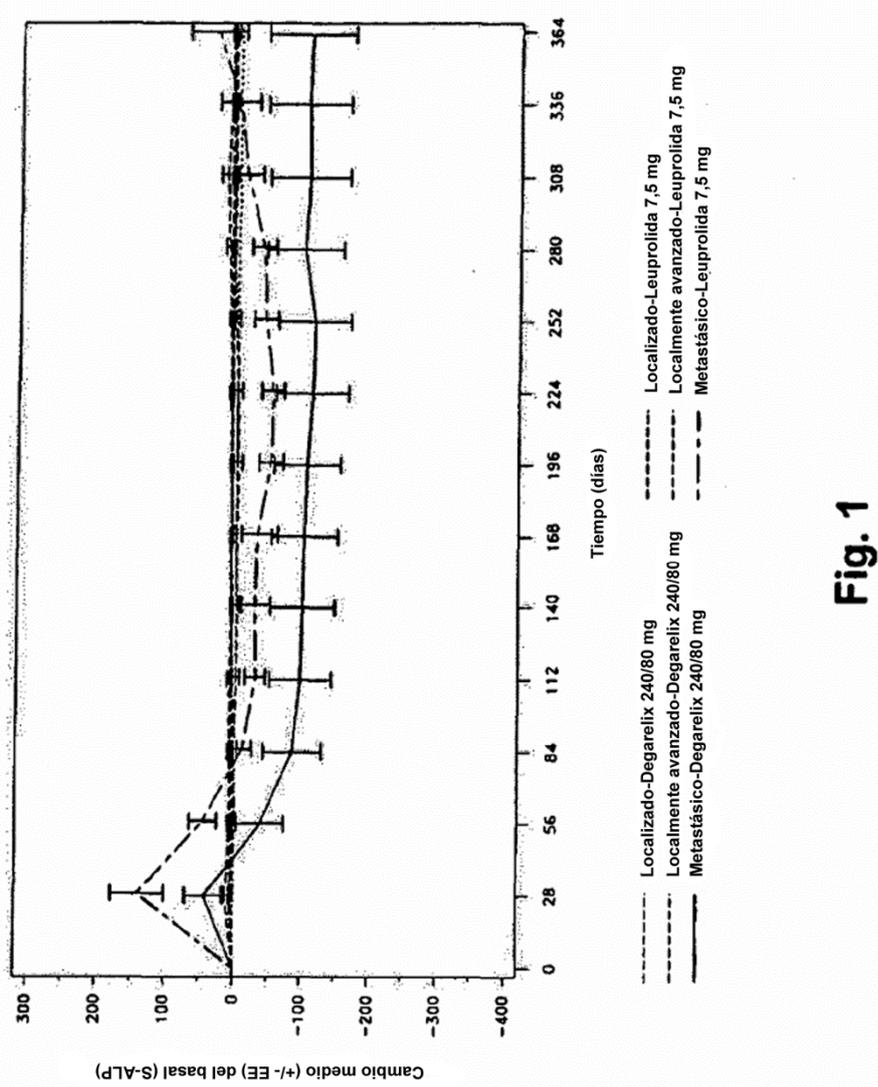


Fig. 1

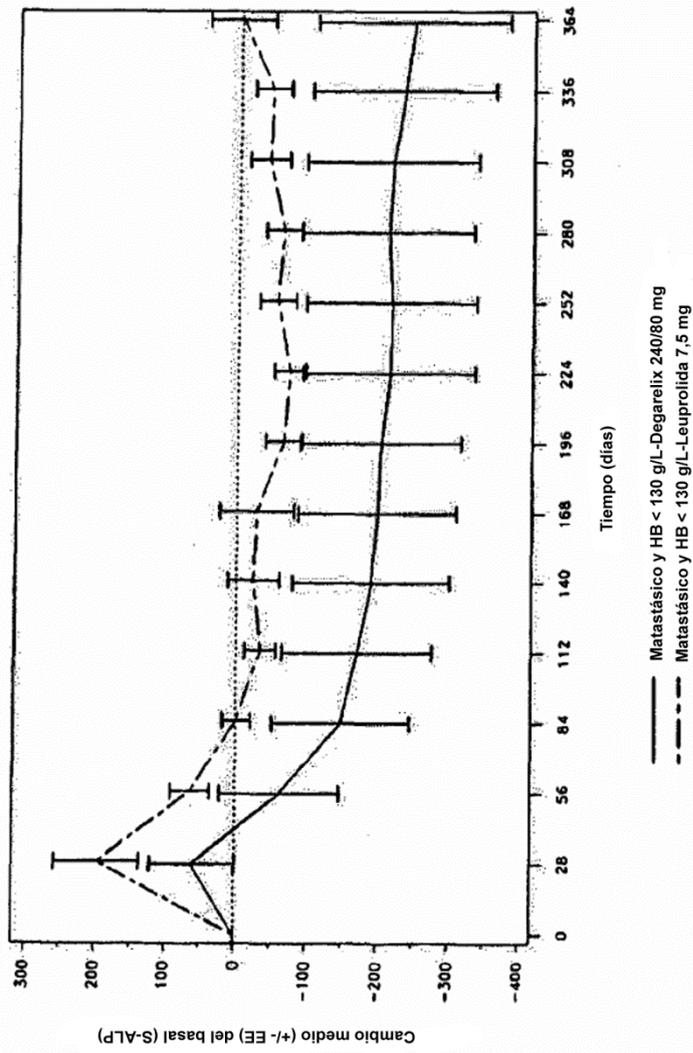


Fig. 2

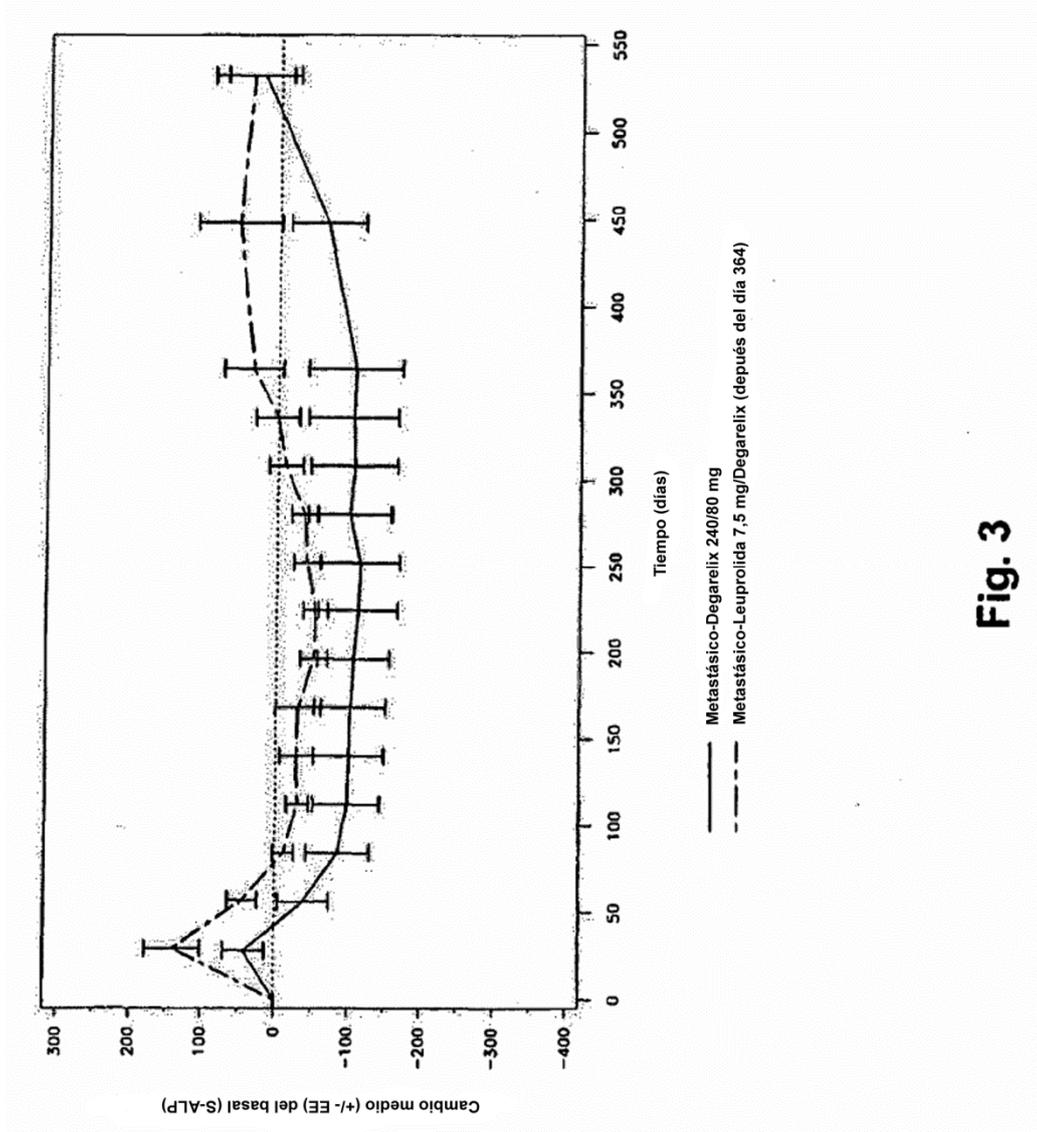


Fig. 3

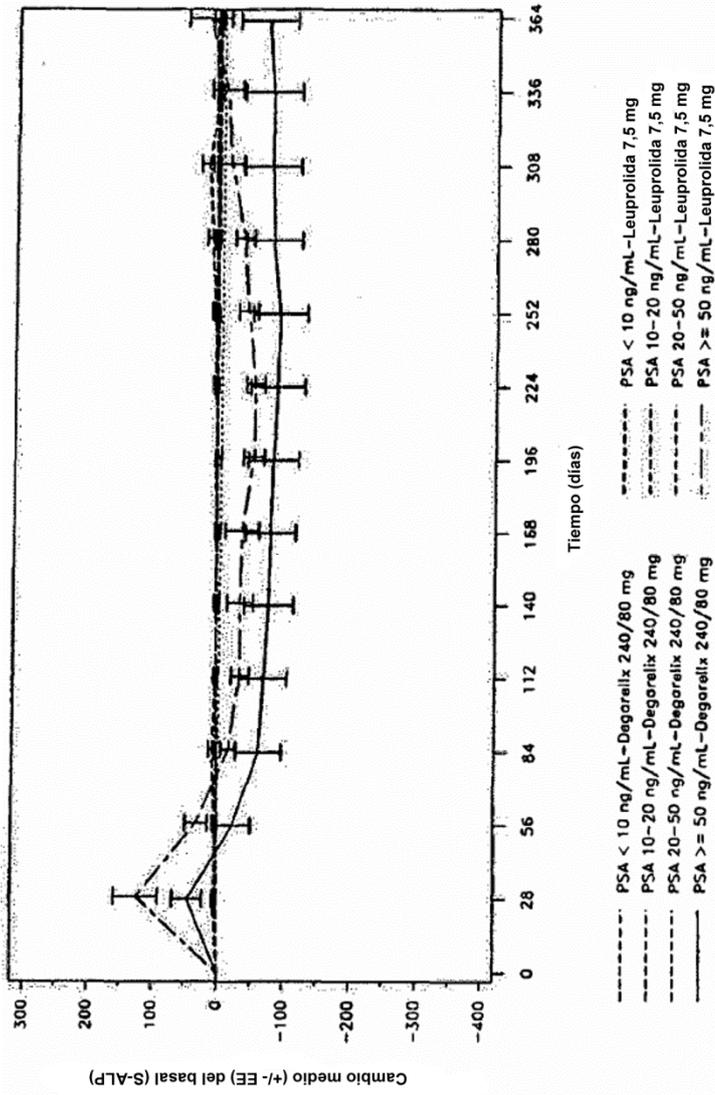
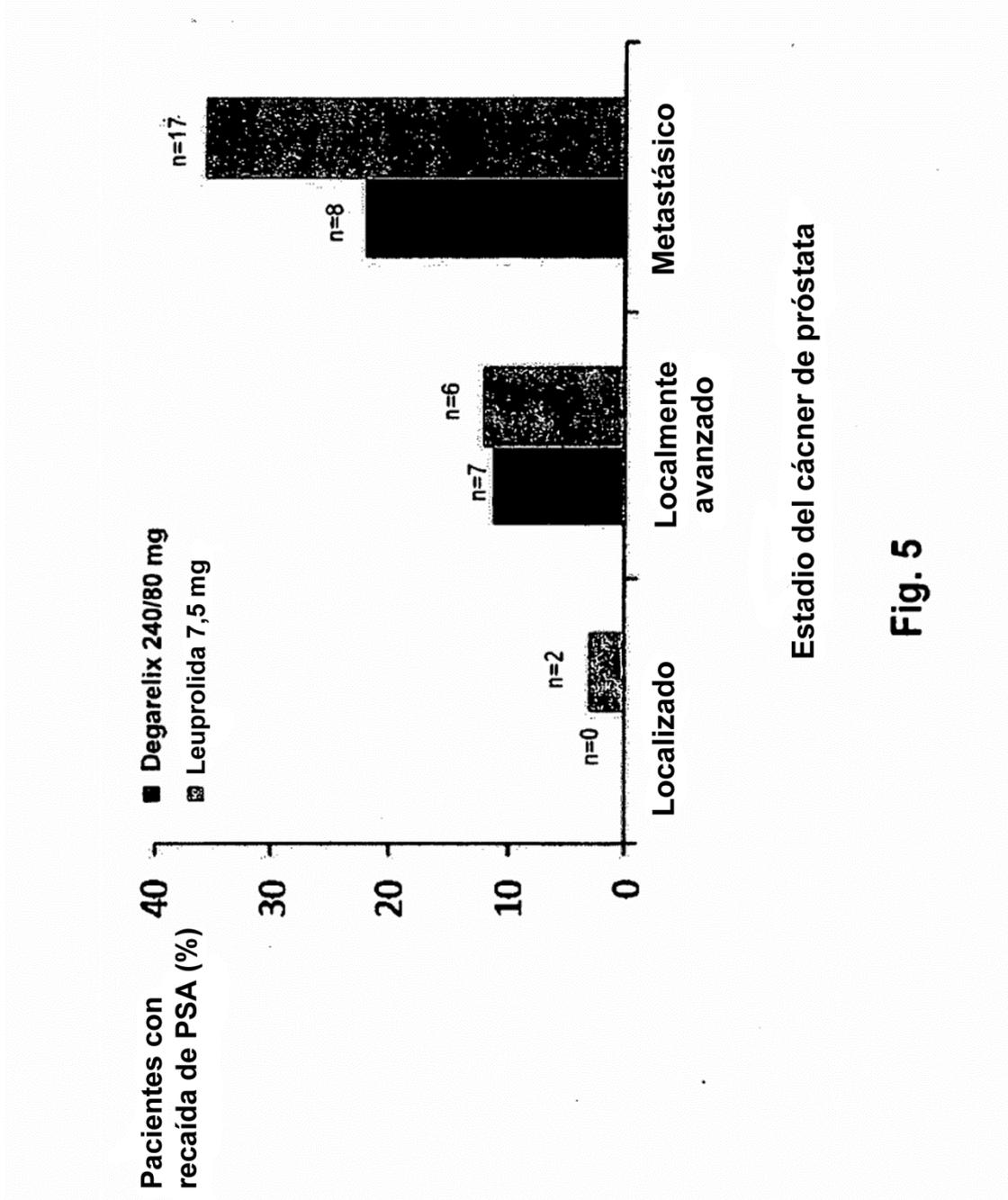


Fig. 4



Estadio del cáncer de próstata

Fig. 5

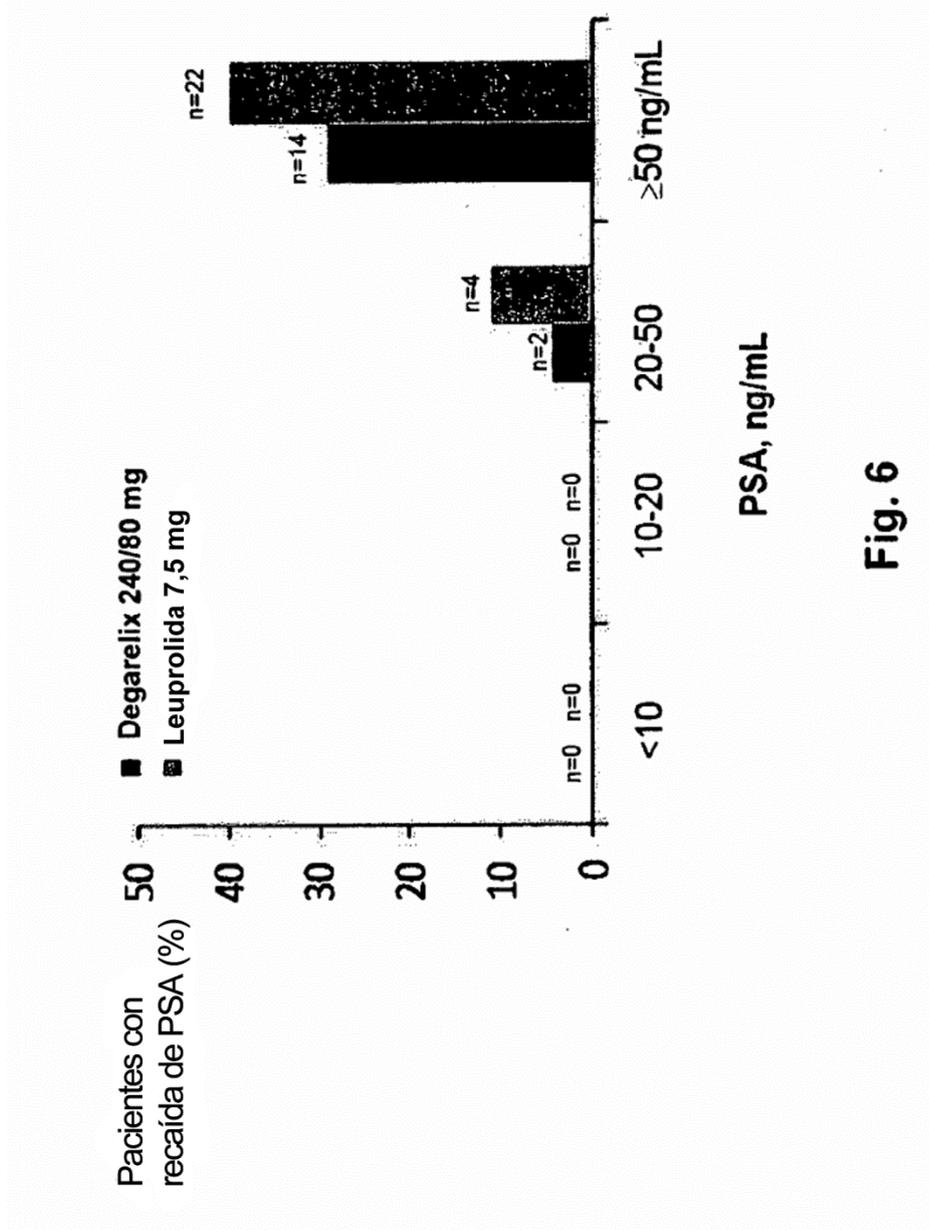


Fig. 6

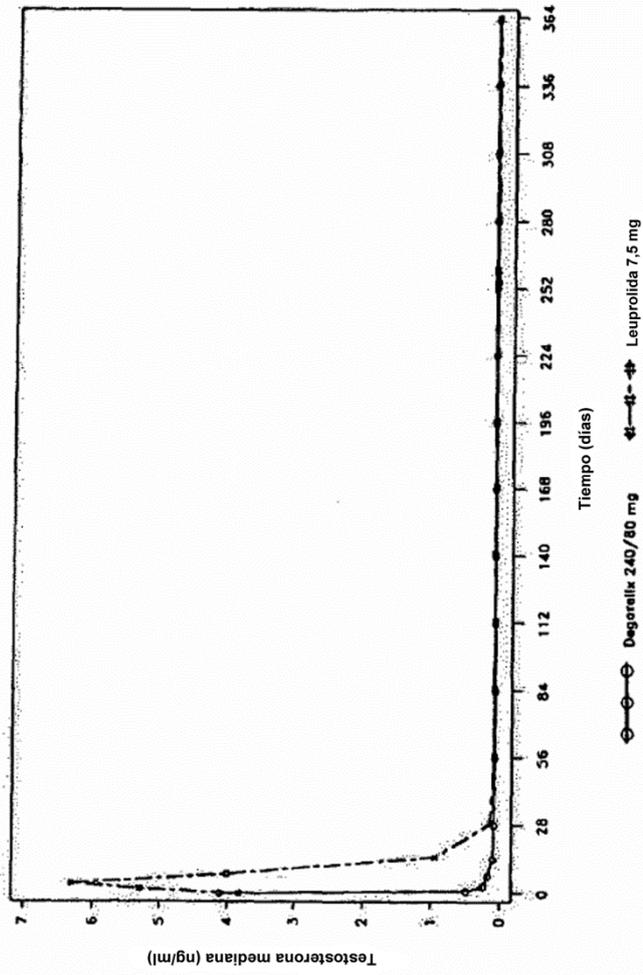


Fig. 7

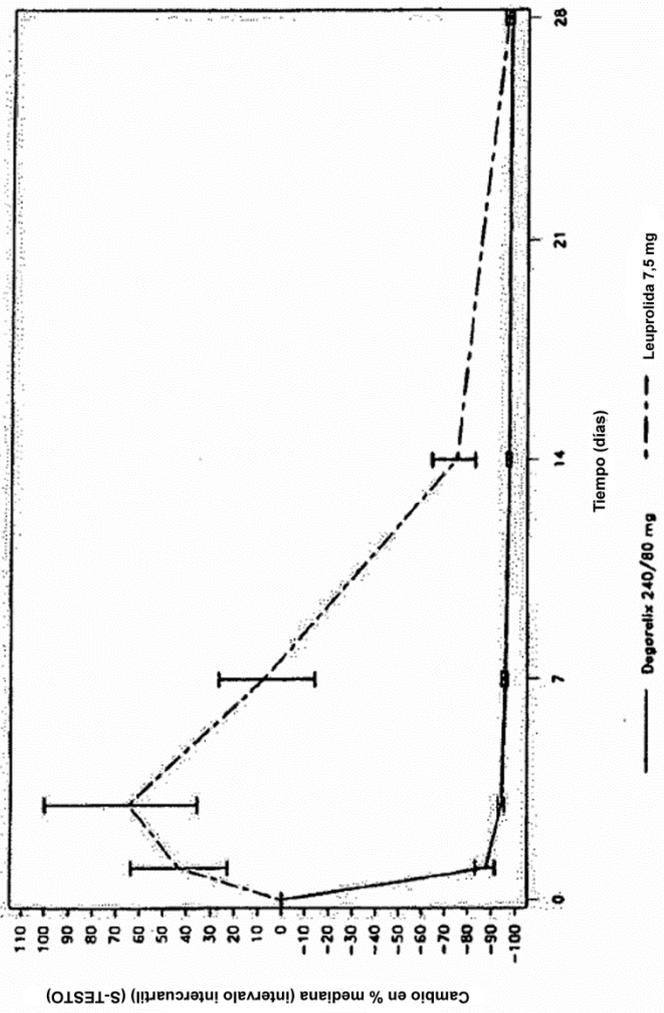


Fig. 8

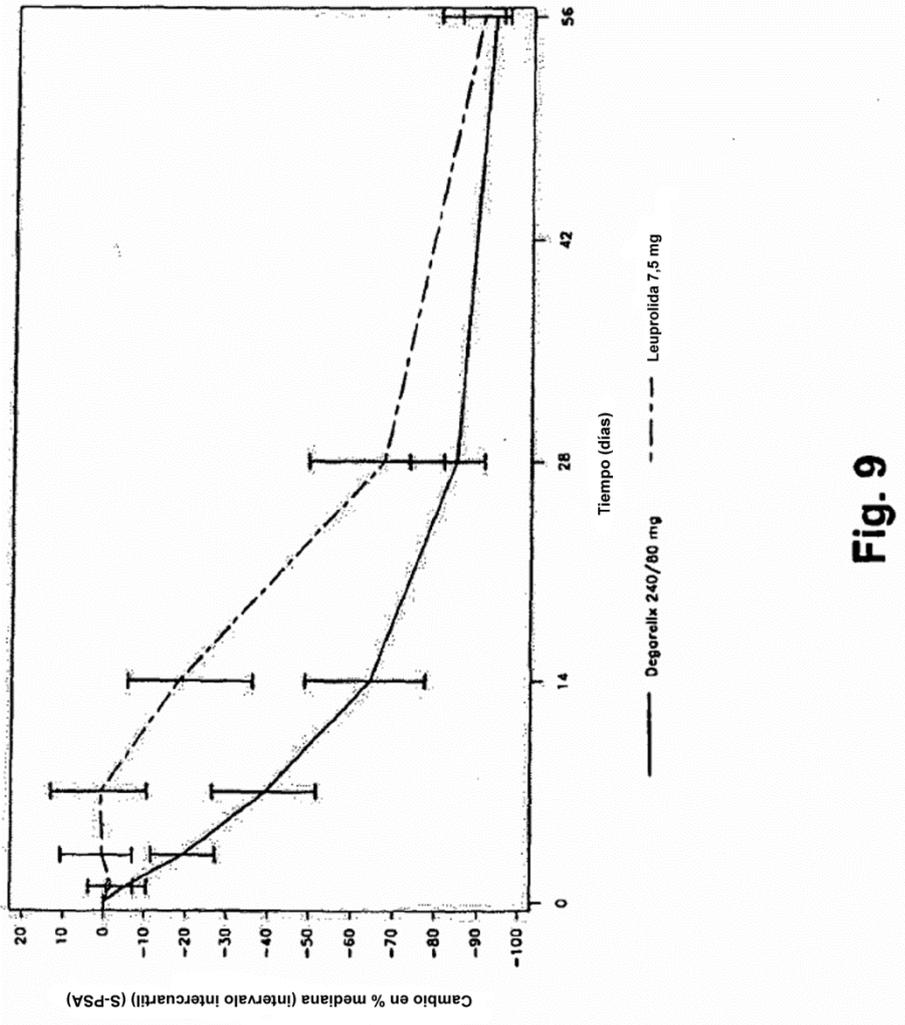


Fig. 9

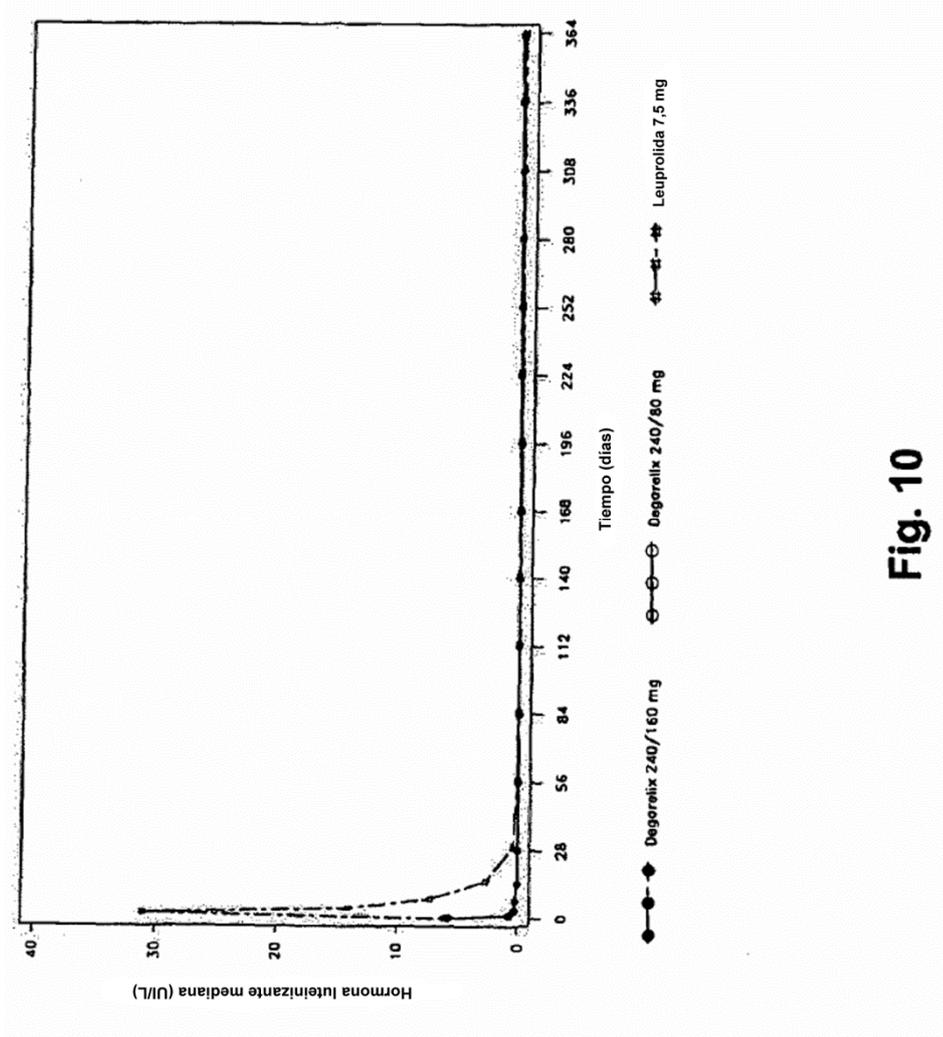


Fig. 10

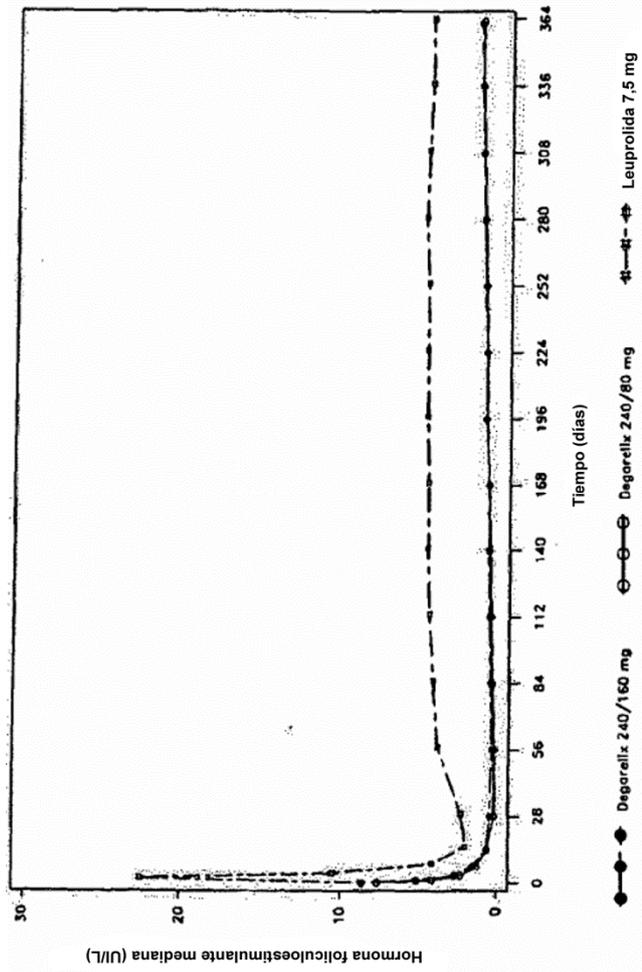


Fig. 11