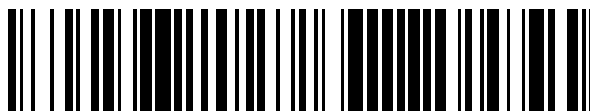


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 767**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2010 PCT/IB2010/001063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10125468**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2010 E 10726197 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2424503**

54 Título: **Composición para el tratamiento del cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**01.05.2009 EP 09251242
17.06.2009 US 187819 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2017

73 Titular/es:

**FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**OLESEN, TINE, KOLD;
CANTOR, PER y
ERICHSEN, LARS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 641 767 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

Composición para el tratamiento del cáncer de próstata

- 5 La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de cáncer de próstata.

Antecedentes

10 El cáncer de próstata es una causa principal de mortalidad y morbilidad para hombres en el mundo industrializado. La mayoría de los cánceres de próstata son dependientes de testosterona para el crecimiento y el enfoque médico actual en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado implica privación de andrógenos. El fin es reducir la testosterona en suero (T) por debajo del nivel castrado ($T \leq 0,5$ ng/ml). Esto se puede alcanzar, por ejemplo, por orquiectomía bilateral o por la administración de agonistas del receptor de la hormona liberadora gonadotropina (GnRH).

15 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 (Lupron) y goserelina. Tales 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, causando finalmente la supresión de la producción de testosterona por los testículos. Sin embargo, la estimulación inicial de la producción de LH por el agonista produce a una subida inicial en la producción de hormonas sexuales masculinas. Este fenómeno, conocido como la "subida de testosterona" o "reacción de exacerbación", puede durar tanto como de dos a cuatro semanas, y puede estimular el cáncer de próstata; 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. Un enfoque que se ha tomado para evitar este problema ha sido combinar la administración de un agonista de GnRH-R con un antiandrógeno, tal como flutamida o bicalutamida, conocido como terapia de ablación de andrógenos total (AAT). El uso de antiandrógenos, sin embargo, se asocia con efectos secundarios hepáticos y gastrointestinales serios.

30 Se han desarrollado antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH-R) para superar la "subida de testosterona" o "reacción de exacerbación" asociada con agonistas de GnRH-R. Los antagonistas de GnRH se unen competitivamente a y bloquean los receptores de GnRH y producen un rápido descenso de la excreción de LH y la hormona foliculoestimulante (FSH), reduciendo de esta manera la producción de testosterona sin estimulación/subida inicial. Sin embargo, los péptidos antagonistas de GnRH se asocian frecuentemente con la aparición de actividad liberadora de histamina.

40 Mientras que el uso tanto de agonistas como de antagonistas de GnRH en terapia de privación de andrógenos para tratar cáncer de próstata ha dado resultados prometedores, hay preocupaciones sobre la seguridad relativa de los fármacos disponibles. Por ejemplo, se encontró que el antagonista de GnRH AbarelixTM lleva un riesgo de reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxia con hipotensión y síncope, y también se encontró que perdía eficacia durante el curso de tratamiento en algunos casos. En efecto, AbarelixTM (PlenaxisTM en los EE UU) se aprobó finalmente, pero solo para pacientes seleccionados con cáncer de próstata avanzado, y finalmente se retiró del mercado en 2005 por razones comerciales aparentemente relacionadas con estos problemas. En particular, se ha sugerido que ciertas terapias de privación de andrógenos podrían afectar adversamente la salud cardiovascular (véase, Yannucci *et al.* (2006) *J. Urology* 176:520-525; y Etzioni *et al.* (1999) *J. Natl. Canc. Inst.* 91:1033).

50 "Drug evaluation: Degarelix — a potential new therapy for prostate cancer" Christian Doehn, Martin Sommerauer & Dieter Jocham, *Drugs* 2006 9(8): 565-572, ISSN 1369-7056, 1 agosto 2006) describe lo siguiente:

Un ensayo de fase II en 187 pacientes de cáncer de próstata, que evalúa la seguridad y eficacia (midiendo testosterona y PSA) de degarelix administrado a 200 o 240 mg, seguido por una de tres dosis de mantenimiento diferentes (80, 120 o 160 mg) cada 28 días; y

55 un ensayo de fase III aleatorizado que se inició para investigar la eficacia y seguridad de pautas de dosificación de 1 mes de degarelix (dosis inicial de 240 mg sc seguido por 160 mg sc cada 28 días frente a dosis inicial de 240 mg sc seguido por 80 mg sc cada 28 días) en comparación con el análogo de GnRH leuprolida 7,5 mg im cada 28 días empezando el día 0) en pacientes con cáncer de próstata que requieren terapia antihormonal.

60 El documento WO03/006049 describe composiciones farmacéuticas proporcionadas para el tratamiento de enfermedades dependientes de esteroides y otras. Las composiciones son soluciones para la inyección subcutánea o intramuscular, y el agente activo es un péptido antagonista de GnRH según la fórmula general (1): Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(X¹)-DAph(X²)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH² presente a una concentración suficiente para formar un gel después de la administración.

65

Los presentes solicitantes han desarrollado una tercera generación de antagonistas de GnRH, degarelix, para el tratamiento de cáncer de próstata. Degarelix es un decapeptido sintético antagonista de GnRH. Una evaluación a largo plazo en un estudio aleatorizado multicentro demostró que degarelix es eficaz y bien tolerado sin evidencia de reacciones alérgicas sistémicas (véase, Koechling, et al., "Effect of various GnRH antagonists on histamine release from human skin"; Poster, 8° Int. Symp. GnRH Analogues in Cancer & Human Rep.; subm. European J. Pharm., marzo 2009). Se mandó una solicitud para autorización de comercialización/solicitud de nuevo fármaco para una formulación para administración mensual a la FDA y EMEA el 27 de febrero, 2008. La autorización de comercialización fue concedida por la FDA el 24 de diciembre 2008, y por la EMEA el 27 de febrero 2009.

Sin embargo, hay una necesidad para una pauta de tratamiento que mantenga la testosterona en suero por debajo de 0,5 ng/ml a largo plazo (por ejemplo, durante periodos de 1 año o más largos) al tiempo que se minimizan los requisitos de administración (y, por tanto, se reduce el requisito para, por ejemplo, visitas mensuales al hospital para el paciente).

Los solicitantes han encontrado que para mantener la testosterona en suero por debajo de 0,5 ng/ml (es decir, prevenir la recaída de testosterona) durante un periodo más largo es necesario administrar degarelix de tal manera que la concentración valle en plasma mediana (de degarelix) se mantenga por encima de 9-10 ng/ml, preferiblemente por encima de 11 o 12 o 13 ng/ml (véase la figura 1). Las formulaciones anteriores (por ejemplo, la formulación para administración mensual) no previenen la recaída de testosterona durante periodos de 3 meses. Sin embargo, simplemente aumentar la dosis no es directo debido al riesgo de efectos secundarios y también porque el tamaño de dosis se puede volver inmanejable.

Degarelix se formula como un polvo (de acetato de degarelix) que se reconstituye como una solución para inyección subcutánea. Se reconstituye con agua para inyección ("WFI") o, dependiendo de la dosis y concentración de degarelix, con solución de manitol (por ejemplo, al 2,5% o 5%) para mantener la isotonicidad.

En medios acuosos, a concentraciones de 5 ng/ml o por encima, el acetato de degarelix demuestra fibrilación dependiente de nucleación, que confiere a la sustancia su capacidad para formar un depósito de tipo gel in vivo en el sitio de inyección. Por tanto, al entrar en contacto con tejidos corporales tal como plasma, degarelix espontáneamente forma un depósito en gel. Degarelix se libera después del depósito por difusión de una manera sostenida. La fibrilación de degarelix sigue un mecanismo dependiente de nucleación, y las propiedades del depósito están, por tanto, principalmente relacionadas con la concentración de degarelix.

Se ha propuesto que degarelix se libera del depósito en dos fases: una liberación rápida inmediatamente después de la dosificación, que responde de los altos niveles de concentración en plasma iniciales; y una fase de liberación lenta que determina los niveles de concentración en plasma en la fase de mantenimiento. En el modelado de la farmacocinética (PK) de degarelix, estas dos fases distintas se han descrito como dos fases de entrada de primer orden que controlan la liberación del depósito: una entrada rápida para responder de la liberación rápida inicial descrita por la rápida semivida de absorción y una entrada lenta para responder de la fase prolongada observada descrita por la semivida de absorción lenta.

El área bajo la curva de concentración y tiempo (AUC) está relacionada tanto con la dosis como la concentración de la solución de inyección. La AUC aumenta con dosis crecientes, pero si la concentración de la solución de inyección aumenta hay una disminución en la AUC. Por tanto, se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta es el 43,4%, 40,0%, 31,1%, 27,4% y 21,3% cuando se usa una concentración de dosis de 10, 20, 30, 40 y 60 ng/ml, respectivamente; aumentar la concentración disminuye la biodisponibilidad global. Se observa que una ventaja práctica para aumentar la concentración es que el volumen de la inyección se reduce, con probabilidad aumentada de cumplimiento del paciente, etc.

Los solicitantes han encontrado inesperadamente que la administración de degarelix a alta dosis y alta concentración, por ejemplo, como se aplica en la fase de mantenimiento, se asocia con características de liberación más lenta de degarelix del depósito resultante (así como la disminución global en biodisponibilidad del degarelix discutida anteriormente). Este efecto sorprendente significa que la administración de dosis definidas de degarelix a las concentraciones altas definidas proporciona un depósito que libera suficiente degarelix para tener el efecto terapéutico deseado (es decir, la concentración en plasma requerida), pero lo libera lo suficientemente despacio que la concentración en plasma se mantiene al nivel terapéuticamente eficaz a largo plazo (por ejemplo, tres meses o más, dada una dosis inicial suficiente). Aumentar la concentración de degarelix significa que el tamaño de inyección es manejable incluso a estas altas dosis, con el beneficio inesperado de que las capacidades de liberación sostenida realmente aumentan.

Compendio de la invención

Los solicitantes han desarrollado una composición para administración de degarelix a una dosis alta y concentración alta que, cuando se administra según la invención, puede proporcionar liberación sostenida de degarelix sin requerir inyecciones mensuales.

Por tanto, según la presente invención en un primer aspecto se proporciona una composición que comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato) para el tratamiento de cáncer de próstata, en donde la composición comprende un liofilizado de degarelix y un excipiente (por ejemplo, coliofilizado, por ejemplo, azúcar, por ejemplo, manitol) disuelto en un solvente (por ejemplo, solvente acuoso, por ejemplo, agua), y se administra a un paciente a una dosis inicial de entre 200 y 300 mg de degarelix a una concentración de entre 20 y 80 mg de degarelix por ml de solvente; seguido 14-56 días después de la dosis inicial por una dosis de mantenimiento de entre 320 y 550 mg de degarelix a una concentración de entre 50 y 80 mg de degarelix por ml de solvente; opcionalmente seguido por una o más dosis de mantenimiento adicionales de entre 320 y 550 mg de degarelix a una concentración de entre 50 y 80 mg de degarelix por ml de solvente administrado con un intervalo de 56 días a 112 días entre cada dosis de mantenimiento.

En un ejemplo, la composición se administra al paciente a una dosis inicial de entre 200 y 300 mg; seguido por una dosis de mantenimiento de entre 320 y 550 mg administrada un mes, por ejemplo 28 días, después de la dosis inicial; seguido por una o más dosis de mantenimiento adicional(es) de entre 320 y 550 mg a intervalos de tres meses (por ejemplo, 84 días) entre dosis de mantenimiento. La dosis inicial de degarelix puede ser, por ejemplo, 240 mg, a una concentración de, por ejemplo, 40 mg de degarelix/ml de solvente. La, o cada, dosis de mantenimiento puede ser, por ejemplo, 360 mg o 480 mg, a una concentración de, por ejemplo, 60 mg de degarelix/ml de solvente.

El degarelix (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) es para administración como una solución líquida en un solvente, por ejemplo, un solvente acuoso, por ejemplo, agua (por ejemplo, WFI), o una solución de agua y manitol, etc. Las dosis inicial y de mantenimiento pueden ser para administración por inyección. La dosis de mantenimiento preferiblemente se administra como dos inyecciones, cada una contiene (sustancialmente) la mitad de la dosis de mantenimiento. La composición puede proporcionar una concentración valle en plasma media terapéuticamente activa de degarelix (una concentración en plasma de 9 ng/ml o por encima, preferiblemente, 10 ng/ml o por encima, por ejemplo, 12 ng/ml o por encima, medida por métodos bien conocidos en la técnica), por ejemplo, desde 28 días después de la dosis inicial, y puede mantener esta concentración terapéuticamente activa durante, por ejemplo, al menos 365 días y/o la duración del tratamiento. En el presente documento, el término "duración del tratamiento" significa durante tanto como las dosis de mantenimiento se administren; por tanto, "mantener esta concentración terapéuticamente activa durante la duración del tratamiento" significa que la concentración terapéuticamente activa se mantiene al menos hasta que la última dosis de mantenimiento se administra. La composición puede reducir el nivel de testosterona en suero del paciente a 0,5 ng/ml o por debajo, por ejemplo, desde 3 días, por ejemplo, desde 7 días, por ejemplo, desde 14 días, por ejemplo, desde 28 días después de la dosis inicial, y puede mantener el nivel de testosterona en suero a 0,5 ng/ml o por debajo durante, por ejemplo, al menos 365 días y/o la duración del tratamiento.

Estudios han establecido que 240 mg (40 mg/ml) es una dosis inicial eficaz. En estudios de pautas de dosificación de un mes, se demostró que dos dosis de mantenimiento (mensuales), 160 mg (40 mg/ml) y 80 mg (20 mg/ml), eran eficaces con índices de respuesta de testosterona del 100% y el 98%, respectivamente desde el día 28 al día 364. Sin embargo, dosis de 240 mg, 160 mg o 80 mg no sostendrán la supresión de testosterona durante 3 meses después de una inyección. Por tanto, con una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml), se requeriría una dosis adicional antes de 3 meses (por ejemplo, el día 28). La simulación de un programa de dosis de tres meses 'verdadero' con 480 mg [es decir, dosis inicial de 480 mg con dosis adicionales a los 3, 6 y 9 meses] sugiere que el nivel PK valle (concentración de degarelix) será aproximadamente 8 ng/ml, que es insuficiente. Con dosis a 0 meses y una dosis adicional a 1 mes, se cree que se alcanza un nivel de estado estacionario más rápido y esto es importante (junto con la formulación, dosis y concentración). El uso de una dosis mayor como la dosis inicial para tener un depósito de 3 meses 'verdadero' no es factible debido a los requisitos combinados de una suficiente liberación de fase inicial/de carga para permitir la acumulación de la concentración en plasma de degarelix; y al mismo tiempo suficiente liberación a largo plazo para alcanzar concentración de estado estacionario suficientemente alta durante 3 meses. Los solicitantes han encontrado sorprendentemente que las composiciones definidas pueden proporcionar una concentración en plasma media terapéuticamente activa de degarelix (una concentración valle en plasma de 9 ng/ml o por encima), por ejemplo, desde 28 días después de la dosis inicial, y pueden mantener esta concentración terapéuticamente activa durante, por ejemplo, al menos 365 días y/o la duración del tratamiento, sin requisito para dosis de mantenimiento mensuales. Más sorprendentemente, la composición (cuando se usa de esta manera) y tratamiento definidos por los solicitantes no se asocian con un aumento significativo en efectos secundarios relacionados con la inyección (comparado con la administración de una dosis de 240 mg de degarelix a una concentración de 40 mg/ml). Esto es particularmente significativo teniendo en cuenta las altas dosis (y concentraciones) de degarelix en la(s) dosis de mantenimiento definidas(s).

La concentración de la dosis de mantenimiento de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser de 50 a 80 mg de degarelix/ml de solvente; por ejemplo, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80 mg/ml, por ejemplo, de 55 a 65 mg/ml. Los solicitantes han encontrado que la administración de dosis de mantenimiento de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato) [formada por disolución de un liofilizado que comprende degarelix y excipiente (por ejemplo, un coliofilizado, por ejemplo, manitol) en un solvente, por ejemplo, agua] de, por ejemplo, 360 mg, 480 mg a una concentración de entre, por ejemplo, 55 a 65 mg de degarelix/ml de solvente, por ejemplo, 60 mg/ml puede ser particularmente eficaz. La administración de dosis de mantenimiento de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable

del mismo de 480 mg a una concentración de 60 mg de degarelix/ml de solvente a intervalos de 84 días (3 meses) (por ejemplo, empezando con la primera dosis de mantenimiento 28 días (un mes) después de la dosis inicial) puede proporcionar supresión eficaz de testosterona (es decir, reducción rápida de testosterona a debajo de 0,5 ng/ml y mantenimiento por debajo de este nivel con prevención de recaída de testosterona) durante periodos de hasta 1 año o más largos, sin probabilidad significativa de efectos secundarios. La falta de efectos secundarios es particularmente notable dadas las altas dosis y dos inyecciones; sorprendentemente, no hay aumento en efectos secundarios relacionados con inyección comparado con las dosis de 1 mes muchos menores (que son una inyección).

Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una preparación farmacéutica (por ejemplo, una preparación inyectable) que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato de degarelix) y un excipiente (por ejemplo, coliofilizado, por ejemplo, manitol) disuelto en un solvente (por ejemplo, solvente acuoso, por ejemplo, agua), la concentración de degarelix es desde 55 mg a 65 mg de degarelix por ml de solvente, en donde la cantidad de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está entre 350 mg y 550 mg. La concentración de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser, por ejemplo 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 mg de degarelix por ml de solvente. La cantidad de degarelix puede ser, por ejemplo, 360 mg o 480 mg. La preparación farmacéutica se puede administrar, por ejemplo, por inyección, por ejemplo, como una única inyección, preferiblemente como dos inyecciones, etc.

Un kit de partes para proporcionar una composición comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, acetato de degarelix) y un excipiente (por ejemplo, coliofilizado, por ejemplo, azúcar, por ejemplo, manitol) disuelto en un solvente (por ejemplo, solvente acuoso, por ejemplo, agua) a una concentración desde 20 mg a 80 mg de degarelix por ml de solvente; el kit de partes comprende uno o más envases (por ejemplo, viales) de un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente; y uno o más envases (por ejemplo, viales, jeringas precargadas) de solvente; opcionalmente con medios para la administración (por ejemplo, inyección), por ejemplo, jeringa y/o aguja de seguridad, cánula, etc.). El kit puede incluir opcionalmente medios para transferir (mejorar la transferencia) de solvente entre el/los envase(s) (por ejemplo, jeringa precargada, vial) de solvente y el/los envase(s) (por ejemplo, vial) de degarelix, por ejemplo, medio adaptador, por ejemplo, un adaptador). El kit también puede incluir también opcionalmente un dispositivo para mejorar o aumentar adicionalmente la reconstitución (por ejemplo, un dispositivo de revolver). El kit puede proporcionar una solución que tiene una concentración de degarelix entre 20 y 80 mg/ml, por ejemplo, entre 50 y 80 mg/ml, por ejemplo, de 55 a 65 mg/ml, por ejemplo, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 mg/ml. La cantidad de degarelix puede ser entre 220 mg y 550 mg de degarelix, por ejemplo, 320 mg y 550 mg (por ejemplo, entre 350 y 490 mg; por ejemplo, entre 440 y 520 mg). La cantidad de degarelix puede ser, por ejemplo, 240 mg, 360 mg o 480 mg. En un ejemplo, un kit puede proporcionar una solución que tiene 480 mg de degarelix a una concentración de 60 mg/ml. El kit puede comprender, por ejemplo, dos envases (por ejemplo, viales) de 240 mg de degarelix y, por ejemplo, un único envase (vial) de líquido (por ejemplo, 10 ml de WFI). El experto en la materia apreciará fácilmente que mezclar cada vial con, por ejemplo, 4,2 ml de WFI proporcionará una solución de 4 ml de aproximadamente 240 mg de degarelix a concentración de 60 mg/ml, y los dos viales sumarán juntos hasta 8 ml de dosis de mantenimiento para inyección como una única inyección o, más preferiblemente como dos. En un ejemplo adicional, el kit puede comprender dos envases (por ejemplo, viales) de 240 mg de degarelix (como liofilizado con excipiente) y, por ejemplo, dos jeringas precargadas, cada una incluye WFI (4,2 ml). El experto en la materia apreciará fácilmente que una jeringa precargada que incluye 4,2 ml de WFI, cuando se mezcla con 240 mg de degarelix de uno de los envases, proporcionará una solución de 4 ml (inyección) de aproximadamente 240 mg de degarelix a concentración de aproximadamente 60 mg/ml, y que dos de tales jeringas y envases sumarán juntos hasta 8 ml de dosis de mantenimiento /480 mg) para inyección [como dos inyecciones].

El degarelix se puede administrar a una dosis inicial de entre 200 y 300 mg; seguido por una dosis de mantenimiento de entre 320 y 550 mg administrada 28 días (un mes) después de la dosis inicial; seguido por una o más dosis de mantenimiento adicionales de entre 320 y 550 mg a intervalos de 84 días (tres meses) entre dosis de mantenimiento.

La concentración de la(s) dosis de mantenimiento de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar entre 50 y 80 mg/ml, por ejemplo, de 55 a 65 mg/ml.

Un kit puede comprender: al menos un envase inicial que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía desde 200 mg hasta 300 mg; al menos un envase de mantenimiento que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía desde 320 mg hasta 550 mg; y al menos un envase que comprende el solvente. En un ejemplo, un kit puede proporcionar una solución que tiene 480 mg de degarelix a una concentración de 60 mg/ml. El kit puede comprender, por ejemplo, dos envases (por ejemplo, viales) de 240 mg de degarelix y, un único envase (vial) de líquido (por ejemplo, 6 ml o 10 ml de WFI). El experto en la materia apreciará fácilmente que mezclar cada vial con, por ejemplo, 4,2 ml de WFI proporcionará una solución de 4 ml de aproximadamente 240 mg

de degarelix a concentración de 60 mg/ml, y los dos viales sumarán juntos hasta 8 ml de dosis de mantenimiento para inyección como una única inyección o, más preferiblemente como dos.

5 El kit según la presente divulgación puede comprender: al menos un primer envase que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad que varía desde 320 mg hasta 550 mg; y al menos un segundo envase que comprende un solvente.

10 Se proporciona un método de preparar una concentración inicial y una concentración de mantenimiento para tratar cáncer de próstata en un paciente en necesidad de ello que comprende: combinar al menos un envase inicial que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente con al menos un envase que comprende un solvente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente se disuelven en el solvente para alcanzar un intervalo de concentración de 20 mg a 80 mg de degarelix por ml del solvente para formar la concentración inicial; combinar, después de un intervalo que varía desde 14 a 56 días de formar la dosis inicial, al menos un envase de mantenimiento que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente con al menos un envase que comprende un solvente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente se disuelven en el solvente para alcanzar un intervalo de concentración 50 mg a 80 mg de degarelix por ml del solvente para formar la concentración de mantenimiento; y repetir, al menos una vez, la combinación de al menos un envase de mantenimiento que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente con al menos un envase que comprende un solvente para formar la concentración de mantenimiento, después de intervalo que varía desde 56 días hasta 112 días desde la combinación de la dosis de mantenimiento anterior.

25 Se proporciona un método de preparar una composición para tratar cáncer de próstata que comprende: combinar al menos un primer envase que comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente con al menos un segundo envase que comprende un solvente, en donde el liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente se disuelven en el solvente para alcanzar un intervalo de concentración 50 mg a 80 mg de degarelix por ml del solvente para formar una concentración de mantenimiento.

30 Respecto a la concentración de mantenimiento, el método de preparación puede proporcionar una solución que tiene una concentración de degarelix entre 50 y 80 mg/ml, por ejemplo, de 55 a 65 mg/ml, por ejemplo, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, o 64 mg/ml de degarelix por ml de solvente, o cualquier número entre ellos. La dosis de degarelix puede variar desde 320 mg a 550 mg (por ejemplo, de 350 mg a 520 mg; por ejemplo, de 440 a 490 mg). La dosis de degarelix puede ser, por ejemplo, 240 mg (dosis inicial), 360 mg (dosis de mantenimiento) o 480 mg (dosis de mantenimiento).

Descripción detallada de la invención

40 Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una representación gráfica del índice de éxito de tratamiento (proporción de pacientes con testosterona $\leq 0,5$ ng/ml) frente a la concentración de degarelix en plasma).

45 La figura 2 es una representación de los niveles de concentración en plasma valle de degarelix mediana y respuestas de testosterona después de varias pautas de dosis de tres meses.

Definiciones

50 En el presente documento, los términos “dosis inicial”, “dosis de partida” y “dosis de carga” se usan de forma intercambiable. El término “concentración en plasma” significa “concentración valle en plasma”.

Un mes de tratamiento en general se considera como, y como usa en los resultados del ensayo clínico actualmente descritos, se define como, 28 días. Como tal, dos meses se refiere a 56 días, tres meses se refiere a 84 días, cuatro meses se refiere a 112 días, y así sucesivamente.

60 El término “cáncer de próstata” se refiere a cualquier cáncer de la glándula próstata en el que las células de la próstata mutan y empiezan a multiplicarse fuera de control. El término “cáncer de próstata” incluye cáncer en estadio temprano, localizado de la glándula próstata; cáncer en estadio más tardío, localmente avanzado de la glándula próstata (en el que las células cancerosas se extienden (metastatizan) de la próstata a otras partes del cuerpo, especialmente los huesos y ganglios linfáticos).

Degarelix y formulaciones farmacéuticas relacionadas

65 Degarelix es un potente antagonista de GnRH que es un análogo del decapeptido 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 está justificada la privación de andrógenos (incluyendo pacientes con niveles de PSA crecientes después de haberse sometido ya a prostatectomía o radioterapia).

Degarelix es un antagonista selectivo de receptor de GnRH (bloqueante) que se une de forma competitiva y reversible 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 privación de testosterona, un pilar principal en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a hormonas. A diferencia de los agonistas de GnRH, los bloqueantes del receptor de GnRH no inducen una subida en hormona luteinizante (LH) con posterior subida de testosterona/estimulación tumoral y potencial exacerbación sintomática después del inicio del tratamiento.

El principio activo degarelix es un decapeptido amida 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. La estructura química de degarelix se ha mostrado previamente (documentos EP 1003774, US 5.925.730, U.S. 6.214.798) y se puede representar por la fórmula: Ac-D-2Nal-D-4Cpa-D-3Pal-Ser-4Aph(Hor)-D-4Aph(Cbm)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂.

Degarelix se puede formular para administración por vía subcutánea (opuesto a vía intravenosa), en general en la región abdominal, como se describe en más detalle posteriormente. Como con otros fármacos administrados por inyección subcutánea, el sitio de inyección puede variar periódicamente para adaptar el tratamiento a molestia en el sitio de inyección. En general, las inyecciones se deben 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 preferidas por el paciente y por tanto se puede utilizar una formulación en depósito de degarelix como se describe en más detalle en el documento WO 03/006049 y las publicaciones en EE UU No. 20050245455 y 20040038903. Brevemente, la administración subcutánea de degarelix se puede realizar usando una tecnología de depósito en la que el péptido se libera de un depósito de tipo gel 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 desde el que el péptido se libera durante un periodo de semanas o incluso meses.

Por tanto, degarelix se puede proporcionar como un polvo para reconstitución (con un solvente) como solución para inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, por ejemplo, para formar un depósito como se ha descrito anteriormente). El polvo se puede 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). El solvente se puede proporcionar en recipientes (por ejemplo, viales), por ejemplo, que contiene 6 ml de solvente. 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; reconstituir da una solución de 3 ml para inyección que contiene aproximadamente 120 mg de degarelix. La inyección de dos de tales soluciones proporciona una dosis inicial de aproximadamente 240 mg de degarelix de concentración 40 mg/ml. En otro ejemplo, degarelix se puede proporcionar en un vial que contiene 240 mg de degarelix (acetato). Después de reconstituir con aproximadamente 4 ml de WFI, cada ml de solución contiene aproximadamente 60 mg de degarelix. La inyección de dos de tales soluciones proporciona una dosis de mantenimiento de aproximadamente 480 mg de degarelix de concentración 60 mg/ml. En otro ejemplo, degarelix se puede proporcionar en un vial que contiene 180 mg de degarelix (acetato). Después de reconstituir con aproximadamente 3 ml de WFI, cada ml de solución contiene aproximadamente 60 mg de degarelix. La inyección de dos de tales soluciones proporciona una dosis de mantenimiento de aproximadamente 360 mg de degarelix de concentración 60 mg/ml. La solución reconstituida lista para inyección se debe percibir como un líquido visualmente transparente.

La pauta de dosis para degarelix se puede administrar como una dosis inicial de 240 mg administrada como 2 inyecciones de 3 ml de aproximadamente 40 mg/ml de formulación de degarelix, seguido por dosis de mantenimiento de 480 mg administradas como dos inyecciones de 4 ml de aproximadamente 60 mg/ml de formulación de degarelix.

Después de la administración de la dosis inicial, sigue una dosis de mantenimiento a un intervalo que varía desde 14 a 56 días, tal como 14 días, 28 días, 56 días, o cualquier intervalo entre medias y adicionalmente, por ejemplo, a un intervalo de 28 días. La dosis de mantenimiento comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente, y un solvente. La dosis de mantenimiento varía de 320 mg a 550 mg de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, de 320 mg, 340 mg, 360 mg, 380 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 550 mg, o cualquier número entre medias, y adicionalmente, por

ejemplo, 360 mg o 480 mg de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La concentración de mantenimiento de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía desde 50 mg/ml a 80 mg/ml, tal como desde 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, o cualquier número entre medias y adicionalmente, por ejemplo, 60 mg/ml de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un ejemplo, la pauta de dosis para degarelix se puede administrar como una dosis de mantenimiento, después de la administración de la dosis inicial, de 360 mg o 480 mg de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como dos inyecciones de 4 ml de aproximadamente 60 mg/ml de solvente.

Se puede administrar una dosis de mantenimiento adicional después de la administración de la primera dosis de mantenimiento a un intervalo que varía desde 56 días a 112 días, tal como 56 días, 84 días, 112 días, o cualquier intervalo entre medias y adicionalmente, por ejemplo, 84 días. La administración de la(s) dosis de mantenimiento adicional(es) puede seguir según sea necesario (por ejemplo, se pueden administrar dosis de mantenimiento de 56-112 días después de la dosis de mantenimiento previa). La dosis de mantenimiento adicional comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un excipiente, y un solvente. La dosis de mantenimiento adicional varía de 320 mg a 550 mg de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, de 320 mg, 340 mg, 360 mg, 380 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 550 mg, o cualquier número entre medias, y adicionalmente, por ejemplo, 360 mg o 480 mg de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La concentración de mantenimiento adicional de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía desde 50 mg/ml a 80 mg/ml, tal como desde 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, o cualquier número entre medias y adicionalmente, por ejemplo, 60 mg/ml de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Administración y dosificación

Ejemplo 1 – Ensayo clínico

A lo largo del programa de desarrollo de degarelix en marcha, se han empleado modelado de farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de población y simulaciones para obtener un mejor entendimiento de los datos de PK y PD, y la relación entre estos y otros parámetros. Los resultados obtenidos de los estudios previos demostraron que una concentración de degarelix en plasma valle mediana de 7,34 ng/ml producía que el 96% de los pacientes alcanzara testosterona en suero ($T \leq 0,5$ ng/ml) el día 28, y que una concentración en plasma mediana de 4,54 ng/ml produjera que el 83% de este mismo grupo de pacientes tuviera $T \leq 0,5$ ng/ml el día 84. Debido a la variabilidad en la población, se consideró que esta concentración mediana en plasma podría no ser suficiente para mantener la supresión de testosterona a largo plazo en aproximadamente el 95% de los pacientes. Por tanto, se propuso que la dosis administrada debía producir niveles de degarelix valle en suero medianos de > 9 ng/ml o mayores en los estudios de fase 3 para el programa de pauta de dosis de un mes.

La relación entre la proporción de pacientes castrados ($T \leq 0,5$ ng/ml) y concentración de degarelix después del día 28 se ilustra en la figura 1. Esto se basa en datos de 1473 pacientes de cáncer de próstata en estudios clínicos dividiendo los niveles de PK en intervalos 0-1, 1-2, 2-3 ng/ml y así sucesivamente y representando las proporciones observadas frente a los puntos medios del intervalo de PK junto a una línea de alisado con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Esto indica que el 97% de los pacientes están castrados siempre que las concentraciones de degarelix permanezcan por encima de un valor umbral de 9-10 ng/ml.

Por tanto, en el programa clínico de pauta de dosis de un mes, se mostró que una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml) proporcionaba una supresión de testosterona a nivel castrado ($T \leq 0,5$ ng/ml) en el 95% de los pacientes durante los primeros 28 días. Una dosis de mantenimiento de 80 mg (20 mg/ml) de degarelix era suficiente para el programa de un mes. Los niveles valle medios para la dosis de mantenimiento de 80 mg (20 mg/ml) eran aproximadamente 12 ng/ml.

Por tanto, en el programa clínico de pauta de dosis de degarelix de un mes, se estableció 240 mg (40 mg/ml) como la dosis inicial más eficaz probada. Por consiguiente, también se usó una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml) para los estudios de pauta de dosis de tres meses. En los estudios de pauta de dosis de un mes, dos dosis de mantenimiento, 160 mg (40 mg/ml) y 80 mg (20 mg/ml), demostraron ser eficaces con índices de respuesta de testosterona del 100% y el 98%, respectivamente desde el día 28 al día 364. Sin embargo, ninguna de las dosis ensayadas en el programa de pauta de dosis de un mes pudo sostener la supresión de testosterona durante 3 meses después de una inyección. Los solicitantes encontraron que con una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml), se requeriría una dosis adicional aproximadamente el día 28.

Un estudio de fase 2 de pauta de dosis de tres meses investigó tres pautas de dosis diferentes. Después de una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml), se dio una dosis adicional de 240 mg el día 28, y después los meses 3, 6, y 9 o los meses 4, 7, y 10. Las dosis de mantenimiento de 240 mg se evaluaron inicialmente a concentraciones de 40 mg/ml y 60 mg/ml en este estudio, basado en los resultados observados por diferentes perfiles PK de diferentes concentraciones. Los pacientes se aleatorizaron en paralelo a una de tres pautas de dosis de mantenimiento de tres meses diferentes de degarelix:

240 mg (40 mg/ml) los meses 1, 3, 6, 9
 240 mg (60 mg/ml) los meses 1, 3, 6, 9
 240 mg (60 mg/ml) los meses 1, 4, 7, 10

- 5 Ninguna de las tres pautas de tratamiento tuvo un intervalo de confianza de límite inferior que superara la marca del 80%; por tanto, el objetivo principal de demostrar la eficacia en alcanzar y mantener testosterona a nivel castrado durante un año en al menos el 80% de los pacientes no se cumplió. Los solicitantes encontraron que el factor de predicción más importante del tiempo a testosterona > 0,5 ng/ml eran los niveles en plasma de degarelix durante el curso del periodo de tratamiento. Por tanto, era más probable que pacientes con niveles en plasma de degarelix menores tuvieran un nivel de testosterona > 5 ng/ml durante el periodo de tratamiento de un año. El análisis de los datos de testosterona mensuales indica que los pacientes permanecen suprimidos en las dos visitas después de la dosis, pero hay una tendencia de escape de testosterona justo antes de la siguiente dosis a los 3 meses. Los datos de pacientes individuales muestran que la mayoría de los pacientes que tienen recaída de testosterona se suprimen de nuevo después de la nueva dosis; esto aplica a los tres grupos de tratamiento. Esto es consistente con la observación de que para la mayoría de los pacientes, el tiempo de la primera aparición de un nivel de testosterona > 0,5 ng/ml era tres meses después de la dosis previa, en el momento de niveles en plasma de degarelix valle. Los niveles valle de degarelix medianos variaban desde aproximadamente 6,5-7,5 ng/ml. Esto estaba bien por debajo del nivel de degarelix de 9-10 ng/ml considerado requerido para mantener los niveles de testosterona a $\leq$ 0,5 ng/ml en aproximadamente el 95% de los pacientes e indicaba que se necesitaban dosis de mantenimiento de degarelix mayores.

Por tanto, el presente estudio incluía una dosis de degarelix inicial de 240 mg (40 mg/ml), seguida por dosis de mantenimiento de degarelix mayores: es decir, alternativamente 360 mg (60 mg/ml) o 480 mg (60 mg/ml), la última administrada en los meses 1, 4, 7 y 10.

Estadio y duración del cáncer de próstata en el ingreso

Este estudio se completó recientemente con 133 pacientes inscritos (inscripción planeada 120). Las variables para características de enfermedad basal se resumen para los estudios de fase 2 para la pauta de dosis de tres meses en la tabla 1. Había aproximadamente un 10% de pacientes que tenían cáncer localizado donde el tratamiento era de intención curativa. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason de 7-10 y la mayoría de los pacientes eran normalmente activos clasificado en la escala de rendimiento ECOG. La duración media del cáncer de próstata (PCA) desde el diagnóstico también se muestra.

Tabla 1. Estadio y duración del cáncer de próstata al inicio (fase 2, pauta de dosis de tres meses)

	Resultado de última dosis (CS18)	
	480 mg (N=66)	360 mg (N=67)
Estadio de PCa en la inscripción	N=66	N=67
Localizado	19 (29%)	26 (39%)
Localmente avanzado	22 (33%)	17 (25%)
Metastásico	16 (24%)	14 (21%)
Clasificación no completa	9 (14%)	10 (15%)
Intención curativa	N=66	N=67
Sí	6 (9%)	7 (10%)
No	60 (91%)	60 (90%)
Estadio de PCa no completo	N=9	N=10
Intención curativa	4 (44%)	3 (30%)
Puntuación de Gleason	N=66	N=66
2-4	3 (5%)	8 (12%)
5-6	24 (36%)	19 (29%)
7-10	39 (59%)	39 (59%)
Duración del PCA	N=64	N=67
Años media (DE)	0,725 (1,37)	1,01 (2,77)
Intervalo	(0,057-6,03)	(0,063-20,3)
Puntuación de la escala ECOG	N=66	N=67
Actividad normal	51 (77%)	49 (73%)
Síntomas, ambulatorios	14 (21%)	15 (22%)
Postrado en cama <50%	1 (2%)	3 (4%)
Postrado en cama >50%	0	0
Postrado en cama 100%	0	0

PCa = cáncer de próstata

El estudio era abierto y los pacientes recibieron una dosis inicial de 240 mg (40 mg/ml) el mes 0 seguido por una de dos pautas de tratamiento de dosis de mantenimiento de degarelix:

360 mg (60 mg/ml) en los meses 1, 4, 7, 10

480 mg (60 mg/ml) en los meses 1, 4, 7, 10

La dosis inicial se administró por vía subcutánea como dos inyecciones de 120 mg (40 mg/ml). Después de 28 días, se administró una dosis de mantenimiento de 360 mg (conc. 60 mg/ml, dada como 2 x 3 ml inyecciones) o 480 mg (conc. 60 mg/ml, dada como 2 x 4 ml inyecciones), también en dos inyecciones (cada una de 240 mg). Después de ello, con intervalos de tres meses, se dan dosis de mantenimiento, de nuevo en forma de dos inyecciones. Las técnicas para la reconstitución y posterior inyección subcutánea de degarelix para formar un depósito las conoce bien el experto en la materia, y se han discutido anteriormente en la especificación. En cada visita, se midieron la testosterona en suero, andrógeno específico de próstata y concentración en plasma de degarelix por métodos bien conocidos en la técnica.

La probabilidad acumulada de mantener una respuesta de testosterona ($T \leq 0,5$ ng/ml) del día 28 al día 364 se muestra en la tabla 2 por dosis de tratamiento. La mayor dosis de 480 mg (60 mg/ml) muestra una respuesta de tratamiento numéricamente mayor (el 93,3% de los pacientes mantuvo niveles castrados de testosterona) comparada con la pauta de dosis de 360 mg (60 mg/ml) (89,0%). Aunque no estadísticamente significativamente diferente, las diferencias entre los dos brazos de tratamiento en probabilidad de cobertura de confianza de tener un índice de supresión verdadero mayor que el umbral regulador del 90% es pronunciado: el brazo de tratamiento de 480 mg da una confianza del 79,9% de que el índice de supresión verdadero es mayor del 90%, mientras que para el brazo de tratamiento de 360 mg es solo del 39,7%.

Tabla 2 Probabilidad acumulada de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml del día 28 al día 364 – Estimaciones de Kaplan-Meier de índices de respuestas – conjunto de análisis ITT (CS18)

	Degarelix 480/60 mg			Degarelix 360/60 mg			Total		
	T>0,5 ng/ml	Cens	%	T>0,5 ng/ml	Cens	%	T>0,5 ng/ml	Cens	%
N	66			67			133		
Día 28 a >364	4	62	93,3%	7	60	89,0%	11	122	92,8%
IC del 95%			83,1; 97,4%			78,3; 94,6%			84,5; 95,0%
Probabilidad de Cobertura %			79,9%			39,7%			

T>0,5 ng/ml = Número de pacientes con testosterona > 0,5 ng/ml

Cens = Número de observaciones censuradas antes o el día 364

(%) = Probabilidad estimada de todos los valores de testosterona $\leq 0,5$ ng/ml

Intervalo de confianza (IC) del 95% dentro del grupo de tratamiento calculado por transformación log-log de función de supervivencia

La tabla 3 muestra la proporción de pacientes con una supresión de testosterona ($T \leq 0,5$ ng/ml) por visita de estudio.

La dosis de mantenimiento de degarelix de 480 mg (60 mg/ml) mostró supresión de testosterona sostenida en >95% de los pacientes. La dosis de mantenimiento de 360 mg (60 mg/ml) tiene supresión de testosterona sostenida en al menos el 90% de los pacientes. Los valores menores se producen justo antes de la nueva dosis el mes 7 (día 196, 90,6%) y el mes 10 (día 280, 93,3%). En total, 125 de 127 pacientes (98%) mostraron niveles de testosterona suprimidos por debajo de niveles castrados el día 28.

La figura 2 es una representación gráfica de los niveles de concentración en plasma valle de degarelix medianos y respuestas de testosterona después de varias pautas de dosis de tres meses.

Tabla 3 Proporción de pacientes con testosterona $\leq 0,5$ ng/ml por visita – Conjunto de análisis ITT (CS18)

	Degarelix 480/60 mg			Degarelix 360/60 mg			Total		
	N	n	%	N	n	%	N	n	%
Conjunto de análisis ITT	66			67			133		
Día									
28	62	61	98,4%	65	64	98,5%	127	125	98,4%
56	61	60	98,4%	64	64	100%			
84	61	60	98,4%	64	64	100%			

112	60	58	96,7%	63	61	96,8%
140	60	59	98,3%	64	64	100%
168	58	57	98,3%	63	62	98,4%
196	59	58	98,3%	64	58	90,6%
224	58	57	98,3%	63	62	98,4%
252	57	57	100%	62	61	98,4%
280	55	54	98,2%	60	56	93,3%
308	54	54	100%	61	61	100%
336	55	55	100%	60	58	96,7%
364	54	52	96,3%	60	57	95,0%

N = Número de pacientes

n = Número de pacientes con testosterona $\leq 0,5$ ng/ml

% = $n/N \times 100$

- 5 La tabla 4 muestra el cambio en porcentaje mediano en PSA por visita de estudio. Hubo reducciones adicionales en PSA después del mes 1 y las reducciones medianas se sostuvieron a lo largo de todo el periodo de estudio (reducciones mediana del 96-97%)

Tabla 4 Cambio en porcentaje mediano de PSA por visitas mensuales (CS18)

10

	Degarelix 480/60 mg		Degarelix 360/60 mg		Total	
	N	Cambio en % mediana del basal	N	Cambio en % mediana del basal	N	Cambio en % mediana del basal
Conjunto de análisis ITT	66		67		133	
Día						
28	63	-78,9%	65	-83,8%	128	-81,2%
56	61	-90,9%	66	-93,8%	127	-92,9%
84	61	-93,4%	63	-95,0%	124	-94,5%
112	60	-95,3%	64	-95,5%	124	-95,4%
140	60	-95,5%	64	-96,2%	124	-95,9%
168	58	-96,5%	63	-96,8%	121	-96,6%
196	59	-96,2%	63	-95,9%	122	-96,2%
224	58	-96,6%	62	-96,4%	120	-96,5%
252	57	-96,9%	60	-97,0%	117	-96,9%
280	55	-96,5%	60	-97,0%	115	-97,0%
308	54	-97,0%	60	-97,3%	114	-97,2%
336	55	-97,4%	61	-97,5%	116	-97,4%
364	54	-97,1%	60	-96,9%	114	-96,9%
Última visita	65	-96,5%	66	-96,9%	131	-96,8%

N = Número de pacientes

Sucesos adversos

- 15 En la fecha de cierre de los datos del 02 de septiembre de 2008, 133 pacientes con cáncer de próstata se habían expuesto a degarelix en el programa clínico de pauta de dosis de tres meses, de fase 2 del ejemplo descrito anteriormente (CS18).

- 20 Los sucesos adversos emergentes del tratamiento más comunes descritos en $>5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en CS18 se resumen como sigue (% valor que es el total tanto del brazo de dosis de 480 mg como de 360 mg): sofoco (34%), dolor en el sitio de inyección (17%), aumento de peso (11%), hipertensión (8%), eritema en el sitio de inyección (7%), atrofia testicular (6%), astenia (5%), artralgia (5%), fatiga (5%), ginecomastia (5%), pirexia (4%), disminución de peso (5%), pirexia (4%). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad generalizadas inmediatas con antagonistas de GnRH anteriores. No se han descrito reacciones anafilácticas inmediatas en el programa clínico de degarelix.

- 25 El potencial para hepatotoxicidad se ha evaluado extensamente en el programa clínico, y a fecha de cierre de los datos, los datos no muestran ninguna alteración clínicamente significativa de la función hepática después del tratamiento con degarelix.

- 30 La incidencia de cualquier reacción en el sitio de inyección fue del 26% en el ejemplo 1 y la incidencia de cualquier reacción en el sitio de inyección era comparable entre las dos dosis. La reacción en el sitio de inyección más frecuentemente descrita era dolor en el sitio de inyección (17%). Sorprendentemente, estos datos son comparables con los resultados del programa clínico de pauta de dosis de un mes usando dosis muchos más bajas (por ejemplo, 240 mg) de degarelix. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección era de leves a moderadas en intensidad

35

(11% cada una), el 5% de los pacientes describió reacciones en el sitio de inyección graves. Los seis pacientes que describieron reacciones en el sitio de inyección graves describieron dolor en el sitio de inyección como un suceso grave.

5 Conclusión

Por tanto, los solicitantes han encontrado que la respuesta a dosis farmacodinámica (PD) es lógicamente coherente con una asociación farmacocinética (PK)/farmacodinámica de niveles valle de degarelix medianos más altos (al final del tratamiento de un año o última medida disponible) con dosis crecientes de degarelix. Se encuentran niveles en plasma valle de degarelix medianos de aproximadamente 7 ng/ml, 10 ng/ml y 13 ng/ml con dosis de mantenimiento de 240 mg, 360 mg y 480 mg, respectivamente. Además, no hubo diferencias principales en la incidencia y patrón de sucesos adversos en pacientes tratados con las dosis de mantenimiento de 360 mg y 480 mg. En base a la supresión de testosterona y resultados PK, las dosis inicial y de mantenimiento reivindicadas en el presente documento y definidas a continuación representan una pauta de dosis de tres meses eficaz.

Lista de secuencias

<110> FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.

<120> Composición para el tratamiento de cáncer de próstata

<130> P/60977.wo01

<150> EP 09251242.5

<151> 01-05-2009

<150> US 61/187819

<151> 17-06-2009

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> ÁCIDO PIRROLIDONA CARBOXÍLICO

<222> (1)..(1)

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

<400> 1

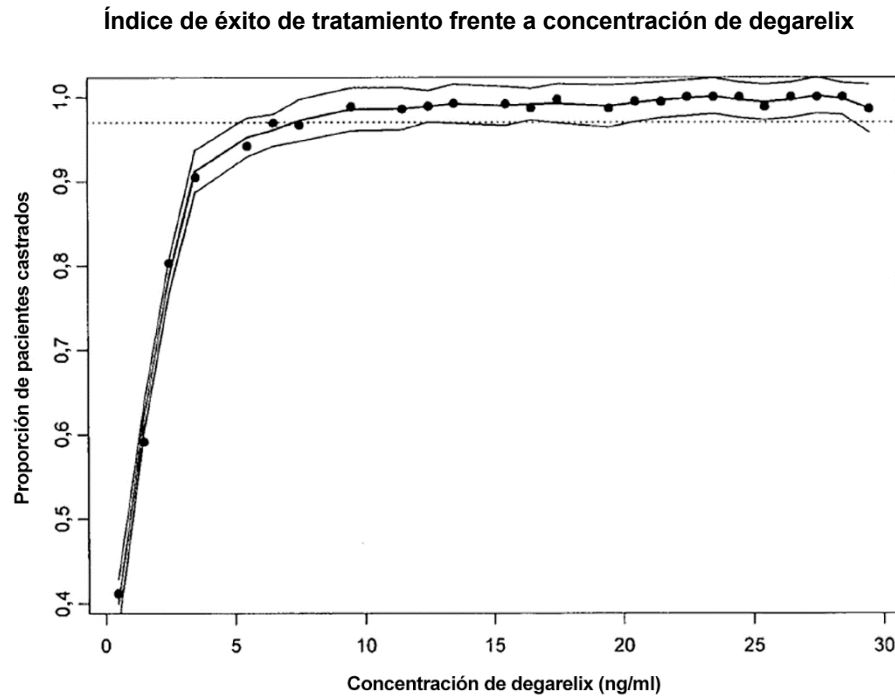
Glu His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de cáncer de próstata, en donde la composición comprende un liofilizado de degarelix y un excipiente disueltos en un solvente, y es administrada a un paciente a una dosis inicial de entre 200 y 300 mg de degarelix a una concentración de entre 20 y 80 mg de degarelix por ml de solvente; seguido 14-56 días después de la dosis inicial por una dosis de mantenimiento de entre 320 y 550 mg de degarelix a una concentración de entre 50 y 80 mg de degarelix por ml de solvente; opcionalmente seguido por una o más dosis de mantenimiento adicionales de entre 320 y 550 mg de degarelix a una concentración de entre 50 y 80 mg de degarelix por ml de solvente administradas con un intervalo de 56 días a 112 días entre cada dosis de mantenimiento.
2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende un liofilizado de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y manitol disueltos en el solvente.
3. Una composición para uso según la reivindicación 1 en donde el solvente es agua.
4. Una composición para uso según la reivindicación 1 para administración a una dosis inicial de entre 200 y 300 mg de degarelix; seguida 28 días después de la dosis inicial por una dosis de mantenimiento de entre 320 y 550 mg de degarelix; seguida por una o más dosis de mantenimiento adicional(es) de entre 320 y 550 mg de degarelix a intervalos de 84 días entre dosis de mantenimiento.
5. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la concentración de la dosis inicial es 40 mg de degarelix por ml de solvente.
6. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la concentración de la(s) dosis de mantenimiento es entre 55 y 65 mg de degarelix por ml de solvente.
7. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la concentración de la dosis de mantenimiento es 60 mg de degarelix por ml de solvente.
8. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la dosis inicial de degarelix es 240 mg.
9. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la dosis de mantenimiento es 360 mg o 480 mg.
10. Una composición que comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende un liofilizado de degarelix y un excipiente disueltos en un solvente, y es administrada a un paciente a una dosis inicial de 240 mg de degarelix a una concentración de 40 mg de degarelix por ml de solvente; seguido 28 días después de la dosis inicial por una dosis de mantenimiento de 480 mg de degarelix a una concentración de 60 mg de degarelix por ml de solvente; opcionalmente seguido por una o más dosis de mantenimiento adicionales de 480 mg de degarelix a una concentración de 60 mg de degarelix por ml de solvente con un intervalo de 84 días entre cada dosis de mantenimiento.
11. Una composición que comprende degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 1, en donde la composición comprende un liofilizado de degarelix y un excipiente disueltos en un solvente, y se administra a un paciente a una dosis inicial de 240 mg de degarelix a una concentración de 40 mg de degarelix por ml de solvente; seguido 28 días después de la dosis inicial por una dosis de mantenimiento de 360 mg de degarelix a una concentración de 60 mg de degarelix por ml de solvente; opcionalmente seguido por una o más dosis de mantenimiento adicionales de 360 mg de degarelix a una concentración de 60 mg de degarelix por ml de solvente administradas con un intervalo de 84 días entre cada dosis de mantenimiento.
12. Una preparación farmacéutica que comprende un liofilizado de degarelix o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente disueltos en un solvente, la concentración de degarelix es desde 55 mg a 65 mg de degarelix por ml de solvente, en donde la cantidad de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es entre 350 y 550 mg.
13. Una preparación según la reivindicación 12 en donde el solvente es agua y/o en donde el excipiente es manitol.
14. Una preparación según la reivindicación 12 o 13 en donde la concentración de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 60 mg de degarelix/ml de solvente.

15. Una preparación según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en donde la cantidad de degarelix o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es 360 mg o 480 mg.

La figura 1 es una representación gráfica del índice de éxito de tratamiento (proporción de pacientes con testosterona $\leq 0,5$ ng/ml) frente a la concentración de degarelix en plasma).



La figura 2 es una representación de los niveles de concentración en plasma valle de degarelix mediana y respuestas de testosterona después de varias pautas de dosis de tres meses.

Índices de respuesta de testosterona a un año en el estudio CS15 (240 mg) y CS18 (360/480 mg) estimados usando el método de Kaplan-Meier

