

(19)



(10) **LT 2012 006 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **2012 006** (51) Int. Cl. (2011.01): **A61K 31/565**
A61P 35/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **2012 01 24**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2013 03 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/GB2010/051228**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2010 07 26**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2012 01 24**
- (30) Prioritetas: **0912999.0, 2009 07 27, GB**
- (71) Pareiškėjas:
ASTRAZENECA AB, , S-151 85 Södertälje, SE
- (72) Išradėjas:
Isaiah William DIMERY, US
Alan WEBSTER, GB
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Jurga PETNIŪNAITĖ, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A, LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
500 mg dozės fulvestrantas, skirtas išplitusio krūties vėžio gydymui

- (57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su 500 mg dozės fulvestrantu, skirtu panaudoti gydyme moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu.

500 MG DOZĖS FULVESTRANTAS, SKIRTAS IŠPLITUSIO KRŪTIES VĖŽIO GYDYMUI

Šis išradimas susijęs su 500 mg dozės fulvestrantu, skirtu panaudoti gydyme moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu.

Krūties vėžys yra vienas iš labiausiai paplitusių piktybinių ligų moterų tarpe, apimančių 18 % moteriškos lyties vėžių pasaulyje (Mcpherson *et al.*, 2000) ir labiausiai paplitusi mirties priežastis nuo vėžio. Sergamumas tarp šios ligonių grupės apima apie pusę visų atvejų, pasitaikančių Šiaurės Amerikoje ir Vakarų Europoje. Ilgai buvo manoma, kad dauguma krūties vėžių priklauso nuo hormonų, ir kad hormoninis poveikis gali paveikti ligos progresiją (Beatson 1896). Svarbiausias faktorius, nustatantis atsaką į hormoninį poveikį, yra oestrogeno receptoriaus (ER) buvimas audinyje taikinyje (Fisher *et al.*, 2001).

Antioestrogenas (AO) tamoksifenas buvo plačiausiai taikoma endokrininė terapija krūties vėžio gydymui abiem atvejais – moterims prieš menopauzę ir po menopauzės. Tačiau, nežiūrint jo parodyto efektyvumo, *de novo* arba įgytas atsparumas gali iškilti gydymo metu. Daliai pacienčių liga recidyvuoja gydymo metu, nes naviko augimas gali būti stimuliuojamas tamoksifeno dėl jo dalinio agonistinio aktyvumo į ER (Wiebe *et al.*, 1993).

Gryno AO paieška be tamoksifeno agonistinio aktyvumo baigėsi atradimu ir ICI 182,780 klinikiniais tyrimais (taip pat žinomais kaip „fulvestrant“ arba FASLODEXTM). Fulvestrantas yra ER antagonistas be žinomų agonistinių savybių, kurios slopina ER ląstelinius lygius nuo dozės priklausančiu būdu (Howell *et al.*, 2000, Robertson *et al.*, 2001, Wakeling *et al.*, 1991). Fulvestrantas yra gerai toleruojamas ir rodo veiksmingumą visuose krūties vėžiuose moterims, praėjusioms endokrininę terapiją (Howell *et al.*, 2002, Osborne *et al.*, 2002, Chia *et al.*, 2008).

Moterys, kurioms diagnozuotas ankstyvas krūties vėžys, jeigu joms paskiriama endokrininė terapija, daugumoje atveju yra gydomos tamoksifenu arba aromatazės inhibitoriumi. Tačiau, jeigu vėžys recidyvuoja arba progresuoja, tuomet reikalingos alternatyvios terapijos. Dabar 250 mg dozės fulvestrantas (FASLODEXTM) yra aprobuotas kaip alternatyvi endokrininė terapija. Šis išradimas remiasi pateiktais dokumentais, kad padidinus fulvestranto dozę iki 500 mg, pacientėms yra daug naudingiau negu 250 mg dozė.

Vienu išradimo požymiu yra 500 mg dozės fulvestrantas, panaudojamas gydyme moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu. Geriau, kai fulvestrantas skiriamas kas mėnesį. Geriau, kai papildoma 500 mg dozė skiriama pirmo mėnesio gydymo metu. Geriau, kai papildoma dozė skiriama apie 14-tą dieną. Geriau, kai

moteris yra pozityvi oestrogeno receptoriui arba pozityvi progesterono receptoriui; dar geriau, kai pozityvi oestrogeno receptoriui. Geriau, kai progresavimas arba recidyvas dėl endokrininės terapijos apima terapiją tamoksifenu arba aromatazės inhibitoriumi. Geriau, kai aromatazės inhibitorius parinktas iš anastrozolio, letrozolio arba eksemestano; dar geriau anastrozolis arba letrozolis. Geriau, kai vartojamas 500 mg dozės fulvestrantas pateikia daugiau laiko progresijai palyginus su 250 mg dozės fulvestrantu; ypatingai yra geriau dozės skirti kas mėnesį su papildoma 500 mg doze pirmą mėnesį. Tamoksifenas, anastrozolis, letrozolis ir eksemestanas visi yra komerciškai prieinami vaistai su kontroliuojančio organo leidimu, skirti moterims gydyti krūties vėž.

Kitu išradimo požymiu yra 500 mg fulvestranto panaudojimas gamybai vaisto, skirto gydymui moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu. Šis požymis gali būti derinamas su bet kuriuo ankstesniu požymiu, kuris čia aprašytas.

Kitu išradimo požymiu yra gydymas moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu 500 mg dozės fulvestrantu. Šis požymis gali būti derinamas su bet kuriais ankstesniais požymiais, kurie čia aprašyti.

Išradimas iliustruojamas sekančiu neapribojančiu pavyzdžiu, kuriame fig. 1 rodo Kaplano ir Meierio laiko kreivę progresijai, palyginant 250 mg fulvestrantą su 500 mg fulvestrantu. X-ašis rodo laiką mėnesiais ir y-ašis rodo pacienčių santykį be progresijos. Pažymėti ženklai nurodo atmetus stebėjimus.

SANTRUMPŲ IR TERMINŲ APIBRĖŽIMŲ SĄRAŠAS

Santrumpa terminas	arba specialus	Paaiškinimas
AE		Nepageidaujamas įvykis
AI		Aromatazės inhibitorius
ALT		Alanino aminotransferazė
AO		Antioestrogenas
AST		Aspartato aminotransferazė
BOR		Geriausiai tinkamas/bendras atsakas
CBR		Klinikinės naudos lygis
CI		Pasitikėjimo intervalas
CR		Visiškas atsakas
CRA		Klinikinių tyrimų partneris
CRF		Individuali registracijos forma
CSP		Klinikinių Studijų Protokolas

Tęsinys

CSR	Klinikinių Studijų Ataskaita
CT	Kompiuterinė tomografija
CTCAE	Nepageidaujamų įvykių įprastos terminologijos kriterijai
DAE	Išankstinis gydymo su tiriamuoju produktu nutraukimas dėl nepageidaujamo įvykio (nepageidaujamų įvykių)
DCO	Galutinio nutraukimo duomenys
DoCB	Klinikinės naudos trukmė
DoR	Atsako trukmė
ECG	Elektrokardiograma
EDoCB	Laukiama klinikinės naudos trukmė
EDoR	Laukiamo atsako trukmė
Endpoint	Pacientės statusas, kurį sudaro „pacientės galutinis taškas“ dalyvavimo klinikinėje studijoje, ir kuris naudojamas kaip galutinis rezultatas
ER	Oestrogeno receptorius
EU	Europos Sąjunga
FACT-B	Vėžio Terapijos Funkcinis Įvertinimas – krūties vėžys
FSH	Folikulą stimuliuojantis hormonas
GCP	Gera klinikinė praktika
HER	Žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptorius
HRQoL	Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė
ICH	Tarptautinė Harmonizacijos Konferencija
IDMC	Duomenų Monitoringo Nepriklausomas Komitetas
IEC	Nepriklausomas Etikos Komitetas
im	intramuskulinis
INR	Tarptautinis normalizuotas santykis
IRB	Institucinė Stebėjimo Taryba
International Co-ordinator Investigator	Tyrėjas, paskirtas atsakingu už koordinavimą visų tyrėjų, dalyvaujančių visuose Tyrimų Centruose daugianacionaliniuose, multicentruose
LD	Ilgiausias (naviko) diametras
LHRH	Liuteinizacijos hormoną atpalaiduojantis hormonas
MedDRA	Kontrolės veiksmų medicinos žodynas
MRI	Magnetinio rezonanso vaizdo gavimas
NCCN	Nacionalinė Visumenės Vėžio Sistema
OAE	Kiti svarbūs nepageidaujami įvykiai (t.y., svarbūs AEs, kitokie, negu SAEs ir DAEs, kurie yra savotiškai kliniškai svarbūs šioje plėtros programoje)

Tęsinys

OR	Objektyvus atsakas
ORR	Objektyvaus atsako santykis
OS	Bendras išgyvenimas
Outcome variable	Rezultatų kintamoji (dažniausiai išvestinė kintamoji), specifiskai apibrėžta, panaudotina analizėje dėl tyrimų objektyvumo
Patient identifier	Duomenų bazėje kiekvienos pacientės identifikavimui naudojama tik viena kintamoji. Šis identifikatorius yra sąryšis tarp Studijos Numerio ir registracijos Kodo (pvz. D123C00001/E0010001). Individualios studijos ataskaitos viduje, vienas registracijos kodas (pvz. E0010001) gali būti naudojamas paminėti individualias pacientės pagal tekstą CSR viduje, apimant lenteles ir sąrašus. Atsižvelgiant į individualių Pacienčių Pasakojimus, ir aukštesnio lygio dokumentus, turi būti naudojamas pilnas unikalus pacientės identifikatorius
PD	Ligos progresavimo stadija
PgR	Progesterono receptoriaus
PPS	Populiacija Pagal Protokolą
PR	Dalinė remisija
Principal investigator	Asmuo, atsakingas už klinikinių tyrimų atlikimą tyrimų centre. Kiekvienas tyrimo centras turi vyriausią tyrėją (direktorių)
PRO	Iš pacientės surinkti duomenys
PT	Pageidaujamas terminas
RECIST	[vertinimo kriterijaus solidiniuose navikuose atsakymas
SAE	Rimtas nepageidaujamas įvykis
SAP	Statistinis Analizių Planas
SD	Stabili liga
sd	Standartinis nuokrypis
SE	Standartinė klaida
SOC	Organų sistemos klasė
TOI	Tyrimo Rezultatų Rodiklis
TTP	Laikas iki ligos progresavimo. TTP apibrėžimas, naudojamas šioje klinikinėje studijoje, yra taip pat dažniausiai apibūdinamas išgyvenimu be progresijos (PFS)
TTR	Laikas atsakymui
ULRR	Normalių reikšmių diapazono viršutinė riba
US	JAV

Tęsinys

Variable	Pacientės charakteristika arba savybė, kuri gali kisti, pvz. nuo laiko iki laiko, arba tarp pacienčių
WHO	Pasaulinė Sveikatos Organizacija (PSO)

1 Pavyzdys

Randomizuotas, dvigubai aklas, paralelinė grupė, multicentras, III fazės studija palyginant 500 mg fulvestranto (FASLODEX™) veiksmingumą ir tolerantiškumą su 250 mg fulvestrantu (FASLODEX™) moterims po menopauzės su teigiamu oestrogeno receptoriais su paplitusiu krūties vėžiu, progresuojančiu arba recidyvuojančiu po ankstesnės endokrininės terapijos

Ši studija įvertino sąryšį tarp fulvestranto dozės ir veiksmingumo. Ji palygino dabar aprobuotą dozę ir fulvestranto (250 mg kasdien 28 dienas) dozavimo režimą su didesnės dozės režimu (500 mg kasdien 28 dienas plus papildomi 500 mg tik pirmo mėnesio 14-tą dieną). Ši studija taip pat nurodoma, kaip „PATVIRTINTA“.

Tyrimų centrai

Šimtas dvidešimt aštuoni centrai 17-koje šalių (Belgijoje, Brazilijoje, Čilėje, Kolumbijoje, Čekijos Respublikoje, Vengrijoje, Indijoje, Italijoje, Maltoje, Meksikoje, Lenkijoje, Rusijoje, Slovakijoje, Ispanijoje, JAV, Ukrainoje ir Venesueloje). Studijos metu JAV, Meksika, Italija, Brazilija, Ispanija, Čilė, Kolumbija ir Venesuela taip pat dalyvavo su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (HRQoL) įvertinimuose.

Tikslai

Svarbiausias tyrimų tikslas buvo palyginti 500 mg fulvestranto gydymo veiksmingumą su 250 mg fulvestranto gydymo veiksmingumu laiko terminais iki ligos progresavimo (TTP).

Antraeiliai tyrimų tikslai buvo:

- Palyginti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, objektyvaus atsako santykį (ORR) su pacienčių, gydytų 250 mg fulvestrantu, objektyvaus atsako santykiu (ORR).
- Palyginti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, klinikinio naudingumo lygį (CBR) su pacienčių, gydytų 250 mg fulvestrantu, klinikinio naudingumo lygiu (CBR).
- Palyginti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, atsako trukmę (DoR) su pacienčių, gydytų 250 mg fulvestrantu, atsako trukme (DoR).
- Palyginti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, klinikinės gerovės trukmę (DoCB) su pacienčių, gydytų 250 mg fulvestrantu, klinikinės gerovės trukme (DoCB).

- Palyginti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, bendrą išgyvenimą (OS) su pacienčių, gydytų 250 mg fulvestrantu, bendru išgyvenimu (OS).
- Įvertinti 500 mg fulvestranto gydymo tolerantiškumą lyginant su 250 mg fulvestranto gydymu.
- Įvertinti pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (HRQoL), kai palyginta pacienčių pogrupyje su 250 mg fulvestrantu.

Tyrimų planas

Tai buvo randomizuotas, dvigubai aklas, paralelinės grupės, multicentro, III fazės studija, palyginti fulvestranto 2 dozių lygius moterims po menopauzės su teigiamu estrogeno receptoriumi (ER+ve) su išplitusiu krūties vėžiu, kuris arba pasikartojo papildomos endokrininės terapijos metu, arba išplitusiai ligai progresavo pirmos endokrininės terapijos metu.

Tikslinė tiriamoji ligonių grupė ir atrinktės apimtis

Visos 720 moterų po menopauzės su histologiniais/citologiniais ER+ve krūties vėžio patvirtinimais, kuris recidyvavo arba progresavo ankstesnės endokrininės terapijos metu, suplanuotos būti tyrimų dalyvėmis; visos iš 736 buvo iš tikrųjų randomizuotos.

Atrinktės apimties apskaičiavimas rėmėsi pirmine kintamąja, TTP, ir įgytais eksponentiniais progresavimo laikais. Atrinktės apimtis buvo valdoma eilės būtinų įvykių. Tam, kad būtų aptiktas 500 mg fulvestranto $\leq 0,8$ (arba $\geq 1,25$) rizikos laipsnis, palygintas su 250 mg fulvestrantu, prie 2-pusio 5 % reikšmės lygio, su 80 % galia, apie 632 įvykiai studijoje iškilo (t.y., apie 632 pacientės turėjo progresiją arba mirė).

Tiriamasis produktas ir komparatorius: dozė, skyrimo režimas ir partijos numeris

500 mg fulvestrantas duotas kaip dvi 5 ml intramuskulinės (im) injekcijos, po vieną į kiekvieną sėdmenį, 0, 14, 28 dienomis ir po to kiekvieną 28 (± 3) dienomis.

250 mg fulvestrantas duotas kaip dvi 5 ml im injekcijos (1 fulvestranto injekcija plus 1 placebo injekcija), viena į kiekvieną sėdmenį 0, 14 dienomis (tik 2 placebo injekcijos), ir po to kiekvieną 28 (± 3) dienomis.

Gydymo trukmė

Gydymas buvo tęsiamas iki įvyksta ligos progresija, nebent bet kuris iš gydymo kriterijų sustabdomas, kuris pasitaikė pirmas.

Įvertinimo-veiksmingumo kriterijai ir farmakokinetikos (pagrindiniai kintamieji)

Veiksmingumas

Svarbiausi TTP kintamojo duomenys; kiti kintamieji buvo ORR, CBR, DoR, DoCB ir OS.

Iš pacienčių surinkti duomenys

Svarbiausi HRQoL iš pacienčių surinkti duomenys buvo Tyrimų Rezultatų Rodiklis (TOI), išvestas iš Vėžio Terapijos Funkcinio Įvertinimo – Krūties vėžys (FACT-B) klausimyno.

Įvertinimo-saugumo kriterijai (pagrindiniai kintamieji)

Nepageidaujamų įvykių (AEs) kintamųjų duomenys saugumui buvo dažni ir sunkūs, įskaitant iš anksto numatytą AE svarbą.

Statistiniai metodai

Pagrindinio galutinio taško TTP tyrimo rezultatui, pirmoji analizė buvo nesuderintas logaritminio rango kriterijus ir antroji analizė buvo Kokso proporcingųjų rizikų modelis, suderintas gydymui ir kitoms iš anksto numatytoms kovariatėms.

Bendram išgyvenimui (OS), buvo atliktas nesuderinto logaritminio rango testas. ORR ir CBR tyrimams, tiko logistinis regresijos modelis tik su gydymo faktoriumi. DoR ir DoCB buvo analizuoti tų pacienčių, kurios, atitinkamai, turėjo OR ir CB. HRQoL galutiniams tyrimų rezultatams buvo panaudotas ilgalaikis modelis su gydymu ir buvo panaudotos kitos kovariatės.

Kitos hipotezės dėl TTP, ORR, CBR, DoR, DoCB, OS, FACT-B vertinimų ir TOI vertinimų buvo:

H_0 : 500 mg fulvestrantas nesiskiria nuo 250 mg fulvestranto, vs.

H_1 : 500 mg fulvestrantas skiriasi nuo 250 mg fulvestranto.

Veiksmingumo ir HRQoL galutinio taško įvertinimui, išvados ir analizės atliktos pagal randomizuotą gydymą, t. y., panaudojant Pilnos Analizės Duomenų Protokolą. Saugumo galutiniams taškams įvertinti, išvados ir analizės atliktos pagal faktiškai gautą gydymą, t.y., panaudojant Saugumo Analizės Protokolą. Svarbiausias galutinis taškas buvo taip pat išanalizuotas Populiacijos Protokole (PPS).

Ligonių kontingentas

Suplanuota tyrimui paimti bendrai 720 pacienčių; 736 buvo faktiškai randomizuotos.

Diagrama S1 parodo pacienčių skaičių, randomizuotų kiekvienai iš 2 gydymų grupių ir kiekvienoje iš analizuotų ligonių skaičių. Priedo, HRQoL išanalizuotas 145 pacientėms pagal Pilnos Analizės Duomenų Protokolą (72 pacientėms su 500 mg fulvestrantu grupėje ir 73 su 250 mg fulvestrantu grupėje). Ligonių kontingentas buvo nuoseklus dėl vienintelio ketinimo - būti tyrimo dalyvėmis. 500 mg fulvestranto tyrimo grupėje 41 pacientė buvo nuolatos gydomos pagal tiriamąją programą iki galutinės nutraukimo ribos (DCO) palyginus su 31 paciente 250 mg fulvestranto grupėje.

1.1 Tiriamosios grupės parinkimas

Prieš pradėdant tyrimą, pacientės buvo garantuotai įvertintos, kad jos patenkina tinkamumo kriterijų. Tyrėjai privalo laikyti ligos istorijas pacienčių, kurios apsvarstytos įtraukimui į sąrašus,

bet niekada nebuvo randomizuotos (pacientės atrankos žurnalas). Ši informacija yra būtina įrodymui, kad ligonių kontingentas parinktas bešališkai. Pacientės atrankos žurnalas turi būti pildomas Tyrėjo studijų dokumentacijoje kiekviename centre.

1.1.1 Įtraukimo į tyrimą kriterijai

Kad pacientės būtų įtraukiamos į tyrimus, turi atitikti sekančius kriterijus:

1. Informuojančio raštiško sutikimo pateikimą.
2. Krūties vėžio histologinį/citologinį patvirtinimą.
3. Pagal vietinės laboratorijos parametrus pirminio statuso arba metastazuoto naviko audinio dokumentuotą ER+ve.
4. Endokrininės terapijos reikalingumą:
 - Atkryptį šiuo metu arba 12 mėnesių laikotarpyje po papildomos endokrininės terapijos užbaigimo (tamoksifenas, toremifenas arba AIs, tokie kaip anastrozolis, letrozolis ir eksemestanas), arba
 - Progresavimas endokrininės terapijos metu (tamoksifenas, toremifenas arba AIs, tokie kaip anastrozolis, letrozolis ir eksemestanas), su sąlyga, kad šis endokrininis gydymas buvo pradėtas mažiausiai 12 mėnesių po papildomo endokrininio gydymo užbaigimo, arba
 - Progresavimas endokrininės terapijos metu (tamoksifenas, toremifenas arba AIs, tokie kaip anastrozolis, letrozolis ir eksemestanas), suteiktas kaip pirmasis pacienčių gydymas su *de novo* išplitusiu¹ krūties vėžiu.
5. Atitikimą vienam iš sekančių kriterijų:
 - Pacientės su išmatuotina liga pagal RECIST kriterijus. Tai yra apibrėžiama kaip mažiausiai vienas pakitimas, kuris gali būti tiksliai išmatuotas bent jau vienoje dimensijoje (turi būti užrašytas ilgiausias naviko diametras) kaip antai ≥ 20 mm įprastomis technikomis arba kaip antai ≥ 10 mm su spiraliniu CT skenavimu.
 - Pacientės su kaulų pažeidimais, lizuojančiais arba mišriais (lizuojančiais arba sklerotiniais), kai nėra išmatuotinos ligos pagal RECIST.
6. Moterys po menopauzės, apibūdintos kaip atitinkančios bet kurį 1 iš sekančių kriterijų:
 - Amžius ≥ 60 metų.
 - Amžius ≥ 45 metų su amenorėja ≥ 12 mėnesių su sveika gimda.
 - Turinti išoperuotą kiaušidžių abipusį uždegimą.

¹ Išplitęs krūties vėžys: Metastazinė liga arba lokaliai išplitusi liga, kuri nepasiduoda gydymui su laukiamu išgijimu.

- Folikulą stimuliuojantis hormonas (FSH) ir oestradiolio lygiai po menopauzinėse ribose (panaudojant ribas iš vietinės laboratorijos įrangos).

- Pacientės, kurios anksčiau buvo gydytos liuteinizacijos hormono atpalaidavimo hormono (LHRH) analogu, paskutinė injekcija privalėjo būti paskirta daugiau negu 4 mėnesiai prieš randomizaciją, mėnesinės neturėjo būti prasidėjusios, ir FSH ir oestradiolio lygiai taip pat neturėjo būti po menopauzinėje srityje (panaudojant ribas iš vietinės laboratorijos įrangos).

7. Bendroji būseną pagal PSO 0, 1 arba 2.

Įtraukimo į tyrimus tikslingumo paaiškinimas

1. Šis kriterijus buvo įtrauktas kaip tyrimų etiško atlikimo dalį, kurioje laikomasi GCP reikalavimų.

2. Šis kriterijus buvo įtrauktas objektyviam krūties vėžio patvirtinimui.

3. Šis kriterijus buvo įtrauktas atrinkti pacienčių kontingentą laukiant atsako į fulvestrantą, remiantis jo veikimo mechanizmu.

4. Šis kriterijus buvo įtrauktas studijoje išaiškinti krūties vėžio hormonų terapijos istoriją.

5. Šis kriterijus įtrauktas įgalinti veiksmingumo įvertinimo atlikimą pagal modifikuotą RECIST.

6. Šis kriterijus buvo įtrauktas, nes fulvestranto efektas pacientėms su prieš menopauzės krūties vėžiu nebuvo pilnai įvertintas.

7. Šis kriterijus buvo įtrauktas prideramai atlikti veiksmingumo įvertinimus ir užtikrinti pacienčių saugumą.

1.1.2 Išjungimo iš tyrimų kriterijai

Buvo atsižvelgta į bet kurį iš sekančių kaip kriterijų ligonės išjungimui iš tyrimų:

1. Gyvybei pavojingo vidaus organo ligos buvimas, apibūdinamas kaip išplitęs kepenų pakenkimas, arba bet kurio laipsnio smegenų arba leptomeningealinis pakenkimas (buvęs ar esamas), arba simptomatinis plaučių limfogeninis išplitimas. Pacientės su atskiromis plaučių parenchimos metastazėmis yra tinkamos, su sąlyga, kad jų kvėpavimo funkcija nepastatyta į pavojų kaip ligos rezultatas.

2. Daugiau negu viena chemoterapijos schema išplitusiai ligai².

3. Daugiau negu viena endokrininės terapijos schema išplitusiai ligai³.

²Pacientėms, anksčiau gydytoms pagal vieną chemoterapijos schemą išplitusiai ligai, leista tiek laiko, kiek jų paskutinis gydymas buvo pagal AO arba AI terapiją.

³Šiame kontekste ooforektomija, kiaušidžių pašalinimas arba KHRH analoginė terapija nelaikoma endokrininiu gydymu ir taip pat nepadaro pacientės negalinčia tikti tyrimams.

4. Išplėstinė spindulinė terapija paskutinių 4 savaitių bėgyje (daugiau negu arba lygi 30 % čiulpų, viso dubens arba stuburo) arba citotoksinis gydymas paskutinių 4 savaitių bėgyje prieš laboratorinių įvertinimų atranką, arba stroncis-90 (arba kiti radioaktyvūs vaistai) paskutinių 3 mėnesių laikotarpyje.

5. Gydymas neaprobuotais arba eksperimentiniais vaistais 4 savaitių bėgyje prieš randomizaciją.

6. Dabartinė arba ankstesnė piktybinė liga ankstesnių 3 metų laikotarpyje (kitokia negu krūties vėžys arba adekvačiai gydyta bazalinė ląstelė arba odos žvyninės ląstelės karcinoma arba *in-situ* gimdos kaklelio karcinoma).

7. Bet kurios sekančios laboratorinės reikšmės:

- Trombocitai $< 100 \times 10^9/L$.
- Bendras bilirubinas $> 1,5 \times$ viršutinių normalių ribų diapazone (ULRR).
- ALT arba AST $> 2,5 \times$ ULRR, jeigu neįrodomos kepenų metastazės arba $> 5 \times$ ULRR esant kepenų metastazėms.

8. Ligos istorija:

- Kraujuojanti diatezė (t.y., išsivysčiusi intravaskulinė koaguliacija, krešėjimo faktoriaus trūkumas), arba
- Ilgai trukusi antikoaguliacinė terapija (kitokia negu antitrombocitinė terapija ir žema varfarino dozė) (žiūr. CSP 3.7 skyrių [šio aprašymo priedas 12.11]).

9. Padidinta jautrumo ligos istorija aktyviems arba neaktyviems fulvestranto užpildams ir/arba ricinos aliejui.

10. Bet kuri lydinti būseną, kuri padarytų nepageidautina paciente dalyvauti tyrime, arba kuri atsidurtų pavojuje atsižvelgiant į CSP, pvz. nekontroliuojamą širdies ligą arba nekontroliuojamą *diabetes mellitus*.

Neįtraukimo į tyrimus tikslingumo paaiškinimas

Neįtraukimo kriterijus įtrauktas dėl konkuruojančių ligų, lydinčių vaistų ir pacienčių būsenos, nes apsvarstyta, kad tie kriterijai kenkia pacienčių saugumui arba fulvestranto poveikio įvertinimui esant hormono receptoriui teigiamam, po menopauziniam išplitusiam arba krūties vėžio recidyvui.

1.1.3 Apribojimai

Šiame bandyme pacientėms taikyti sekantys apribojimai :

1. Pacientės, kurios buvo kraujo donorės, neturi duoti kraujo studijos metu ir 12 savaitių po jų paskutinės randomizuoto gydymo dozės.
2. Pacientės, kurios patvirtino ligos progresiją, privalo nutraukti jų randomizuotą gydymą.

3. Lydintys gydymai išvardinti CSP 3.7 skyriuje.

Apribojimų paaiškinimai

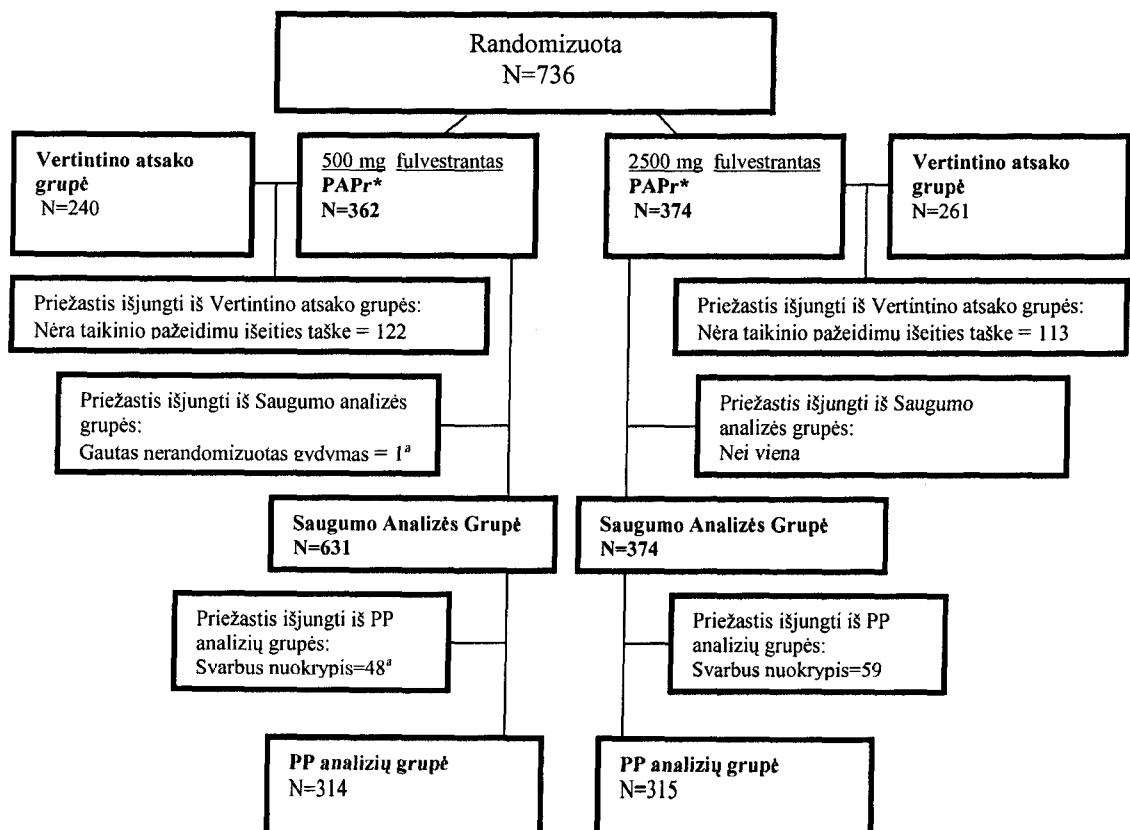
1. Šis apribojimas įjungtas užtikrinti, kad anemija nebuvo sukelta dėl kraujo davimo po papildomo kraujo pavyzdžių paėmimo, kurio reikalavo tyrimas.
2. Šis apribojimas įjungtas apsaugoti pacientės, kurios negavo arba kurios nustojo gauti klinikinį rezultatą iš jų tiriamojo gydymo ir sutampa su šiuolaikine klinicine praktika.
3. Šis apribojimas įjungtas, nes lydintys gydymai, išvardinti CSP 3.7 skyriuje, buvo apsvarstyti, kad pasiektų pacienčių saugumą arba tiriamų vaistų veiksmingumo įvertinimą.

1.1.4. Pacienčių pašalinimas iš gydymo arba įvertinimo

Tyrėjų nuožiūra, pacientės bet kuriuo metu gali būti pašalintos iš dalyvavimo tiriamajame gydyme ir įvertinime. Pacientės taip pat gali sustabdyti savo dalyvavimą tyrimuose bet kuriuo metu be išankstinio nusistatymo tolimesniam gydymui. Specialios priežastys pacientės pašalinimui iš šios studijos, ir procedūros, kurių turi būti laikomasi, kai pacientė pašalinta arba buvo nekorektiškai įrašyta, išvardintos CSP 3.3.5 skyriuje. Pacientėms, kurios buvo pašalintos, atkreiptas dėmesys, ar jos buvo įvertintos po tiriamojo gydymo sustabdymo, ir ar jos apklaustos apie priežastį(is) dėl pašalinimo ir apie bet kokių nepageidaujamų įvykių (AE) buvimą. Jeigu galima, jos buvo apžiūrėtos ir įvertintos tyrėjų. AE buvo stebimi iki 56 dienų po paskutinės injekcijos.

Diagrama S1

Analizuojama populiacija



^aPacientė, kuri buvo pašalinta iš saugumo analizės grupės, buvo taip pat klasifikuota kaip nukrypimas, todėl šios n reikšmės nėra nesuderinamos.

PAR* Pilnas Analizių Protokolas

Demografinių ir pradinių charakteristikų reziumė

Bendras 96,1 % pacienčių, randomizuotų į tyrimus, buvo kaukazietės. Pagrindinis pacienčių amžius buvo 60,9 metų ir pagrindinis pacienčių svoris buvo maždaug 70 kg. Navikų charakteristikos buvo gerai subalansuotos tarp 2 gydymo grupių. Daugumai pacienčių (507 [68,9 %]) pirminė diagnozė buvo ER+ve ir PgR+ve ir dauguma visų pacienčių (721 [98 %]) turėjo metastazinę ligą pradiniam lygyje. Šiame tyrime 42,5 % pacienčių turėjo ligos atkrytį arba progresiją nuo AI terapijos ir 57,5 % turėjo ligos atkrytį arba progresiją nuo AO terapijos. Dauguma pacienčių turėjo atkrytį arba progresiją arba ankstesnės papildomos endokrininės vėžio terapijos metu (344 pacientės [46,7 %]), arba endokrininės terapijos, duotos kaip pirmas gydymas *de novo* išplitusios ligos metu (255 pacientės [34,6%]). Apytiksliai, du trečdaliai pacienčių parodė atsaką⁴ į jų paskutinę endokrininę terapiją.

⁴Apibūdintos kaip pacientės, kurios patyrė recidyvą po ≥ 2 metų papildomos endokrininės terapijos metu ir/arba pacientės, kurios gavo klinikinę naudą (CR, PR arba SD ≥ 24 savaitės) nuo pirmos linijos terapijos išplitusiai ligai.

Veiksmingumo įvertinimo reziumė

Veiksmingumo įvertinimo duomenys pateikti S1 lentelėje.

S1 lentelė. Pagrindinių priklausomų kintamųjų įvertinimo rezultatų suvestinė

Kintamasis	Rezultatas
Pirminis priklausomas kintamasis	
TTP ^a	Rizikų santykis = 0,80 (95% CI 0,68–0,94); p = 0,006 Medianinis TTP: 500 mg fulvestrantui = 6,5 mėn.; 250 mg fulvestrantui = 5,5 mėn. % pacienčių be progresijos 12-tą mėnesį: 500 mg fulvestrantui = 34%; 250 mg fulvestrantui = 25%;
Antrinis priklausomas kintamasis	
ORR	Galimybių santykis = 0,94 (95% CI 0,57–1,55); p = 0,795 ORR: 500 mg fulvestrantui = 13,8%; 250 mg fulvestrantui = 14,6%
CBR	Galimybių santykis = 1,28 (95% CI 0,95–1,71); p = 0,100 CBR: 500 mg fulvestrantui = 45,6%; 250 mg fulvestrantui = 39,6%

Kintamasis	Rezultatas
DoR ^b	EDoR santykis = 0,894 (95% CI 0,479–1,667); p = 0,724 Medianinis DoR ^c : 500 mg fulvestranto = 19,4 mėnesių; 250 mg fulvestranto = 16,4 mėnesių
DoCB	EDoCB santykis = 1,357 (95% CI 1,067–1,726); p = 0,013 Medianinis DoCB: 500 mg fulvestranto = 16,6 mėnesių; 250 mg fulvestranto = 13,9 mėnesių
OS	Rizikų santykis = 0,84 (95% CI 0,69–1,03); p = 0,091 Medianinis OS: 500 mg fulvestranto = 25,11 mėnesio; 250 mg fulvestranto = 22,8 mėnesių gyvų pacienčių % 24 mėnesį: 500 mg fulvestranto = 53%; 250 mg fulvestranto = 49%

^a TTP ≡ išgyvenimas be progresijos. Duomenų surinkimo pabaigos datai 84% pacienčių turėjo progresiją arba mirė nesant progresijos.

^b išmatuota nuo randomizacijos iki progresijos

^c nuo randomizacijos

TTP: laikas iki progresijos; ORR: objektyvaus atsako santykis; CBR: klinikinio efektyvumo lygis; DoR: atsako trukmė; DoCB: klinikinės naudos trukmė; OS: bendras išgyvenimas; EDoR: laukiamo atsako trukmė; EDoCB: laukiama klinikinės naudos trukmė; 500 mg fulvestrantas susijęs su žymiai ilgesniu TTP palyginus su 250 mg fulvestrantu (rizikos santykis = 0,80 [95 % CI 0,68–0,94]; p=0,0060), atitinkantis progresijos rizikos sumažinimui 20 %. Pogrupių analizės parodė nuoseklų gydymo efektą visose 6 iš anksto nustatytose pradinėse kovariatuose, įskaitant pacientus, anksčiau gydytus arba aromatazės inhibitoriumi (AI), arba antioestrogenu (AO).

ORR 500 mg fulvestrantui ir 250 mg fulvestrantui buvo panašūs (atitinkamai, 13,8 % ir 14,6 %, galimybių santykis = 0,94 [95 % CI nuo 0,57 iki 1,55]; p=0,795), bet čia buvo tendencija padidėjusiam CBR pacientams, gavusioms 500 mg fulvestrantą, negu toms, kurios gavo 250 mg fulvestrantą (45,6 % vs. 39,6 %, galimybių santykis = 1,28 [95 % CI nuo 0,95 iki 1,71]; p=0,100). Čia nebuvo statistiškai žymaus skirtumo tarp 2 gydymo grupių laukiamame DoR (EDoB); tačiau, čia buvo statistiškai žymus pagerėjimas laukiamame DoCB (EDoCB) pacientams, randomizuotoms, kad gautų 500 mg fulvestrantą palyginus su pacientėmis, randomizuotomis, kad gautų 250 mg fulvestrantą (9,83 mėnesio vs. 7,24 mėnesio, EDoCB santykis = 1,357 [95 % CI nuo 1,067 iki 1,726]; p=0,013).

Stebėta tendencija pagerinto išgyvenimo pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu, palyginus su pacientėmis, gydytomis 250 mg fulvestrantu (rizikos santykis = 0,84 [95 % CI nuo 0,69 iki 1,03]; $p=0,091$); tai atitinka mirties rizikos sumažinimui 16 %.

Pacienčių pogrupyje, kur tai buvo matuota, gydymo metu HRQoL rodiklis abiem 500 mg fulvestrantui ir 250 mg fulvestrantui buvo geras (TOI reikšmės rezultatas apytiksliai 60 iš 92). Pacientės, gydytos 500 mg fulvestrantu gydymo metu turėjo panašų HRQoL rodiklį kaip ir pacientės, gydytos 250 mg fulvestrantu ir čia nebuvo statistiškai žymaus skirtumo tarp 2 gydymo grupių pasikeitimo terminuose, gydymo metu HRQoL rodiklis kaip išmatuota abiejų TOI ir FACT-B rodikliams, nors čia buvo eilė pranašumų TOI rodiklyje, palankesnių 500 mg fulvestrantui.

Veiksmingumo rezultatai

Pirminė kintamoji: laikas iki progresijos

Šios studijos pirminis tikslas buvo palyginti TTP rodiklį tarp pacienčių, gydytų 500 mg fulvestrantu ir tų, kurios buvo gydytos 250 mg fulvestrantu. Pirminė analizių serija buvo Pilnų Analizių Protokolas. TTP analizės PPS rodiklyje buvo taip pat atliktos kaip antrinės analizės. S2 lentelė parodo pacienčių 500 mg fulvestrantu ir 250 mg fulvestrantu TTP duomenis Pilnų Analizių Protokole; Fig. 1 parodo Kaplan-Meier'io duomenų diagramą.

Pagal DCO 618/736, (84,0 %) pacienčių turėjo progresiją arba mirė nesant progresijos (297 [82,0 %] 500 mg fulvestrantu grupėje ir 321 [85,8 %] 250 mg fulvestrantu grupėje). Nesuderinto logaritminio rango testas nustatė, kad pacientėms 500 mg fulvestrantu grupėje TTP buvo žymiai ilgesnis, negu tomis, kurios buvo 250 mg fulvestrantu grupėje (rizikos santykis = 0,80 [95 % CI 0,68-0,94]; $p=0,0060$). Medianinis TTP buvo 6,5 mėnesio 500 mg fulvestrantu grupėje ir 5,5 mėnesio 250 mg fulvestrantu grupėje. Kaplan-Meier'io diagrama TTP kriterijui Pilnų Analizių Protokole parodo išsiskyrimą tarp 2 gydymo grupių nuo apytiksliai 3 mėnesių, palankesnę 500 mg fulvestrantu grupei.

Mėnuo	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Fulvestrantu 500 mg su padidėjusia rizika	362	216	163	113	90	54	37	19	12	7	3	2	0
Fulvestrantu 250 mg su padidėjusia rizika	374	199	144	85	60	35	25	12	4	3	1	1	0

S2 lentelė. Laiko iki progresijos suvestinė: Pilnų Analizių Protokolas

	Fulvestrantas 500 mg N=362	Fulvestrantas 250 mg N=374
Progresijų skaičius (%)	297 (82.0)	321 (85.8)
Medianas (mėnesiais)	6.5	5.5
Laikas iki progresijos (mėnesiais): 25% kvartilės	2.8	2.7
Laikas iki progresijai (mėnesiais): 75% kvartilės	16.6	11.9
Neprogresavusių pacienčių procentas po:		
6 mėnesių	51%	45%
12 mėnesių	34%	25%
18 mėnesių	23%	14%
24 mėnesių	16%	11%
Rizikos santykis (95% CI)	0.80 (0.68–0.94)	
p-reikšmė	0.006	

Laikas iki progresijos yra laikas tarp randomizacijos ir anksčiausios progresijos arba mirties nuo bet kokios priežasties.

Rizikos santykis <1 parodo, kad 500 mg fulvestrantas yra susijęs su ilgesniu laiku iki ligos progresijos negu 250 mg fulvestrantas.

Rizikos santykis >1 parodo, kad 500 mg fulvestrantas yra susijęs su trumpesniu laiku iki ligos progresijos negu 250 mg fulvestrantas.

Duomenų šaltinis: Lentelės 11.2.1.1, 11.2.1.2 ir 11.2.1.5.

TTP pirminė analizė yra patvirtinta Cox'o proporcinės rizikos regresijos analize, pritaikyta gydymui ir 6 specifinėms kovariatėms (rizikos santykis = 0,78 [95 % CI nuo 0,67 iki 0,92]; $p=0,003$).

Saugumo rezultatų suvestinė

500 mg fulvestrantas buvo gerai toleruojamas ir jo saugumo rodikliai atitiko žinomiems 250 mg fulvestranto saugumo rodikliams. Dažniausiai praneštos iš anksto numatytų nepageidaujamų įvykių (AEs) reikšmės buvo virškinamojo trakto trikdymai ir sąnarių sutrikimai (atitinkamai, apytiksliai 20 % ir 19 % pacienčių kiekvienoje gydymo grupėje). Čia nebuvo skirtumų tarp gydymo grupių pagal sergamumą arba AEs tipą, rimtų AEs ir AEs, vedančių į gydymo nutraukimą. Čia nebuvo požymių dėl dozės priklausomybės bet kuriam AE. Čia nebuvo svarbių klinikinių pasikeitimų hematologijoje, klinikinėje chemijoje, pagrindiniuose gyvybinės funkcijos rodikliuose arba fiziniuose duomenyse.

Išvados

Ši studija demonstruoja, kad 500 mg fulvestrantas turi kliniškai reikšmingą rezultatą prieš 250 mg fulvestrantą pagal TTP terminus, gydyme moterų po menopauzės su ER+ve išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu. Tolimesnės analizės parodė, kad TTP duomenys, gauti studijoje yra stiprūs. Rezultatai parodė, kad 500 mg fulvestrantas sumažina ligos progresijos riziką 20 % palyginus su 250 mg fulvestrantu. Pasirodo, kad progresijos rizika buvo sumažinta 500 mg fulvestranto grupėje palyginus su 250 mg fulvestrano grupe 3 pastebėtais faktoriais:

- pacienčių progresijos sumažinimas su geriausiu objektyviu progresuojančios ligos atsaku (38,7 % 500 mg fulvestranto grupėje vs. 44,7 % 250 mg fulvestrano grupėje);
- proporcingą padidėjimą pacienčių, kurios pasiekė klinikinę naudą (atitinkamai, 45,6 % vs. 39,6 %);
- klinikinės naudos trukmės padidėjimą pacienčių, kurios gavo klinikinę naudą (atitinkamai, mediana 16,6 mėnesio vs. 13,9 mėnesio).

Čia taip pat buvo tendencija link pagerinto išgyvenimo 500 mg fulvestranto grupėje (vidurkis 25,1 mėnesio palyginus su 22,8 mėnesio 250 mg fulvestranto grupėje), nustatant, kad stebimas gydymas palyginamas su bendrais išgyvenimų palaikymais pasiektas stebint TTP ir siūlant, kad nauda, gauta gydymu progresijos terminuose, yra dar palaikoma praėjus progresijai.

Pacienčių pogrupyje, kur tai buvo matuota, HRQoL rodiklis gydymo metu liko stabilus, kol pacientės gavo tiriamąjį gydymą; čia nebuvo 500 mg fulvestranto dozės žalingo poveikio palyginus su 250 mg doze.

Priešregistracinius fulvestranto bandymuose, Studijoje 20/21, parodyta, kad 250 mg fulvestrantas yra ne menkesnis už anastrozolį (Robertson *et al.*, 2003). Pacienčių demografinės charakteristikos „PATVIRTINTA“ studijoje buvo labai panašios į tų pacienčių Studijų 20/21 suderintą analizę ir 250 mg fulvestranto veiksmingumo rezultatai buvo pastovūs visame tyrime (mediana TTP 5,5 mėnesio „PATVIRTINTA“ studijoje ir Studijos 20/21 suderintoje analizėje). Duomenys iš šių tyrimų duoda papildomą žymaus pranašumo patikinimą tokį, kad 500 mg fulvestrantas pateikia pirmenybę prieš jau efektyvią 250 mg dozę.

Gydymo efektas pagal TTP kriterijų, iškeliantis 500 mg fulvestrantą, buvo pastovus per visus analizuotus pogrupius. TTP gydymo efekto aromatazės inhibitoriumi (AI) ir antioestrogenų (AO) pogrupiuose pastovumas yra ypatingas suinteresuotumas, parodantis, kad rinkoje paplitęs reguliuojančio organo leidimas 250 mg fulvestrantui yra apribotas pacientėms, kurios turėjo progresiją AO terapijos metu. Nuo pirmojo reguliuojančio organo leidimo panaudoti nesteroidinius AIs krūties vėžio gydyme, pasikeitimai klinikinėje praktikoje reiškė, kad žymiai išaugo pacienčių

dalis, kurios iš anksto buvo gydytos šiais vaistais abiem adjuvantais ir išplitusiu deriniu (žiūr. „National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Inc. 2009 ir čia esančias nuorodas detaliau). Yra nedaug endokrininės terapijos pasirinkimų, tinkančių pacientėms, kurios progresavo AI terapijos metu, todėl svarbu nustatyti agentus, kurie veiksmingai prailgintų laiką iki progresavimo po nesėkmės šios terapijos metu. Nors rekomendacijos, tokios kaip NCCN patvirtina tos pačios klasės agento su steroidine struktūra (steroidinių AIs) vartojimą pacientėms, kurios turėjo progresavimą nesteroidiniame AI gydyme, bet šiuo metu nėra tokio tipo agentų su reguliuojančio organo leidimu šiai gydymo sekai. 500 mg fulvestrantas turi skirtingą veikimo mechanizmą aromatazės inhibitoriams (AIs) ir yra pirmasis agentas, kuris rodo pastovų gydymą III fazės pacienčių grupėje, kurios turėjo progresiją arba AO, arba AI terapijos metu.

500 mg fulvestranto saugumo profilis atitinka žinomam 250 mg fulvestranto saugumo profiliui, kadangi aplanai nėra duomenų, įrodančių priklausomybę nuo dozės bet kuriam AE. 2 rimti nepageidaujami įvykiai (SAEs), į kuriuos atsižvelgė tyrėjas, gali būti galimai susiję su tiriamuoju gydymu, buvo sugluminti kitų faktorių pacientų ligos istorijose ir kartu vykstančio lydinčio gydymo. Kintamojo AEs paplitimas buvo gerai subalansuotas tarp 2 gydymo grupių. Nors injekcijų vietos paplitimo reakcijos buvo tokios pat tarp dviejų gydymo grupių, bet pilnas injekcijų procedūrų įvertinimas buvo negalimas dėl dvigubo anonimiškumo. Tačiau, dar kartą ramu stebėti, kad AE išplitimas neišaugimo dėl dvigubos fulvestranto dozės.

Bendrai paėmus, 500 mg fulvestrantas rodo pagerintą veiksmingumą be jokio žalingo poveikio saugumui, tolerantiškumui arba HRQoL, palyginus su 250 mg fulvestrantu.

Bendros išvados

„PATVIRTINTA“ tyrimai parodė aiškiai pagerintą 500 mg fulvestranto veiksmingumą, kai lyginama su dabar patvirtinta 250 mg fulvestranto doze. Buvo statistiškai žymus TTP prailginimas su 20 % sumažinta progresijos rizika pacienčių, gavusių 500 mg fulvestrantą. Gautas geresnis veiksmingumas, įprastas saugumas, tolerantiškumas ir HRQoL, įrodantys kad 500 mg fulvestrantas pirmauja prieš 250 mg fulvestrantą. Mes padarėme išvadą, kad stebėtas žymus 500 mg fulvestranto naudingos rizikos profilis pacientėms, recidyvuojančioms arba progresuojančioms endokrininės terapijos metu.

Literatūros šaltiniai

Addo *et al.*, 2002

Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br. J. Cancer* 2002; 87:1354-9.

Beatson 1896

Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma; suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2:104-7.

Chia *et al.*, 2008

Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, *et al.* A double blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant versus exemestane following prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy in post-menopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer: results from EFACT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1664–70.

Collet 1997

Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. Chapman and Hall, 1997.

Dancey *et al.*, 2009

Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L *et al.* Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *European Journal of Cancer* 2009; 45:281-289.

DeFriend *et al.*, 1994

DeFriend DJ, Howell A, Nicholson RI, Anderson E, Dowsett M, Mansel RE, *et al.* Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res.* 1994; 54:408-414.

Dodd *et al.*, 2008

Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, *et al.* Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? *J. Clin. Oncol.* 2008; 26:3791-6.

Ellis *et al.*, 2008

Ellis S, Carroll KJ, Pemberton K. Analysis of duration of response in oncology trials, *Contemp Clin. Trials* 2008; 29:456-65.

Fisher *et al.*, 2001

Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wicherham DL, Fisher ER, *et al.* Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(4):931-42.

Howell *et al.*, 2000

Howell A, Osborne CK, Morris C, Wakeling AE. ICI 182,780 (FASLODEX): development of a novel, “pure” anti-estrogen. *Cancer* 2000; 89:817-25.

Howell *et al.*, 2002

Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, *et al.* Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment J. Clin. Oncol., 2002; 20: 3396-3403.

Howell *et al.*, 2005

Howell A, Phippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, *et al.* Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 2005; 104: 236–239.

McPherson *et al.*, 2000

McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. BMJ 2000;321:624–8.

National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Inc. 2009

The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer (Version 1.2009)© Available at: NCCN.org. Accessed [June 22, 2009]. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org.

Osborne *et al.*, 2002

Osborne CK, Phippen J, Jones SE, *et al.* Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. J. Clin. Oncol., 2002; 20: 3386-3395.

Robertson *et al.*, 2001

Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, Anderson E, Rayter Z, Dowsett M, *et al.* Comparison of the short-term biological effects of 7- α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl] estradiol, 1,3,5, (10)-triene-3, 17 β -diol (FASLODEX) *versus* tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res. 2001;61:6739-46.

Robertson *et al.*, 2003

Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women. A prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98(2):229-38.

Wakeling *et al.*, 1991

Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure anti-estrogen with clinical potential. *Cancer Research* 1991;51:3867-73.

Whitehead 1989

Whitehead J. The analysis of relapse clinical trials, with application to a comparison of two ulcer treatments. *Stat. Med.* 1989; 8(12):1439-54.

Wiebe *et al.*, 1993

Weibe VJ, Osborne CK, Fuqua SAW, DE, Gregoria MW. Tamoxifen resistance in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;14:173-88.

Apibrėžtis

1. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti gydyme moterų po menopauzės su išplitusiu krūties vėžiu, kuris progresavo arba recidyvavo endokrininės terapijos metu.
2. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad fulvestrantas skiriamas kas mėnesį.
3. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildoma 500 mg dozė skiriama gydymo pirmo mėnesio metu.
4. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n č i a m tuo, kad papildoma dozė skiriama apie 14-tą dieną.
5. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad moteris turi teigiamą estrogeno receptorių arba teigiamą progesterono receptorių.
6. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad moteris turi teigiamą estrogeno receptorių.
7. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad progresija arba recidyvas endokrininės terapijos metu apima terapiją tamoksifenu arba aromatazės inhibitoriumi.
8. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aromatazės inhibitorius parinktas iš anastrozolio, letrozolio arba eksemestano.
9. 500 mg dozės fulvestrantas, skirtas naudoti pagal bet kurį ankstesnį punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pailgintų laiką iki progresijos, palyginus su 250 mg dozės fulvestrantu.

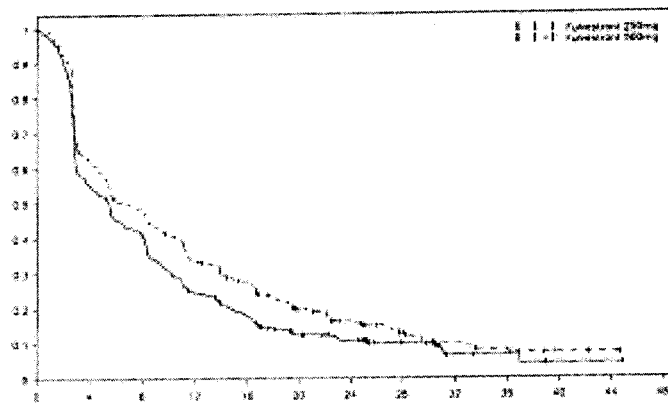


Fig. 1