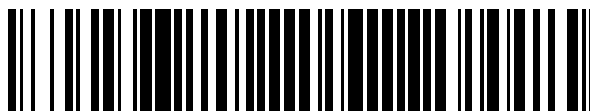


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 257**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

A61P 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2013** **PCT/EP2013/002873**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014** **WO14053223**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2013** **E 13783251 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017** **EP 2903631**

54 Título: **Uso de degarelix en el tratamiento de endometriosis y enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

02.10.2012 IT MI20121638

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

06.02.2018

73 Titular/es:

SCARPELLINI, FABIO (50.0%)

Viale Liegi 28

00198 Roma, IT y

SBRACIA, MARCO (50.0%)

72 Inventor/es:

SCARPELLINI, FABIO y

SBRACIA, MARCO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 653 257 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

Uso de degarelix en el tratamiento de endometriosis y enfermedades relacionadas

5 Campo de aplicación

La presente invención se describe en las reivindicaciones 1-8 y se refiere al uso del principio activo degarelix en el tratamiento de enfermedades ginecológicas, más particularmente en el tratamiento de endometriosis, quistes ováricos endometriósicos y lesiones endometriósicas recurrentes después de cirugía.

10 Estado de la técnica

Degarelix es un antagonista de GnRH en depósito que inhibe la secreción de FSH y LH por la hipófisis, uniéndose al receptor de GnRH presente en las células hipofisarias que secretan las hormonas gonadotrópicas que controlan la producción de hormonas esteroideas sexuales tal como estradiol y testosterona producidas por los ovarios y testículos.

Degarelix (DCI) o acetato de degarelix (USAN) (denominación comercial Firmagon) se usa para el tratamiento de cáncer próstata. El degarelix se une a los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la hipófisis y bloquea su interacción con GnRH. Esto produce una reducción inmediata y profunda en los niveles de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), con supresión consecuente de la producción de testosterona, estradiol y otras hormonas sexuales esteroideas producidas por los ovarios y testículos.

En el contexto de esta solicitud de patente el término “degarelix” se debe entender que incluye “acetato de degarelix”.

En 2008 la Agencia de Alimentos y Fármacos (FDA) en los Estados Unidos aprobó el uso de degarelix para el tratamiento de pacientes con una forma avanzada de cáncer de próstata. Posteriormente, su uso ha sido aprobado por la Comisión Europea, con la recomendación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en pacientes con un estado avanzado de cáncer de próstata dependiente de hormonas.

Los antagonistas de GnRH tal como degarelix constituyen un nuevo tipo de tratamiento hormonal para el cáncer de próstata. Estos fármacos son péptidos sintéticos derivados del decapeptido natural GnRH, una hormona producida de forma natural por las neuronas del hipotálamo. Los antagonistas de GnRH compiten con GnRH natural para unirse a los receptores específicos de GnRH en la hipófisis. Esta unión reversible bloquea la producción y liberación de LH y FSH. La reducción en los niveles de LH y FSH produce una supresión rápida y duradera de la liberación de testosterona por los testículos y estradiol por los ovarios.

A diferencia de los agonistas de GnRH, que dan lugar a una estimulación inicial del eje hipotálamo-hipófisis-gónada con un aumento en los niveles de testosterona y estradiol debido a la liberación masiva de LH y FSH por la hipófisis (el llamado efecto de exacerbación), los antagonistas de GnRH no provocan exacerbación y no inducen la liberación, en la circulación, de FSH y LH por la hipófisis.

Degarelix está disponible en una formulación en depósito o de liberación prolongada, con un periodo largo de biodisponibilidad del fármaco en la circulación después de la administración. A partir de estudios realizados en mujeres sanas voluntarias se encontró que la inyección de 2,5 mg de degarelix produjo supresión inmediata de la liberación de LH y FSH y se necesitaron aproximadamente 7 días para que estas hormonas volvieran a niveles basales (García-Velasco JA et al Reproductive Biomedicine Online 2012, 24, 153-162).

En el momento presente este fármaco no se ha probado en otras enfermedades dependientes de hormonas. Entre las últimas, la endometriosis es una de las más extendidas.

La endometriosis es una enfermedad crónica de mujeres caracterizada por la presencia fuera de la cavidad uterina de tejido endometrial, es decir, la mucosa que recubre la cavidad uterina y se desarrolla cada mes bajo el control de las hormonas sexuales, predominantemente estradiol, y que, si no se produce embarazo, da lugar a la menstruación junto con una caída en los niveles en sangre de las hormonas sexuales femeninas anteriormente mencionadas. Se puede encontrar tejido endometrial ectópico en la cavidad peritoneal, en los órganos y vísceras peritoneales, tal como los ovarios, el sitio más común, la vejiga, el recto, los intestinos, la membrana serosa del peritoneo, los ligamentos anchos y redondos del útero, así como en órganos extraperitoneales tal como los pulmones, los ojos y más raramente el cerebro. Esta enfermedad es sensible a hormonas y el tejido endometrial ectópico crece bajo el estímulo de estradiol, que se produce de forma cíclica por los folículos ováricos. Se ha estimado que aproximadamente el 10% de la población femenina de edad fértil (que es entre la primera menstruación y la menopausia) está afectada por endometriosis; también se ha considerado que esta enfermedad es la causa principal de pérdida de tiempo de trabajo debido a enfermedad en los Estados Unidos, debido a las manifestaciones dolorosas durante el ciclo menstrual. Esta enfermedad toma la forma de dolores pélvicos premenstruales, dolor

pélvico difuso y continuado, alteraciones de la cavidad, dolor durante las relaciones sexuales, infertilidad y presencia de masas ováricas, quistes endometriósicos.

5 Dada su naturaleza extendida y crónica – y con mucha frecuencia su incurabilidad – esta enfermedad se considera como una enfermedad social que altera la vida y afecta la relación con la sociedad.

10 La enfermedad se puede diagnosticar a través de ecografía pélvica, resonancia magnética y determinación en plasma de CA 125, un marcador tumoral que también es generalmente más alto en mujeres con endometriosis. Sin embargo, cierto diagnóstico de esta enfermedad requiere examen laparoscópico con múltiples biopsias de las lesiones y confirmación por examen histológico. El diagnóstico de esta enfermedad es extremadamente costoso e invasivo, requiriendo muchas investigaciones, y requiere mucho tiempo; se debe realizar en centros muy especializados de modo que se puedan asociar tratamientos específicos con el diagnóstico. La cirugía, preferiblemente laparoscopia, que es lo menos invasiva posible, se ha considerado siempre como el tratamiento de primera intención. A pesar de esto, las recaídas son muy frecuentes, siendo aproximadamente el 50% y más de 4-5 años después de la cirugía. También la cirugía y la enfermedad misma tienen un efecto adverso en la fertilidad de una mujer y su reserva ovárica, que es el número de folículos ováricos que dan lugar a ovulación cada mes y la posibilidad de quedarse embarazada. Se ha calculado que la endometriosis es la causa de aproximadamente el 40% de los casos de infertilidad femenina.

20 Otro posible tratamiento para endometriosis es la terapia hormonal que bloquea el efecto de estradiol o su producción. Los posibles tratamientos son la píldora anticonceptiva, progestinas, o agonistas de GnRH que bloquean la síntesis de estradiol por los ovarios. Sin embargo, todos estos tratamientos están afectados por un alto porcentaje de recaídas después de que varios tratamientos se hayan suspendido.

25 Como se ha mencionado anteriormente, los quistes endometriósicos son una manifestación de endometriosis.

30 Los quistes son formaciones huecas de varios tamaños que pueden contener fluido seroso, tejido semisólido o sangre dentro de ellos. Pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo. Esos en el ovario normalmente se desarrollan durante la edad de fertilidad, en prepubertad o premenopausia.

35 Los quistes endometriósicos representan el 20% de los quistes ováricos. Generalmente los tejidos endometriales que cubren la cavidad uterina se rompen durante el ciclo menstrual; sin embargo, en este caso la sangre que no se expulsa con la menstruación se acumula y coagula, formando quistes, que se hacen cada vez mayores después de cada ciclo. Pueden aparecer dolores antes y después del ciclo menstrual, junto con inflamación y dolor con palpación.

Los quistes tienden a expandirse en el ovario, tirando y estirando sus paredes, en algunos casos con frecuencia hasta el punto de comprometer el funcionamiento apropiado del órgano.

40 Uno de los principales problemas en curar la endometriosis está en la difícil elección que los médicos y pacientes tienen que hacer cuando es necesario decidir si eliminar un quiste ovárico endometriósico. Esta operación podría comprometer la capacidad reproductiva de la mujer y como consecuencia en algunos casos se puede decidir retrasar la cirugía, o alternativamente, intentar un tratamiento farmacológico.

45 Particularmente en mujeres jóvenes (por debajo de 32 años), la eliminación de pequeños quistes endometriósicos puede producir daño mucho mayor (posible riesgo de infertilidad) en comparación con la eliminación de quistes mayores.

50 Se ha encontrado que la eliminación quirúrgica de quistes endometriósicos más pequeños da lugar a una pérdida mayor de "folículos" (y por tanto ovocitos); eliminarlos, por tanto, al menos parcialmente daña la fertilidad de la mujer, mientras que el número de folículos presentes en los quistes mayores es menor, y por tanto su eliminación presenta menos riesgo para la fertilidad.

55 Además del riesgo de comprometer o en cualquier caso reducir la fertilidad, la eliminación quirúrgica también tiene un alto riesgo de recaída. Debido a esto recientemente ha habido una tendencia hacia el tratamiento farmacológico de quistes endometriósicos basado en un tratamiento con estroprogestina o un tratamiento usando agonistas de GnRH. Sin embargo, ambos de estos tratamientos tienen las desventajas mencionadas anteriormente con respecto al tratamiento de endometriosis en general.

60 Los solicitantes divulgaron, en ASRM 68th Annual Meeting, vol. 98, no. 3, septiembre 2012, p. s68, que la administración mensual de 80 mg de degarelix durante un periodo de tres meses produjo reducción del dolor y recaída de endometriosis en pacientes con endometriosis grave.

65 Broqua P. et al., "Pharmacological Profile of a New, Potent, and Long-Acting Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist: Degarelix", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 301, no. 1, 1 de abril 2002,

divulgan el uso de degarelix en patologías esteroideas dependientes del sexo que requieren inhibición a largo plazo del eje gonadotrópico tal como endometriosis.

El documento WO 2011/066386 describió el método de producción de degarelix y señala su uso en el tratamiento de endometriosis.

Engel J. B. et al., "Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone- releasing hormone"; Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism, Nature Publishing Group, Vol. 3, no. 2, 01.02.2007, divulgan el uso de degarelix en el tratamiento de endometriosis.

El problema que sustenta la presente invención es el de proporcionar un tratamiento nuevo, mejorado para endometriosis y en particular quistes ováricos endometriósicos que supere las desventajas asociadas con los tratamientos quirúrgicos o farmacológicos previamente conocidos y como resultado del cual la reserva ovárica de una mujer pueda estar lo mejor conservada.

Compendio de la invención

El problema anteriormente mencionado se ha resuelto proporcionando el antagonista de GnRH degarelix para uso en el tratamiento de endometriosis, en donde degarelix se administra como una dosis única de 80 mg, cada cuarto mes.

En otro aspecto la presente invención proporciona el antagonista de GnRH degarelix para uso en el tratamiento de quistes ováricos endometriósicos, en donde degarelix se administra como una dosis única de 80 mg, cada cuarto mes.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona el antagonista de GnRH degarelix para uso en el tratamiento de lesiones endometriósicas recurrentes después de cirugía, en donde degarelix se administra como una dosis única de 80 mg, cada cuarto mes.

En otro aspecto la presente invención proporciona el antagonista de GnRH degarelix para uso en el tratamiento de endometriosis y/o quistes ováricos endometriósicos en pacientes que planean someterse a reproducción asistida, en el que este tratamiento se realiza antes de someter a las pacientes a reproducción asistida y en donde degarelix se administra como una dosis única de 80 mg, cada cuarto mes.

Para realizar los tratamientos anteriores, el degarelix se administra preferiblemente por vía subcutánea.

Preferiblemente el degarelix se administra en forma de una solución acuosa que contiene 20 mg de degarelix/ml (en forma de acetato) y posibles excipientes, en particular manitol, para el ajuste de la isotonicidad.

La administración de degarelix, en la pauta especificada anteriormente, a pacientes con endometriosis ha sido particularmente ventajosa en comparación con otras formas de tratamiento previamente conocidas.

De hecho, se ha encontrado que la supresión hipofisaria se produce rápidamente, con una caída rápida en los niveles de FSH y LH y reducción inmediata consecuente del estradiol circulante; además, se ha encontrado que el efecto de exacerbación que se observó con agonistas de GnRH y que da lugar a un aumento temporal en FSH, LH y estradiol, que podría ayudar al desarrollo de la enfermedad además de reducir la eficacia del tratamiento, no estaba presente.

Al contrario de lo que se ha observado en el tratamiento con agonistas de GnRH, se ha notado una marcada disminución en los niveles en sangre de LH, esto da lugar a una disminución significativa de los niveles en sangre de andrógenos circulantes, que es probable que se conviertan periféricamente a estrógenos bien por el tejido adiposo o por las lesiones endometriósicas mismas; como consecuencia se ha notado hipoestrogenismo más marcado, que en el tratamiento con agonistas de GnRH solo se puede alcanzar con la adición de otros fármacos tal como inhibidores de aromatasa (por ejemplo, letrozol o anastrozol).

Una ventaja considerable del uso de degarelix en comparación con tratamientos de la técnica conocida está en el hecho de que solo una administración del fármaco en una dosis de 80 mg es suficiente para tener un efecto que dura durante al menos tres meses, como marcado hipoestrogenismo e hipoandrogenismo en mujeres, y una reducción correspondiente en los costes de tratamiento.

También se ha encontrado eficacia del tratamiento propuesto en la presente solicitud en pacientes con recaída de la enfermedad después de cirugía o tratamiento previo con agonistas de GnRH o estroprogestinas (píldora anticonceptiva).

Por último, el tratamiento propuesto en la presente invención también se ha demostrado eficaz en el tratamiento de pacientes con endometriosis ovárica que quieren recibir tratamiento de fertilización *in vitro* antes de someterse a

cirugía o que no quieren someterse a cirugía, porque el rápido y marcado hipoestrogenismo, que dura al menos tres meses, logrado con este tratamiento con frecuencia produce un control de los síntomas de la enfermedad.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una ilustración diagramática de resultados de los experimentos según el ejemplo 1 descrito posteriormente.

La figura 2 es una ilustración diagramática de resultados adicionales de los experimentos según el ejemplo 1 descrito posteriormente.

La figura 3 es una ilustración diagramática de resultados adicionales de los experimentos según el ejemplo 1 descrito posteriormente.

La figura 4 es una ilustración diagramática de resultados adicionales de los experimentos según el ejemplo 1 descrito posteriormente.

La figura 5 es una ilustración diagramática de resultados adicionales de los experimentos según el ejemplo 1 descrito posteriormente.

La figura 6 es una ilustración diagramática de resultados de los experimentos según el ejemplo 2 descrito posteriormente.

Descripción detallada

Distintivos y ventajas características adicionales de la presente invención serán aparentes de los ejemplos proporcionados a continuación a modo de ilustración y sin limitación.

Ejemplo 1

En este experimento se estudió el uso de degarelix, administrado en una dosis de 80 mg en una única infusión, con un efecto que duró durante al menos 4 meses (periodo de amenorrea e hipoestrogenismo), comparando este con el efecto del tratamiento con el agonista de GnRH acetato de leuprorelina administrado en una dosis de 3,75 mg al mes durante al menos 6 meses en mujeres con endometriosis recurrente después de cirugía y tratamiento posoperatorio con estroprogestinas.

30 mujeres divididas en dos grupos de 15 pacientes cada uno, con endometriosis recurrente después de cirugía previa para quistes endometriósicos, en las que se produjeron nuevos quistes ováricos, dolor pélvico y subida en los valores de CA125 en plasma, se incluyeron en el estudio. Un grupo de pacientes se trató con 80 mg de acetato de degarelix en una única inyección subcutánea (Firmagon 80 mg, empresa Ferring) el primer día del ciclo menstrual, mientras que el otro grupo se trató con acetato de leuprorelina (Enantone 3.75, Takeda) a una dosis de 3,75 mg por vía subcutánea cada mes durante cuatro meses. Ambos grupos se siguieron para FSH, LH, estradiol, androstenodiona, dihidroandrostenodiona (DEA) y CA125, con dosis de plasma cada quince días empezando desde el día después de la administración del fármaco. También se evaluaron los niveles de dolor pélvico experimentado por las pacientes durante el tratamiento y durante los seis meses después de la suspensión del tratamiento usando una "Escala Analógica Visual" (VAS) en la que la paciente expresaba el nivel de dolor experimentado en una escala de 10 cm.

Los resultados mostraron que una única administración de 80 mg de acetato de degarelix hizo posible alcanzar supresión estable de niveles de FSH, LH, estradiol y andrógenos durante 4 meses, mientras que en el grupo tratado con agonista de GnRH el efecto se alcanzó con 6 administraciones. Se encontraron supresión más rápida y estable de LH y FSH (figura 1) y niveles menores de estradiol (figura 2) y andrógenos (figura 3 y 4) en las pacientes tratadas con 80 mg de acetato de degarelix que en las tratadas con el agonista ($P < 0,01$).

La tabla 1 a continuación muestra los resultados clínicos del estudio, que muestra cómo se obtuvieron mejores resultados en el tratamiento de pacientes con endometriosis recurrente con degarelix que por tratamiento con agonista de GnRH. Además, el estudio del dolor en estas pacientes confirmó que degarelix produce mejor control de síntomas dolorosos (figura 5).

Tabla 1

	Acetato de degarelix	Acetato de leuprorelina	P
Desaparición de dolor	1,4 ± 0,3	3,8 ± 0,8	0,01
CA-125 al final del tratamiento	12,6 ± 10,1	34,0 ± 12,7	0,01
CA-125 después de 2 meses	32,4 ± 21,4	52,6 ± 31,5	0,01

Desaparición de síntomas al final del tratamiento	93,3%	60,0%	0,01
Recaída seis meses después del final del tratamiento	6,6%	33,3%	0,01

Ejemplo 2

- 5 En este experimento, 12 pacientes que padecían endometriosis con la presencia de quistes ováricos bilaterales que querían recibir un ciclo de reproducción asistida se sometieron, antes de someterse a hiperestimulación ovárica controlada, tratamiento con 80 mg de acetato de degarelix en una única administración 4 meses antes del ciclo de reproducción asistida, para evaluar la eficacia de este tratamiento sobre la reducción y/o desaparición de los quistes ováricos sin realizar cirugía.
- 10 Se seleccionaron 12 pacientes con quistes endometriósicos (quistes mayores de 3 cm) y CA125 en plasma alto (más de 60 UI/ml). Se inyectaron 80 mg de acetato de degarelix (Firmagon 80 mg) en las pacientes el primer día del ciclo y las pacientes se siguieron después para valores de FSH, LH y estradiol cada 20 días, con un control de ecografía para evaluar las dimensiones de los quistes.
- 15 Como se muestra en la figura 6, bajos niveles de FSH, LH y estradiol aún estaban presentes 3 meses después del tratamiento, mientras que el volumen de los quistes endometriósicos había disminuido significativamente, desapareciendo por completo en al menos 4 pacientes. En la reaparición del ciclo menstrual las pacientes empezaron tratamiento con gonadotropina (Gonal F, Merck-Serono) para inducir crecimiento folicular múltiple para un ciclo de reproducción asistida.
- 20 Todas las pacientes completaron la estimulación ovárica con muestreo de ovocitos sin mostrar ninguna recaída de quistes endometriósicos.
- Se logró el embarazo en 5 casos.
- 25 Los resultados obtenidos muestran que con el tratamiento con degarelix como se ha esbozado anteriormente es posible alcanzar la regresión rápida de los quistes ováricos, suficiente para permitir un intento en la reproducción asistida sin someter a la paciente a cirugía y por tanto salvaguardando la reserva ovárica.
- 30 Otros experimentos llevados a cabo en pacientes con endometriosis recurrente como en el ejemplo 1 y en pacientes que padecían endometriosis con la presencia de quistes ováricos bilaterales como en el ejemplo 2, que implicaban la administración subcutánea de degarelix a una única dosis de 100 mg y 120 mg respectivamente, proporcionaron resultados similares a los descritos para los ejemplos 1 y 2.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Degarelix para uso en el tratamiento de endometriosis, en donde degarelix se administra como una única dosis de 80 mg cada cuarto mes.
2. Degarelix para uso en el tratamiento de quistes ováricos endometriósicos, en donde degarelix se administra como una única dosis de 80 mg cada cuarto mes.
- 10 3. Degarelix para uso en el tratamiento de lesiones endometriósicas recurrentes después de cirugía, en donde degarelix se administra como una única dosis de 80 mg cada cuarto mes.
- 15 4. Degarelix para uso en el tratamiento de endometriosis y/o quistes ováricos endometriósicos en pacientes que planean someterse a reproducción asistida, en donde dicho tratamiento se lleva a cabo antes de someter a dichas pacientes a reproducción asistida, y en donde degarelix se administra como una única dosis de 80 mg cada cuarto mes.
- 20 5. Degarelix para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde degarelix se administra por vía subcutánea.
6. Degarelix para uso según la reivindicación 5, en donde degarelix se administra en forma de una solución acuosa que contiene 20 mg de degarelix/ml.
- 25 7. Degarelix para uso según la reivindicación 6, en donde dicha solución acuosa contiene al menos un excipiente para el ajuste de la isotonicidad.
8. Degarelix para uso según la reivindicación 7, en donde dicho al menos un excipiente para el ajuste de la isotonicidad consiste en manitol.

VALORES DE FHS Y LH DURANTE EL TRATAMIENTO

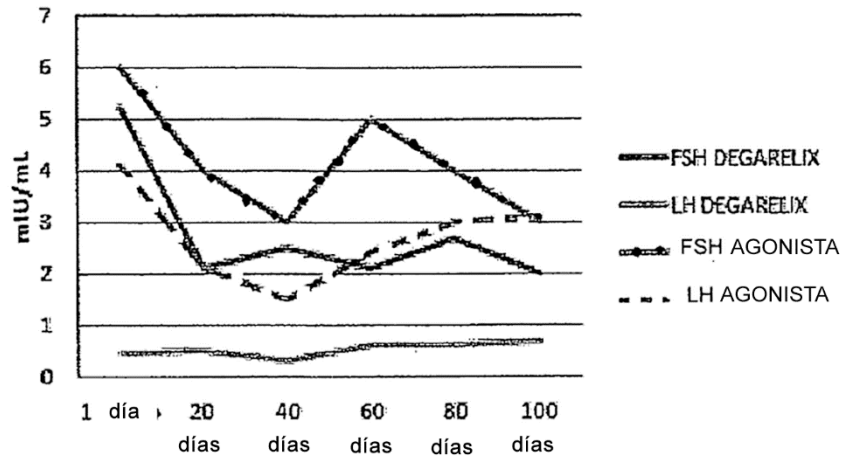


FIG 1

VALORES DE ESTRADIOL DURANTE EL TRATAMIENTO

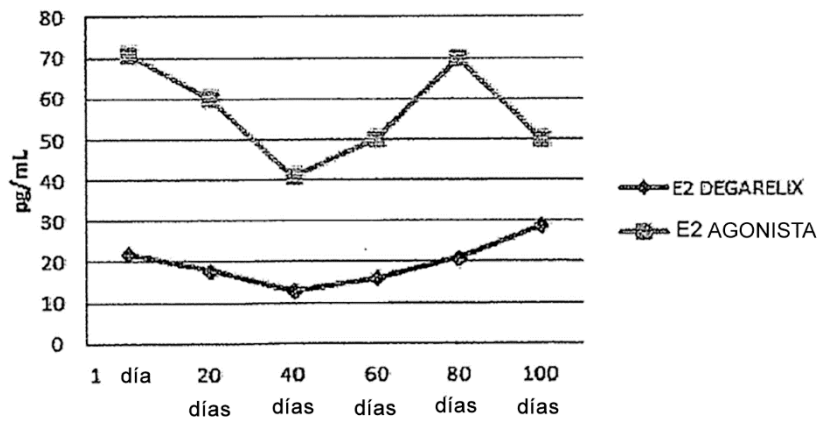


FIG 2

VALORES DE DEA DURANTE EL TRATAMIENTO

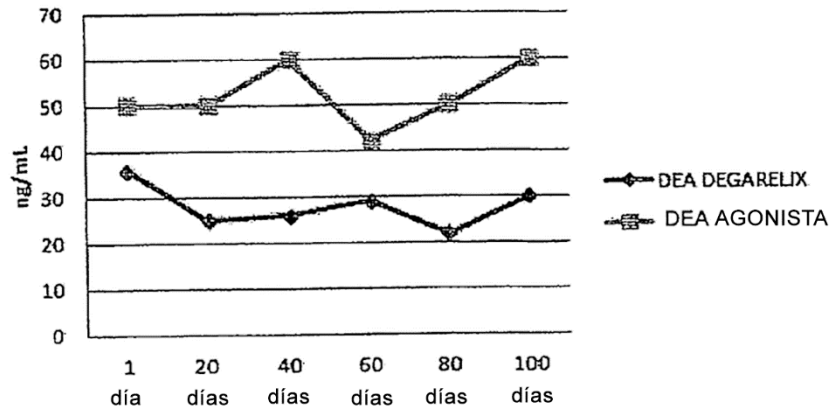


FIG 3

VALORES DE ANDROSTENODIONA DURANTE EL TRATAMIENTO

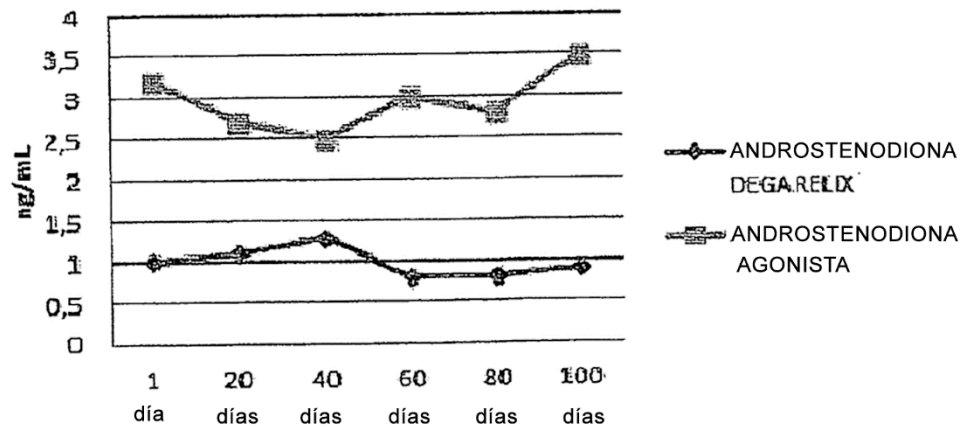


FIG 4

VALORES DE DOLOR DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO DE 4 MESES EVALUADO USANDO VAS

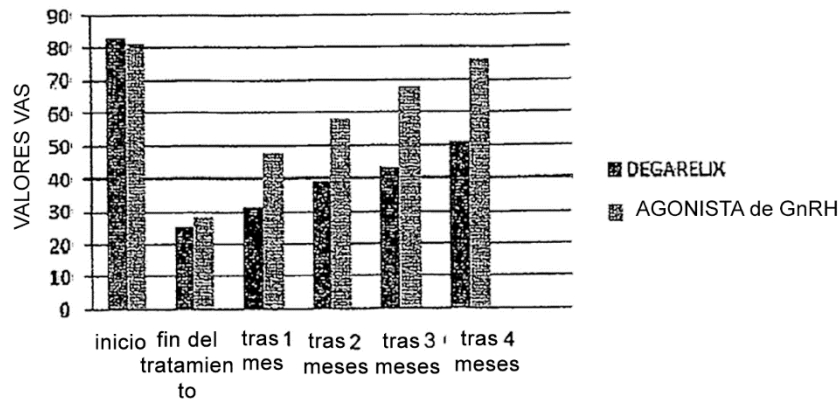


FIG 5

VALORES DE LH, FSH Y ESTRADIOL DURANTE EL TRATAMIENTO

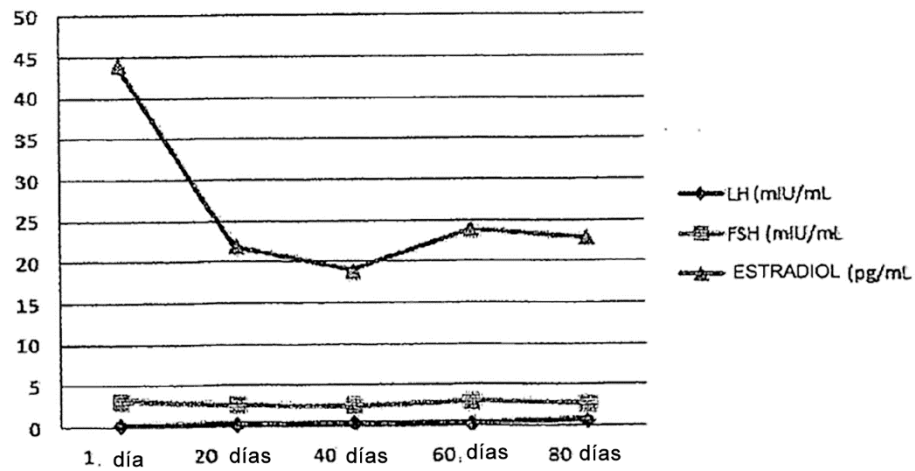


FIG 6