



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2249859 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 38/09 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.22
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.23
(86)	Europeisk søknadsnr	09711390.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.02.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.11.17
(30)	Prioritet	2008.02.29, EP, 08250703 2008.02.11, US, 27741 P 2009.01.28, US, 147956 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Ferring B.V., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, NL-Nederland
(72)	Oppfinner	PERSSON, Bo-Eric, Avenue de Beaulieu 8, CH-1180 Rolle, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Behandling av metastatisk prostatakreft med degarelix
(56)	Anførte publikasjoner	DOEHN CHRISTIAN ET AL: "Drug evaluation: Degarelix--a potential new therapy for prostate cancer." IDRUGS : THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL AUG 2006, vol. 9, no. 8, August 2006 (2006-08), pages 565-572, XP009105353 ISSN: 1369-7056 DEGARELIX STUDY GROUP TAMMELA ET AL: "904Degarelix - a phase 11 multicentre, randomized dose-escalating study testing a novel gnrrh receptor blocker in prostate cancer patients" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 4, no. 3, 1 March 2005 (2005-03-01), page 228, XP005007365 ISSN: 1569-9056 IVERSEN ET AL: "MP-08.18" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 68, 1 November 2006 (2006-11-01), page 102, XP005709326 ISSN: 0090-4295 VAN POPPEL H ET AL: "23 LONG-TERM EVALUATION OF DEGARELIX, A GONADOTROPHIN-RELEASING HORMONE (GNRH) RECEPTOR BLOCKER, INVESTIGATED IN A MULTICENTRE RANDOMISED STUDY IN PROSTATE CANCER (CAP PATIENTS)" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 6, no. 2, 1 March 2007 (2007-03-01), page 28, XP022686644 ISSN: 1569-9056 [retrieved on 2007-03-01] GITTELMAN ET AL: "MP-08.21: A multicentre, randomised one year dose-finding study of degarelix, a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker, in prostate cancer patients" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 70, no. 3, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 83-84, XP022248654 ISSN: 0090-4295 BOYLE ET AL: "Treatment of hormone sensitive prostate cancer" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER. SUPPLEMENT, PERGAMON, OXFORD, GB, vol. 3, no. 3, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 331-338, XP005130027 ISSN: 1359-6349 MONGIAT-ARTUS P ET AL: "Role of Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Agonists and Hormonal Treatment in the Management of Prostate Cancer" EUROPEAN UROLOGY

SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 4, no. 5, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 4-13, XP004926296 ISSN: 1569-9056

BOCCON-GIBOD ET AL: "Optimising Hormone Therapy in Advanced Disease" EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 4, no. 8, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 21-29, XP005112815 ISSN: 1569-9056

HUIRNE J A ET AL: "Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists" LANCET THE, LANCET LIMITED. LONDON, GB, vol. 358, no. 9295, 24 November 2001 (2001-11-24), pages 1793-1803, XP004805574 ISSN: 0140-6736

DEBRUYNE FRANS M J: "Gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of prostate cancer." REVIEWS IN UROLOGY 2004, vol. 6 Suppl 7, 2004, pages S25-S32, XP002527257 ISSN: 1523-6161

GONZALEZ-BARCENA D ET AL: "Luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix as primary single therapy in patients with advanced prostatic cancer and paraplegia due to metastatic invasion of spinal cord." UROLOGY FEB 1995, vol. 45, no. 2, February 1995 (1995-02), pages 275-281, XP002527258 ISSN: 0090-4295

SORBERA L A ET AL: "Degarelix acetate. GnRH antagonist, prostate cancer therapy.", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 31, no. 9, September 2006 (2006-09), pages 755-766, XP002548773, ISSN: 0377-8282

VAN POPPEL H ET AL: "A ONE-YEAR, MULTICENTRE, RANDOMISED STUDY OF DEGARELIX, A GONADATROPHIN-RELEASING HORMONE (GNRH) RECEPTOR BLOCKER, IN PROSTATE CANCER PATIENTS", EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS, XX, XX, vol. 5, no. 2, 1 April 2006 (2006-04-01), page 251, XP027981205, ISSN: 1569-9056 [retrieved on 2006-04-01]

KLOTZ LAURENCE ET AL: "The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer.", BJU INTERNATIONAL DEC 2008, vol. 102, no. 11, December 2008 (2008-12), pages 1531-1538, ISSN: 1464-410X

BRACARDA S ET AL: "Cancer of the prostate", CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY / HEMATOLOGY, ELSEVIER SCIENCE IRELAND LTD., LIMERICK, IE, vol. 56, no. 3, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 379-396, XP027789956, ISSN: 1040-8428 [retrieved on 2005-12-01]

Beskrivelse

Bakgrunn for oppfinnelsen

Prostatakreft er en ledende årsak til morbiditet og dødelighet hos menn i den industrialiserte verden og utgjør omkring 9 % av kreftrelaterte dødsfall hos menn.

5 Prostatakreft er den andre ledende årsak av kreftdødsfall hos amerikanske menn bare bak lungekreft. The American Cancer Society har beregnet at 27.050 menn i de Forente Stater døde av prostatakreft i 2007. I Europa er prostatakreft den tredje vanligste årsak til død av kreft hos menn i Europa med 87.400 dødsfall beregnet i 2006 (se Ferlay et al. (2007) Ann. Oncol. 18: 581-92; Lukka et al., (2006) Curr.

10 Oncol. 13: 81-93).

Mer enn 9 av 10 prostatakreft-tilfeller blir funnet i de lokaliserte og lokalt fremskredne stadier. I forhold til menn av samme alder og rase som ikke har noen kreft (relativ overlevelse), er den 5-årige relative overlevelsesgrad for menn som blir diagnostisert til å ha lokalisert og lokalt fremskredne kreftstadier, nær 100 %.

15 Imidlertid er den 5-årige relative overlevelsesgrad for menn med metastatisk stadium av prostatakreft som allerede har spredd seg til fjerntliggende deler av kroppen på diagnosetidspunktet, kun omkring 32 % (se Cancer Trends Progress Report (<http://progressreport.cancer.gov>; SEER Program og the National Center for Health Statistics; <http://seer.cancer.gov>). I dette siste metastatiske stadium blir

20 det akselererte fall i overlevelsesgrad fulgt av symptomer innbefattende smerte (f.eks. knokkelsmerte), vekttap og tretthet. Følgelig ville behandlinger som førte til en reduksjon eller bremsing av metastatisk bentumor cellevekst, ikke bare gi en øket overlevelsesforventning, som kan være opp til 3 år eller mer, men ville også gi en forbedret livskvalitet (QoL) ettersom disse symptomer blir lettet.

25 Ettersom hoveddelen av prostata krefttilfeller er avhengige av testosteron for vekst, involverer de aktuelle medisinske behandlinger for langt fremskreden prostatakreft hormon-baserte behandlinger så som androgen-deprivasjon, noe som kan bli oppnådd med bilateral orchietomi eller med administrasjon av gonadotropin-frigjørende hormon (GnRH) reseptor-agonister.

30 Fjerning av testiklene (kastring) var i mange år standardmetoden for å forhindre utskillelse av mannlige hormoner av gonadene som en metode for å redusere vekst av prostatakreft. Mer nylig har utskillelse av mannlige hormoner blitt påvirket på kjemisk måte ved å interferere med produksjonen av luteiniserende

hormon (LH) som regulerer syntesen av androgener. Bevis fra randomiserte studier antyder sterkt at tidlig endokrin terapi i ikke-metastatisk, lokalt fremskreden sykdom med eller uten lymfeknute-metastaser er assosiert med en overlevelsesfordel (se Granfors et al., (1998) J. Urol. 159: 2030-34, Messing et al., (1999) N. Eng. J. Med. 341: 1781-88 og (1997) Br. J. Urol. 79: 235-46).

Gonadotropin-frigjørende hormon (GnRH) er et naturlig hormon som produseres i hypotalamus og som innvirker på en reseptor i hypofysen til å stimulere produksjonen av luteiniserende hormon (LH). For å senke LH-produksjon har agonister for GnRH-reseptoren (GnRH-R) så som leuprolid og goserelin, blitt utviklet.

10 GnRH-R-agonister virker initialt til å stimulere LH-frigjøring og virker kun etter langvarig behandling til å desensitivisere GnRH-R slik at LH ikke lenger blir dannet. Den initiale stimulering av LH-produksjon av agonisten fører til en initial oppblomstring av mannlige kjønns hormoner slik at den initiale respons mot agonist-terapi er forverring heller enn bedring av pasientens tilstand (f.eks. tumorvekst kan øke).

15 Dette fenomen, kjent som kjent som «testosteron-oppsving» eller «oppflammingsreaksjon», kan vare i så mye som to til fire uker. I tillegg kan hver suksessive administrasjon av agonisten forårsake et ytterligere lite LH-oppsving (kjent som «akutt – til kronisk»-fenomen) som kan ytterligere forverre tilstanden. Testosteron-oppsvinget stimulerer prostatakreft og kan føre til en forverring av aktuelle

20 symptomer eller tilsynekomst av nye symptomer så som ryggmargskompresjon, knokkelsmerte og uretral obstruksjon (Thompson et al., (1990) J. Urol. 140: 1479-80; Boccon-Gibod et al., (1986) Eur. Urol. 12: 400-402). Den relative effektivitet og sikkerhet (innbefattende uønskede bieffekter) av GnRH agonist-terapien leuprolid (også leuprorelin eller LUPRON DEPOT) er kjent innen faget (se f.eks. Persad

25 (2002) Int. J. Clin. Pract. 56: 389-96; Wilson et al., (2007) Expert Opin. Invest. Drugs 16: 1851-63 og Berges et al., (2006) Curr. Med. Res. Opin. 22: 649-55). En tilnærming som har blitt tatt for å unngå testosteron-oppsvinget (oppflammingsreaksjon), har vært å kombinere administrasjon av en GnRH-R-agonist med et antiandrogen så som flutamid, kjent som lokal androgen ablasjons-terapi (AAT).

30 Hormon-terapi med en GnRH-R-agonist i kombinasjon med et antiandrogen har blitt brukt som en forbehandling før radikal prostatektomi kjent som adjuvant-terapi. Anvendelsen av androgener er imidlertid assosiert med alvorlige hepatiske og gastrointestinale bieffekter.

Ulempene assosiert med antiandrogener har ført til utviklingen av antagonister av gonadotropin-frigjørende hormon-reseptor (GnRH-R) for å overvinne «testosteron-oppsvinget» eller «oppflammingsreaksjonen» assosiert med GnRH-

35

agonister. GnRH-antagonister binder kompetitivt til og blokkerer GnRH-reseptorene og forårsaker en rask senkning av LH og follikkel-stimulerende hormon (FSH) -utskillelse for derved å redusere testosteron-produksjonen uten noen initial stimulering/oppsving. Imidlertid er GnRH antagonistpeptider ofte assosiert med
 5 opptreden av histamin-friggjørende aktivitet. Denne histamin-friggjørende aktivitet representerer et alvorlig hinder for den kliniske anvendelse av slike antagonister fordi histamin-friggjøring resulterer i uheldige bieffekter så som ødem og kløe.

Letingen etter forbedrete GnRH-antagonister har resultert i fremstillingen av antide, cetrorelix og antarelix (US pat. nr. 5.516.887). GnRH-antagonister som har
 10 slike vesentlig modifiserte eller unaturlige aminosyrer i 5- og 6-posisjonene, oppviser god biologisk aktivitet, og dem bygget på Aph blir generelt regnet som spesielt kraftige. En som er spesielt anvendelig, er azaline B. US pat. nr. 5.506.207 beskriver også biopotente GnRH-antagonister med acetylerede, amino-substituerte fenylalanin sidekjetter av residuer i 5- og 6-posisjonene, hvor et slit decapeptid er acyline.
 15 line. Reviews in Urology, vol. 6, Suppl. 7, 2004 hvor side 525 til 532 beskriver administrasjon av abarelix for å behandle prostatakreft.

Til tross for de attraktive egenskaper av denne gruppen av GnRH-antagonister, har uheldige effekter blitt observert. Den relative effektivitet og sikkerhet (innbefattende uheldige bieffekter) av GnRH-antagonisten abarelix (PLENAXIS)
 20 IS) har blitt rapportert (se f.eks. Mongiat-Artus et al., (2004) Expert Opin. Pharmacother. 5: 2171-9 og DeBruyne et al., (2006) Future Oncol. 2: 677-96). Som sådan har letingen fortsatt etter ytterligere forbedrete GnRH-antagonister, spesielt slike som kombinerer lang varighet av biologisk virkning og forbedret sikkerhetsprofil.

Disse ønskede trekk har blitt fokusert på i flere innvilgete patenter og patentsøknader som angår en GnRH-antagonist, degarelix, til behandling av prostatakreft (se f.eks. EP 1003774, US 5.925.730, US 6.214798, EP 02749000.2 og U.S.S.N. 12/155.897 og EP 08250703.9). I tillegg beskriver U.S.S. N. 61/027.742 resultatene av en langtidsevaluering i en multisenter randomisert klinisk studie som
 30 viser at degarelix blir godt tolerert uten tegn på systemiske allergiske reaksjoner. Degarelix-behandling resulterte og i en rask, dyptgripende og vedvarende suppressjon av testosteron (T) uten T-oppløststring så vel som gode effektivitets- og sikkerhetsfunn.

Imidlertid, selv om fortsatte undersøkelser har tillatt fremskritt innen den generelle prevensjon og behandling av prostata- og andre krefttyper, har det vært lite eller intet fokus på å behandle pasienter som lider av sent metastatisk stadium av kreft.

Oppsummering av oppfinnelsen

5 Oppfinnelsen er delvis basert på det overraskende funn at administrasjon av GnRH-antagonisten degarelix til pasienter med metastatisk stadium prostatakraft gir en bemerkelsesverdig og langtids reduksjon av serum alkalisk fosfatase (S-ALP). Denne reduksjonen er indikatorisk for bedre kontroll av (f.eks. skeletale) metastaser (se Eksempel 1, Figurer 1-4, Tabell 2). Spesielt er ikke denne bemerkelsesverdige langtidsreduksjon av S-ALP vist etter administrasjon av GnRH-agonisten leuprolid.

I henhold til foreliggende oppfinnelse er det fremskaffet en sammensetning omfattende degarelix for anvendelse ved behandlingen av metastatisk stadium prostatakraft i et individ som er identifisert til å ha basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på 200 IU/l eller høyere (før behandling). Individet kan bli identifisert ved å teste serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivået hos et potensielt individ og så velge ut individet til behandling dersom individets basislinje S-ALP-nivå er 200 IU/l eller større. Individet kan ha et basislinje S-ALP-nivå ved 300 IU/l eller større. Individet kan ha prostata-spesifikt antigen (PSA)-nivå på mer enn eller lik 50 ng/ml.

Det behandlede individets serum alkalisk fosfatase (S-ALP) kan bli redusert med minst 50 IU/l fra basislinjenivå mellom dag 60 og dag 364 av behandlingen. Det behandlede individs S-ALP kan bli redusert med minst 50 IU/l fra basislinjenivået mellom dag 364 og dag 450 av behandlingen. Det behandlede individets S-LAP kan bli redusert med minst 9 IU/l fra basislinjenivået mellom dag 112 og dag 364 av behandlingen. Det behandlede individets S-ALP kan bli redusert med minst 160 IU/l fra basislinjenivået mellom dag 112 og dag 364 av behandlingen.

Det behandlede individ kan ha minst en 95 % sannsynlighet for å ha et terapeutisk lavt testosteronnivå på mindre enn eller lik 0,5 ng/ml ved dag 28 av behandlingen. Det behandlede individ kan ha minst en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et terapeutisk lavt testosteronnivå på mindre enn eller lik 0,5 ng/ml fra dag 28 til dag 365 av behandlingen.

Det behandlede individ kan ha minst en 60 % minskning i nivået av prostata-spesifikt antigen (PSA) ved dag 14 av behandlingen. Det behandlede individ kan ha minst en 75 % minskning i nivået av PSA ved dag 28 av behandlingen. Det behandlede individ kan ha minst en 80 % sannsynlighet for å opprettholde et prostata-spesifikt antigen (PSA)-nivå på mindre enn 5 ng/ml under behandlingen.

Individet kan bli identifisert ved å teste serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivået hos et potensielt individ og så velge ut individet for behandling dersom individets basislinje S-ALP-nivå er 200 IU/l eller større, f.eks. 300 IU/l eller større. Individet kan bli videre identifisert ved å teste hemoglobin (Hb)-nivået hos det potensielle individ og så velge ut individet for behandling dersom individets Hb-nivå er 130 g/l eller mindre.

Anvendelsen av degarelix kan inkludere et initialt trinn med å identifisere et egnet individ med metastatisk stadium prostatakraft. Sammensetningen kan være for administrasjon ved en initial dose av degarelix på 160 til 320 mg fulgt av opprettholdelsesdoser på 60 til 160 mg av degarelix en gang hver 20 til 36 dager deretter.

Individet med metastatisk stadium prostatakraft kan bli identifisert ved å teste serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivået hos et potensielt individ og så velge ut individet for behandling dersom individets basislinje S-ALP-nivå er 200 IU/l eller større. Individet med metastatisk stadium prostatakraft kan bli identifisert ved å teste serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivået hos et potensielt individ og så velge ut individet for behandling dersom individets basislinje S-ALP-nivå er 300 IU/l eller større. Individet med metastatisk stadium prostatakraft kan videre bli identifisert ved å teste hemoglobin (Hb)-nivået hos et potensielt individ og så velge ut individet for behandling dersom individets Hb-nivå er 130 g/l eller mindre. Individet med metastatisk prostatakraft kan videre bli identifisert ved å teste det prostata-spesifikke antigen (PSA)-nivå hos et potensielt individ og så velge ut individet for behandling dersom individets PSA-nivå er større enn eller lik 50 ng/ml.

Som benyttet heri, refererer uttrykket metastase til en sekundær metastatisk vekst av en ondartet tumor som dannes når kreft har spredd seg fra et opprinnelig område til mer fjerntliggende deler av kroppen, f.eks. lymfeknutene, knoklene og/eller andre organer så som hjernen eller leveren. Således refererer uttrykket «metastatisk» eller «metastatisk stadium prostatakraft» til en krefttype som har

spredd seg til fjerntliggende organer fra det opprinnelige tumorområdet, f.eks. prostatakjertelen.

Heri innbefatter «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» og assosierte metoder for «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» behandlinger og assosierte metoder for å redusere mengden av kreftvev, f.eks. ved å redusere antallet og/eller størrelsen av metastatiske lesjoner (tumorer) så som metastatiske lesjoner i ben, hjerne, lever og/eller lymfeknuter. Som benyttet heri, innbefatter «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» og assosierte metoder for «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» behandlinger og assosierte metoder for å redusere skeletale metastaser (metastatiske lesjoner identifisert i skjelettet, f.eks. ved knokkelscan eller andre avbildende teknikker).

Heri innbefatter «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» og assosierte metoder for «behandling av metastatisk stadium prostatakraft» videre behandlinger og assosierte metoder for å redusere og/eller lette et eller flere symptomer som er assosiert med metastatisk stadium prostatakraft, f.eks. behandling for å lette og/eller redusere symptomene på urinveislidelser (f.eks. obstruksjon, svak eller forstyrret vannlating, hyppig vannlating, det å være ute av stand til å late vannet, smerte under vannlating, blod i urinen), behandling for å redusere og/eller lette bensmerte (f.eks. i korsryggen, hoftene eller lårene) og/eller behandling for å redusere og/eller lette vekttap, tretthet.

Heri kan uttrykkene «behandling av metastatisk [stadium] prostatakraft» og assosierte «metoder for behandling av metastatisk [stadium] prostatakraft» eller «behandling av prostatakraft» og assosierte «metoder for behandling av prostatakraft» også innbefatte behandlinger og assosierte metoder som forsinker eller forhindrer igangsetting av det hormon-refraktoriske sykdomsstadium.

Uttrykket «behandling av prostatakraft» og assosierte «metoder for behandling av prostatakraft» innbefatter også behandling og assosierte metoder for å helbrede prostatakraft.

Søkerne har nå beskrevet at administrasjonen av GnRH-antagonisten degarelix til pasienter med metastatisk prostatakraft gir en bemerkelsesverdig, og langtidsvirkende reduksjon av serum alkalisk fosfatase (S-ALP) (se Figurer 1 og 4, Tabell 2). Ikke bare er reduksjonen i S-ALP-verdien signifikant, men hva som er viktigere er de varige og opprettholdte nivåer av S-ALP-nivåer over en lang tidsperiode

(se Figur 3) indikatorisk for bedre kontroll av (f.eks. knokkel) metastaser. Denne bemerkelsesverdige langtidsreduksjon av S-ALP er ikke vist etter administrasjon av GnRH-agonisten leuprolid.

Den bemerkelsesverdige langtidsreduksjon av S-ALP etter administrasjon av
 5 GnRH-antagonisten degarelix til pasienter med metastatisk stadium prostatakreft og S-ALP på 200 IU/l eller mer indikerer at administrasjon av degarelix til disse pasienter kan gi en utsettelse i progresjonen av kreften to det hormon-refraktoriske stadium.

Individet kan ha et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå (dvs. et
 10 S-ALP-nivå før behandling altså før administrasjon av den initiale dose av testosteron) på omkring 200 IU/l eller større, f.eks. et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på omkring 300 IU/l eller høyere (se Tabell 2).

Degarelix-sammensetningen kan gi en reduksjon under basislinjen (eller sagt på en annen måte en negativ endring fra basislinjen) av serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på minst omkring 50 IU/l under basislinje (S-ALP) i en periode
 15 mellom omkring 50 og 364 dager etter administrasjon av den initiale dose av degarelix og/eller minst omkring 90 IU/l under basislinjenivået i en periode mellom 112 og 364 dager etter administrasjon av den initiale dose av degarelix. (Se Tabell 2, Figurer 1-3). I enkelte utførelsesformer kan reduksjon i serum alkalisk fosfatase
 20 (S-ALP)-nivå på minst omkring 50 IU/l under basislinjenivå strekke seg i en periode lenger enn 364 dager (avhengig av kontinuerlig av behandling/opprettholdelsesdoser, se nedenfor).

Individet til hvilket degarelix blir administrert, kan ha et hemoglobinnivå (Hb) på omkring 130 g/l eller mindre. Basislinje S-ALP-nivåer var spesielt hevet i
 25 undergruppen av pasienter med metastatisk sykdom og Hb < 130 g/l; f.eks. et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på 300 IU/l eller høyere ble funnet i en populasjon av pasienter med en Hb < 130 g/l (se Tabell 2). Individet med det tidligere nevnte senkede Hb-nivå, kan også vise en reduksjon (alternativt en negativ endring fra basislinje) av serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på minst 160
 30 IU/l under basislinjenivå over en periode på mellom 112 og 364 dager etter administrasjon av den initiale dose av degarelix (se Figur 2). Skjelettmetastaser påvirker benmargen og en pasient med skjelettmetastaser kan bli anemisk og således er lavere enn normalt Hb i pasienter med skjelettmetastaser indikerende for større grad av metastaser (mer alvorlig sykdom). Som beskrevet i større detalj heri, kan

oppfinnelsen gi en overraskende lagtidsvarende og effektiv suppresjon av S-ALP med degarelix i denne sub-populasjon av pasienter med lavere enn normale Hb-nivåer.

5 Sammensetningen kan være for administrasjon av degarelix ved en initial dose på 160 til 320 mg og en opprettholdelsesdose på 60 til 180 mg en gang hver 20 til 36 dager deretter, f.eks. for administrasjon ved en initial dose av degarelix på omkring 240 mg og en opprettholdelsesdose på omkring 80 mg degarelix en gang hver omkring 28 dager av behandlingen.

10 Sammensetningen omfattende degarelix kan være for behandling hvor individet har minst en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et terapeutisk lavt testosteron serumnivå på mindre eller lik 0,5 ng/ml på dag 28 av behandlingen, f.eks. hvor individet har minst en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et terapeutisk lavt serum testosteronnivå på mindre enn eller lik 0,5 ng/ml fra dag 28 til dag 364 av behandlingen. (Se f.eks. Figur 7-8.)

15 Sammensetningen omfattende degarelix kan være for behandling av metastatisk prostatakraft og kan gi en 60 % minskning i PSA ved dag 14 av behandlingen. Sammensetningen (eller medikamentet) omfattende degarelix kan gi en minst 60 % senkning, f.eks. minst 75 % minskning i prostata-spesifikt antigen (PSA) ved dag 28 av behandlingen (se f.eks. Figur 9).

20 Sammensetningen kan være for behandling med minst en 80 %, f.eks. en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå på mindre enn 5 ng/ml under behandlingen.

Kort beskrivelse av figurene

25 Figur 1 er en grafisk representasjon som sammenligner den gjennomsnittlige endringen i basislinje S-ALP-nivåer mot tiden for de lokale (lokalisererte), lokalt frem-skredne og metastatiske populasjoner som bruker degarelix (240/80 mg/) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

30 Figur 2 er en grafisk representasjon som viser den gjennomsnittlige endring i basislinje S-ALP-nivåer mot tiden for den metastatiske (+Hb<130 g/l) subpopulasjonen som bruker degarelix (240/80 mg), degarelix (240/160 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 3 er en grafisk representasjon som viser den gjennomsnittlige endring i basislinje S-ALP-nivåer mot tiden som bruker degarelix (240/80 mg)-behandling i forhold til leuprolid (7,5 mg)-behandling som ble «byttet» til degarelix etter dag 364, og som viser forskjellene i tid for de reduserte basislinje S-ALP-nivåer til å vende tilbake til basislinjenivå.

Figur 4 er en grafisk representasjon som sammenligner den gjennomsnittlige endring i basislinje S-ALP-verdier mot tiden hos individer som har PSA-nivåer på <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, 20-50 ng/ml og >50 ng/ml og som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 5 er en grafisk representasjon som viser hyppigheten av PSA-svikt hos individer med basislinje lokaliserte, lokalt fremskredne og metastatiske prostata-kreft-stadier som bruker degarelix (240/80) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 6 er en grafisk representasjon som viser hyppigheten av PSA-svikt hos individer med basislinje PSA-nivåer på <10 ng/ml, 10-20 ng/ml, 20-50 ng/ml og ≥50 ng/ml som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 7 er en grafisk representasjon som viser minskningen i gjennomsnittlige testosteronnivåer fra dag 0 til dag 364 og som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 8 er en grafisk representasjon som viser den midlere prosentvise endring i testosteronnivå fra dag 0 til dag 28 og som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 9 er en grafisk representasjon som viser den midlere prosentvise endringen i PSA-nivå fra dag 0 til dag 56 og som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 10 er en grafisk representasjon som viser det midlere LH-nivå fra dag 0 til dag 364 ved bruk av degarelix (240/160 mg, degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Figur 11 er en grafisk representasjon som viser det midlere FSH-nivå fra dag 0 til dag 364 ved bruk av degarelix (240/160 mg), degarelix (240/80 mg) og leuprolid 7,5 mg)-behandlinger.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Utrykk og definisjoner

Spesielle aspekter av oppfinnelsen er beskrevet i større detalj nedenfor. Terminologien og definisjonene som er benyttet i foreliggende søknad og som er
 5 klargjort heri, er ment å representere betydningen til søkerne i deres beskrivelse av oppfinnelsen.

Entallsformen «en», «et» og «den» innbefatter flertallsreferanse med mindre sammenhengen klart dikterer noe annet.

Uttrykkene «cirka» eller «omkring» betyr å være nesten det samme som et
 10 angitt tall eller verdi. Som benyttet heri, skal uttrykkene «cirka» eller «omkring» generelt bli forstått å omfatte $\pm 10\%$ av en spesiell mengde, frekvens eller verdi. Uttrykket «CI» refererer til et statistisk konfidensintervall. Med hensyn til spesielle verdier av f.eks. serum alkalisk fosfatase (S-ALP), prostata-spesifikt antigen (PSA), hemoglobin (Hb), testosteron, luteiniserende hormon (LH) og follikkel-stimulerende
 15 hormon (FSH), det bør bli forstått at spesifikke verdier beskrevet heri for aktuelle populasjoner (f.eks. individene av klinisk studium CS21 beskrevet nedenfor) representerer gjennomsnitt (dvs. gjennomsnittsverdier) med mindre noe annet er angitt som f.eks. middelverdier. Følgelig er aspekter av oppfinnelsen som krever en spesiell verdi for S-ALP, PSA og/eller Hb-nivå i et individ i hovedsak støttet heri ved
 20 populasjonsdata hvor den relevante verdi er regnet for å være en meningsfull begrensning av den aktuelle populasjon.

Generelt fremskaffer oppfinnelsen anvendelse av en sammensetning omfattende degarelix GnRH-antagonist for behandling av metastatisk prostatakraft i et individ, samt relaterte metoder for behandling. Beskrivelsen av oppfinnelsen har
 25 blitt eksemplifisert med data oppnådd fra kliniske studier, spesielt CS21-studien angående Degarelix (EP søknad nr. 08250703.9 og US provisorisk søknad nr. 61/027.741). En oversikt over de generelle metoder for å utføre og analysere denne typen kontrollerte kliniske studier beskrevet heri, innbefattende analyse av sikkerhet, effektivitet og selektive fordeler for visse pasientpopulasjoner, er tilgjengelige (se Spiker (1991) Guide to Clinical Trials Raven Press, New York og Spiker
 30 (1996) Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trial Lippincott – Raven Publishers New York).

Uttrykket «prostatakraft» refererer til enhver kreft i prostatakjertelen hvor celler fra prostata muterer og starter å dele seg ukontrollert. Den utstrekningen som prostatakraft har utviklet seg i en pasient blir vurdert ved å ta i betraktning klinisk og histopatologisk informasjon. Kreftstadiet blir klassifisert basert på tumorstørrelse (T), hvorvidt det finnes lymfeknuteinvolvering (N), tilstedeværelsen av metastaser (M) og tumorgraderingen (G). En tumor klassifisert som T1 er begrenset til prostatakjertelen og er for liten til å bli følt ved rektal fingerundersøkelse. T1 innbefatter videre T1a (færre enn 5 % kreftceller i vevsprøve) og T1b (mer enn 5 %) underkategorier. T1c indikerer at pasienten har et forhøyet Prostat-Spesifikt Antigen (PSA; se definisjonen nedenfor). Dersom tumoren er stor nok til å bli følt ved en rektal fingerundersøkelse, blir den klassifisert som T2. T2a betyr at kun den ene siden av prostatakjertelen (venstre eller høyre) er involvert; T2b betyr at begge sider har tumor(er). T2 blir vanligvis betegnet «lokalisert kreft». Dersom kreften er T3, har den spredd seg til bindevevet nær prostata (T3a) eller sædkjertlene (T3b). T4 indikerer kreft som har spredd seg til vev nær prostata, f.eks. blærelukemuskelen, rektum eller bekkenveggen. Prostatakraft kan også spre seg til de regionale lymfeknuter i bekkenet og dette blir betegnet som N1-stadiet av prostatakraft. Stadiene T3, T4 og N1 blir kollektivt betegnet «lokalt langtkomne» eller regional kreft. Dersom kreften har spredd seg til fjerntliggende områder så som knoklene, blir den betegnet som å være «metastatisert» eller ved M1-stadiet. Prostatakraft som har spredd seg til fjerntliggende lymfeknuter, blir kategorisert som M1a, mens den som har spredd seg til knoklene er M1b og den som har spredd seg til organer så som leveren eller hjernen blir klassifisert som M1c. Hvis den ikke blir behandlet, metastatiserer prostatakraft nesten alltid til knoklene.

Uttrykk som benyttes i foreliggende søknad så som «knokkel-metastaser», «skjelettmetastaser», «knokkellesjoner», «metastatiske lesjoner» refererer til det metastatiske stadium og kan bli brukt om hverandre. Smerte (f.eks. knokkelsmerter), vekttap og tretthet følger ofte M1-stadiet. Overlevelsesgraden faller også i vesentlig grad for individer med metastatisk prostatakraft. Behandlinger som fører til en reduksjon av knokkelmetastaser implikerer ikke bare en forbedret livskvalitet (QoL) så som redusert smerte, bentap, men viktigere en øket levetidsforventning, opp til omkring 3 år eller mer. Ved et visst punkt kan imidlertid metastatiske pasienter ikke lenger reagere på hormon-baserte behandlinger, og dette er kjent som det «hormon-refraktoriske» sykdomsstadium. I henhold til denne terminologien, og som er opptatt i foreliggende søknad, innbefatter uttrykket "behandling av metastatisk prostatakraft" behandling av et individ som er klassifisert som M1a, M1b eller M1c og/eller N1.

Generelt innbefatter androgen deprivering en remisjon i 80 til 90 prosent av menn med langt fremskreden prostatakraft, og resulterer i en midlere progresjonsfri overlevelse på 12 til 33 måneder. På denne tiden opptrer vanligvis en androgent uavhengig fenotype. Hormonrefraktorisk prostatakraft (som også kan bli referert til som hormonresistent prostatakraft eller hormonuavhengig prostatakraft) blir bredt definert heri som prostatakraft hvor pasientens blod PSA stiger til tross for å ha kastratnivå av testosteron (T mindre enn 20 ng/dl) forårsaket av hormon blokkeringsterapi. [Murphy D. (1993) Cancer 72: 3888-3895; Hellerstedt BA og Pienta KJ (2002) CA Cancer J. Clin. 52: 154-179.]

Alkalisk fosfatase (ALP) er et hydrolase-enzym som er ansvarlig for å fjerne fosfatgrupper fra mange typer molekyler innbefattede nukleotider, proteiner og alkaloider. I mennesker er ALP til stede i alle vev gjennom hele kroppen, men er spesielt konsentrert i lever, gallekanal, nyrene, skjelettet og placenta. Dens konsentrasjonsnivå kan bli brukt som et diagnostisk verktøy hvor unormalt høye nivåer (hyperfosfasemi) kan indikere flere sykdommer. Disse innbefatter leversykdommer, knokkelsykdommer, skeletal involvering av andre primærsykdommer så som ondartede tumorer, osteomalacia, nyresykdom (sekundær hypertyroidi) og primær hypertyroidi. På den annen side kan unormalt senkede nivåer av ALP (hyperfosfasemi) indikere andre sykdommer så som alvorlig anemi i menn eller achondroplasia, kretinisme eller alvorlig enteritt hos barn. Generelt blir ALP-nivåer som er til stede i individets serum (S-ALP-nivåer) brukt i forbindelse med behandlingsmetodene og sammensetningene beskrevet heri.

S-ALP-testing er velkjent innen faget (Chernecky CC. Berger BJ (2008). Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 5. Utg. WB Saunders & Company, Philadelphia). Den blir generelt brukt som en test på leverfunksjon, men er også kjent som en indikator for metastatiske lesjoner i ben for forskjellige sykdommer (bryst, prostata og tarm). I metastatisk prostatakraft er basislinje S-ALP-nivåene (eller alternativt "ALP-nivåene") konsistent høyere enn i lokale eller lokalt avansert sykdom som reflekterer knokkellesjoner. Individet kan ha et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP) -nivå (dvs. et S-ALP-nivå før behandling dvs. før administrasjon av den initial dose av testosteron) på omkring 150 IU/l eller større, f.eks. 160 IU/l eller høyere f.eks. et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP) -nivå på 200 IU/l eller høyere. En senkning i basislinje S-ALP-nivået i et behandlet individ som lider av metastatisk prostatakraft viser følgelig en positiv respons overfor behandlingen under visse omstendigheter.

En av de viktigste teknikker for diagnose av prostatakraft er spesielt blod-testing ved måling av prostata-spesifikke antigen (PSA)-nivåer i blodet. Uttrykket "prostataspesifikt antigen" eller "PSA" refererer til et protein dannet av celler i prostatakjertelen og som er til stede i små mengder i serumet hos normale menn, men
 5 som ofte er forhøyet ved tilstedeværelse av prostatakraft samt i andre prostatasykdommer. En blodtest for å måle PSA er den mest effektive testen som for tiden er tilgjengelig for tidlig påvisning av prostatakraft. Nivåer av PSA som er høyere enn normale, er assosiert med både lokal og metastatisk prostatakraft. Individene med lokal eller metastatisk stadium prostatakraft kan ha et prostataspesifikt andro-
 10 (PSA)-nivå på større enn eller likt 50 ng/ml.

Degarelix og relaterte farmasøytiske formuleringer

Degarelix er en kraftig GnRH-antagonist som er en analog til GnRH decapeptidet (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Lgy-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) som innbefatter p-ureido-fenylalaniner ved posisjoner 5 og 6 (Jiang et al., (2001) J.Med.Chem. 44: 453-67).
 15 Dette er indikert for behandling av pasienter med prostatakraft hvor androgen-deprivering er tilrådelig (innbefattende pasienter med stigende PSA-nivåer etter allerede å ha undergått prostatektomi eller radioterapi).

Degarelix er en selektiv GnRH reseptorantagonist (blokkerer) som konkurrerende og reversibelt binder til hypofyse GnRH-reseptorer for derved raskt å redusere frigjøringen av gonadotropiner og følgelig testosteron (T). Prostatakraft er følsom overfor testosterondeprivering, noe som er en hovedprinsipp for behandling av hormon-sensitiv prostatakraft. Ulik GnRH-agonister innbefatter ikke GnRH-reseptor-blokkerere et luteiniserende hormon (LH)-oppsving med etterfølgende testosteron-oppsving/tumor-stimulering og potensielt symptomatisk oppsving etter
 25 igangsetting av behandlingen.

Den aktive bestanddel degarelix er et syntetisk lineært decapeptid amid inneholdende syv unaturlige aminosyrer hvorav fem er D-aminosyrer. Medikamentsubstansen er et acetatsalt, men den aktive enhet av substansen er degarelix som fri base. Acetatsaltet av degarelix er et hvitt til off-white amorft pulver med lav
 30 tetthet som oppnådd etterfrysetørking. Dets kjemiske navn er D-alaninamid, N-acetyl-3-(2-naftalenyl)-D-alanyl-4-klor-D-fenylalanyl-3-(3-pyridinyl)-D-alanyl-L-seryl-4-[[[(4S)-heksahydro-2,6-diokso-4-pyrimidinyl]karbonyl]amino]-L-fenylalanyl-4-[(aminokarbonyl)amino]-D-fenylalanyl-L-leucyl-N6-(1-metyletyl)-L-lysyl-L-propyl. Den har den empiriske formel C₈₂H₁₀₃N₁₈O₁₆Cl og en molekylvekt på

1.632,3 Da. Den kjemiske struktur av degarelix har tidligere blitt vist (EP 1003774, US 65.925.730, US 6.214.798) og kan bli representert av formelen:

Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Leu-Lys(iPr)-Pro-D-Ala-NH₂

Administrasjon og dosering

5 Degarelix kan bli formulert for administrasjon subkutan (i motsetning til intravenøst), generelt i mageområdet som beskrevet i større detalj nedenfor. Som med andre medikamenter administrert ved subkutan injeksjon, kan injeksjonsstedet variere periodisk for å tilpasse behandlingen til injeksjonsstedubehag. Generelt bør injeksjoner bli gitt i områder hvor pasienten ikke vil bli eksponert til trykk,
10 f.eks. ikke nær magebånd eller belte og ikke nær ribbenene.

Administrasjon av degarelix ved subkutan eller intramuskulær injeksjon virker godt, men daglige injeksjoner er generelt ikke akseptabelt og således kan en depotformulering av degarelix ble benyttet som beskrevet i større detalj i WO 03/006049 og US publ. nr. 20050245455 og 20040038903. Kort angitt kan subku-
15 tan administrasjon av degarelix bli utført ved å bruke en depotteknologi hvor peptidet blir frigjort fra en bionedbrytbar polymermatrise over en periode på (typisk) en til tre måneder. Degarelix (og relaterte GnRH antagonistpeptider) har en høy affinitet for GnRH-reseptoren og er mye mer oppløselig i vann enn andre GnRH-analoger. Degarelix og disse relaterte GnRH-antagonister er i stand til å danne en
20 gel etter subkutan injeksjon, og denne gelen kan virke som et depot fra hvilket peptidet blir frigjort over en periode på uker eller til og med måneder.

En nøkkelvariabel for dannelse av et effektivt degarelix-depot er konsentrasjonen av oppløsningen i kombinasjon med mengden av substans som administreres i og for seg. Konsentrasjonen må ligge innenfor et funksjonelt område. Der-
25 som formuleringen er for tynn, blir ikke noe depot dannet og den lange virkningsvarigheten går tapt uavhengig av mengden av gitt medikamentsubstans. Effektive depot-dannende formuleringer av degarelix har generelt en konsentrasjon på ikke mindre enn 5 ng/ml degarelix f.eks. 5 til 40 mg/ml av degarelix.

Således kan degarelix bli fremskaffet som et pulver for rekonstitusjon (med et oppløsningsmiddel) som en oppløsning for injeksjon (f.eks. subkutan injeksjon, f.eks. for å danne et depot som beskrevet ovenfor). Pulveret kan bli fremskaffet som et lyofilisat inneholdende degarelix (f.eks. som acetat) og mannitol. Et passende oppløsningsmiddel er vann (f.eks. vann for injeksjon eller WFI). F.eks. kan degarelix
30

bli fremskaffet i en ampulle inneholdende 120 mg degarelix (acetat) for rekonstitu-
sjon med 3 ml WFI slik at hver ml av oppløsning inneholder omkring 40 mg degare-
lix. I et annet eksempel kan degarelix bli fremskaffet i en ampulle inneholdende 80
mg degarelix (acetat). Etter rekonstitusjon med omkring 4 ml (f.eks. 4,2 ml) WFI
5 inneholder hver ml oppløsning omkring 20 mg degarelix.

Sammensetningen kan være for administrasjon av degarelix ved en initial
dose på 160 til 320 mg og en opprettholdelsesdose på 60 til 160 mg en gang hver
20. til 36 dager deretter.

Et foretrukket doseringsregime for å behandle voksne menn med prostatakraft er
10 en enkel 240 mg oppstartsdose av degarelix administrert som to subkutane injek-
sjoner på 120 mg og fulgt av månedlige opprettholdelsesdoser på 80 mg degarelix
administrert som en enkel subkutan injeksjon som starter omkring 28 dager eller
en måned etter den initiale oppstartsdose.

For eksempel kan doseringsregimet for degarelix bli administrert som en
15 initial oppstartsdose på 240 mg administrert som 2 injeksjoner på 3 ml med om-
kring 40 mg/ml degarelixformulering fulgt av månedlige opprettholdelsesdoser på 80
mg administrert som en enkel injeksjon på 4 ml av omkring 20 mg/ml degarelix-
formulering. Alternativt kan månedlige opprettholdelsesdoser på 160 mg bli brukt
f.eks. ved å administrere 4 ml av omkring 40 mg/ml degarelix hver måned.

20 Den rekonstituerte oppløsningen bør være en klar væske fri for ikke oppløst
materiale. En enkel dose på 240 mg degarelix fulgt av en månedlig opprettholdel-
sesdose på 80 mg forårsaker raskt en minskning i konsentrasjonene av luteiniser-
ende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og etterfølgende testoste-
ron. Plasmakonsentrasjonen av dihydrotestosteron (DHT) minsker på samme måte
25 som likner den for testosteron.

Degarelix er effektiv for å oppnå og opprettholde testosteronsuppresjon godt
under medisinsk kastrasjonsnivå på 0,5 ng/ml. Som beskrevet nedenfor i større
detalj, resulterte opprettholdelse med en månedlig dosering på 80 mg i vedvarende
testosteronsuppresjon i 97 % av pasientene i minst ett år. Spesielt var det midlere
30 testosteronnivå etter ett år med slik behandling på 0,087 ng/ml.

De relevante farmakokinetiske parametere for degarelix evaluert i prostatak-
reftpasienter er oppsummert i Tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Degarelix farmakokinetiske parametere etter subkutan administrasjon av 240 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml

Farmakokinetisk parameter	Degarelix 240 mg
C _{max} (ng/ml)	53,4
T _{max} (dager)	1,4
T _{1/2} (dager)	43
AUC (dager·ng/ml)	1240

Etter subkutan administrasjon av 240 mg degarelix (6 ml ved en konsentra-
 5 sjon på 40 mg/ml) til prostatakreftpasienter, blir degarelix fjernet på en bifasisk
 måte med en midlere terminal halveringstid på omkring 43 dager.

Den lange halveringstiden etter subkutan administrasjon er en konsekvens
 av svært sen frigjøring av degarelix fra depotet dannet ved injeksjonsstedet/ene.

Den farmakokinetiske oppførsel av medikamentet blir sterkt påvirket av dets
 10 konsentrasjon i injeksjonssuspensjonen.

Det resulterende distribusjonsvolum i friske eldre menn er omkring 1 l/kg.
 Plasmaprotein-binding er beregnet til å være omkring 90 %.

Degarelix blir utsatt for vanlig peptid-nedbrytning under passasjen til det
 hepato-biliære system og blir i hovedsak skilt ut som peptidfragmenter i avføring-
 15 en. Ingen vesentlige metabolitter ble påvist i plasmaprøver etter subkutan admini-
 strasjon. In vitro studier har vist at degarelix ikke er et substrat for det humane
 CYP450 (cytokrom P450)-systemet. Følgelig er klinisk signifikante farmakokinetiske
 interaksjoner med andre medikamenter usannsynlig å inntreffe.

I friske menn ble omkring 20 % av en gitt dose av degarelix skilt ut i nyre-
 20 ne, noe som antyder at omkring 80 % blir skilt ut via det hepato-biliære system i
 mennesker. Fjerningen i friske eldre menn er 35-50 ml/time/kg.

Uheldige effekter (bif effekter)

Degarelix har blitt funnet å bli generelt godt tolerert i kliniske forsøk. De
 vanligst observerte uheldige reaksjoner under behandling var grunnet forventede

fysiologiske effekter av testosteron-suppresjon, i hovedsak hetetokter og øket vekt, og injeksjonssted-relaterte uheldige forhold (injeksjonssted-relaterte bieffekter), i hovedsak injeksjonssted-smerte og injeksjonssted-erytema.

Eksempler

5 Eksempel 1: S-ALP-nivåer i prostatakreft-pasienter behandlet med degarelix mot leuprolid

Eksempel 1 presenterer resultatene av analysene av serum alkalisk fosfatase (S-ALP) utført på pasienter som undergår behandling for prostatakreft ved å bruke alternerende degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

10 Metoder:

Pasienter med histologisk bekrefter adenokarsinom i prostata (alle stadier) for hvilke androgen-deprivasjonsterapi var indikert, ble rekruttert. 610 pasienter (gjennomsnittlig alder 72 år, gjennomsnittlig PSA 19,0 ng/ml) ble tilfeldig delt inn i 1 av 3 doseringsregimer: degarelix s.c. 240 mg i 1 måned (startdose) fulgt av månedlige opprettholdelsesdoser på 160 mg (n=202) eller 80 mg (n=207) eller månedlige intramuskulære injeksjoner av leuprolid-depot 7,5 mg (n=201). Pasienter som mottok leuprolid kunne også motta bicalutamid for klinisk oppsvingbeskyttelse.

S-ALP-analyse:

S-ALP-nivåene ble målt i hver pasient ved forskjellige tidspunkter ved å ta en blodprøve og analysere for S-ALP. S-ALP-nivåer ble målt ved å bruke et standardisert kolorimetrisk assay basert på p-nitrofenylfosfat AMP buffer-metoden. Det normale område for S-ALP er 44-147 IU/l. S-ALP-verdiene i ikke-metastatiske pasienter virker som kontroller. En ANOVA-analyse med behandling og dag som faktor- og basislinje-verdi som kovariat ble brukt til å skjelne mellom behandlingsforskjeller på dag 364. En gjentatt mållingsanalyse (som inkorporerer alle tidspunkter fra dag 112) med behandling og dag som faktorer og basislinje-verdi som kovariat, ble brukt til å skjelne mellom behandlingsforskjeller fra dag 112 til dag 364.

Resultater:

Resultatene av S-ALP-analysene for degarelix 240/80 mg og leuprolid 7,5 mg-gruppene i pasienter med langt fremskreden prostatakreft er presentert i Tabell 2 og Figur 1. Basislinje-karakteristika var godt balansert mellom gruppene. Omkring halvdel av pasientene hadde lokalt langt fremskreden (29,2 % eller me-

tastatisk (20,5 %) sykdom ved basislinje og total gjennomsnittlig alder var 72 år, midlere testosteron var 39,3 ng/ml og PSA var 19,0 ng/ml.

I lokalisert sykdom viste S-ALP-nivåene en liten, men gradvis økning innen normalområdet over studieperioden uavhengig av behandlingsgruppe (leuprolid eller degarelix). På liknende måte ble i lokalt fremskreden sykdom en liten økning observert mot slutten av studien i begge behandlingsgrupper. Tabell 2 viser at basislinje S-ALP-nivåene er høye i metastatiske pasienter og enda høyere i pasientene med Hb < 130 g/l uansett behandling. Imidlertid etter initiale toppe i begge grupper som beskrevet tidligere for hormonbehandlinger, ble S-ALP-nivåer undertrykket under basislinje med både degarelix 80 mg og leuprolid, dog sterkere med degarelix. En initial økning (topp) i S-ALP er assosiert med øket aktivitet i skjelett, og metastatiske pasienter opplever et oppsving i S-ALP ved starten av alle behandlinger som har en effekt på skeletal metastase. Dette er et godt beskrevet fenomen og totalt uavhengig av testosteron-oppsving.

Figur 1 sammenligner den gjennomsnittlige endring fra basislinje S-ALP-verdier mot tid for lokaliserte, lokalt fremskredne og metastatiske populasjoner som bruker degarelix (240/80) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger. Disse resultater illustrerer langtids-undertrykkingen av S-ALP ved å bruke degarelix. En senkning i basislinje S-ALP-nivåer hos et behandlet individ som lider av prostatakreft, indikerer en positiv reaksjon på behandlingen, f.eks. ved å redusere skeletal metastatisk aktivitet. Motsatt indikerer en økning i S-ALP en øket metastatisk aktivitet. Figur 1 viser at degarelix-behandling i vesentlig grad reduserer S-ALP (etter et initialt og forventet oppsving) og som så opprettholder reduksjonen over varigheten av studien. Viktigst øker S-ALP med leuprolid senere i studien, noe som indikerer en tilbakevending av metastatisk aktivitet. En slik tilbakevending ble ikke observert med degarelix inntil mye senere (Figur 3). Således indikerer Figur 1 at degarelix er i stand til å redusere nivået av skeletale metastaser over en lengere tid (eller i det minste opprettholde samme nivå uten økning). I motsetning til dette var leuprolid mindre effektiv over kort tid og var mye mindre effektiv over lang tid enn degarelix. Liknende resultater ble oppnådd for 240/160-dosen av degarelix.

Effekten blir videre forsterket i pasienter med metastatisk sykdom og et hemoglobin (Hb)-innhold på Hb < 130 g/l sammenlignet med metastatisk sykdom totalt (se Tabell 2 og Figur 2). Skjelettmetastaser påvirker benmargen og en pasient med skjelettmetastase kan bli anemisk. En lavere enn normal Hb i pasienter med skjelettmetastase er indikatorisk for en større grad av metastase (er med

andre ord indikatorisk for en alvorligere sykdom). Tabell 2 og Figur 2 viser at langtidsundertrykkingen av S-ALP med degarelix er enda mer effektiv i denne subpopulasjonen med alvorligere sykdom.

I pasientgrupper med basislinje PSA $\leq$ 50 ng/ml ble en generell tendens mot en liten økning i S-ALP-nivåer observert i begge behandlingsgrupper over tid. Imidlertid blir en forskjellig tendens observert i pasienter med basislinje PSA $\geq$ 50 ng/ml. Tabell 2 (2. del) sammenligner S-ALP-verdier (IU/l) for basislinje PSA ($<$ 10 ng/ml), (10-20 ng/ml), (20-50 ng/ml), ($>$ 50 ng/ml)-populasjoner som bruker degarelix (240/80) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger. Det samme mønsteret av S-ALP-respons som beskrevet i Figur 1, ble observert i pasienter med basislinje PSA $\geq$ 50 ng/ml (se Figur 4 og Tabell 2, 2. del). Initiale reduksjoner ble ikke opprettholdt med leuprolid med nivåer som en der over basislinje ved studieslutt (f.eks. ved 364 dager), noe som reflekterer knokkelsesjoner hos disse pasientene. Disse initiale senkninger i ALP-nivåer ble, i motsetning til dette, opprettholdt gjennom studien ved å bruke degarelix (240/80 mg behandlingsregime). Disse resultater indikerer at degarelix kan være spesielt effektiv ved behandling av individer (pasienter) med prostatakreft med basislinje PSA $\geq$ 50 ng/ml.

Tabell 2. S-ALP-verdier (IU/l) for de lokaliserte, lokalt fremskredne metastatiske populasjoner og metastatiske (Hb $<$ 130 g/l) subpopulasjoner ved å bruke degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger

S-ALP-verdier (IU/l)										
	Degarelix 240/80 mg (n=207)					Leuprolid 7,5 mg (n=201)				
Sykdoms- stadium (a)	N	Gj.sn. basis- linje	Gj.sn. endring fra basislinje			N	Gj.sn. basis- linje	Gj.sn. endring fra basislinje		
			Dag 112	Dag 224	Dag 364			Dag 112	Dag 224	Dag 364
Lokalisert	68	56	+5	+8	+10	62	56	+5	+7	+9
Lokalt fremskreden	64	57	+6	+7	+10	52	62	-1	-1	+6
Metastatisk	37	200	-90	-100	-90	47	150	-20	-50	0
Metastatisk (Hb<130 g/l)	27	300	-160	-200	-230	28	190	-30	-70	-10
Gjennomsnittlig Basislinje PSA (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

Del (a) av Tabell 2 viser S-ALP-verdiene (IU/l) for den lokaliserte, lokalt fremskredne, metastatiske populasjoner og metastatiske (Hb<130 g/l) subpopulasjon som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg) behandlinger.

- 5 Del (b) av Tabell 2 viser S-ALP-verdiene (IU/l) for basislinje PSA (< 10 ng/ml), (10-20 ng/ml), (20-50 ng/ml), (>50 ng/ml)-populasjonene som bruker degarelix (240/80 mg) og leuprolid (7,5 mg)-behandlinger.

Konklusjoner:

- 10 Pasienter med metastatisk sykdom og/eller dem med PSA-nivåer $\geq$ 50 ng/ml ved basislinje opplevde større reduksjoner i S-ALP-nivåer med degarelix enn leuprolid. Viktigere er det at økningen (eller returnering til basislinjenivå) i S-ALP med leuprolid sent i studien, noe som indikerer tilbakevending av metastatisk aktivitet, ikke ble observert med degarelix (240/80) før mye senere. I tråd med dette funn var observasjonen at pasienter i degarelix-gruppen ikke oppviste tegn på be-

handlingssvikt sent under behandlingsåret slik som indikert ved vesentlig lavere ALP-nivåer på dag 364. Endelig blir denne effekten ytterligere forsterket i pasienter med metastatisk sykdom og som oppviser et hemoglobininnhold på $Hb < 130 \text{ g/l}$ i forhold til metastatisk sykdom totalt. Disse resultatene indikerer således at degarelix kan være i stand til å redusere og/eller opprettholde nivået av skjelettmetastaser bedre enn leuprolid.

Eksempel 2: PSA-svikt hos prostatakreftpasienter med degarelix mot leuprolid

Dette eksempelet gir ytterligere PSA-nivåanalyser fra fase II klinisk forsøk CS21 (beskrevet heri) som undersøkte effekten og sikkerheten av degarelix i forhold til leuprolid over 12 måneder av prostatakraftbehandling. Spesielt viste analyse av et sekundært endepunkt betegnet PSA-svikt, en overraskende fordelaktig effekt av degarelix-behandling i forhold til leuprolid-behandling, spesielt hos pasienter med metastatisk stadium prostatakraft.

Prostata-spesifikt antigen (PSA) er en vanlig brukt markør ved diagnose av prostatakraft og har i den senere tid også blitt brukt til å overvåke behandlingsrespons så vel som gjenopptreden og progresjon av sykdommen (Fleming et al. (2006) Nat. Clin. Pract. Oncol. 3 658-67; Lilja et al. (2008) Nat. Rev. Cancer 8: 268-78). Generelt er høyere nivåer av PSA assosiert med mer alvorlige former for prostatakraft, hvor metastatisk stadium prostatakraft er assosiert med de høyeste nivåer av PSA (f.eks. $> 50 \text{ ng/ml}$). Følgelig er stigende PSA-nivåer hos pasienter som undergår prostatakraftbehandling, assosiert med ufullstendig eller sviktende behandlingseffektivitet.

For denne analysen ble PSA-svikt (et sekundært endepunkt) definert som to etterfølgende økninger i PSA på 50% og $\geq 5 \text{ ng/ml}$ i forhold til nullpunktet. Tiden for PSA-svikt ble definert som antallet dager fra første dosering til der hvor økningen i serum PSA på $\geq 50 \%$ fra nullpunkt og $\geq 5 \text{ ng/ml}$ målt i to etterfølgende tidspunkter mist to uker fra hverandre, ble funnet. Det andre tilfellet var tidspunktet for oppfylld av kriteriet. PSA-sviktgrader ble også analysert ved sykdomsstadium og basislinje PSA-nivå. I disse analyser var fokus på en sammenligning mellom degarelix 240/80 mg og leuprolid 7,5 mg ettersom dette er degarelix-dosen som nå er godkjent av FDA til behandling av langt fremskreden prostatakraft.

Hyppigheten av PSA-svikt var lavere i degarelix 240/80 mg gruppen i forhold til de andre to behandlingsgrupper. Sannsynligheten for å avslutte studien uten å

oppleve PSA-svikt ved dag 364 var høyest for degarelix 240/80 mg gruppen (91,1 %; 95 % CI: 85,9-94,5). Den observerte dag 364 sannsynligheten for leuprolid 7,5 mg var 85,9 % (95 % CI: 79,9-90,2).

PSA-svikt – ved basislinje sykdomsstadiet

5 PSA-svikt opptrådte oftere hos pasienter med langt fremskreden sykdom over alle behandlingsgrupper, hoveddelen av PSA-svikt opptrådte hos pasienter med metastatisk sykdom ved basislinje (Figur 5). I denne undergruppen av pasienter ble en mindre del av PSA-svikt observert i løpet av degarelix 240/80 mg behandling sammenlignet med leuprolid (21,6 % mot 36,2 %; $p=0,1559$). Disse resultater indikerer at degarelix gir en effektiv behandling for metastatisk stadium
10 prostatakreft som målt ved en redusert hyppighet av PSA-svikt.

PSA-svikt – ved basislinje PSA-nivå

PSA-svikt opptrådte hyppigere i pasienter med høyere basislinje PSA-nivå over alle behandlingsgrupper; hvor hoveddelen av PSA-svikt opptrådte hos pasienter med basislinje PSA > 50 ng/ml (Figur 6). I denne undergruppen av pasienter
15 ble en mindre del av PSA-svikt observert i løpet av degarelix 240/80 mg behandling i forhold til leuprolid 29,2 % mot 40,0 %; $p=0,10$). På liknende måte hadde færre pasienter med basislinje PSA 20-50 ng/ml PSA-svikt i løpet av degarelix-behandling. Følgelig illustrerer disse resultater at degarelix gir en effektiv behandling som målt ved redusert hyppighet av PSA-svikt hos individer med fremskredent
20 stadium prostatakreft, som reflektert i basislinje PSA-nivåer på > 50 ng/ml.

Eksempel 3: Klinisk studium av degarelix til behandling av prostatakreft

I dette eksempelet ble et åpent, multisenter, randomisert, parallell-gruppe studium foretatt for å undersøke effektiviteten og sikkerheten av degarelix en måned doseringsregimer. Pasienter i to degarelix behandlingsgrupper mottok en degarelix oppstartingsdose på 240 mg ved en konsentrasjon på omkring 40 mg/ml
25 fulgt av enten to forskjellige en-gang-i-måneden doseringsregimer, 160 mg (omkring 40 mg/ml) og 80 mg (omkring 20 mg/ml). Disse degarelix doseringsregimer ble sammenlignet med leuprolid ved 7,5 mg i pasienter med prostatakreft som krever androgen ablasjonsterapi.
30

Studien undersøkte også hvorvidt degarelix er sikker og effektiv med hensyn til å oppnå og opprettholde testosteron-suppresjon til kastratnivåer, evaluert som delen av pasienter med testosteron-suppresjon $\leq 0,5$ ng/ml i løpet av 12 måneders

behandling. Studien undersøkte serumnivåer av testosteron og prostata-spesifikt antigen (PSA) i løpet av de første 28 dager av behandlingen ved å bruke et degarelix doseringsregime i forhold til leuprolid 7,5 mg. Studien sammenlignet videre sikkerheten og tolererbarheten ved å bruke et degarelix doseringsregime i forhold til
5 behandling med leuprolid 7,5 mg og sammenlignet videre testosteron, luteiniserende hormon (LH), follikkel-stimulerende hormon (FSH) og PSA-respons med et degarelix doseringsregime i forhold til leuprolid 7,5 mg. Studien sammenlignet videre rapporterte pasient-resultater (livskvalitetsfaktorer og hendelser) ved å bruke et degarelix doseringsregime i forhold til leuprolid 7,5 mg under behandlingen. Studien evaluerte også farmakokinetikken av de undersøkte degarelix doseringsregimer. Endelig undersøkte studien effektene av å bruke degarelix-behandlingen på
10 pasienter som lider av forskjellige kreftstadier.

Studiumutforming

Et totale på 620 pasienter ble randomisert 1:1:1 til en av tre behandlingsgrupper. Av disse ble 610 pasienter (gjennomsnittsalder 72 år, midlere PSA 19,0
15 ng/ml) administrert degarelix. Ti tilfeldige pasienter trakk seg fra studien før dosering.

Pasienter i to behandlingsgrupper mottok en degarelix oppstartdose på 240 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml (240@40) på dag 0 administrert som to like
20 subkutane (s.c.) injeksjoner på 120 mg hver. Deretter mottok pasientene 12 ytterligere enkle degarelix-doser s.c. på enten 80 mg ved en konsentrasjon på 20 mg/ml (80@20:degarelix 240/80 mg gruppen) eller 160 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml (160@40: degarelix 240/60 mg-gruppen) administrert s.c. hver 28.
25 dag. I den tredje behandlingsgruppen mottok pasienter aktiv behandling med leuprolid 7,5 mg på dag 0 og hver 28. dag administrert som en enkel intramuskulær (i.m.) injeksjon. For pasienter som mottok behandling med leuprolid 7,5 mg, kunne bicalutamid bli gitt som en klinisk oppsvingsbeskyttelse ut fra undersøkernes vurdering.

Pasienter ble delt opp i henhold til geografisk område (Sentral og Østeuropa, Vesteuropa og Amerika) og kroppsvekt (< 90 kg og ≥ 90 kg).
30

Degarelix 240/160 mg-gruppen

Denne gruppen mottok en initial dose på 240 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml (240@40) på dag 0. Denne startdose ble administrert som to like subkutane (s.c.) injeksjoner på 120 mg hver. Gruppen mottok derpå 12 opprettholdel-

sesdoser på 160 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml (160@40) som enkle s.c. doser av degarelix hver 28. dag.

Degarelix 240/80 mg-gruppen

Denne gruppen mottok også en initial dose på 240 mg ved en konsentrasjon på 40 mg/ml (240@40) på dag 0. Startdosen ble administrert som to like s.c. injeksjoner på 120 mg hver. Gruppen mottok så 12 opprettholdelsesdoser på 80 mg ved en konsentrasjon på 20 mg/ml (80@20) som enkle s.c.-doser av degarelix hver 28. dag.

Leuprolid 7,5 mg-gruppen

Denne gruppen mottok referansebehandlingen leuprolid 7,5 mg. Denne behandlingen ble administrert som en enkel intramuskulær (i.m.) injeksjon en gang hver 28. dag ved å starte på dag 0. Disse behandlingsregimer er oppsummert i Tabell 3 nedenfor.

Tabell 3. Behandlingsmetoder

Behandlingsgruppe	Startdose	Opprettholdelsesdose
Degarelix 240/160 mg	240@40 (som 2 doser på dag 0)	160@40 (som 12 enkle doser, en hver 28. dag)
Degarelix 240/80	240@40 (som 2 doser på dag 0)	80@20 (som 12 enkle doser, en hver 28. dag)
Leuprolid 7,5 mg	7,5 mg administrert på dag 0 og hver 28. dag via enkel intramuskulær injeksjon. Bicalutamid ble gitt ut fra undersøkernes vurdering.	

Pasienter ble overvåket på en kontinuerlig basis og besøkt sykehuset i månedlige intervaller opp til ett år. Pasienter ble observert klinisk i minst 1 time etter hver administrasjon av studert medikament. Pasienter som fullførte studien og tilfredsstilte passende kriterier, ble tilbudt mulighet til å motta langtidsbehandling og støtte i et utvidet studium.

Et totale på 807 pasienter ble undersøkt og 620 pasienter ble oppdelt tilfeldig 1:1:1 i tre behandlingsgrupper, henholdsvis degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg og leuprolid 7,5 mg behandlingsgrupper. Et totale på 504 pasienter fullførte studien.

Diagnose og kriterier for inkludering i studien

Menn av alder 18 år og over med histologisk bekreftet (Gleason-gradert) adenokarsinom i prostata (alle stadier) hvor androgen ablasjonsbehandling var indikert (bortsett fra for neoadjuvant homonterapi), var mulige til å delta. Signert informert samtykke ble innhentet før noen form for studie-relatert aktivitet inntraff. Pasienter skulle ha et basislinje testosteron-nivå $> 1,5$ ng/ml og et PSA-nivå på ≥ 2 ng/ml ved tiden for utvelgelse. Pasienter med stigende PSA etter å ha undergått prostatektomi eller radioterapi med helbredende hensikt, kunne bli innbefattet i studien. Pasienter måtte ha en ECDG-verdi på ≤ 2 og en overlevelsesforventning på minst 12 måneder. Tidligere eller aktuell hormonell behandling av prostatakraft (kirurgisk kastrering eller annen hormonell behandling, f.eks. GnRH-agonister, GnRH-antagonister, antiandrogener eller østrogener) resulterte i en utelukkelse fra studien. Imidlertid ble hos pasienter som hadde undergått prostatektomi eller radioterapi med helbredende hensikt, neoadjuvant behandling akseptert for en maksimal varighet på 6 måneder forutsatt at denne behandlingen hadde vært avsluttet i minst 6 måneder før utvelgelsesbesøket. Samtidig behandling med en 5- α -reduktaseinhibitor resulterte også i utelukking fra studien. Pasienter som var kandidater for en helbredende behandling (dvs. radikal prostatektomi eller radioterapi) ble utelukket. Pasienter med historier av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner eller klinisk signifikante sykdommer (andre enn prostatakraft) som kunne påvirke konklusjonen av studien som vurdert av undersøker, ble ikke valgt til å tre inn i studien. Pasienter med en markert basislinjeforlengelse av QT/QTcF intervall (> 450 msek) eller som hadde brukt samtidige medikamenter som kan forlenge QT/QTcF-intervallet eller som hadde en historie for ytterligere risikofaktorer for Torsade de Pointes ventrikulær arytmi, ble utelukket. Pasienter som hadde øket serum ALT eller totale bilirubinnivåer over øvre grense for normalt område ved utvelgelsesbesøket eller som hadde kjent eller mistenkt hepatisk, symptomatisk nyresykdom, ble også utelukket. Pasienter ble også utelukket dersom de hadde en kjent hypersensitivitet overfor enhver komponent av de undersøkte produkter. I tillegg ble pasienter med enhver form for kreft inne de siste fem år, men unntak av prostatakraft og kirurgisk fjernet basal eller skvamøst cellekarsinom i huden, utelukket fra studien. Pasienter som hadde en mental hemming eller språkbarriere som utelukket forståelse eller samarbeid, var også ute av stand til å delta i studien. Ingen andre undersøkende medikamenter skulle bli administrert innen 28 dager før utvelgelsesbesøket.

Behandlingsvarighet

Pasienter i degarelix behandlingsgruppene mottok en startdose på 240@40

på dag 0 og 12 opprettholdelsesdoser på 160@40 (degarelix 240/160 mg-gruppen) hver 26. dag. Administrasjon av degarelix fant sted på dag 0, dag 28 (± 2 dager) og hver 28. dag (± 7 dager) og deretter inntil slutten av studiebesøket, dvs. dag 364 (± 7 dager). Pasienter som fullførte studien og tilfredsstilte de aktuelle kriterier, ble tilbudt muligheten til å motta langtidsbehandling og støtte i et utvidet studium.

Pasienter i referanseterapigruppen mottok behandling med leuprolid 7,5 mg på dag 0 og hver 28. dag deretter i 12 opprettholdelsesdoser. Pasienter som fullførte studien mottok tretten doser totalt. Pasienter som fullførte studien og tilfredsstilte relevante kriterier, ble tilbudt et bytte til degarelix-behandling i et oppfølgende studium. Disse pasienter ble randomisert til degarelix-behandling 240/80 mg eller 240/160 mg. På dag 0 av studien mottok pasienter som tidligere var behandlet med leuprolid 7,5 mg i studium CS2, en 240 mg (40 mg/ml) degarelix startdose fulgt av månedlige opprettholdelsesdoser på enten 80 mg (20 mg/ml) eller 160 mg (40 mg/ml).

Pasienter i sammenligningsgruppen ble behandlet med leuprolid 7,5 mg forhåndsfylte, to-kammer-sprøyte for intramuskulær (i.m.)-injeksjon. Pasienter mottok leuprolid 7,5 mg på dag 0 og hver 28. dag deretter administrert som en enkel i.m.-injeksjon. Basert på undersøkernes vurdering kunne bicalutamid bli gitt som klinisk oppsvingsbeskyttelse.

Kriterier for effektevaluering

Sammensetningen (eller medikamentet) kan være for behandling hvor individet har minst en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et terapeutisk lavt serum testosteronnivå på mindre enn eller likt 0,5 ng/ml ved dag 28 av behandlingen hvor individet har minst en 95 % sannsynlighet for å opprettholde et terapeutisk lavt serum testosteronnivå på mindre enn eller likt 0,5 ng/ml fra dag 28 til dag 364 av behandlingen.

Sammensetningen (eller medikamentet) kan være for behandling hvor individet har minst en 60 % senkning (f.eks. en 75 % senkning) i prostataspesifikt antigen (PSA) på dag 28 av behandlingen. Sammensetningen (eller medikamentet) kan være for behandling med minst en 80 % sannsynlighet for å opprettholde et prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå på mindre enn 5 mg/ml under behandlingen.

Det primære effektivitetsendepunkt var sannsynligheten for at testosteron-nivåene forble ved $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til og med dag 364.

De sekundære effektivitetsendepunkter var andelen av pasienter med testosteron-oppsving i løpet av de første 2 uker av behandlingen hvor andelen av pasienter med testosteronnivå $\leq 0,5$ ng/ml ved dag 3, den prosentvise endring i PSA fra basislinje til dag 28, sannsynligheten for testosteronnivå $\leq 0,5$ ng/ml til og med dag 364, nivåene av serum-testosteron, LH, FSH og PSA over tiden gjennom studien; tiden til PSA-svikt definert som to påfølgende økninger på 50 % og minst 5 ng/ml i forhold til nadir; degarelix-konsentrasjonen over den første måneden og gjennom nivåer ved dag 308 og 336; frekvensen og størrelsen av testosteronøkninger ved dag 255 og/eller 259 i forhold til testosteronnivået ved dag 252; livskvaliteten på dag 0, 28, 84, 168 og slutten av studiebesøket, frekvensen og intensiteten av opplevde hetetokter (registrert daglig fra studiestart inntil slutten av studiebesøket). I tillegg ble to ytterligere sekundære endepunkter lagt til: sannsynligheten for tilstrekkelig testosteronrespons fra dag 28 til og med 364 (en pasient ble regnet for å ha utilstrekkelig testosteronrespons dersom vedkommende hadde en testosteronverdi $> 1,0$ ng/ml eller to påfølgende testosteronverdier $> 0,5$ ng/ml ved dag 28 og videre); og den prosentvise endring i PSA fra basislinje til dag 14.

Kriterier for sikkerhetsevaluering

Sikkerhetsvariablene for denne studien ble vurdert basert på det følgende: Frekvensen og alvorligheten av uønskede hendelser (AE'er); tilstedeværelsen av klinisk signifikante endringer i laboratorieparametere (klinisk kjemi, hematologi og urinalyse); endringer i elektrokardiogrammer (ECG) og livsparametere; endringer påvist ved fysisk undersøkelse samt kroppsvekt.

Kroppsvekten ble målt ved undersøkelse for utvelgelse og ved studie sluttbesøket. Høyden (uten sko) ble målt ved utvelgelsen. Kroppsmasseindeks (BMI) er definert som individets kroppsvekt delt på kvadratet av vedkommendes høyde. Formlene brukt generelt innen medisin gir en måleenhet på kg/m^2 . Kroppsmasseindeks kan bli regnet ut nøyaktig ved å bruke enhver av formlene som er kjent innen faget.

Statistiske metoder

All statistikk analyse ble utført og oppsummeringsstatistikk ble regnet ut ved å bruke det statistiske analyseprogrammet SASTM versjon 8 eller høyere. Populasjonene for analyse var:

Intensjon for å behandle (ITT) analysesettet innbefattet alle randomiserte pasienter som mottok minst en dose av degarelix.

Per protokoll (PP analysesettet) omfattet alle ITT analysesettene uten noen hovedprotokollbrudd.

- 5 Sikkerhetspopulasjonen var identisk med ITT analysesettet og følgelig ble alle sikkerhetsanalysene utført på ITT analysesettet.

10 Det primære effektivitetsendepunkt ble analysert for både ITT og PP analysesettene hvor ITT analysesettet er regnet som det primære. Det primære effektivitetsendepunktet ble analysert ved å bruke Kaplan Meier-metoden. For hver av de tre behandlingsgruppene ble testosteron responsgradene med 95 % konfidensintervall (CI) regnet ut med log-log-transformasjon av overlevelsesfunksjon. Forskjeller mellom degarelix behandlingsgruppene og leuprolid 7,4 mg ble undersøkt ved å bruke et 97,5 % CI regnet ut med normal tilnærming ved å bruke sammenslåtte standardavvik.

- 15 For å vurdere effektiviteten av degarelix ble to hypoteser testet:

(1) The Food & Drug Administration (FDA)-kriteriet var å bestemme hvorvidt den nedre grense av 95 % konfidensintervallet (CI) for den kumulative sannsynlighet for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364 ikke var lavere enn 90 %.

- 20 (2) The European Medicines Agency (EMA)-kriteriet var å bestemme hvorvidt degarelix ikke var underlegen leuprolid 7,5 mg med hensyn til den kumulative sannsynlighet for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364. Ikke-underlegenhetsgrensen for forskjellen mellom behandlinger (degarelix mot leuprolid 7,5 mg) var -10 prosentpoeng.

- 25 Alle sekundære endepunkter ble analysert for både ITT og PP analysesettene med mindre noe annet er angitt. Andelen av pasienter med testosteron-oppsving under de første 2 behandlingsukene ble analysert ved å bruke Fishers nøyaktighetstest. Fishers nøyaktighetstest ble også brukt til å analysere andelen av pasienter med testosteronnivå $\leq 0,5$ ng/ml ved dag 3. Den prosentvise endring i PSA fra basislinje til dag 28 endepunktet ble analysert med en Wilcoxon-test. For både
30 Fishers nøyaktighetstest og Wilcoxon-testen ble separate datapresentasjoner laget

ut fra behandlingsgruppe, geografisk område, vektområde (< 90 kg, ≥ 90 kg) og for leuprolid undergruppen.

De sekundære endepunkter, sannsynlighet for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 56 til og med dag 364, tid til PSA-svikt og sannsynligheten for tilstrekkelig testosteronrespons fra dag 28 til og med dag 364 ble analysert med Kaplan-Meier-metoden.

Effektivitetsresultater

Det primære mål for denne studien var å vise effektiviteten av degarelix i å oppnå og opprettholde testosteron-suppresjon til kastratnivåer regnet som andelen av pasienter med testosteron-suppresjon $\leq 0,5$ n/ml i løpet av 12 måneders behandling.

Resultatene viser at degarelix tilført ved 240/80 mg doseringsregimet ga en rask og effektiv suppresjon i testosteronnivåer og som vedvarte gjennom 364 dagers behandlingsperioden (Figur 7).

Kaplan-Meier-beregningene for sannsynligheten for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 til dag 364 var 98,3 %, 97,2% og 96,4% for henholdsvis degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg og leuprolid 7,5 mg -gruppene. For alle tre behandlingsgrupper var den nedre grense på 95 % CI over den på forhånd bestemte 90 %-grensen. Behandling med degarelix ble vist å ikke være underlegen leuprolid 7,5 mg-behandlingen med hensyn på sannsynligheten for testosteron $\leq 0,5$ mg/ml fra dag 28 til dag 364. For begge degarelix behandlingsgruppene var hele 97,5 % CI for forskjellen i sannsynlighet i forhold til leuprolid 7,5 mg-gruppen større enn ikke-underlegenhetsgrensen på -10 prosentpoeng. Således tilfredsstilte studien FDA- og EMEA-kriteriene for effektivitet.

Robustheten av resultatene for det primære effektivitetsendepunkt ble støttet av en observert tilfelleanalyse som ga liknende beregninger for den totale andelen av pasienter med testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 28 dag 364 for degarelix 240/160 mg, degarelix 240/80 mg og leuprolid 7,5 mg-gruppene på henholdsvis 98,2 %, 97,0 % og 96,0 %. Funnene fra primæranalysen ble videre støttet av en sekundær effektivitetsanalyse av sannsynligheten for testosteron $\leq 0,5$ ng/ml fra dag 56 til dag 364.

Som forventet hadde en vesentlig større andel av pasienter i leuprolid 7,5 mg-gruppen (80,1 %) et testosteronoppsving (økning ≥ 15 % fra basislinje) i løpet av de første to behandlingsukene i forhold til de sammenslåtte degarelix-gruppene (0,2 %:en pasient) ($p < 0,0001$), Fishers nøyaktighetstest). Pasienten behandlet med degarelix kan bli betraktet å være en artefakt ettersom pasienten hadde lavt testosteron ved basislinje (0,0065 ng/ml) og således var et oppsving fra en slik lav basislinje ikke bemerkelsesverdig. Motsatt oppviste 96 % av pasientene som mottok degarelix, testosteron-suppresjon på dag 3 i forhold til ingen pasienter i leuprolid 7,5 mg-gruppen ($p < 0,0001$, Fishers nøyaktighetstest). Som vist i Figurer 7 og 8 undertrykte degarelix 240/80 mg doseringsregimet raskt og effektivt testosteronnivåer mens leuprolid 7,5 mg virket mye mer gradvis og kun etter et initialt testosteronoppsving.

Som vist i Figur 9, dannet degarelix 240/80 doseringsregimet også en raske- og mer effektiv reduksjon i PSA-nivåer enn behandlingen med leuprolid 7,5 mg gjorde. En rask reduksjon i PSA-nivåer ble observert hos pasienter behandlet med degarelix. I motsetning til dette nådde PSA-nivåene i leuprolid 7,5 mg-gruppen et platå i løpet av den første behandlingsuken før de sank eksponentielt til undertrykte nivåer. Det fantes en signifikant sterkere reduksjon i midlere PSA-nivåer fra basislinje som ble observert på dag 14 og dag 28 for degarelix-pasienter i forhold til leuprolid 7,5 mg-pasientene ($p < 0,0001$, Wilcoxon test). Sannsynligheten for en PSA-observasjon fra de sammenslåtte degarelix-grupper som er mindre enn en fra leuprolid 7,5 mg-gruppen, var noe høyere på dag 14 (0,82) enn på dag 28 (0,70). Sannsynligheten for å fullføre studien uten å oppleve PSA-svikt var høyest i degarelix 240/80-gruppen (91,2 %) og litt lavere (~85,8 %) for både degarelix 240/160 og leuprolid 7,5 mg-gruppene, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant.

Anti-androgen-terapi, som per protokoll, ble gitt til 22 pasienter i leuprolid 7,5 mg-gruppen ved starten av behandlingen for oppsvingsbeskyttelse. PSA-data for disse pasientene viste en større midlere prosentvis endring fra basislinje til dag 14 (61,7 % reduksjon) og dag 28 (89,1 %) i forhold til pasientene i leuprolid 7,5 mg-gruppen som ikke mottok anti-androgen-terapi hvor prosentdelen reduksjon var henholdsvis 15,3 % og 61,7 % på dag 14 og 28. Det bør bemerkes at den midlere prosentvise endring i PSA-nivåer i leuprolid pluss antiandrogen-pasientene var lik den for pasienter behandlet med degarelix, noe som derved bekrefter at degarelix er mer effektiv enn konvensjonell GnRH-agonist-terapi til å undertrykke PSA ved starten av behandlingen. Degarelix krever ikke noen ytterligere samtidig medisine-

ring som profylakse for oppsving, og likevel har en startdose på 240 mg en liknende effekt på PSA-nivåer som kombinasjonen av GnRH-agonist pluss anti-androgen.

Profilene for serumnivåene av LH over tid var like dem observert for testosteron. Etter administrasjon av degarelix minsket midlere LH-nivåer for ITT-
 5 analysen raskt og var $<0,7$ IU/l på dag 1, som er en minskning på omkring 88 % fra basislinje. For begge degarelix behandlingsgrupper forble midlere LH-nivåer undertrykket inntil slutten av studien på dag 364. I motsetning til dette ble et enkelt oppsving i midlere LH-nivåer observert for pasienter i leuprolid 7,5 mg-
 gruppen, som nådde en topp ved 31,0 IU/l på dag 1 (>400 % økning fra basislinje)
 10 før den sank eksponentielt til 0,035 IU/l på dag 56 og forble på dette nivå inntil dag 364 (se Figur 10).

I resk minskning i FSH-nivåer ble også observert hos pasienter behandlet med degarelix. Administrasjon av degarelix resulterte i en reduksjon i midlere FSH-nivåer til $\leq 1,5$ IU/l på dag 7, en >80 % minskning fra basislinje. For begge
 15 degarelix behandlingsgrupper forble midlere FSH-nivåer undertrykket inntil slutten av studien på dag 364. For pasienter i leuprolid 7,5 mg-gruppen var det et initialt oppsving i FSH-nivåer lik det observert for LH-nivåer som nådde en topp ved 22,5 IU/l på dag 1 (146 % økning fra basislinje) før de sank eksponentielt til 2,0 IU/l på dag 14. Midlere FSH økte derpå omkring dag 56 til et platå på omkring 4,40 IU/l og
 20 forble der inntil dag 364 (se Figur 11).

Den farmakodynamiske profil for degarelix var karakteristisk for en GnRH-antagonist med serumnivåer av testosteron, LH og FSH undertrykket raskt. I motsetning til dette, for pasienter i leuprolid 7,5 mg-gruppen, økte serumnivåer av testosteron, LH og FSH raskt innen den første behandlingsuken før de falt til undertrykte nivåer. (Se Figur 7, 8, 10 og 11).
 25

Sikkerhetsresultater

Sikkerhet og tolererbarhet ble vurdert ved observerte og rapporterte behandlings-uttrukne AE-verdier innbefattende injeksjonsstedsreaksjoner, hematologisk, klinisk kjemi og urinanalyse laboratorieparametere, vitale tegn/kliniske observasjoner og kroppsvektmålinger samt fysisk undersøkelse, ECG og sammenfallende medisinerings.
 30

Sikkerhetsparametere ble evaluert for alle pasienter inkludert i ITT analyse-settet omfattende alle 610 randomiserte pasienter som mottok minst en dose av studiemedikament.

Sekvensopplisting

<110> FERRING INTERNATIONAL CENTER S.A.

<120> Method of treating metastatic stage prostate cance

<130> P/60346.WO02

<150> US 61/027741

<151> 2008-02-11

<150> EP 08250703.9

<151> 2008-02-29

<150> US 61/147956

<151> 2009-01-2818:49 05/02/2009

<160> 1

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> PYRROLIDONE CARBOXYLIC ACID

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal glutamate which has formed an internal cyclic lactam (Glu modified to pyroGlu)

<400> 1

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

P a t e n t k r a v

1. Sammensetning omfattende degarelix for anvendelse ved behandling av metastatisk stadium prostatakraft hos et individ identifisert til å ha et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på 200 IU/l eller større (før behandling).
- 5 2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, hvor individet har et basislinje serum alkalisk fosfatase (S-ALP)-nivå på 300 IU/l eller større.
3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 2, hvor individet har et hemoglobin (Hb)-nivå på 130 g/l eller mindre.
- 10 4. Sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav, hvor individet har et prostata-spesifikt androgen (PSA)-nivå som er større eller likt 50 ng/ml.
5. Sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav for administrasjon ved en initial dose av degarelix på 160 til 320 mg og ved en opprettholdelsesdose på 60 til 160 mg en gang hver 20. til 36 dager deretter.
- 15 6. Sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav for administrasjon ved en initial dose av degarelix på omkring 240 mg og ved en opprettholdelsesdose på omkring 80 mg degarelix en gang hver omkring 28. dag av behandling.
- 20 7. Sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av de foregående krav for å behandle skjelett eller knokkelmetastaser.

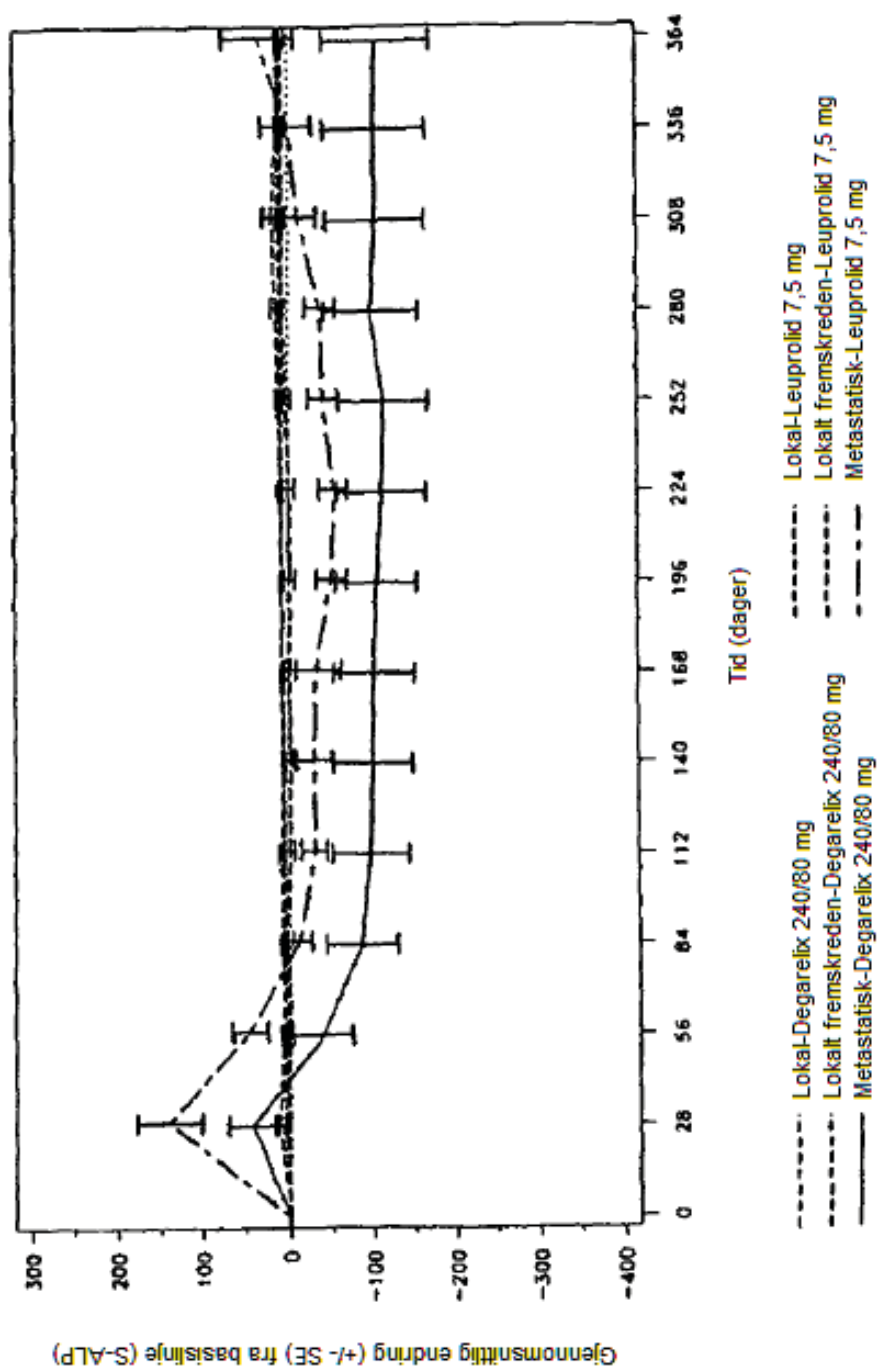
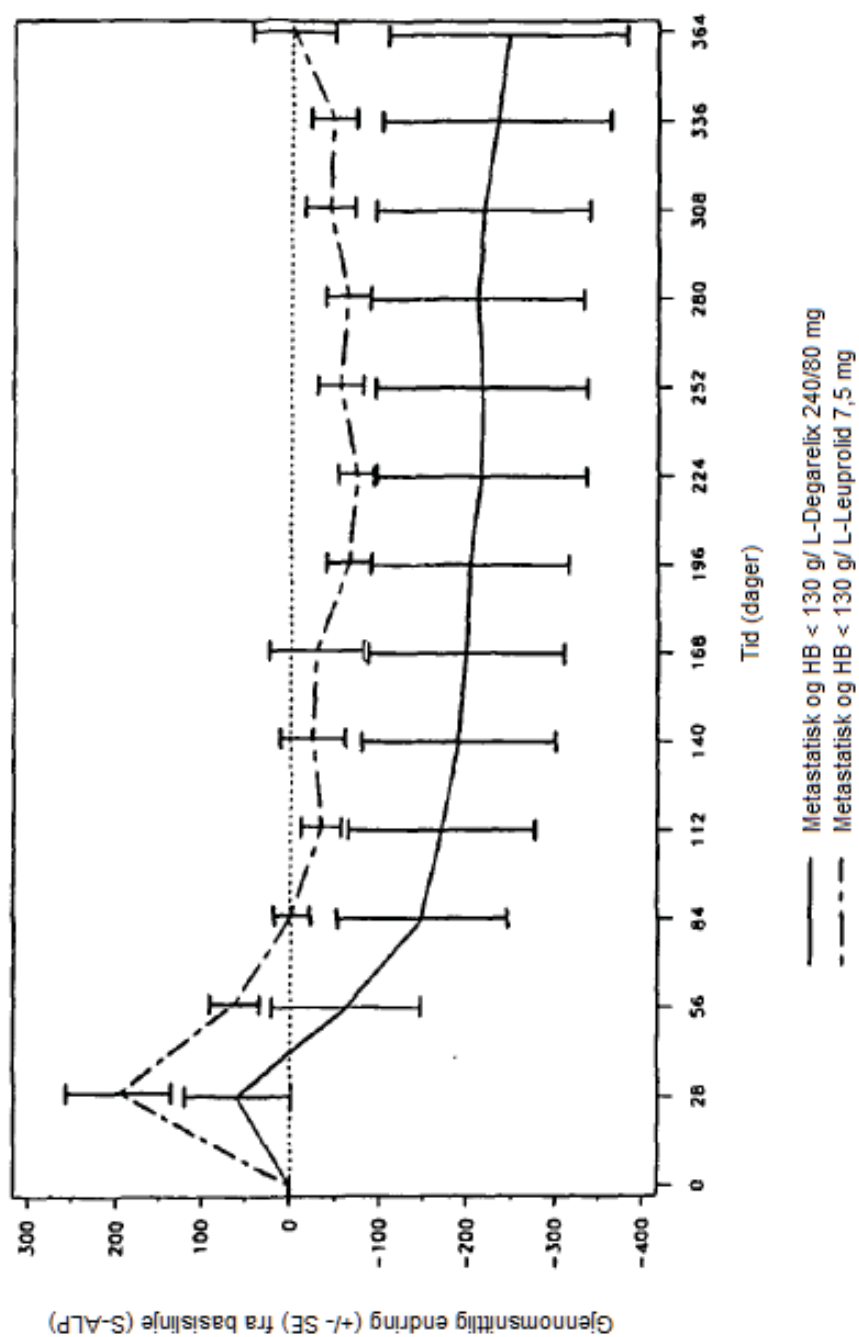


Fig. 1

**Fig. 2**

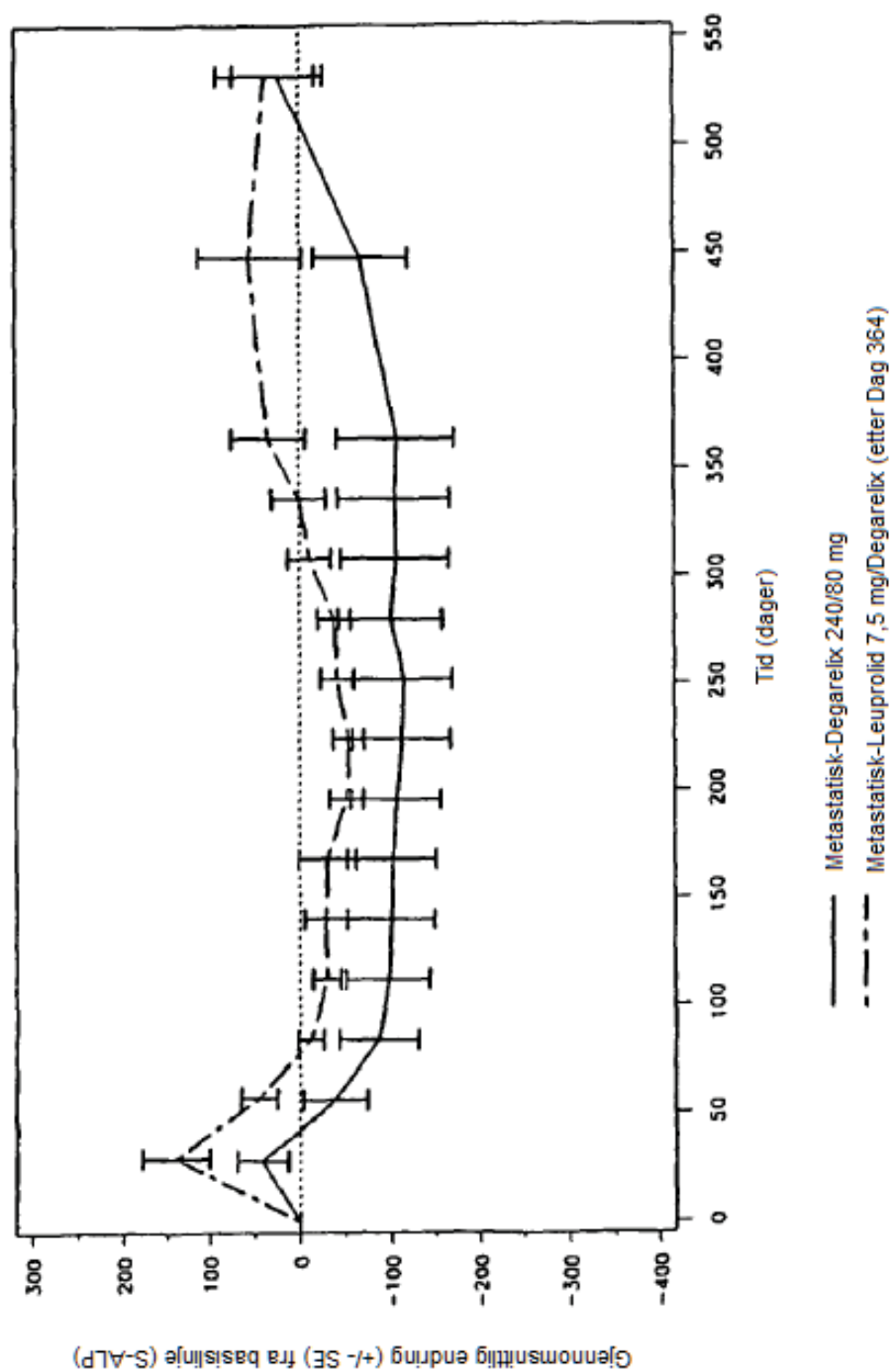


Fig. 3

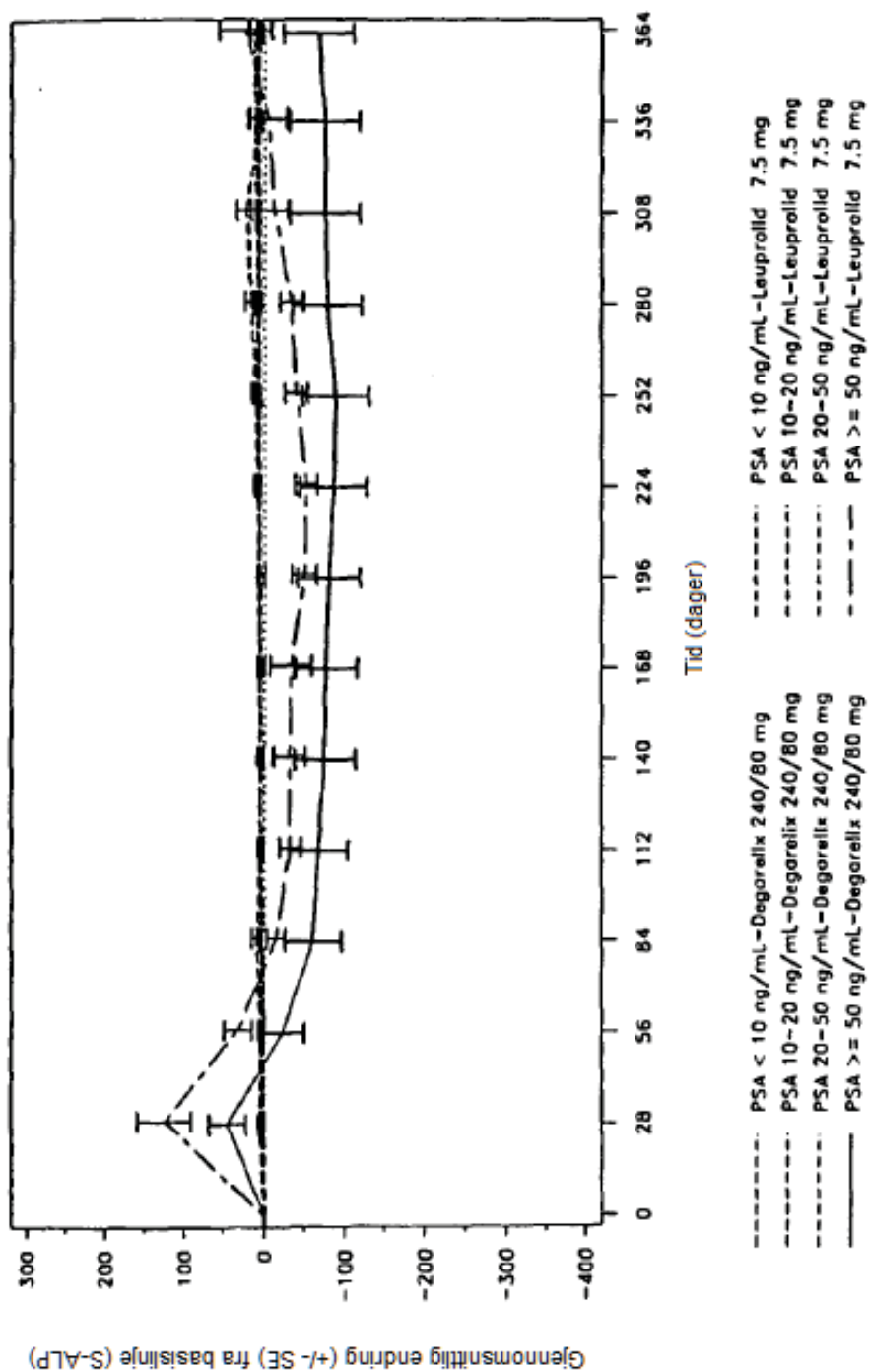


Fig. 4

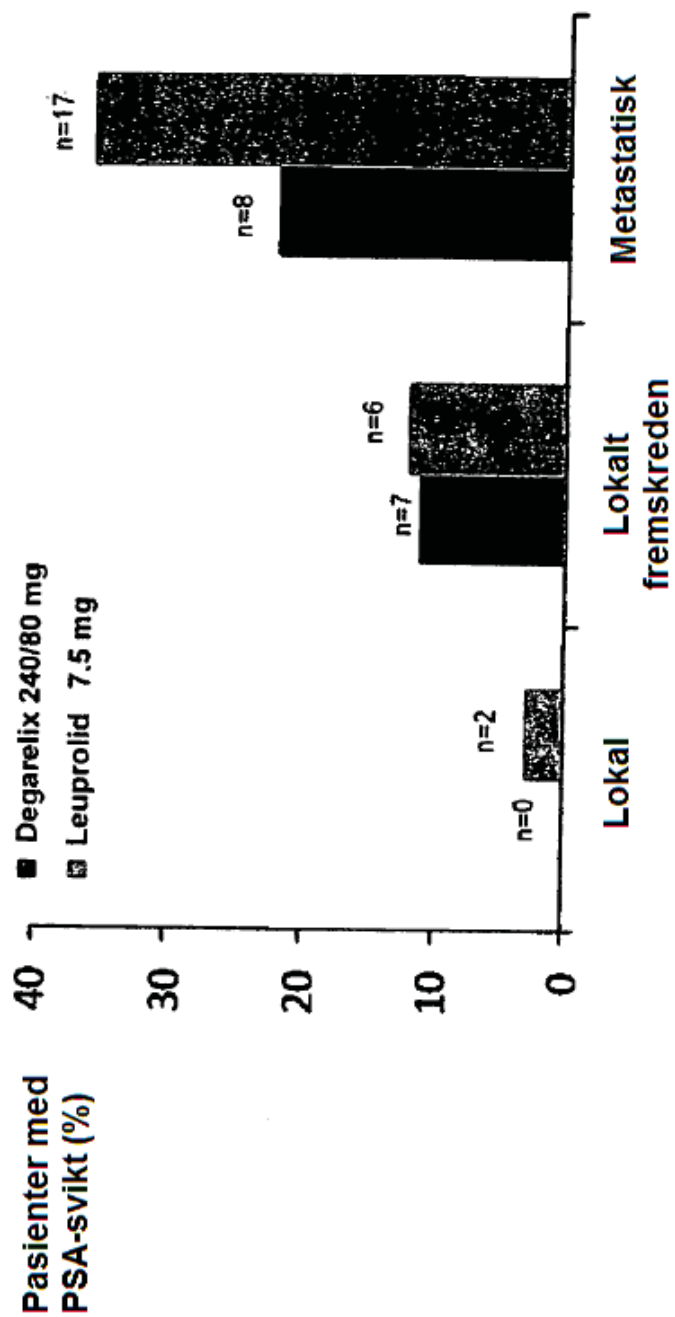
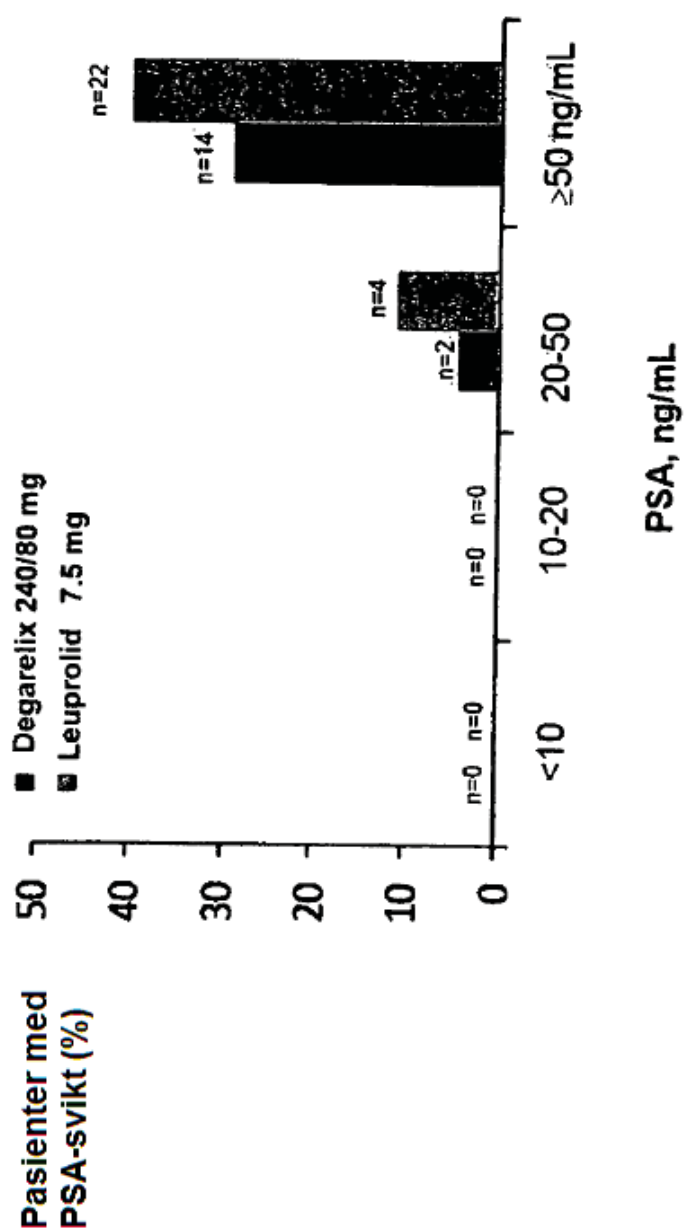


Fig. 5

**Fig. 6**

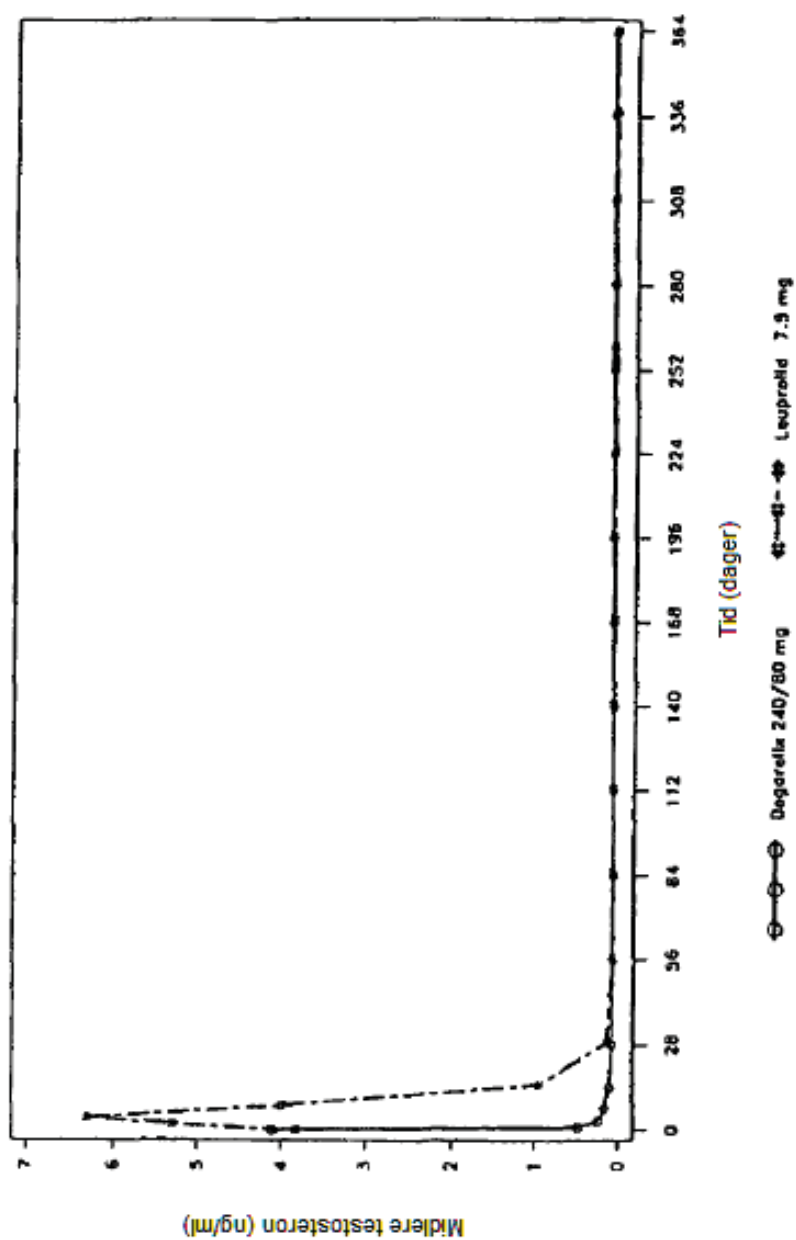


Fig. 7

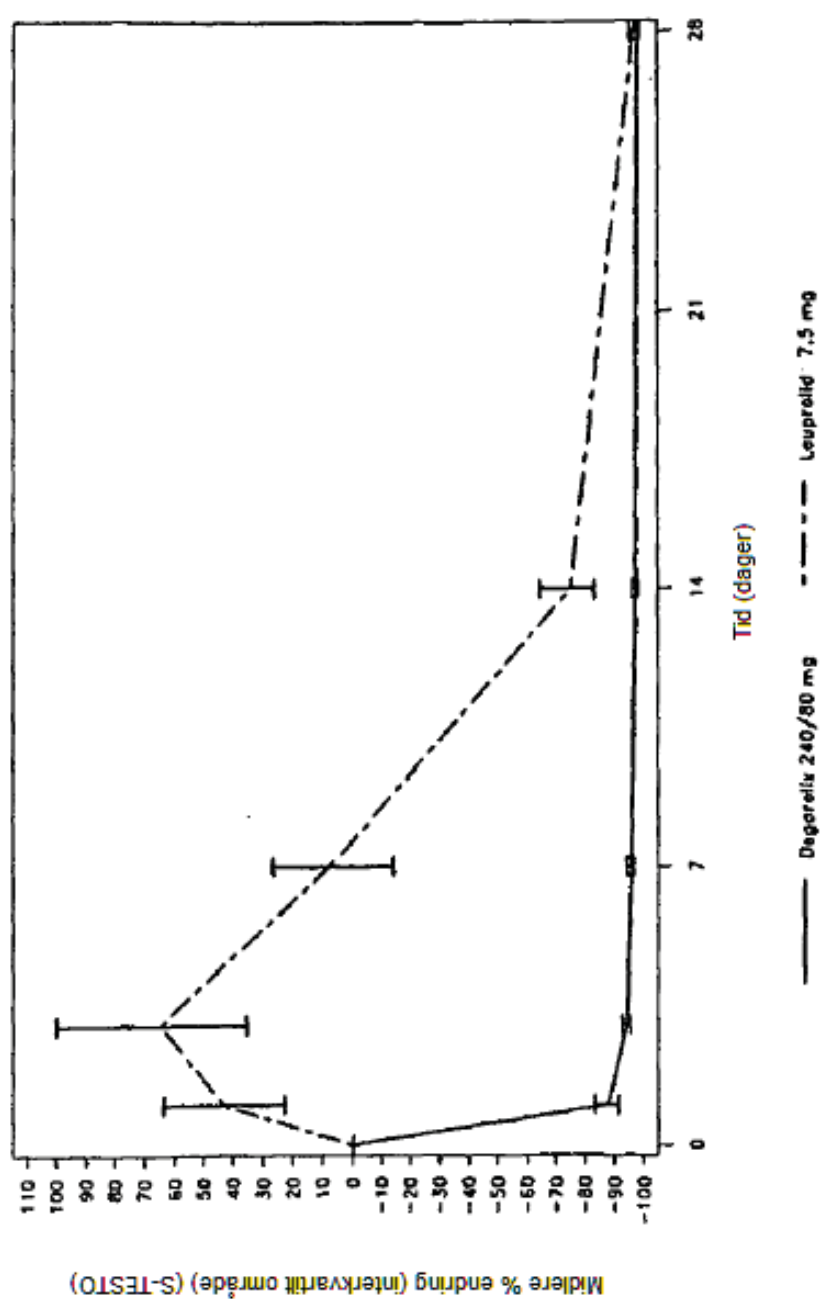


Fig. 8

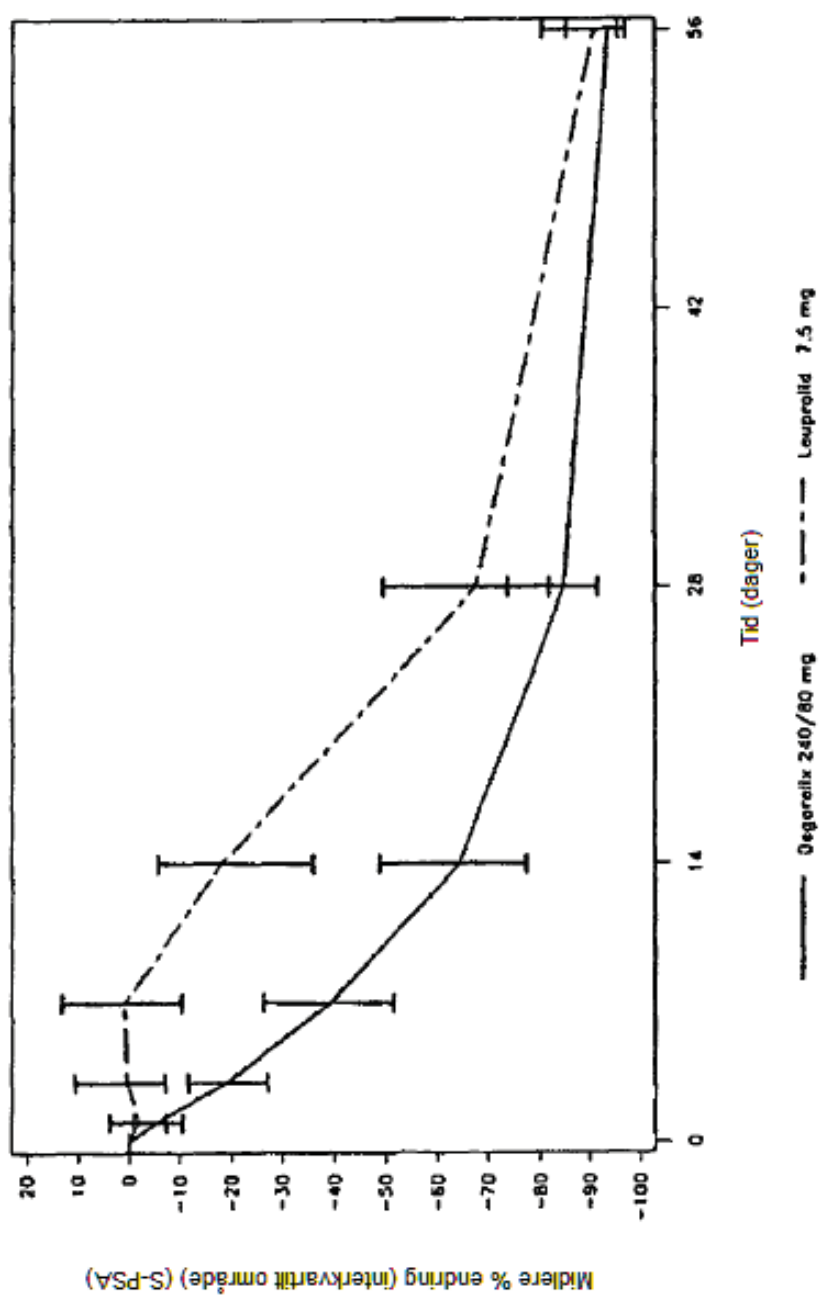


Fig. 9

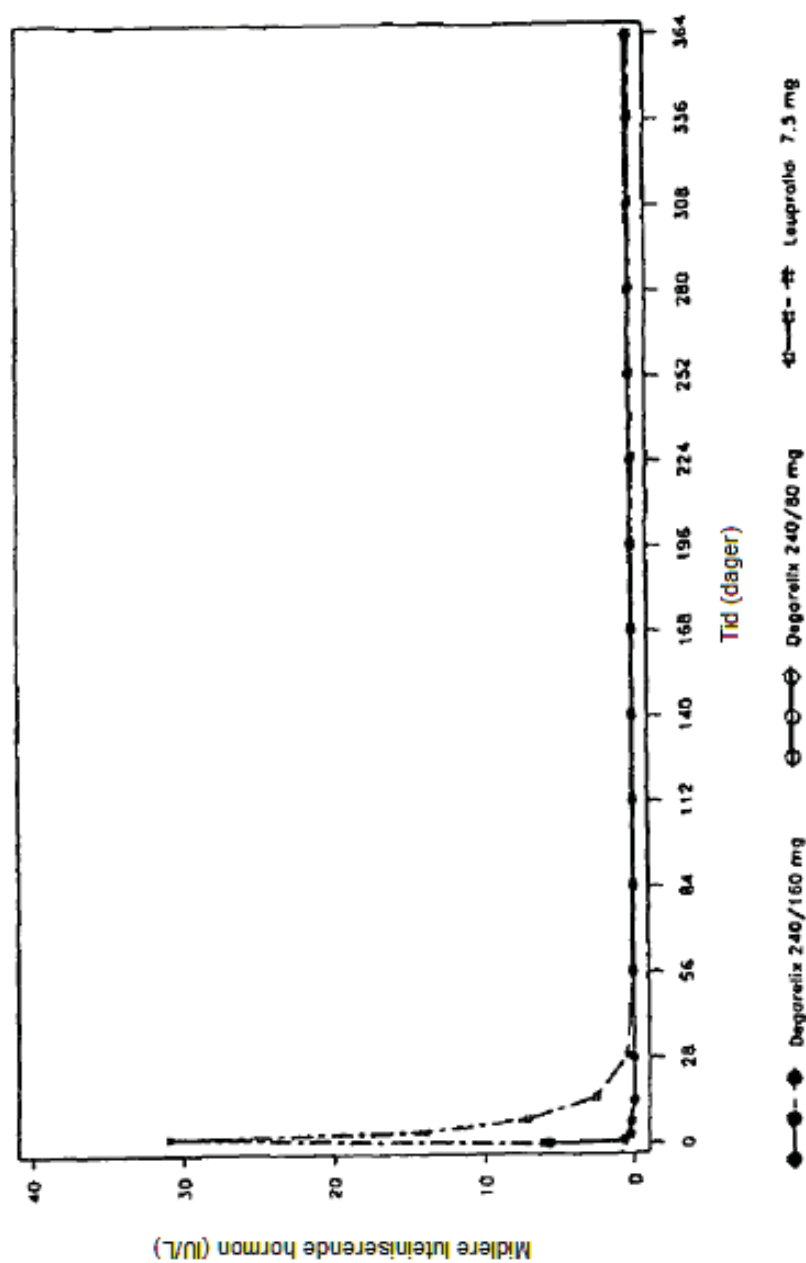


Fig. 10

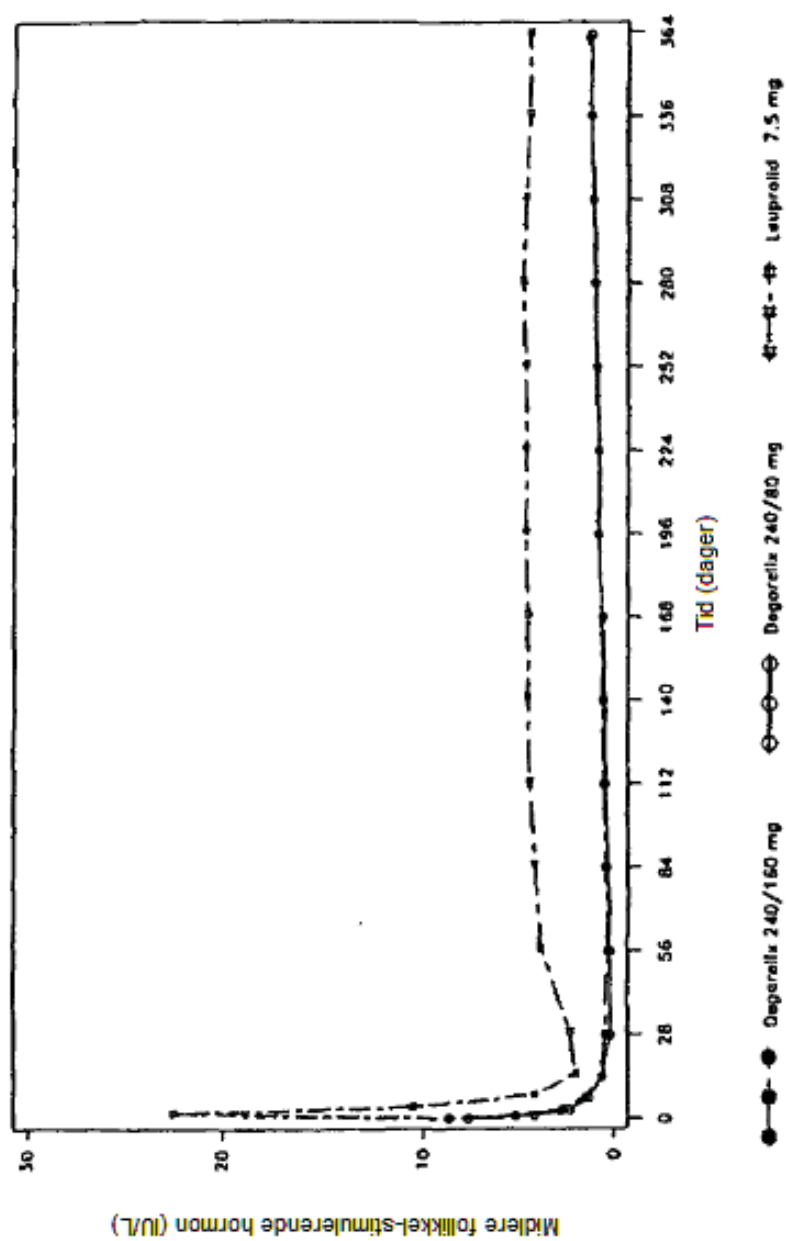


Fig. 11