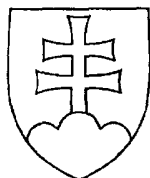


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **30. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/288 220**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **2. 5. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 8. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/04771**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/087555**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1351-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/00

(71) Prihlasovateľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**

(72) Pôvodca: **Seaman John J., New Hope, PA, US;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie kostných metastáz spojených s karcinómom prostaty**

(57) Anotácia:

Opisujú sa farmaceutické prípravky obsahujúce N-bisfosfonáty, prípadne kombinácie N-bisfosfonátov a iných činidiel alebo terapií pôsobiach proti rakovine prostaty na liečenie rakoviny prostaty a iných nádorov, metastáz, najmä osteoblastických, súvisiacich s malígnymi ochoreniami alebo stavmi a na redukciu prejavov súvisiacich s metastatickou rakovinou prostaty.

Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie kostných metastáz spojených s karcinómom prostaty

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka bisfosfonátov, najmä nového farmaceutického použitia bisfosfonátov pri liečení karcinómu prostaty.

Doterajší stav techniky

Bisfosfonáty sa široko používajú na inhibíciu aktivity osteoklastov u rôznych benígnych a tiež malígnych ochorení so zvýšenou alebo nezodpovedajúcou kostnou resorpciou. Tieto pyrofosfátové analógy nielen znižujú výskyt kostrových prejavov, ale tiež poskytujú pacientom priaznivé klinické účinky a zlepšujú ich prežívanie. Bisfosfonáty sú schopné zabráňovať kostnej resorpcii *in vivo*; terapeutická účinnosť bisfosfonátov sa ukázala pri liečení osteoporózy, osteopénie, Pagetovej choroby kostí, hyperkalcémie vyvolanej nádorom (TIH) a nedávno, kostných metastáz (BM) a viacnásobného myelómu (MM) (pozri Fleisch H., 1997 Bisfosfonates clinical, Bisphosphonates in Bone Disease, From the Laboratory to the Patient. Ed.: The Parthenon Publishing Group, New York/London, str. 68 až 163). Mechanizmy, ktorých prostredníctvom bisfosfonáty inhibujú kostnú resorpciu, sú doteraz len málo známe a zdá sa, že sa menia podľa skúmaného bisfosfonátu. Ukázalo sa, že sa bisfosfonáty silne viažu na hydroxyapatitové kryštály kostí, znižujú kostný obrat a resorpciu, znižujú hladiny hydroxyprolínu alebo alkalického fosfatázy v krvi, a okrem toho inhibujú tvorbu, dopĺňovanie, aktiváciu a taktiež aktivitu osteoklastov.

MM je malignita z plazmatických buniek vyznačujúca sa proliferáciou a akumuláciou malígnych plazmatických buniek v kostnej dreni. Hlavnými klinickými následkami sú lytické kostné lézie súvisiace s patologickými zlomeninami a kostnou bolesťou. Tieto

lézie sú výsledkom nadmernej kostnej resorpcie, často vedúcej k hyperkalcémii. Bisfosfonáty sa používajú na dlhodobé liečenie MM v kombinácii s bežnou chemoterapiou. Nedávno sa ukázalo, že bisfosfonáty, ako sú clodronát a pamidronát, môžu znižovať výskyt prejavov spojených so skeletom, ako sú lytické kostné lézie a patologické zlomeniny, a môžu zmierniť pridruženú kostnú bolesť a zlepšiť kvalitu života pacientov (Lakinen a kol., Lancet 1992, 340, 1049 až 1052; McCloskey a kol., B.J. Haematol., 1998, 100, 317 až 325; a Berenson a kol., N. Eng. J. Med. 1996, zv. 334, č. 8, 488 až 493). Podobné účinky sa publikovali u pacientov s karcinómom prsníka ošetrovaných bisfosfonátmi (Hortobagyi G.N. a kol., Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases, Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group, New England Journal of Medicine 1996; 333: 1785 až 1791; Kanis J.A. a kol., Clodronate decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer, Bone 1996; 19: 663 až 667).

Bisfosfonáty sú tak účinnými inhibítormi osteoklastickej kostnej resorpcie a vykázali terapeutickú účinnosť pri liečení hyperkalcémie malignity, lytickom kostnom ochorení spojenom s viacnásobným myelómom a zmiešaných lytických a blastických kostných metastáz spojených s karcinómom prsníka. Avšak s ďalšími karcinómami, ako s karcinómom prostaty, sú spojené kostrové metastázy, ktoré sú prevažne osteoblastickej (osteosklerotickej) povahy a nie je jasné, či budú metastázy posledne menovaných karcinómov podobne odpovedať na liečbu bisfosfonátmi.

Nedávno sa publikovalo, že podávanie bisfosfonátu (clodronátu, etidronátu, alendronátu a pamidronátu) vykazuje výhodné účinky na kostnú bolesť u pacientov s metastatickým karcinómom rakoviny prostaty (Silvio Adami, Cancer 1997; 80: 1674 až 1679). Tiež sa nedávno publikovalo, že bisfosfonáty inhibujú adhéziu buniek karcinómu prsníka a prostaty ku kostiam *in vitro* (Boissier a kol., Cancer Res; 57: 3890 až 3894, 1997) a ďalej to, že

pre-terapia buniek karcinómu prsníka a prostaty za použitia bisfosfonátov inhibuje inváziu nádorových buniek prostredníctvom priameho účinku na nádorové bunky. Ešte neskôr sa publikovalo, že *in vitro* ošetrovanie línii buniek karcinómu prostaty kyselinou zoledrónovou významne znižuje rast bunkových línii (Brown a kol., Effects of Zoledronate on Prostate Cancer Cells, ASBMR 2000; Lee a kol., Bisfosfonate Treatment Inhibits the Growth of Prostate Cancer Cells, Cancer Research, 2000/2001); zatiaľ čo u subkutánných nádorov z bunkových línii karcinómu prostaty ošetrovaných kyselinou zoledrónovou sa nepozorovalo žiadne zníženie objemu nádorov (Corey a kol., Effects of Zoledronic Acid on Prostate Cancer in Vitro and in Vivo, Amer. Assoc. Cancer Res. Submitted Oct. 2000).

Doteraz však nebol publikovaný žiadny bisfosfonát vykazujúci klinickú účinnosť pri liečení karcinómu prostaty alebo kostných metastáz spojených s karcinómom prostaty. Teraz sa v rámci „double blind“, placebom kontrolovanej, klinickej štúdie zistilo, že kyselina zoledrónová (ZOMETA®, Novartis Pharma) vykazuje, oproti placebo, štatisticky významné priaznivé účinky pri liečení kostných metastáz u pacientov s karcinómom prostaty.

Podstata vynálezu

Predložený vynález preto poskytuje spôsob liečenia karcinómu prostaty u pacienta, ktorý také liečenie vyžaduje, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva N-bisfosfonátu pacientovi.

Predložený vynález ďalej poskytuje použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie karcinómu prostaty.

Spôsob a použitie poskytované predloženým vynálezom je možné použiť na priame liečenie karcinómu prostaty samotného. Očakáva sa, že N-bisfosfonáty používané v rámci predloženého vynálezu môžu mať *in vivo* priamy účinok na rast, proliferáciu alebo životaschopnosť buniek karcinómu prostaty, napr. ako inhibítory ras-

tu alebo delenia buniek prostaty alebo ako iniciátory úmrtia prostatických buniek (napr. ako činidlá vyvolávajúce apoptózu). Predložený vynález je možné vhodne použiť tiež na liečenie sekundárnych prejavov karcinómu prostaty, vrátane metastáz, a to jednak metastáz v mäkkých tkanivách, a jednak kostných metastáz.

Ďalej sa predpokladá, že je možné predložený vynález použiť všeobecnejšie na liečenie osteoblastických (osteosklerotických) metastáz, najmä osteoblastických kostných metastáz, ako osteoblastických metastáz súvisiacich s karcinómom prostaty a podobnými malignými ochoreniami.

Predložený vynález tak ďalej poskytuje použitie N-bisfosfonátu na liečenie osteoblastických metastáz súvisiacich s malignými ochoreniami alebo stavmi u cicavcov.

V rámci výhodných uskutočnení predložený vynález poskytuje:

- (i) použitie N-bisfosfonátu na liečenie metastáz súvisiacich s karcinómom prostaty;
- (ii) spôsob liečenia metastáz súvisiacich s karcinómom prostaty u pacienta, ktorý také liečenie vyžaduje, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva N-bisfosfonátu pacientovi, a
- (iii) použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie metastáz súvisiacich s karcinómom prostaty.

Účinnosť N-bisfosfonátovej terapie osteoblastických metastáz alebo metastáz karcinómu prostaty podľa vynálezu je možné ukázať pomocou monitorovania výskytu prejavov súvisiacich so skeletom (SRE) u pacientov užívajúcich N-bisfosfonátovú terapiu a porovnania získaných výsledkov s výsledkami získanými u skupiny ošetrovanej placebom; napríklad tak, ako je ďalej opísané v rámci opisu klinickej štúdie.

Prejavy súvisiace so skeletom (SRE) sú definované ďalej v rámci opisu klinickej štúdie.

V rámci obzvlášť výhodného uskutočnenia vynález poskytuje:

- (i) použitie N-bisfosfonátu na zníženie SRE súvisiacich s metastatickým karcinómom prostaty;
- (ii) spôsob znižovania SRE súvisiacich s metastatickým karcinómom prostaty u pacienta s karcinómom prostaty, ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva N-bisfosfonátu pacientovi, a
- (iii) použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na znižovanie SRE súvisiacich s metastatickým karcinómom prostaty.

Termíny „liečba“ alebo „liečenie“ alebo „liečiť“ v rámci predloženého vynálezu preto označujú ako profylaktickú, tak preventívnu liečbu, a taktiež kuratívnu alebo ochorenie modifikujúcu liečbu, vrátane liečenia pacientov s rizikom objavenia metastáz alebo SREs alebo pacientov podozrivých z tohto ochorenia, napr. karcinómu prostaty, a taktiež pacientov, ktorí sú chorí alebo sa u nich diagnostikovalo, že ochorením alebo lekárskeym stavom, napr. karcinómom prostaty, trpia.

Pre potreby predloženého vynálezu je N-bisfosfonátom zlúčenina, ktorá okrem charakteristickej geminálnej bisfosfátovej skupiny obsahuje bočný reťazec obsahujúci dusík, napr. zlúčenina všeobecného vzorca I



v ktorom

X znamená atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, alkanoylovú skupinu alebo aminoskupinu substituovanú alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkanoylovou skupinou;

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4

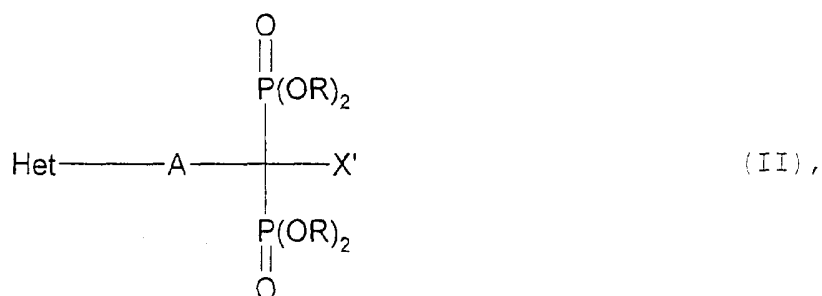
atómy uhlíka, a

R^x znamená bočný reťazec, ktorý obsahuje prípadne substituovanú aminoskupinu, alebo heterocyklus obsahujúci dusík (vrátane aromatických heterocyklov obsahujúcich dusík),

a jej farmaceuticky prijateľné soli alebo ich ľubovoľný hydrát.

Preto medzi vhodné bisfosfonáty na použitie podľa predloženého vynálezu môžu napríklad patriť nasledujúce zlúčeniny alebo ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ľubovoľný ich hydrát: kyselina 3-amino-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová (kyselina pamidronová), napr. pamidronát (APD); kyselina 3-(N,N-dimetylamino)-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová, napr. dimetyl-APD; kyselina 4-amino-1-hydroxybután-1,1-difosfónová (kyselina alendronová), napr. alendronát; kyselina 1-hydroxy-3-(metylpentylamino)propylidén-bisfosfónová, kyselina ibandronová, napr. ibandronát; kyselina 6-amino-1-hydroxyhexán-1,1-difosfónová, napr. aminohexyl-BP; kyselina 3-(N-metyl-N-n-pentylamino)-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová, napr. metyl-pentyl-APD (= BM 21.0955); kyselina 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónová, napr. kyselina zoledronová; kyselina 1-hydroxy-2-(3-pyridyl)etán-1,1-difosfónová (kyselina risedronová), napr. risedronát, vrátane ich N-metylpyridíniových solí, napríklad N-metylpyridíniumjodidov, ako NE-10244 alebo NE-10446; kyselina 3-[N-(2-fenyltiocetyl)-N-metyl-amino]-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová; kyselina 1-hydroxy-3-(pyrolidín-1-yl)propán-1,1-difosfónová, napr. EB 1033 (Leo); kyselina 1-(N-fenylaminotiokarbonyl)metán-1,1-difosfónová, napr. FR 78844 (Fujisawa); tetraetyléster kyseliny 5-benzoyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3,3-difosfónovej, napr. U-81581 (Upjohn); a kyselina 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)etán-1,1-difosfónová, napr. YM 529.

Podľa jedného uskutočnenia zahŕňa obzvlášť výhodný N-bisfosfonát na použitie podľa predloženého vynálezu zlúčeninu všeobecného vzorca II



v ktorom

Het znamená zvyšok odvodený od imidazolu, oxazolu, izoxazolu, oxadiazolu, tiazolu, tiadiazolu, pyridínu, 1,2,3-triazolu, 1,2,4-triazolu alebo benzimidazolu, ktorý je prípadne substituovaný alkylovou skupinou, alkoxyskupinou, atómom halogénu, hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, aminoskupinou prípadne substituovanou alkylovými alebo alkanoylovými zvyškami alebo benzylovým zvyškom prípadne substituovaným alkylovou skupinou, nitroskupinou, aminoskupinou alebo aminoalkylovou skupinou;

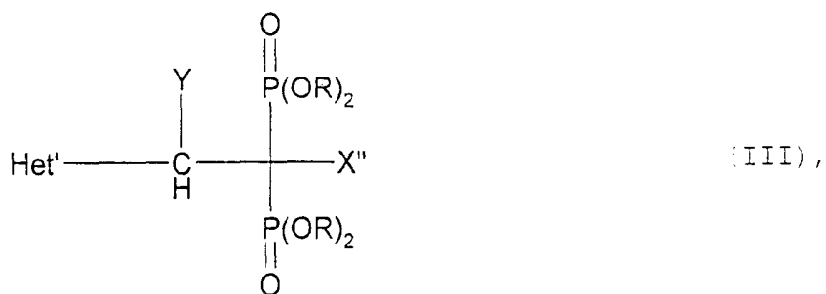
A znamená priamu alebo rozvetvenú, nasýtenú alebo nenасыtenú uhľovodíkovú skupinu obsahujúcu od 1 do 8 atómy uhlíka;

X' znamená atóm vodíka, prípadne substituovaný alkanoylovou skupinou, alebo aminoskupinou, prípadne substituovanú alkylovými alebo alkanoylovými zvyškami; a

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

a jej farmaceuticky prijateľné soli.

Podľa ďalšieho uskutočnenia zahŕňa obzvlášť výhodný bisfosfonát na použitie podľa predloženého vynálezu zlúčeninu všeobecného vzorca III



v ktorom

Het' znamená substitucovaný alebo nesubstitucovaný heteroaromatický päťčlenný kruh zvolený zo skupiny zahŕňajúcej imidazolylovú skupinu, imidazolinylovú skupinu, izoxazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, oxazolinylovú skupinu, tiazolylovú skupinu, tiazolinylovú skupinu, triazolylovú skupinu, oxadiazolylovú skupinu a tiadiazolylovú skupinu, pričom uvedený kruh môže byť čiastočne hydrogenovaný a uvedené substituenty sú zvolené z aspoň jednej skupiny zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, fenylovú skupinu, cyklohexylovú skupinu, cyklohexylmetylovú skupinu, atómy halogénu a aminoskupinu, pričom dva odstupujúce alkylové substituenty skupiny Het môžu spolu tvoriť druhý kruh;

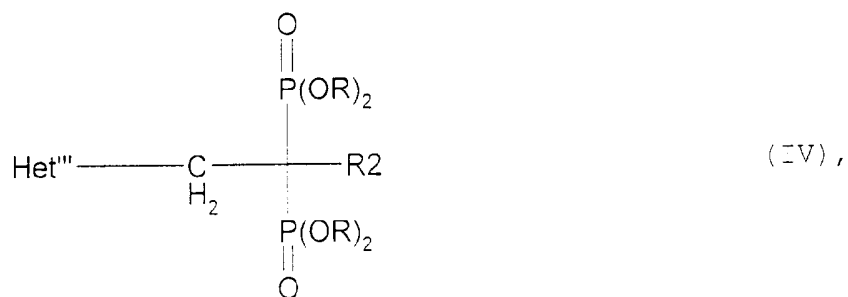
Y znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka;

X'' znamená atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu alebo aminoskupinu substitucovanú alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, a

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka;

a taktiež jej farmaceuticky prijateľné soli a izoméry.

Podľa ešte ďalšieho uskutočnenia zahŕňa obzvlášť výhodný bisfosfonát na použitie podľa predloženého vynálezu zlúčeninu všeobecného vzorca IV



v ktorom

Het''' znamená imidazolylový, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- alebo 4H-1,2,4-triazolylový, tetrazolylový, oxazolylový, izoxazolylový, oxadiazolylový, tiazolylový alebo tiadiazolylový zvyšok, ktorý je nesubstituovaný alebo C-mono- alebo disubstituovaný nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxyskupinou, fenylovou skupinou, ktorá môže byť zasa mono- alebo disubstituovaná nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxyskupinou a/alebo atómom halogénu, hydroxyskupinou, di-nižší alkyl-aminoskupinou, nižšou alkyltioskupinou a/alebo atómom halogénu a je N-substituovaný na substituovateľnom atóme dusíka nižšou alkylovou skupinou alebo fenylnižšou alkylovou skupinou, ktorá môže byť zasa mono- alebo disubstituovaná na fenylovej časti nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxyskupinou a/alebo atómom halogénu, a

R2 znamená atóm vodíka, hydroxyskupinu, aminoskupinu, nižšiu alkyltioskupinu alebo atóm halogénu,

pričom nižšie zvyšky obsahujú až 7 atómov uhlíka vrátane,

alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ.

Príklady obzvlášť výhodných N-bisfosfonátov na použitie podľa predloženého vynálezu sú:

kyselina 2-(1-metylimidazol-2-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(1-benzylimidazol-2-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(1-metylimidazol-4-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová;

kyselina 1-amino-2-(1-metylimidazol-4-yl)etán-1,1-difosfónová;

kyselina 1-amino-2-(1-benzylimidazol-4-yl)etán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(1-metylimidazol-2-yl)etán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(1-benzylimidazol-2-yl)etán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová;

kyselina 2-(tiazol-2-yl)etán-1,1-difosfónová;
 kyselina 2-(imidazol-2-yl)etán-1,1-difosfónová;
 kyselina 2-(2-metylimidazol-4(5)-yl)etán-1,1-difosfónová;
 kyselina 2-(2-fenylimidazol-4(5)-yl)etán-1,1-difosfónová;
 kyselina 2-(4,5-dimetylimidazol-1-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová a
 kyselina 2-(2-metylimidazol-4(5)-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová,
 a ich farmakologicky prijateľné soli.

Najvýhodnejším N-bisfosfonátom na použitie podľa predloženého vynálezu je kyselina 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxyetán-1,1-difosfónová (kyselina zoledrónová) alebo jej farmakologicky prijateľná soľ.

Farmakologicky prijateľnými soľami sú výhodne soli so zásadami, obvykle soli kovov zo skupín Ia, Ib, IIa a IIb periodickej tabuľky prvkov, zahŕňajúce soli alkalických kovov, napr. draslíka a najmä soli sodíka, alebo soli kovov alkalických zemín, výhodne soli vápnika alebo horčíka, a tiež amóniové soli s amoniakom alebo organickými amínmi.

Obzvlášť výhodnými farmaceuticky prijateľnými soľami sú soli, v ktorých sú jeden, dva, tri alebo štyri, najmä jeden alebo dva, kyslé vodíky bisfosfónovej kyseliny nahradené farmaceuticky prijateľným katiónom, najmä katiónom sodíka, draslíka alebo amóniovým katiónom, v prvom rade katiónom sodíka.

Veľmi výhodná skupina farmaceuticky prijateľných solí je charakterizovaná obsahom jedného kyslého vodíka a jedného farmaceuticky prijateľného katiónu, najmä sodíka, v každej z fosfónových skupín.

Všetky skôr uvedené deriváty bisfosfónových kyselín sú dobre známe z literatúry. Táto literatúra obsahuje aj spôsoby ich prípravy (pozri napr. EP-A-513760, str. 13 až 48). Napríklad kysel-

linu 3-amino-1-hydroxypropán-1,1-difosfónovú je možné pripraviť spôsobom opísaným napr. v US 3 962 432, a taktiež disodnú soľ, spôsobom opísaným v US 4 639 338 a 4 711 880, a kyselina 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónová sa pripraví spôsobom opísaným napr. v US 4 939 130. Pozri tiež dokumenty US 4 777 163 a 4 687 767.

N-bisfosfonáty je možné použiť vo forme izoméru alebo zmesi izomérov, ak je to vhodné, typicky ako optické izoméry, ako enantioméry alebo diastereoméry alebo geometrické izoméry, typicky *cis-trans* izoméry. Optické izoméry sa získajú vo forme čistých antipódov a/alebo ako racemáty.

N-bisfosfonáty je možné použiť tiež vo forme ich hydrátov alebo forme zahŕňajúcej ďalšie rozpúšťadlá použité na ich kryštalizáciu.

N-bisfosfonáty sa výhodne používajú vo forme farmaceutických kompozícií, ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo účinnej látky prípadne spolu s alebo v zmesi s anorganickými alebo organickými, pevnými alebo kvapalnými, farmaceuticky prijateľnými nosičmi, ktoré sú vhodné na podávanie.

Farmaceutickými kompozíciami môžu byť napríklad kompozície na enterálne, ako je orálne, rektálne podávanie, inhaláciou aerosólu alebo nazálne podávanie, kompozície na parenterálne, ako je intravenózne alebo subkutánne podávanie, alebo kompozície na transdermálne podávanie (napr. pasívne alebo ionoforetické).

Výhodne sú farmaceutické kompozície upravené na orálne alebo parenterálne (najmä intravenózne, intraarteriálne alebo transdermálne) podávanie. Intravenózne a orálne, predovšetkým a v prvom rade intravenózne, podávanie je považované za obzvlášť dôležité. Výhodne je bisfosfonátová účinná látka v parenterálnej forme, najvýhodnejšie v intravenóznej forme.

Konkrétny spôsob podávania a dávkovania môže stanoviť ošet-

rujúci lekár, ktorý zoberie do úvahy konkrétne údaje o pacientovi, najmä vek, hmotnosť, životný štýl, úroveň aktivity a stav ochorenia, ak je vhodné. Najvýhodnejšie sa však N-bisfosfonát podáva intravenózne.

Dávka N-bisfosfonátu na použitie v rámci vynálezu môže závisieť od rozličných faktorov, ako je účinnosť a čas trvania účinku účinnej látky, spôsobu podávania, druhu teplokrvného živočicha a/alebo pohlavia, veku, hmotnosti a konkrétneho stavu teplokrvného živočicha.

Obvykle je dávkovanie také, že sa teplokrvnému živočichovi s hmotnosťou asi 75 kg podáva jediná dávka bisfosfonátovej účinnej látky vo výške od 0,002 do 20 mg/kg, najmä 0,01 až 10 mg/kg. Ak je to žiaduce, je možné túto dávku užívať v niekoľkých, prípadne rovnakých, čiastočných dávkach.

Termín „mg/kg“ znamená množstvo liečiva v mg na kg telesnej hmotnosti liečeného cicavca, vrátane človeka.

Dávku opísanú skôr, či už podávanú ako jedinú dávku (čo je výhodné) alebo v niekoľkých čiastočných dávkach, je možné opakovať, napríklad raz denne, raz týždenne, raz každý mesiac, raz za každé tri mesiace alebo menej často. Inými slovami, je možné farmaceutické kompozície podávať v rámci režimov v rozsahu od súvislej dennej terapie do prerušovanej cyklickej terapie.

Výhodne sa N-bisfosfonáty podávajú v dávkach, ktoré sú rádo-vo rovnaké ako dávky používané pri liečení malígnych ochorení klasicky liečených derivátmi bisfosfónovej kyseliny, ako sú nádorom vyvolaná hyperkalcémia alebo kostné metastázy viacnásobného myelómu (MM) alebo karcinómu prsníka. Inými slovami sa N-bisfosfonátové deriváty výhodne podávajú v dávkach, ktoré by boli terapeuticky účinné rovnako pri liečení nádorom vyvolanej hyperkalcémie alebo kostnej metastázy viacnásobného myelómu (MM) alebo karcinómu prsníka, to znamená podávajú sa výhodne v dávkach, ktoré by tiež účinne inhibovali kostnú resorpciu a inváziu

a rast metastáz.

Formulácie v jednotkovej forme jednotlivjej dávky výhodne obsahujú asi od 1% do asi 90%, a formulácie, ktoré nie sú v jednotkovej forme jednotlivjej dávky, výhodne obsahujú asi od 0,1% do asi 20% účinnej látky. Jednotkové formy jednotlivjej dávky na orálne podávanie, ako kapsuly, tablety alebo dražé, obsahujú napr. asi od 1 mg do asi 500 mg účinnej látky.

Farmaceutické prípravky na enterálne a parenterálne podávanie sú napr. prípravky v jednotkových dávkových formách, ako sú dražé, tablety alebo kapsuly, a tiež ampuly. Pripravujú sa známymi spôsobmi, napr. pomocou bežného miešania, granulácie, potaľhovania, rozpúšťania alebo lyofilizácie. Farmaceutické prípravky na orálne podávanie je možné napríklad získať zmiešaním účinnej látky s pevnými nosičmi, ak je to žiaduce, tak granuláciou výslednej zmesi, a spracovaním zmesi alebo granulátu, ak je to žiaduce alebo nevyhnutné, po pridaní vhodných pomocných látok, do podoby tabliet alebo jadier dražé.

Vhodnými nosičmi sú najmä plnivé, ako sú cukry, napr. laktóza, sacharóza, manitol alebo sorbitol, celulóзовые prípravky a/alebo kalciumfosfáty, napr. normálny fosforečnan vápenatý alebo hydrogenfosforečnan vápenatý, a tiež spojivé, ako sú škrobové pasty, napr. s použitím kukuričného, pšeničného, ryžového alebo zemiakového škrobu, želatína, tragant, metylcelulóza a/alebo polyvinylpyrolidón a, ak je to žiaduce, dezintegračné činidlá, ako sú skôr uvedené škroby, tiež karboxymetylový škrob, zosietený polyvinylpyrolidón, agar alebo kyselina alginová alebo jej soľ, ako je alginát sodný. Pomocnými látkami sú najmä činidlá regulujúce tok a lubrikanty, napr. kyselina kremičitá, mastenec, kyselina stearová alebo jej soli, ako sú stearát horečnatý alebo vápenatý, a/alebo polyetylén glykol. Jadrá dražé sú potiahnuté vhodnými potahmi, ktoré môžu byť rezistentné proti žalúdočným šťavam, v ktorých sa používajú, medzi inými, koncentrované cukrové roztoky, ktoré prípadne obsahujú arabskú gumu, mastenec,

polyvinylpyrolidón, polyetylénglykol a/alebo oxid titaničitý, alebo roztoky lakov vo vhodných organických rozpúšťadlách alebo zmesiach rozpúšťadiel alebo, s cieľom zhotoviť potahy, ktoré sú rezistentné proti žalúdočným šťavam, roztoky vhodných celulózo- vých prípravkov, ako je ftalát acetylcelulózy alebo ftalát hydroxypropylmetylcelulózy. Do potahov tabliet alebo dražé je možné pridať farbiace látky alebo pigmenty, napr. s cieľom identifikovať alebo s cieľom označiť rôzne dávky účinnej látky.

Ďalšími farmaceutickými prípravkami na orálne podávanie sú sucho plnené kapsuly zhotovené zo želatíny a tiež mäkké, zapečatené kapsuly pripravené zo želatíny a zmäkčovadla, ako je glycerol alebo sorbitol. Sucho plnené kapsuly môžu obsahovať účinnú látku vo forme granulátu, napríklad v zmesi s plnivami, ako je laktóza, spojivami, ako sú škroby, a/alebo glidantami, ako je mastenec alebo stearát horečnatý, a, keď je to vhodné, stabilizátormi. V mäkkých kapsulách je účinná látka výhodne rozpustená alebo suspendovaná vo vhodných kvapalinách, ako sú masťné oleje, parafínový olej alebo kvapalné polyetylénglykoly, pričom je tiež možné pridať stabilizátory.

Parenterálne formulácie sú najmä injikovateľné kvapaliny, ktoré sú účinné pri rôznych spôsoboch podania, ako sú podania intravenózne, intraarteriálne, intramuskulárne, intraperitoneálne, intranazálne, intradermálne, subkutánne, výhodne podania intravenózne. Týmito tekutinami sú výhodne izotonické vodné roztoky alebo suspenzie, ktoré je možné pripraviť pred použitím, napríklad z lyofilizovaných prípravkov, ktoré obsahujú účinnú látku samotnú alebo spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom. Farmaceutické prípravky môžu byť sterilizované a/alebo obsahovať pomocné látky, napr. konzervačné činidlá, stabilizátory, zvlhčovadlá a/alebo emulgátory, solubilizačné činidlá, soli na reguláciu osmotického tlaku a/alebo pufre. Výhodnými parenterálnymi formami sú intravenózne infúzne roztoky, výhodne obsahujúce asi od 1 mg do asi 20 mg účinnej látky na jednotkovú dávku; na-

priklad v objeme infúzneho roztoku predstavujúcom asi od 5 do asi 200 ml, napr. na infúziu trvajúcu asi od 1 minúty do asi 1 hodiny alebo viac. Tieto výhodné parenterálne formy sa typicky podávajú v intervaloch pohybujúcich sa asi od raz týždenne do asi raz za 3 mesiace.

N-bisfosfonáty na použitie v rámci predloženého vynálezu je možné aplikovať v kombinácii s ďalšími účinnými látkami alebo terapiami používanými na liečenie karcinómu prostaty a združených metastáz.

Predložený vynález tak zahŕňa spôsoby liečenia pacientov s karcinómom prostaty zahŕňajúce kombinované liečenie pomocou N-bisfosfonátu a iného činidla pôsobiaceho proti karcinómu prostaty alebo terapie pôsobiacej proti karcinómu prostaty.

Predložený vynález ďalej zahŕňa kombinované kompozície na súbežnú, oddelenú alebo kombinovanú liečbu karcinómu prostaty, obsahujúce účinné množstvo N-bisfosfonátu a účinné množstvo iného činidla pôsobiaceho proti karcinómu prostaty.

Medzi činidlá pôsobiace proti karcinómu prostaty patria cytotoxické chemoterapeutické činidlá, napr. doxorubicín, daunorubicín atď., cisplatina atď., taxol, hormonálne činidlá, napr. LHRH a jeho analógy, steroidy a činidlá modifikujúce biologickú odpoveď.

Medzi terapie pôsobiace proti karcinómu prostaty patrí radiačná terapia na liečenie extra-skeletálne a/alebo skeletálne umiestnených nádorov.

Ďalšie terapeutické činidlá, ktoré je možné použiť v kombinácii s N-bisfosfonátmi pri liečení karcinómu prostaty, sú opísané ďalej v rámci opisu klinickej štúdie.

Vhodné formulácie na transdermálnu aplikáciu obsahujú účinné množstvo účinnej látky s nosičom. Výhodné nosiče zahŕňajú absorbovateľné farmakologicky prijateľné rozpúšťadlá s cieľom

napomáhať prestupu kožou hostiteľa. Transdermálne prostriedky sú charakteristicky vo forme bandáže obsahujúcej podporný člen, rezervoár obsahujúci zlúčeninu prípadne s nosičmi, prípadne bariéru regulujúcu rýchlosť na uvoľňovanie účinnej látky do kože hostiteľa regulovanou a dopredu nastavenou rýchlosťou v priebehu dlhého časového obdobia, a prostriedky na upevnenie prostriedku na kožu.

Nasledujúce príklady uskutočnenia vynálezu slúžia na ilustráciu predloženého vynálezu opísaného skôr.

Termín „účinná látka“ zahŕňa v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia vynálezu ľubovoľný zo skôr uvedených N-bisfosfonátových derivátov použiteľných podľa predloženého vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Kapsuly obsahujúce potiahnuté pelety účinnej látky, napríklad pentahydrátu pamidronátu disodného, ako účinnú látku:

jadro pelety:

účinná látka (mletá)	197,3 mg
mikrokryštalická celulóza (Avicel® PH 105)	<u>52,7 mg</u>
	250,0 mg

+ vnútorný potah:

celulóza HP-M 603	10,0 mg
polyetylén glykol	2,0 mg
mastenec	<u>8,0 mg</u>
	270,0 mg

+ vonkajší potah rezistentný proti žalúdočným šťavam:

Eudragit® L 30 D (pevný)	90,0 mg
trietylcitrát	21,0 mg
Antifoam® AF	2,0 mg
voda	
mastenec	<u>7,0 mg</u>
	390,0 mg

Zmes účinnej látky, napr. pamidronátu disodného s prípravkom Avicel® PH 105 sa zvlhčí vodou a hnetie, extruduje a tvaruje do guľôčok. Suché pelety sa následne potahujú vo fluidnom lôžku vnútorným potahom skladajúcim sa z celulózy HP-M 603, polyetylén glykolu (PEG) 8000 a mastenca, a vodným potahom rezistentným proti žalúdočným šťavám, ktorý sa skladá z prípravku Eudragit® L 30 D, trietylcitrátu a prípravku Antifoam® AF. Potiahnuté pelety sa poprášia mastencom a plnia do kapsúl (veľkosť kapsúl 0) pomocou komerčného zariadenia na plnenie kapsúl, napríklad Höflinger a Karg.

Príklad 2

Monolitický adhezívny transdermálny systém obsahujúci ako účinnú látku napríklad kyselinu 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónovú:

Zloženie:

polyizobutylén (PIB) 300 (Oppanol B1, BASF)	5,0 mg
PIB 35000 (Oppanol B10, BASF)	3,0 mg
PIB 1200000 (Oppanol B100, BASF)	9,0 mg
hydrogenovaná uhľovodíková živica (Escorez 5320, Exxon)	43,0 mg
1-dodecylazacykloheptan-2-ón (Azone, Nelson Res., Irvine/CA)	20,0 mg
účinná látka	<u>20,0 mg</u>
celkom	100,0 mg

Príprava:

Skôr uvedené zložky sa spolu rozpustia v 150 g ropnej frakcie 100-125 so špeciálnou teplotou varu pomocou valkania na valčekovom lôžku. Roztok sa aplikuje na polyesterový film (Hostaphan, Kalle) pomocou nanášacieho zariadenia s použitím 300 mm upravovacích nožov, čím vznikne potah asi 75 g/m². Po sušení (15 minút pri 60°C) sa ako odstrániteľný film aplikuje polyesterový film ošetrovaný silikónom (s hrúbkou 75 mm, Laufenberg). Výsledné systémy sa vyrážajú v požadovanom tvare a veľkostiach od 5 do 30 cm² pomocou raziaceho zariadenia. Hotové systémy sa jednotlivo uzatvárajú do sáčikov z aluminizovaného papiera.

Príklad 3

Banka obsahujúca 1,0 mg suchej, lyofilizovanej kyseliny 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónovej (jej zmesovej sodnej soli). Po zriedení 1 ml vody sa získa roztok (s koncentráciou 1 mg/ml) pre i.v. infúziu.

Zloženie:

účinná látka (voľná difosfónová kyselina)	1,0 mg
manitol	46,0 mg
trinátriumcitrát x 2 H ₂ O	cca 3,0 mg
voda	1 ml
 voda pre injekcie	 1 ml
voda pre injekcie	

V 1 ml vody sa účinná látka titruje trinátriumcitrátom x 2 H₂O na pH 6,0. Potom sa pridá manitol, roztok sa lyofilizuje a lyofilizát sa naplní do banky.

Príklad 4

Ampuly obsahujúce účinnú látku, napríklad pentahydrát pamidronátu disodného rozpustený vo vode. Roztok (s koncentráciou

3 mg/ml) je po zriedení pre i.v. infúziu.

Zloženie:

účinná látka (≐ 5,0 mg bezvodkej účinnej látky)	19,73 mg
manitol	250 mg
voda pre injekcie	5 ml

Opis klinickej štúdie

1. Ciele štúdie

Primárnym cieľom tejto štúdie je zhodnotenie účinnosti liečenia pomocou kyseliny zoledrónovej (4 alebo 8 mg) a antineoplastickej terapie, v porovnaní s antineoplastickou terapiou samotnou, v zmysle prevencie prejavov súvisiacich so skeletom u pacientov s karcinómom prostaty s anamnézou metastatického kostného ochorenia, u ktorých sa objavila biochemická progresia ochorenia (t. z. zvyšujúce sa sérové hladiny PSA) počas hormonálnej terapie prvej línie pre metastatické ochorenie. Prejavy súvisiace so skeletom (SRE) sa definujú ako prejavy v zmysle patologických fraktúr, prejavy v zmysle kompresie miechy, chirurgické zákroky na kostiach, radiačná terapia kostí (vrátane použitia rádioizotopov) a zmena antineoplastickej terapie s cieľom liečiť kostné bolesti. Tak sú v rámci tejto štúdie SRE primárnymi výstupmi. Kľúčovými výstupmi účinnosti sú podiely pacientov s aspoň jedným SRE a čas do prvého SRE.

Sekundárnymi cieľmi sú zhodnotenie účinku terapie kyselinou zoledrónovou v zmysle skóre bolesti, analgetického použitia, stavu telesnej aktivity (performance status), skóre kvality života, čas do ukončenia aktívnej účasti na štúdiu a zhodnotenie bezpečnosti a znášanlivosti zoledronátu. Hodnotia sa tiež zmeny markerov kostnej resorpcie a tvorby. Meranie kostnej minerálnej denzity sa uskutočňuje u pacientov vo vybraných klinických centrách. Okrem toho sa hodnotí čas do progresie ochorenia v kosti a čas do celkovej progresie ochorenia.

Terciárnymi cieľmi je stanoviť dáta o využití zdravotnej starostlivosti a úbytku produktivity.

2. Výskumný plán

2.1 Celkový plán štúdie

Táto štúdia je medzinárodná, multicentrová, randomizovaná, „double blind“, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia. Populácia pacientov v rámci tejto štúdie pozostáva z pacientov s karcinómom prostaty s anamnézou metastatického ochorenia kostí, ktorí napriek liečeniu pomocou hormonálnej terapie prvej línie pre metastatické ochorenie vykazujú zvyšujúcu sa sérovú koncentráciu PSA (pozri odsek 2.3.2). Zvyšujúca sa sérová hladina PSA sa preukazuje pomocou troch následných stanovení zvyšujúcich sa sérových hladín PSA (to znamená tretia hladina PSA je vyššia ako druhá hladina PSA, ktorá je vyššia ako prvá hladina PSA, ktorá je vyššia ako najnižšia sérová koncentrácia PSA dosiahnutá v priebehu hormonálnej terapie prvej línie pre metastatický karcinóm prostaty), vzájomne oddelených aspoň o dva týždne. Zvyšujúca sa sérová hladina PSA predstavuje skorý prejav vývoja progresívneho metastatického ochorenia. Aj keď môžu byť progresívne lézie zrejme pri rádiografických vyšetreniach kostí (röntgenový obraz kostí a/alebo vyšetrenie kostí), bez toho aby ovplyvňovali spôsobilosť pacienta zúčastniť sa štúdie, pacienti, u ktorých sa objavila kostná bolesť od času ich najlepšej odozvy na hormonálnu terapiu prvej línie pre metastatické ochorenie pred vstupom do štúdie (návšteva 2 - dátum randomizácie a počiatočné ošetrenie študovaným liečivom), sa zo štúdie vylúčia.

Okrem toho, alterácia hormonálneho režimu prvej línie pred návštevou 1 (triediacia návšteva) predstavuje tiež kritérium pre vylúčenie. Inak je možné pacientov antineoplastický terapeutický režim v priebehu štúdie (čo zahŕňa návštevu 1 až návštevu 34) meniť podľa uváženia ošetrojúceho lekára, okrem podávania cytotoxickej chemoterapie pred návštevou 2 a vrátane návštevy 2

(následné použitie cytotoxickej chemoterapie je v priebehu štúdie povolené). K ďalším kritériám na vylúčenie patrí (pozri odsek 2.3.2) sérová hladina testosterónu pri návšteve 1 nad kastrátovým rozsahom (≥ 50 ng/ml), použitie radiačnej terapie na ošetrovanie kostí v priebehu troch mesiacov pred návštevou 2 (vrátane použitia rádioizotopov), a predchádzajúce alebo súčasné (až do návštevy 2 vrátane) použitie cytotoxickej chemoterapie (použitie cytotoxickej chemoterapie v priebehu štúdie povolené po návšteve 2 podľa uváženia ošetrojúceho lekára).

Pacienti sa randomizujú „double blind“ spôsobom buď na užívanie 4 mg zoledronátu intravenózne alebo 8 mg zoledronátu intravenózne, alebo na užívanie intravenózne infúzie placeba, každé tri týždne, navyše k ich antineoplastickej terapii. Pomer randomizovaného liečebného zaradovania predstavuje 1:1:1. Okrem toho pacienti v priebehu štúdie užívajú 500 mg kalcia orálne a multivitamínovú tabletu (obsahujúcu 400 až 500 IU vitamínu D) denne.

S cieľom stanoviť podiel pacientov s výskytom aspoň jedného SRE, čas do prvého SRE a mieru skeletálnej morbidity (pozri oddiel 4) sa u každého pacienta v priebehu štúdie zaznamenáva výskyt prejavov súvisiacich so skeletom (SRE). Čas do progresie ochorenia v kosti sa hodnotí centrálnou (centrálny rádiológ) posúdením sériových rádiografických vyšetrení kostí. Čas do celkovej progresie ochorenia stanovuje pacientov ošetrojúci lekár: posúdením centrálnych hodnotení (centrálny rádiológ) sériových rádiografických vyšetrení kostí; posúdením centrálnych hodnotení (centrálny rádiológ) príslušných sériových rádiografických vyšetrení non-skeletálnych lokalizácií nádorov, ak sú prítomné; zhodnotením sériových sérových hladín PSA; a zhodnotením sériových meraní pacientovej hmotnosti. Kvalita života, stav telesnej aktivity, dáta o využití zdravotnej starostlivosti a úbytku produktivity, a skóre bolesti a analgetického použitia sa v priebehu štúdie stanovujú sériovo. Táto informácia sa zaznamenáva tiež

u pacientov, ktorí v priebehu 24 mesiacov od dáta náhodného zaradenia do štúdie prerušia aktívnu terapiu. Informácia o nepriaznivých prejavoch, ktoré sa vyskytnú v priebehu pacientovej liečebnej kúry, sa v priebehu štúdie zaznamenáva.

Štúdia začína pre-randomizačnou triediacou návštevou (návšteva 1), ktorá môže trvať až 14 dní, s cieľom uskutočniť východiskové hodnotenie. K randomizácii dochádza pri návšteve 2, pred podávaním študovaného liečiva, potom, ako sú splnené kritériá spôsobilosti a potom, ako sú skončené všetky triediace vyšetrenia. Štúdia sa skladá z dvoch fáz, fázy 1, t. z. fáza účinnosti a bezpečnosti, a fázy 2, t. z. nastavbová fáza. Primárna analýza účinnosti sa uskutočňuje po skončení fázy 1, to znamená fázy účinnosti a bezpečnosti, ktorá pozostáva zo 60 týždňov (20 cyklov) študovanej terapie. Fáza 2 pozostáva z ďalších 36 týždňov (12 cyklov) študovanej terapie. Primárnym cieľom fázy 2 je získať dáta o bezpečnosti a prežití pri dlhodobej zoledronátovej terapii, avšak pokračuje sa v zaznamenávaní dát o účinnosti. Do štúdie sa zaraďuje aspoň päťsto päťdesiat pacientov s cieľom získať 519 pacientov (173 pacientov v liečebnej skupine), ktorí spĺňajú vstupné kritériá protokolu. Neplánujú sa žiadne dočasné analýzy.

Pacienti sa zo štúdie nevyklúčujú len z dôvodu výskytu prejavov súvisiacich so skeletom alebo progresie ochorenia v priebehu štúdie, pretože štúdia má hodnotiť celkový počet skeletálnych prejavov, ktoré nastanú v priebehu celého času trvania štúdie (24 mesiacov). Okrem toho je možné zmeniť antineoplastickú terapiu, bez toho aby to spôsobilo vylúčenie pacienta zo štúdie. Pacienti, ktorí prerušia terapiu, v štúdiu zostávajú s cieľom zhromaždiť údaje o prejavoch súvisiacich so skeletom, progresiou ochorenia, antineoplastickou terapiou, využívaním zdravotnej starostlivosti a stratou produktivity, kvalitou života, bolesťou a analgetickým skóre.

Dáta o prežití sa zhromažďujú u každého pacienta náhodne za-

radeného do štúdie, a zhromažďujú sa v šesťmesačných intervaloch potom, ako sa pacient vyradí zo štúdie, a to do 24 mesiacov po prvej návšteve posledného pacienta v rámci štúdie.

Nasledujúce tabuľky zhŕňajú plán štúdie:

Schematický diagram plánu* - fáza 1 (bezpečnosť a účinnosť)

Periódá	Triedenie	Randomizovaná terapia a hodnotenie	Výsledné hodnotenie fázy 1 a prvá randomizovaná terapia fázy 2
Návšteva	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21	22
Týždeň	-2 týždne	0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57	60
Terapia	žiadne	Zoledronát 4 mg q 3 týždne Zoledronát 8 mg q 3 týždne Placebo q 3 týždne	Zoledronát 4 mg q 3 týždne Zoledronát 8 mg q 3 týždne Placebo q 3 týždne

Schematický diagram plánu - fáza 2 (nadstavba)

Periódá	Randomizovaná terapia a hodnotenie	Hodnotenie
Návšteva	23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33	34
Týždeň	63 66 69 72 75 78 81 84 87 90 93	96
Terapia	Zoledronát 4 mg q 3 týždne Zoledronát 8 mg q 3 týždne Placebo q 3 týždne	žiadne

* Po návšteve 2 sa návštevy v rámci štúdie konajú v deň plánovaný v rámci štúdie s odchýlkou, ktorá nie je väčšia ako -3 až +7 dní.

Čas trvania štúdie

Povolený čas na zaradenie pacienta: 12 mesiacov

Čas trvania účasti jednotlivého pacienta:

15 mesiacov (60 týždňov) fáza 1

9 mesiacov (36 týždňov) fáza 2

Celkový čas trvania terapie: 24 mesiacov (96 týždňov)

Celkový čas trvania štúdie: 36 mesiacov

2.2 Populácia v rámci štúdie

2.2.1 Kritériá na zaradenie a vyradenie

Kritériá na zaradenie

- Podpísaný informovaný súhlas.
- Pacienti vo veku 18 rokov alebo vyššom.
- Histologicky potvrdená diagnóza karcinómu prostaty.
- Pacienti musia mať alebo museli mať objektívne známky metastatického ochorenia kostí. Objektívne známky metastatického kostného ochorenia sa definujú ako mnohopočetné ohniská (> 3 , zvýšenej aktivity na röntgenovom obraze kostí. Ak sa vyskytujú ≤ 3 ohniská zvýšenej aktivity na röntgenovom obraze kostí, sú na potvrdenie prítomnosti osteoblastických alebo osteolytických malígnych kostných lézií potrebné ďalšie rádiografické alebo bioptické vyšetrenia. Pacienti, ktorí dosiahli kompletnú odpoveď na hormonálnu terapiu prvej línie a ich aktuálny röntgenový obraz kostí je normálny, sú ešte spôsobilí na zaradenie do tejto štúdie, ak sa kostné metastázy preukázali skôr v priebehu pacientovej klinickej kúry.
- Pacienti musia vykazovať biochemickú progresiu ochorenia napriek terapii pomocou hormonálnych terapií prvej línie (lieková alebo chirurgická kastrácia). Biochemická progresia ochorenia sa definuje nasledovne:

Tri po sebe idúce stanovenia zvyšujúce zo sérového PSA, každé oddelené najmenej dvoma týždňami od druhého. Tretie stanovenie sérového PSA musí byť $\geq 0,4$ ng/ml.

Hormonálna terapia prvej línie pre metastatické ochorenie sa

definuje nasledovne:

Začiatočný hormonálny režim používaný na liečenie metastatického karcinómu prostaty. Hormonálna terapia podávaná neoadjuvantným alebo adjuvantným spôsobom v čase, kedy nie sú žiadne klinické známky metastatického ochorenia, sa pre ciele tejto štúdie nepovažuje za hormonálnu terapiu prvej línie pre metastatické ochorenie.

- Pacient musí vykazovať ECOG stav telesnej aktivity vo výške 0, 1 alebo 2.

Kritériá na vyradenie

- Kostná bolesť spôsobená metastatickým kostným ochorením, ktoré sa rozvinulo od času najlepšej odozvy na hormonálnu terapiu prvej línie pre metastatické ochorenie.
- Skoršie alebo súčasné (pred návštevou 2 vrátane) liečenie pomocou cytotoxickej chemoterapie (následné použitie cytotoxickej chemoterapie v priebehu štúdie je povolené).
- Zmena hormonálnej terapie prvej na hormonálny režim druhej línie pred návštevou 1 (následná zmena pacientovej hormonálnej terapie v priebehu návštevy 1 alebo v priebehu štúdie nie je kritériom na vyradenie alebo prerušenie protokolu).
- Sérová hladina testosterónu (pri návšteve 1) zvýšená nad rozsah kastráta (≥ 50 ng/ml).
- Radiačná terapia kostí (vrátane rádioizotopov) v priebehu 3 mesiacov pred návštevou 2.
- Predošlé liečenie bisfosfonátovým činidlom.
- Liečenie kalcitonínom, mitramycínom alebo dusičnanom galitým v priebehu 2 týždňov pred dátumom randomizácie (návšteva 2).

- Použitie iných skúmaných liekov (liekov nevyskytujúcich sa na trhu pre žiadnu indikáciu) v priebehu 30 dní pred dátumom randomizácie (návšteva 2).
- Anamnéza nedodržania liečebných režimov a pacienti, ktorí sú považovaní za potenciálne nespoľahlivých alebo neschopných dať informovaný súhlas, podľa posúdenia výskumným pracovníkom.
- Sérová koncentrácia kreatinínu $> 3,0$ mg/dl ($265 \mu\text{mol/l}$).
- Prepočítaná (upravená pre sérový albumín) sérová koncentrácia kalcia $< 8,0$ mg/dl ($2,00 \text{ mmol/l}$) alebo $\geq 11,6$ mg/dl ($2,90 \text{ mmol/l}$).
- Anamnéza akejkoľvek ďalšej neoplazmy v priebehu posledných piatich rokov, s výnimkou non-melanomatózneho karcinómu kože.
- Pacienti so známkami závažného kardiovaskulárneho ochorenia (definovaného ako nekontrolované kongestívne zlyhanie srdca), hypertenzie odolnej proti terapii alebo symptomatického ochorenia koronárnych artérií.

2.3. Terapia

2.3.1. Skúmaný liek a referenčná terapia

Pacienti užívajú zoledronát alebo placebo v podobe päťminútovej intravenózneho infúzie každé 3 týždne počas 24 mesiacov.

Pacienti užívajú v priebehu štúdie 500 mg kalcia denne orálne pri jedle, večer. Kalcium sa do výskumných miest dodáva ako otvorene značené („open-label“) liečivo. Na každé balenie je pripevnené označenie s inštrukciami „užívať jednu dávku denne večer s jedlom“. Pacienti tiež v priebehu štúdie užívajú jednu multivitamínovú tabletu denne orálne ráno, dodávanú do výskumných miest ako otvorene značené liečivo. Na každé balenie je pripevnené označenie s inštrukciami „užívať jednu dávku denne ráno s jedlom“.

Dodávky skúmaného liečiva (zoledronátu) sa dopravujú farmaceutovi v každom centre. Liečivo sa balí ako otvorene označené. Etikety liečiva sú v súlade so zákonnými požiadavkami každej krajiny a tlačia sa v miestnom jazyku. Nedodávajú žiadne informácie o pacientovi. Podmienky skladovania skúmaného liečiva sa opisujú na etikete liečiva.

Na každej nádobke sa uvedie názov a dávka liečiva.

Zoledronát sa dodáva v 4 mg lyofilizovaných nádobkách (4000 µg).

Skúmané liečivo sa v každom centre skladuje v uzamknutom priestore, pokiaľ sa na konci štúdie nevráti firme Novartis. Za prípravu skúmaného liečiva je zodpovedný farmaceut. Dokumentácia o podávaní skúmaného liečiva a množstvách obdržaných pri každej návšteve sa uchováva pre každého pacienta.

Ak nie je možné obnovené roztoky zoledronátu bezprostredne použiť, musia sa roztoky zmraziť pri teplotách v rozsahu 36 až 46°F (2 až 8°C) a je ich možné použiť až do ôsmich hodín.

Pretože sa zoledronát môže viazať na sklo, mali by sa roztoky skúmaného liečiva pripravovať v umelohmotných striekačkách, sáčikoch a skúmavkách. Zoledronát sa podáva každému pacientovi intravenózne v podobe päťminútovej infúzie. Každá 4 mg fliolka zoledronátu sa rekonštituuje 5 ml sterilnej vody pre injekcie. Príslušný objem rekonštituovaného zoledronátu sa zmieša s príslušným objemom fyziologického (0,9%) normálneho roztoku chloridu sodného tak, že celkový infundovaný objem predstavuje 50 ml. Každý pacient užíva v priebehu štúdie (návštevy 2 až 33) rovnaké liečivo a dávku, v závislosti od liečebnej skupiny, do ktorej je zaradený.

Liečebnými skupinami sú:

- Zoledronát 4 mg v 50 ml normálnej intravenózne infúzie fyziologického roztoku chloridu sodného (NS, normálna soľanka)

každé 3 týždne plus kalcium 500 mg užívané orálne s jedlom (denne) a jedna multivitamínová tableta orálne denne.

- Zoledronát 8 mg v 50 ml normálnej intravenózne infúzie fyziologického roztoku chloridu sodného každé 3 týždne plus kalcium 500 mg užívané orálne s jedlom (denne) a jedna multivitamínová tableta orálne denne.
- Placebo v 50 ml normálnej intravenózne infúzie fyziologického roztoku chloridu sodného každé 3 týždne plus kalcium 500 mg užívané orálne s jedlom (denne) a jedna multivitamínová tableta orálne denne.

Trojkompartimentová, „double blind“ štúdia

Medikácia	Návšteva	Celkový počet nádobiek	Obnovený objem	Objem pridaného normálneho fyziologického roztoku	Celkový objem infúzie
Zoledronát 4 mg v NS i.v. každé 3 týždne	2 až 33	1 nádobka (4,0 mg/nádobka) obnovená sterilnou vodou pre injekcie (5 ml/nádobka)	5,0 ml	45 ml	50 ml
Zoledronát 8 mg v NS i.v. každé 3 týždne	2 až 33	2 nádobky (4,0 mg/nádobka) obnovené sterilnou vodou pre injekcie (5 ml/nádobka)	10 ml	40 ml	50 ml
Placebo v NS i.v. každé 3 týždne	2 až 33	N/A	N/A	50 ml	50 ml

Najskôr sa použila päťminútová 50 ml infúzia; táto sa zmenila na pätnásťminútovú 100 ml infúziu s cieľom zvýšiť renálnu bezpečnosť. Ďalšia úprava protokolu znížila dávku kyseliny zoledronovej skupiny s 8 mg na 4 mg. U pacientov už užívajúcich 8 mg sa ich dávka znížila pri nasledujúcich návštevách a pacienti novo randomizovaní do skupiny s 8 mg užívali len 4 mg.

2.4. Sprievodná terapia

Pripúšťajú sa nasledujúce terapie:

- Štandardné antineoplastické terapie zahŕňajúce cytotoxické chemoterapeutické činidlá, hormonálne činidlá, steroidy a činidlá modifikujúce biologickú odpoveď, dostupné na trhu.
- Štandardná radiačná terapia na liečenie extra-skeletálnych alebo skeletálnych lokalizácií nádoru.
- Štandardné činidlá cytokín/kolónie stimulujúcich faktorov, dostupné na trhu.
- Liečivá/terapie dostupné na trhu okrem tých, u ktorých sa očakáva, že ovplyvňujú aktivitu osteoklastov (napr. kalcitonín, mitramycín, dusičnan galitý, ľubovoľný iný bisfosfonát). Preto v prípade, ak ošetrojúci lekár zistí, že lekárskeho stav skúmaného pacienta (napr. osteoporóza alebo nádorom vyvolaná hyperkalcémia) vyžaduje použitie inhibítora osteoklastickej kostnej resorpcie, potom sa pacient vyradí z aktívnej účasti na štúdiu a pokračuje sa kvôli dátam o prejavoch súvisiacich so skeletom (pozri odsek 2.3.3.).
- Kortikosteroidná terapia používaná na prevenciu/liečenie chemoterapie vyvolanej nevoľnosťou/zvracaním.
- Kortikosteroidná terapia na stlačenie miechy alebo ďalšej uznávanej indikácie.

3. Výsledky

K aspoň jednému prejavu súvisiacemu so skeletom došlo u 33,2% a 38,5% pacientov v skupine so 4 mg (N = 214) a 8/4 mg (N = 221) kyseliny zoledrónovej, oproti 44,2% v skupine s placebom (N = 208, $p = 0,021$ a $0,222$ vz. placebo). Patologické fraktúry sa vyskytli u 13,1% a 14,9% pacientov v skupine so 4 mg a 8/4 mg kyseliny zoledrónovej a u 22,1% pacientov v skupine s placebom ($p = 0,015$ a $p = 0,054$ vz. placebo). Stredné časy do prvého prejavu súvisiaceho so skeletom sa nedosiahli u skupiny so 4 mg kyseliny zoledrónovej a u skupiny s 8/4 mg a s placebom predstavovali 363 respektíve 320 dní ($p = 0,011$ a $0,491$ vz. placebo). 4 mg kyseliny zoledrónovej podávanej v podobe pätnástmi-

nútovej infúzie sa dobre znášali.

Pätnásťminútové infúzie 4 mg kyseliny zoledrónovej podávanej každé 3 týždne u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty odolným proti hormonálnej terapii, významne redukujú prejavy súvisiace so skeletom.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie rakoviny prostaty.
2. Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie osteoblastických metastáz súvisiacich s malígnymi ochoreniami alebo stavmi u cicavcov.
3. Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na liečenie metastáz súvisiacich s rakovinou prostaty u pacienta, ktorý také liečenie vyžaduje.
4. Použitie N-bisfosfonátu na prípravu liečiva na zníženie prejavov súvisiacich so skeletom súvisiacich s metastatickou rakovinou prostaty u pacienta s rakovinou prostaty.
5. Použitie podľa nároku 1, pri ktorom je N-bisfosfonátom zlúčenina všeobecného vzorca I



v ktorom

- X znamená atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, alkanoylovú skupinu alebo aminoskupinu substituovanú alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka alebo alkanoylovou skupinou;
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a

R* znamená bočný reťazec, ktorý obsahuje prípadne substituovanú aminoskupinu, alebo heterocyklus obsahujúci dusík, vrátane aromatických heterocyklov obsahujúcich dusík, alebo jej farmaceuticky prijateľné soli alebo ich ľubovoľný hydrát.

6. Použitie podľa nároku 5, pri ktorom je N-bisfosfonátom jedna z nasledujúcich zlúčenín alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ alebo ich ľubovoľný hydrát: kyselina 3-amino-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová, to znamená kyselina pamidrónová, napr. pamidronát; kyselina 3-(N,N-dimetylamino)-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová, napr. dimetyl-pamidronát; kyselina 4-amino-1-hydroxybután-1,1-difosfónová, to znamená kyselina alendrónová, napr. alendronát; kyselina 1-hydroxy-3-(metylpentylamino)propylidén-bisfosfónová, to znamená kyselina ibandrónová, napr. ibandro-nát; kyselina 6-amino-1-hydroxyhexán-1,1-difosfónová, napr. amino-hexyl-BP; kyselina 3-(N-metyl-N-n-pentylamino)-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová, napr. metyl-pentyl-pamidronát, to znamená (BM 21.0955); kyselina 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)etán-1,1-difosfónová, napr. kyselina zoledrónová; kyselina 1-hydroxy-2-(3-pyridyl)etán-1,1-difosfónová, to znamená kyselina risedrónová, napr. risedronát, vrátane ich N-metylpyridíniových solí, napríklad N-metylpyridíniumjodidov, ako NE-10244 alebo NE-10446; kyselina 3-[N-(2-fenyltiocetyl)-N-metylamino]-1-hydroxypropán-1,1-difosfónová; kyselina 1-hydroxy-3-(pyrolidin-1-yl)propán-1,1-difosfónová, napr. EB 1053 (Leo); kyselina 1-(N-fenylamino-tiokarbonyl)metán-1,1-difosfónová, napr. FR 78844 (Fuji-sawa); tetraetylester kyseliny 5-benzoyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-3,3-difosfónovej, napr. U-81581 (Upjohn); a kyselina 1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)etán-1,1-difosfónová, napr. YM 529.

7. Použitie podľa nároku 1, pri ktorom je N-bisfosfonátom na použitie v rámci vynálezu kyselina 2-(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-etán-1,1-difosfónová, to znamená kyselina zoledrónová, alebo jej

farmakologicky prijateľná soľ.

8. Použitie N-bisfosfonátu a iného činidla pôsobiaceho proti rakovine prostaty alebo terapie pôsobiacej proti rakovine prostaty na prípravu farmaceutickej kombinácie na liečenie rakoviny prostaty.