



(12)

## CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2012 00064**

(22) Data de depozit: **26.07.2010**

(30) Prioritate:  
**27.07.2009 GB 0912999.0**

(41) Data publicării cererii:  
**30.08.2013** BOPI nr. **8/2013**

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **GB 2010/051228 26.07.2010**

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 2011/012885 03.02.2011**

(71) Solicitant:  
• **ASTRAZENECA AB, S-151 85,  
SODERTALJE, SE**

(72) Inventatori:  
• **DIMERY ISAAH WILLIAM,  
ASTRAZENECA INTELLECTUAL  
PROPERTY, ASTRAZENECA R&D  
WILMINGTON, 1800 CONCORD PIKE, P.O.  
BOX 15437, WILMINGTON, DELAWARE,  
US;**  
• **WEBSTER ALAN, ASTRAZENECA R&D  
ALDERLEY, ALDERLEY PARK,  
MACCLESFIELD, CHESHIRE, GB**

(74) Mandatar:  
**ROMINVENT S.A.,  
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,  
SECTOR 1, BUCUREȘTI**

(54) **FULVESTRANT ÎN DOZĂ DE 500 MG, PENTRU TRATAREA  
CANCERULUI AVANSAT DE SÂN**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la utilizarea fulvestrantului pentru tratarea cancerului. Fulvestranul conform invenției se utilizează în doză de 500 mg, pentru prepararea unui medicament destinat tratamentului cancerului mamar avansat, care a progresat sau a revenit la terapia

endocrină, la femei aflate la post-menopauză.

Revendicări: 9  
Figuri: 1



## METODĂ

Invenția de față se referă la fulvestrant în doză de 500 mg pentru utilizare în tratamentul unei femei postmenopauzale cu cancer de sân avansat care a progresat sau a revenit prin terapia endocrină.

5 Cancerul de sân este una dintre cele mai obișnuite malignități la femei, cuprinzând 18% dintre cancerurile la femei din întreaga lume (Mcpherson et al 2000), și cea mai obișnuită cauză a morților de cancer. Incidența variază printre populații, aproximativ jumătate din cazuri apărând în America de Nord și Europa de Vest. S-a luat la cunoștință demult că multe canceruri de sân sunt dependente de hormoni și că  
10 manipularea hormonală poate afecta progresul bolii (Beatson 1896). Cel mai important factor care determină răspunsul la manipularea hormonală este prezența receptorilor estrogenici (ER) în țesutul țintă (Fisher et al 2001).

Antiestrogenicul (AO) tamoxifen a fost cea mai pe larg utilizată terapie endocrină pentru cancerul de sân, atât la femeile postmenopauzale, cât și la cele premenopauzale. Cu toate acestea, în ciuda eficacității sale demonstrate, rezistența  
15 *de novo* sau dobândită poate apărea în timpul tratamentului. La unii pacienți, boala progresează în timpul terapiei deoarece creșterea tumorii poate fi stimulată de tamoxifen, datorită activității acestuia de agonist parțial pe ER (Wiebe et al 1993).

Căutarea unui AO pur, lipsit de activitatea agonistă a tamoxifenului, a avut ca  
20 rezultat descoperirea și dezvoltarea clinică a ICI 182,780 (cunoscut de asemenea ca fulvestrant sau FASLODEX™). Fulvestrantul este un antagonist ER fără proprietăți agoniste cunoscute care reglează în jos nivelele celulare ale ER, în manieră doză-dependentă (Howell et al 2000, Robertson et al 2001, Wakeling et al 1991). Fulvestrantul este bine tolerat și are o eficacitate demonstrată la femeile la care  
25 cancerul de sân a progresat consecutiv terapiei endocrine (Howell et al 2002, Osborne et al 2002, Chia et al 2008).

Femeile diagnosticate cu cancer de sân incipient sunt tratate în general cu tamoxifen sau un inhibitor de aromatază dacă terapia endocrină este adecvată. Cu toate acestea, dacă cancerul revine sau progresează, există necesitatea de terapii  
30 alternative. Fulvestrantul (FASLODEX™) este în prezent aprobat la o doză de 250mg ca terapie endocrină alternativă. Invenția de față se bazează pe descoperirea

că creșterea dozei de fulvestrant la 500mg este mai avantajoasă pentru pacienți decât doza de 250 mg.

Una din trăsăturile invenției furnizează fulvestrant într-o doză de 500mg pentru utilizare la tratamentul unei femei postmenopauzale cu cancer de sân avansat care a progresat sau a revenit prin terapia endocrină. De preferință fulvestrantul se administrează lunar. De preferință, o doză adițională de 500 mg se administrează în timpul primei luni de tratament. De preferință, doza adițională se administrează în jurul zilei a 14-a. De preferință, femeia este pozitivă la receptorii estrogenici sau pozitivă la receptorii progesteronici; mai preferabil pozitivă la receptorii estrogenici. De preferință, progresul sau recurența prin terapia endocrină a cuprins terapia cu tamoxifen sau cu un inhibitor al aromatazei. De preferință, inhibitorul aromatazei este selectat dintre anastrozol, letrozol sau exemestan; mai preferabil anastrozol sau letrozol. De preferință, utilizarea fulvestrantului în doză de 500 mg furnizează o creștere a timpului până la progres comparativ cu fulvestrantul în doză de 250 mg; în particular dozele sunt administrate de preferință lunar cu o doză adițională de 500 mg în prima lună. Tamoxifenul, anastrozolul, letrozolul și exemestanul sunt toate medicamente disponibile în comerț cu aprobare reglatoare pentru administrare la femei cu cancer de sân.

O altă caracteristică a invenției furnizează utilizarea fulvestrantului în doză de 500 mg pentru prepararea unui medicament pentru tratamentul unei femei postmenopauzale cu cancer de sân avansat care a progresat sau a revenit prin terapia endocrină. Această caracteristică poate fi combinată cu oricare dintre caracteristicile preferate descrise aici.

O altă caracteristică a invenției furnizează tratamentul unei femei postmenopauzale cu cancer de sân avansat care a progresat sau a reapărut prin terapia endocrină cu fulvestrant în doză de 500 mg. Această caracteristică poate fi combinată cu oricare dintre caracteristicile preferate descrise aici.

Invenția este exemplificată prin următorul exemplu nelimitativ, în care figura 1 prezintă un grafic Kaplan-Meier al timpului până la progres ce compară fulvestrantul 250 mg cu 500 mg. Axa X arată timpul în luni și axa Y arată proporția de pacienți fără progres. Marcajele punctate indică observații cenzurate.

**LISTA ABREVIERILOR ȘI DEFINIȚIILOR TERMENILOR**

<b>Abrevierea sau termenul special</b>	<b>Explicația</b>
AE	Eveniment advers
AI	Inhibitor al aromatazei
ALT	Alanin aminotransferază
AO	Antiestrogen
AST	Aspartat aminotransferază
BOR	Cel mai bun obiectiv/răspuns global
CBR	Rata beneficiului clinic
CI	Interval de încredere
CR	Răspuns complet
CRA	Asociat de cercetare clinică
CRF	Formă de raport a cazului
CSP	Protocol de studiu clinic
CSR	Raport de studiu clinic
CT	Tomografie computerizată
CTCAE	Criterii de terminologie obișnuite pentru evenimente adverse
DAE	Întreruperea prematură a tratamentului cu produsul de investigat datorită unui eveniment advers (evenimente adverse)
DCO	Întreruperea datelor
DoCB	Durata beneficiului clinic
DoR	Durata răspunsului
ECG	Electrocardiogramă
EDoCB	Durata așteptată a beneficiului clinic
EDoR	Durata așteptată a răspunsului
Punct final	Stare a pacientului care constituie 'punctul final' al participării pacientului la un studiu clinic și care este utilizată ca rezultat final.
ER	Receptor pentru estrogeni
EU	Uniunea Europeană
FACT-B	Evaluarea funcțională a terapiei cancerului – cancer de sân
FSH	Hormon foliculo-stimulator
GCP	Bună practică clinică

<b>Abrevierea sau termenul special</b>	<b>Explicația</b>
HER	Receptor al factorului uman de creștere a epidermei
HRQoL	Calitate a vieții legată de sănătate
ICH	Conferința Internațională asupra Armonizării
IDMC	Comitetul de Monitorizare a Datelor
IEC	Comitetul de Etică Independentă
im	Intramuscular
INR	Raport normalizat internațional
IRB	Consiliu de revizie instituțională
Investigator internațional de coordonare	Investigator căruia i se atribuie responsabilitatea coordonării investigatorilor din toate locurile de studiu care participă la un studiu internațional multi-centru
LD	Diametrul cel mai lung
LHRH	Hormonul de eliberare a hormonului luteinizant
MedDRA	Dicționarul medical pentru activități reglatoare
MRI	Imagistică de rezonanță magnetică
NCCN	Rețeaua Națională Completă de Cancer
OAE	Alt eveniment advers semnificativ (adică, AE semnificative, altele decât SAE și DAE, care sunt de o importanță clinică particulară în acest program de dezvoltare clinică).
OR	Răspuns obiectiv
ORR	Rată de răspuns obiectiv
OS	Supraviețuire globală
Variabilă de rezultat	Variabilă (de obicei o variabilă derivată) definită specific a fi utilizată în analiza unui obiectiv de studiu
Identificator de pacient	Doar o variabilă este utilizată pentru a identifica fiecare pacient din baza de date de raportare. Acest identificator este o înlanțuire a numărului de studiu, și a codului de înrolare (de ex., D1234C00001/E0010001). Într-un raport de studiu individual, doar codul de înrolare (de ex., E0010001) poate fi utilizat pentru a referi pacienții individuali în text cu CSR, incluzând tabele și liste. Referitor la narativele pacienților individuali, și documentele de nivel mai înalt, trebuie utilizat identificatorul unic integral al pacientului.
PD	Boală progresivă
PgR	Receptor progesteronic
PPS	Per set de protocol

<b>Abrevierea sau termenul special</b>	<b>Explicația</b>
PR	Răspuns parțial
Investigator principal	Persoană responsabilă pentru desfășurarea unui studiu clinic într-un loc de studiu de investigație. Fiecare loc de studiu de investigație are un investigator principal
PRO	Rezultat raportat de pacient
PT	Termen preferat
RECIST	Criterii de evaluare a răspunsului tumorilor solide
SAE	Eveniment advers serios
SAP	Plan de analiză statistică
SD	Boală stabilă
sd	Deviație standard
SE	Eroare standard
SOC	Clasă de organ de sistem
TOI	Indice de rezultat de studiu
TTP	Timp până la progres. Definiția TTP utilizată în acest studiu clinic este de asemenea denumită în mod obișnuit supraviețuire lipsită de progres (PFS)
TTR	Timpul până la răspuns
ULRR	Interval de referință a limitei superioare
US	Statele Unite ale Americii
Variable	Caracteristică sau proprietate a unui pacient care poate varia de ex. din timp în timp sau între pacienți
WHO	Organizația Mondială a Sănătății

### **Exemplul 1**

**Studiu randomizat, dublu orb, cu grup paralel, multi-centru, de fază III ce compară eficacitatea și tolerabilitatea fulvestrantului (FASLODEX™) 500 mg cu fulvestrantul (FASLODEX™) 250 mg la femeile postmenopauzale cu cancer de sân avansat, pozitive la receptori estrogenici, care progresează sau revine după terapia endocrină anterioară**

Acest studiu a evaluat relația dintre doza de fulvestrant și eficacitate. Acesta a comparat doza aprobată curentă și schema de dozare a fulvestrantului (250 mg la fiecare 28 de zile) cu un regim de dozare mai ridicat (500 mg la fiecare 28 de zile)

plus 500 mg adiționale doar în ziua 14 a primei luni). Studiul este denumit de asemenea CONFIRM.

### **Centrele de studiu**

5 O sută douăzeci și opt de centre în 17 țări (Belgia, Brazilia, Chile, Columbia, Republica Cehă, Ungaria, India, Italia, Malta, Mexic, Polonia, Rusia, Slovacia, Spania, SUA, Ucraina și Venezuela). Statele Unite, Mexic, Italia, Brazilia, Spania, Chile, Columbia și Venezuela au participat de asemenea la evaluările calității vieții legate de sănătate (HRQoL) în timpul studiului.

### **Obiective**

10 Obiectivul primar al studiului a fost de a compara eficacitatea tratamentului cu fulvestrant 500 mg cu tratamentul cu fulvestrant 250 mg în termeni de timp până la progres (TTP).

Obiectivele secundare ale studiului au fost:

- 15 • A compara rata de răspuns obiectiv (ORR) a pacienților tratați cu fulvestrant 500 mg cu rata de răspuns obiectiv a pacienților tratați cu fulvestrant 250 mg.
- A compara rata de beneficiu clinic (CBR) a pacienților tratați cu fulvestrant 500 mg cu rata de beneficiu clinic a pacienților tratați cu fulvestrant 250 mg.
- A compara durata răspunsului (DoR) pacienților tratați cu fulvestrant 500 mg cu durata răspunsului pacienților tratați cu fulvestrant 250 mg.
- 20 • A compara durata beneficiului clinic (DoCB) la pacienții tratați cu fulvestrant 500 mg cu durata beneficiului clinic la pacienții tratați fulvestrant 250 mg.
- A compara supraviețuirea globală (OS) a pacienților tratați cu fulvestrant 500 mg cu supraviețuirea globală a pacienților tratați cu fulvestrant 250 mg.
- 25 • A evalua tolerabilitatea tratamentului cu fulvestrant 500 mg comparativ cu tratamentul cu fulvestrant 250 mg.
- A evalua calitatea vieții legată de sănătate (HRQoL) a pacienților tratați cu fulvestrant 500mg comparativ cu fulvestrant 250 mg într-o subgrupă de pacienți.

### **Proiectul studiului**

30 Acesta a fost un studiu randomizat, dublu orb, cu grupă paralelă, multi-centru, de fază III pentru a compara 2 nivele de dozare de fulvestrant la femeile postmenopauzale cu cancer de sân avansat pozitive la receptorii estrogenici

(ER+ve) care au avut fie revenire în timpul terapiei endocrine adjuvante, fie progres în timpul primei terapii endocrine pentru boală avansată.

### **Populația de pacienți țintă și mărimea probei**

Un total de 720 de femei postmenopauzale cu cancer de sân ER+ve confirmat  
5 citologic/histologic care a revenit sau a progresat prin terapia endocrină anterioară  
au fost planificate pentru a fi recrutate; un total de 736 au fost randomizate de fapt.  
Calculul mărimii probei s-a bazat pe variabila primară, TTP, și timpii de progresie  
exponențială presupuși. Mărimea probei a fost condusă de numărul de evenimente  
necesare. Pentru a detecta un raport de pericol de  $\leq 0,8$  (sau  $\geq 1,25$ ) pentru  
10 fulvestrant 500 mg comparativ cu fulvestrant 250 mg, la un nivel de semnificație de  
5%, cu 80% putere, a fost necesară apariția a aproximativ 632 evenimente în studiu  
(adică, aproximativ 632 pacienți să aibă progres sau să moară).

### **Produsul și comparatorul de investigație: doza, modul de administrare și numărul șarjelor**

15 Fulvestrant 500 mg a fost dat sub forma a două injecții intramusculare (im) de 5 ml,  
câte una în fiecare fesă, în zilele 0, 14, 28 și la fiecare 28 ( $\pm 3$ ) zile după aceea.  
Fulvestrant 250 mg a fost dat sub formă de două injecții (im) de 5 ml (injecție de 1  
fulvestrant plus 1 injecție cu placebo), câte una în fiecare fesă, în zilele 0, 14 (doar 2  
injecții placebo), la 28 de zile și la fiecare 28 ( $\pm 3$ ) de zile după aceea.

### **Durata tratamentului**

Tratamentul a continuat până când a apărut progresul bolii, dacă nu a fost îndeplinit  
întâi vreunul din criteriile de întrerupere.

### **Criterii de evaluare – eficacitate și farmacocinetică (variabile primare)**

#### **Eficacitate**

25 Variabila de rezultat primară TTP; variabilele secundare au fost ORR, CBR, DoR,  
DoCB și OS.

### **Rezultatele raportate de pacient**

Rezultatul primar raportat de pacient pentru HRQoL a fost indicele de rezultat al  
studiului (TOI) derivat de la chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei  
30 Cancerului – cancer de sân (FACT-B).

### **Criterii de evaluare – siguranță (variabile principale)**

Variabilele de rezultat pentru siguranță au fost frecvența și severitatea evenimentelor  
adverse (AE), incluzând AE de interes pre-specificate.



## Metode statistice

Pentru punctul final primar al TTP, analiza primară a fost un test log rank neajustat și analiza secundară a fost un model de pericol proporțional Cox, ajustat pentru tratament și alte covariante predefinite. Pentru OS, a fost realizat testul log rank  
5 neajustat. Pentru ORR și CBR, a fost potrivit un model de regresie logistic cu doar un factor de tratament. DoR și DoCB au fost analizați la acei pacienți care au avut un OR și respectiv CB. Pentru punctele finale HRQoL, a fost utilizat un model longitudinal cu tratament și alte covariante. Ipotezele pentru scorul TTP, ORR, CBR, DoR, DoCB, OS, FACT-B și scorul TOI au fost:

10  $H_0$ : fulvestrantul 500 mg nu este diferit de fulvestrantul 250 mg, față de

$H_1$ : fulvestrantul 500 mg este diferit de fulvestrantul 250 mg

Pentru eficacitate și punctele finale HRQoL, rezumatele și analizele au fost realizate în conformitate cu tratamentul randomizat, adică utilizând Setul de Analiză Completă. Pentru punctele finale de siguranță, rezumatele și analizele au avut loc în  
15 conformitate cu tratamentul primit de fapt, adică utilizând setul de analiză de siguranță. Punctul final primar a fost de asemenea analizat în setul per protocol (PPS).

## Populația de pacienți

S-a planificat recrutarea unui total de 720 pacienți; au fost randomizați de fapt 736.  
20 Diagrama S1 arată numărul de pacienți randomizați în fiecare dintre cele două grupe de tratament și numărul analizat din fiecare populație. Adițional, HRQoL a fost analizat la 145 din pacienții din Setul de Analiză Completă (72 de pacienți în grupa cu fulvestrant 500 mg și 73 de pacienți în grupa cu fulvestrant 250 mg). Populația de pacienți a fost concordantă cu cea intenționată să fie recrutată. În grupa de  
25 fulvestrant 500 mg, 41 de pacienți erau în desfășurarea tratamentului de studiu la întreruperea datelor (DCO) comparativ cu 31 de pacienți din grupa de fulvestrant 250 mg.

### 1.1 Selecția populației de studiu

Înainte de intrarea în studiu, pacienții au fost evaluați pentru a fi siguri că îndeplinesc  
30 criteriile de eligibilitate. Investigatorii au trebuit să țină o înregistrare a pacienților care au fost considerați pentru înrolare, dar care nu au fost niciodată randomizați (jurnal de screening al pacienților). Această informație este necesară pentru a stabili dacă populația de pacienți a fost selectată fără preferințe. Jurnalul de screening al

pacientului a trebuit să fie îndosariat în dosarul de studiu al investigatorului din fiecare centru.

### 1.1.1 Criterii de includere

Pentru includerea în studiu pacienții au trebuit să îndeplinească toate criteriile care urmează:

1. Furnizarea de consimțământ scris informat
2. Confirmarea histologică/citologică a cancerului de sân
3. Status ER+ve documentat al țesutului tumoral primar sau metastatic, în conformitate cu parametrii laboratorului local
- 10 4. Necesită terapie endocrină:
  - Revenirea în timpul sau în 12 luni de la terminarea terapiei endocrine adjuvante (tamoxifen, toremifen sau AI cum ar fi anastrozol, letrozol și exemestan), sau
  - Progresul prin terapia endocrină (tamoxifen, toremifen sau AI cum ar fi anastrozol, letrozol și exemestan) cu condiția ca acest tratament endocrine să fi fost început cu cel puțin 12 luni după terminarea tratamentului endocrine adjuvant, sau
  - 15 – Progresul prin terapie endocrină (tamoxifen, toremifen sau AI cum ar fi anastrozol, letrozol și exemestan) dată ca prim tratament la
  - 20 pacienții cu cancer de sân avansat<sup>1</sup> *de novo*
5. Îndeplinirea unuia dintre următoarele criterii:
  - Pacienți cu boală măsurabilă conform criteriilor RECIST. Aceasta este determinată ca cel puțin o leziune care poate fi măsurată cu acuratețe în cel puțin o dimensiune (se înregistrează cel mai lung diametru) ca  $\geq 20$  mm cu tehnici convenționale sau ca  $\geq 10$  mm cu scanare CT spirală.
  - 25 – Pacienți cu leziuni ale osului, litice sau amestecate (litice și sclerotice), în absența bolii măsurabile conform definiției prin RECIST.

---

<sup>1</sup> Cancer de sân avansat: boală metastatică sau boală locală avansată care nu răspunde la tratament cu intenție curativă.

6. Femeie postmenopauzală, definită ca o femeie care îndeplinește oricare 1 dintre următoarele criterii:
- Vârsta  $\geq 60$  ani.
  - Vârsta  $\geq 45$  ani cu amenoree  $\geq 12$  luni cu uter intact.
  - 5 – Care a fost supusă ooforectomiei bilaterale
  - Nivelele de hormone foliculo-stimulator (FSH) și estradiol în intervalul postmenopauzal (utilizând intervalele de la unitatea de laborator locală).
  - 10 – La pacienții care au fost tratați anterior cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH), ultimul depozit trebuie să fi fost administrat cu mai mult de 4 înainte de randomizare, menstruațiile trebuie să nu fi revenit, și nivelele de FSH și estradiol trebuie de asemenea să fi fost în intervalul postmenopauzal (utilizând intervalele de la unitatea de laborator locală).
- 15 7. Statusul performanței WHO 0, 1 sau 2.

**Rațiunea pentru criteriile de includere**

1. Acest criteriu a fost fixat ca parte a comportamentului etic al studiului, care se supune GCP.
2. Acest criteriu a fost fixat pentru a confirma obiectiv cancerul de sân.
- 20 3. Acest criteriu a fost fixat pentru a selecționa populația de pacienți așteptată să răspundă la fulvestrant pe baza mecanismului său de acțiune.
4. Acest criteriu a fost fixat pentru a clarifica istoria terapiei hormonale pentru cancerul de sân din acest studiu.
5. Acest criteriu a fost fixat pentru a permite conducerea evaluărilor eficacității în conformitate cu RECIST modificat.
- 25 6. Acest criteriu a fost fixat deoarece efectul fulvestrantului asupra pacienților premenopauzali cu cancer de sân nu a fost evaluat complet.
7. Acest criteriu a fost fixat pentru a conduce evaluări ale eficacității în mod adecvat și pentru a asigura siguranța pacienților.

### 1.1.2 Criterii de excludere

Oricare dintre următoarele a fost privit ca și criteriu pentru excludere din studiu:

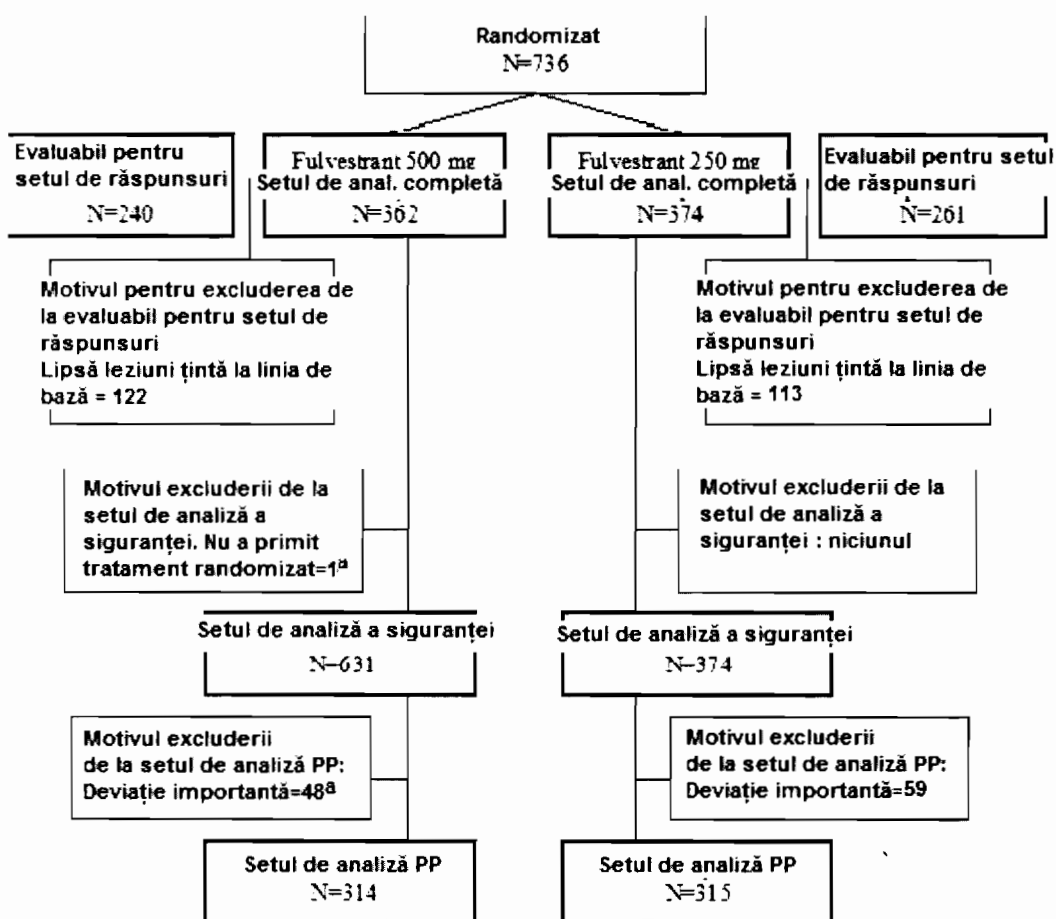
1. Prezența bolii viscerale metastatice care amenință viața, definită ca implicare hepatică extensivă, sau orice grad de implicare a creierului sau leptomeningeală (trecută sau prezentă), sau răspândire limfangitică simptomatică pulmonară. Pacienții cu metastaze parenchimale pulmonare discrete au fost eligibili, cu condiția ca funcția lor respiratorie să nu fie compromisă ca rezultat al bolii.
2. Mai mult de un regim de chimioterapie pentru boală avansată.<sup>2</sup>
3. Mai mult de un regim de terapie endocrină pentru boală avansată.<sup>3</sup>
4. Terapie extensivă cu radiații în ultimele 4 săptămâni (mai mare sau egală cu 30% măduvă sau întreg pelvis sau coloană vertebrală) sau tratament citotoxic în ultimele 4 săptămâni înainte de evaluarea de laborator de screening, sau stronțiu 90 (sau alte radiofarmaceutice) în ultimele 3 luni.
5. Tratamentul cu un medicament neaprobat sau experimental în 4 săptămâni înainte de randomizare.
6. Malignitate curentă sau anterioară în ultimii 3 ani (alta decât cancerul de sân sau carcinom al celulelor bazale sau celulelor scvamoase bazale ale pielii sau carcinom in situ al cervixului).
7. Oricare dintre următoarele valori de laborator:
  - Plachete  $<100 \times 10^9/L$
  - Bilirubină totală  $>1,5 \times$  intervalul de referință limită superior (ULRR)
  - ALT sau AST  $>2,5 \times$  ULRR dacă nu există metastaze hepatice demonstrabile sau  $>5 \times$  ULRR în prezența de metastaze hepatice.
8. Istorie de:
  - Diateză hemoragică (adică, coagulare intravasculară diseminată, deficiență de factor de coagulare), sau

<sup>2</sup> Pacienții tratați anterior cu un regim de chimioterapie pentru boală avansată au fost lăsați atât timp cât ultimul tratament al acestora a fost un AO sau un AI.

<sup>3</sup> Ooforectomia, ablația ovariană, sau terapia cu un analog LHRH nu au contat ca tratamente endocrine în acest context și de asemenea nu au făcut pacientul neeligibil pentru acest studiu.

participarea lor la studiu oricând, fără a prejudicia tratamentul suplimentar. Motive specifice pentru întreruperea unui pacient din acest studiu, și procedurile de urmat când un pacient întrerupt a fost înrolat incorect, sunt listate în Secțiunea 3.3.5 a CSP. Pentru pacienții care au întrerupt, s-a notat dacă au fost evaluați după oprirea medicației de studiu, și dacă aceștia au fost întrebați despre motivul/ele întreruperii și despre prezența oricăror evenimente adverse (AE). Dacă este posibil, aceștia au fost văzuți și evaluați de un investigator. AE au fost urmărite timp de 56 de zile după injecția ultimă.

### Diagrama S1 Setările analizei



10

<sup>a</sup>Pacientul care a fost exclus de la setul de analiză a siguranței a fost de asemenea clasificat ca deviant, de aceea aceste n valori nu sunt mutual exclusive.

### Rezumatul demograficelor și caracteristicilor de bază

Un total de 96,1% dintre pacienții randomizați în studiu au fost caucazieni. Vârsta medie a pacienților a fost 60,9 ani și greutatea medie a pacienților a fost 70 kg. Caracteristicile tumorii au fost bine echilibrate în cele două grupe de tratament. Cei mai mulți pacienți (507 [68,9%]) au fost ER+ve și PgR+ve la diagnosticul primar și

15

aproape toți pacienții (721 [98%]) au avut boală metastatică la bază. În acest studiu, 42,5% dintre pacienți au avut revenire sau progresie prin terapia cu AI și 57,5% au avut revenire sau progresie cu AO. Cei mai mulți pacienți au revenit sau progresat fie în timpul terapiei canceroase endocrine adjuvante anterioare (344 pacienți [46,7%]) fie în timpul terapiei date ca prim tratament pentru boala avansată *de novo* (255 pacienți [34,6%]). Aproximativ două treimi dintre pacienți au prezentat un răspuns<sup>4</sup> la ultima lor terapie endocrină.

### Rezumatul rezultatelor eficacității

Un rezumat al datelor de eficacitate este prezentat în tabelul Tabelul S1.

**Tabelul S1 Rezumatul rezultatelor eficacității pentru variabilele rezultate principale**

Variabilă	Rezultat
<b>Variabilă rezultată primară</b>	
TTP <sup>a</sup>	Raport de pericol=0,80 (95% CI 0,68–0,94); p=0,006 TTP median : fulvestrant 500 mg =6,5 luni; fulvestrant 250 mg =5,5 luni % de pacienți fără progres la 12 luni: fulvestrant 500 mg=34%; fulvestrant 250 mg = 25%
<b>Variabile rezultate secundare</b>	
ORR	Raportul șanselor=0,94 (95% CI 0,57–1,55); p=0,795 ORR: fulvestrant 500 mg=13,8%; fulvestrant 250 mg=14,6%
CBR	Raportul șanselor=1,28 (95% CI 0,95–1,71); p=0,100 CBR: fulvestrant 500 mg=45,6%; fulvestrant 250 mg=39,6%
DoR <sup>b</sup>	Raportul de EDoR=0,894 (95% CI 0,479–1,667); p=0,724 DoR <sup>c</sup> median fulvestrant 500 mg=19,4 luni; fulvestrant 250 mg =16,4 luni
DoCB	Raportul de EDoCB=1,357 (95% CI 1,067–1,726); p=0,013 DoCB median: fulvestrant 500 mg=16,6 luni; fulvestrant 250 mg=13,9 luni

<sup>4</sup> Definiți ca pacienți care au experimentat recurența după  $\geq 2$  ani prin terapie endocrină adjuvantă și/sau pacienți care au avut beneficiu clinic (CR, PR sau SD  $\geq 24$  săptămâni) din terapia de primă linie pentru boala avansată.

**Tabelul S1 Rezumatul rezultatelor eficacității pentru variabilele rezultate principale**

Variabilă	Rezultat
OS	Raportul de pericol=0,84 (95% CI 0,69–1,03); p=0,091 OS median: fulvestrant 500 mg=25,1 luni; fulvestrant 250 mg=22,8 luni % pacienți în viață la 24 luni: fulvestrant 500 mg=53%; fulvestrant 250 mg=49%
<sup>a</sup>	TTP ≡ supraviețuire fără progresie. La întreruperea datelor, 84% dintre pacienți au progresat sau au murit în absența progresului.
<sup>b</sup>	măsurat de la randomizare la progresie
<sup>c</sup>	de la randomizare.
5	TTP: timpul până la progres; ORR:rata de răspuns obiectiv; CBR:rata beneficiului clinic; DoR:durata răspunsului; DoCB:durata beneficiului clinic; OS:supraviețuirea globală; EDoR:durata așteptată a răspunsului; EDoCB:durat așteptată a beneficiului clinic. Fulvestrant 500 mg a fost asociat cu un TTP semnificativ mai lung comparativ cu fulvestrant 250 mg (raportul de pericol=0,80 [95% CI 0,68–0,94]; p=0,006) corespunzând la o reducere a riscului de progres de 20%. Analizele subgrupelor au arătat un efect consistent al tratamentului pentru toate cele 6 covariante predefinite de bază, incluzând pacienții tratați anterior fie cu un inhibitor al aromatazei (AI) fie cu un antiestrogen (AO).
10	
15	ORR pentru fulvestrant 500 mg și fulvestrant 250 mg au fost similare (13,8% și respectiv 14,6%, raportul șanselor=0,94 [95% CI 0,57 to 1,55]; p=0,795) dar a existat o tendință de CBR crescută la pacienții care primesc fulvestrant 500 mg comparativ cu cei care primesc fulvestrant 250 mg (45,6% față de 39,6%, raportul șanselor=1,28 [95% CI 0,95 la 1,71]; p=0,100).
20	Nu a existat nici o diferență statistic semnificativă între cele două grupe de tratament din punct de vedere al DoR așteptată (EDoR); cu toate acestea, a existat o îmbunătățire statistic semnificativă a DoCB așteptată (EDoCB) la pacienții randomizați care primesc fulvestrant 500 mg comparativ cu pacienții randomizați care primesc fulvestrant 250 mg (9,83 luni față de 7,24 luni, raportul EDoCB=1,357
25	[95% CI 1,067 la 1,726]; p=0,013).

A existat o tendință de supraviețuire îmbunătățită pentru pacienții tratați cu fulvestrant 500 mg comparativ cu fulvestrant 250 mg (raportul de pericol=0,84 [95% CI 0,69 to 1,03]; p=0,091); aceasta corespunde cu o reducere de 16% a riscului morții.

5 În subgrupa de pacienți în care a fost măsurată, HRQoL din timpul tratamentului pentru ambele fulvestrant 500 mg și fulvestrant 250 mg a fost bună (scor TOI mediu de aproximativ 60 din 92). Pacienții tratați cu fulvestrant 500 mg au avut o HRQoL în timpul tratamentului similară cu a pacienților tratați cu fulvestrant 250 mg și nu au existat diferențe statistic semnificative între cele două grupe de tratament în termeni  
10 de schimbare și nu au existat diferențe statistic semnificative între cele două grupe de tratament în termeni de schimbare a HRQoL din timpul tratamentului conform măsurătorilor ambelor TOI și scorului FACT-B, deși a existat un avantaj numeric al TOI în favoarea fulvestrant 500 mg.

### Rezultatele eficacității

#### 15 Variabila primară: Timpul până la progres

Obiectivul primar al acestui studiu a fost de a compara TTP între pacienții tratați cu fulvestrant 500 mg și cei tratați cu fulvestrant 250 mg. Setul de analiză primară a fost Setul de Analiză Completă. O analiză a TTP în PPS a fost de asemenea realizată ca analiză secundară. Tabelul S2 arată datele TTP pentru pacienții din  
20 grupele fulvestrant 500 mg și fulvestrant 250 mg din Setul de Analiză Completă; Figura 1 prezintă un grafic Kaplan-Meier al acestor date.

La DCO 618/736 (84,0%) pacienții au progresat sau au murit în absența progresului (297 [82,0%] în grupa fulvestrant 500 mg și 321 [85,8%] în grupa fulvestrant 250 mg). Testul log rank neajustat indică faptul că TTP pentru pacienții din grupa  
25 fulvestrant 500 mg a fost semnificativ mai lung decât cel din grupa fulvestrant 250 mg (raportul de pericol=0,80 [95% CI 0,68 la 0,94]; p=0,006). TTP median fost 6,5 luni în grupa fulvestrant 500 mg și 5,5 luni în grupa fulvestrant 250 mg. Graficul Kaplan-Meier al TTP din Setul de Analiză Completă arată o separare între cele două grupe de tratament de la aproximativ 3 luni, favorizând grupa fulvestrant 500 mg.

Luna	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
Fulvestrant 500mg la risc	362	216	163	113	90	54	37	19	12	7	3	2	0
Fulvestrant 250mg la risc	374	199	144	85	60	35	25	12	4	3	1	1	0



**Tabelul S2 Rezumatul timpului până la progresie: Testul de analiză completă**

	<b>Fulvestrant 500 mg N=362</b>	<b>Fulvestrant 250 mg N=374</b>
Numărul de progresări (%)	297 (82,0)	321 (85,8)
Mediana (luni)	6,5	5,5
Timpul până la progres (luni): 25% cuartilă	2,8	2,7
Timpul până la progres (luni): 75% cuartilă	16,6	11,9
Procentul de pacienți fără progres la:		
6 luni	51%	45%
12 luni	34%	25%
18 luni	23%	14%
24 luni	16%	11%
Raportul de pericol (95% CI)	0,80 (0,68–0,94)	
Valoarea p	0,006	

Timpul până la progres este timpul dintre randomizare și cea mai precoce dintre progresii sau morți din orice cauză.

Raportul de pericol <1 indică faptul că fulvestrantul 500 mg este asociat cu un timp mai lung până la progresul bolii decât fulvestrantul 250 mg

A raportul de pericol >1 indică faptul că fulvestrantul 500 mg este asociat cu un timp mai scurt până la progresul boli decât fulvestrantul 250 mg

Sursa datelor: Tabelele 11.2.1.1, 11.2.1.2 și 11.2.1.5.

Analiza primară a TTP este sprijinită de analiza Cox de regresie a pericolelor proporționale, ajustată pentru tratament și 6 covariante specifice (raportul de pericol=0,78 [95% CI 0,67 la 0,92]; p=0,003).

#### **Rezumatul rezultatelor de siguranță**

Fulvestrant 500 mg a fost bine tolerat și profilul său de siguranță a fost concordant cu profilul cunoscut al fulvestrantului 250 mg. AE de interes pre-specificate raportate cel mai mult au fost tulburările gastrointestinale și tulburările de articulații (aproximativ 20% și respectiv 19% dintre pacienți, în fiecare dintre grupele de tratament). Nu au existat diferențe între grupele de tratament din punct de vedere al

incidenței tipurilor de AE, AE serioase și AE care conduc la întrerupere. Nu a existat nici o probă pentru dependența de doză a oricărui AE. Nu au existat modificări importante ale hematologiei, chimia clinică, semnele vitale sau descoperirile fizice.

### Concluzii

5 Acest studiu demonstrează că fulvestrantul 500 mg furnizează un beneficiu clinic semnificativ față de fulvestrant 250 mg, în termeni de TTP, în tratamentul femeilor postmenopauzale cu cancer de sân avansat ER+ve care a progresat sau revenit prin  
10 terapia endocrină. Analiza suplimentară a demonstrat că datele TTP obținute în studiu sunt robuste. Rezultatele arată că fulvestrantul 500 mg reduce riscul progresului bolii cu 20% comparativ cu fulvestrant 250 mg. Riscul progresului apare a fi redus în grupa fulvestrant 500 mg comparativ cu grupa 250 mg prin 3 factori observați:

- O reducere a proporției de pacienți cu cel mai bun răspuns obiectiv al  
15 progresului bolii (38,7% în grupa fulvestrant 500 mg față de 44,7% în grupa fulvestrant 250 mg)
- O creștere a proporției pacienților care au obținut beneficiu clinic (45,6% față de respectiv 39,6%)
- O creștere a duratei beneficiului clinic la pacienții care obțin beneficiu clinic (mediana de 16,6 luni față de respectiv 13,9 luni).

20 A existat de asemenea o tendință de supraviețuire îmbunătățită în grupa fulvestrant 500 mg (mediana de 25,1 luni comparativ cu 22,8 luni în grupa 250 mg), indicând că compararea tratamentului observat pentru supraviețuirea globală sprijină avantajul observat pentru TTP și sugerând că beneficiul furnizat de tratament în termeni de progres, este menținut după progres.

25 În subgrupa de pacienți în care a fost măsurată, HRQoL din timpul tratamentului a rămas stabilă în timp ce pacienții au primit tratamentul de studiu; nu a existat nici un efect detrimental al dozei de fulvestrant 500 mg comparativ cu 250 mg.

În studiile de înregistrare pentru fulvestrant, Studiile 20/21, fulvestrant 250 mg s-a dovedit a nu fi inferior anastrozolului (Robertson et al 2003). Caracteristicile  
30 demografice ale pacienților din studiul CONFIRM au fost în mare similare cu cele ale pacienților din analiza combinată a Studiilor 20/21 și rezultatele eficacității pentru fulvestrant 250 mg au fost concordante în studii (TTP median de 5,5 luni în CONFIRM și analiza combinată a Studiilor 20/21). Datele din aceste studii reasigură

suplimentară al beneficiului semnificativ că fulvestrant 500 mg oferă peste o doză deja eficace de 250 mg???

Efectul tratamentului asupra TTP, favorizând fulvestrantul 500 mg, a fost concordant în toate subgrupele analizate. Concordanța efectului tratamentului până la TTP în subgrupele cu inhibitor de aromatază (AI) și antiestrogen (AO) este de interes particular, dat fiind faptul că pe multe piețe aprobarea reglatoare curentă pentru fulvestrant 250 mg se limitează la pacienții care au progresat prin terapia cu AO. De la prima aprobare reglatoare pentru utilizarea AI nesteroidiene în cancerul de sân, modificările din practica clinică au însemnat că a existat o creștere considerabilă a proporției pacienților care sunt tratați înainte de toate cu aceste medicamente atât în amplasament adjuvant cât și avansat (vezi National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Inc. 2009 și referințele de aici pentru mai multe detalii). Există puține opțiuni de tratament endocrin disponibile pentru pacienții cu progres prin terapie AI și este de aceea importantă identificarea agenților care prelungesc în mod eficace timpul până la progres după eșecul printr-o asemenea terapie. Deși linii directoare ca NCCN sprijină utilizarea unui agent din aceeași clasă cu o structură steroidică (AI steroidiene) la pacienții care au progresat prin terapia cu AI nesteroidiene, nu există în mod curent agenți de acest tip cu aprobare reglatoare pentru această secvență de tratament. Fulvestrant 500 mg are un mecanism diferit de acțiune față de AI și este primul agent care arată un beneficiu consistent într-o situație de fază III la pacienți care au progresat fie în timpul terapiei cu AO fie cu AI.

Profilul de siguranță al fulvestrantului 500 mg este concordant cu profilul de siguranță cunoscut al fulvestrantului 250 mg fără evidență pentru dependența de doză pentru nici un AE. Cele 2 SAE care au fost luate în considerație de investigator ca fiind posibil în relație causală cu tratamentul de studiu au fost confundate cu alți factori în istoriile medicale ale pacienților și medicațiile concomitente. Incidența AE pre-specificate a fost bine echilibrată între cele două grupe de tratament. Deși incidența locurilor de injecție a fost similară între grupele de tratament, o evaluare completă a procedurii de injecție nu a fost posibil să fie realizată datorită proiectului dublu orb. Cu toate acestea, este reconfortant să se observe că nu există nici o creștere a incidenței AE cu dublarea dozei de fulvestrant.

Global, fulvestrantul 500 mg furnizează o eficacitate îmbunătățită fără nici un efect detrimental asupra siguranței, tolerabilității sau HRQoL comparativ cu fulvestrant 250 mg.

## Concluzii globale

Studiul CONFIRM a demonstrat o îmbunătățire clară a eficacității fulvestrantului 500 mg comparativ cu doza aprobată în mod curent de fulvestrant 250 mg. A existat o prelungire statistic semnificativă a TTP cu o reducere de 20% a riscului de progres  
5 pentru pacienții care primesc fulvestrant 500mg. Dată fiind eficacitatea superioară, siguranța, tolerabilitatea și HRQoL similare pe care le oferă fulvestrant 500mg față de fulvestrant 250mg tragem concluzia că există un profil beneficiu risc superior pentru fulvestrant 500mg la pacienții care au revenire sau progresie prin terapia endocrină.

10

## Referinte

### **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  
15 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.

20

### **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 EFECT. J Clin Oncol 2008;  
25 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.  
30 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.

5 **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**

10 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**

15 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.

20 **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.

25 **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.

30 **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.

5 **Osborne et al 2002**

Osborne CK, Pippen 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.

10 **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 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl] estra-1,3,5, (10)-triene-3, 17beta-diol (FASLODEX) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res 2001;6:6739-46.

15 **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.

20 **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.

25 **Whitehead 1989**

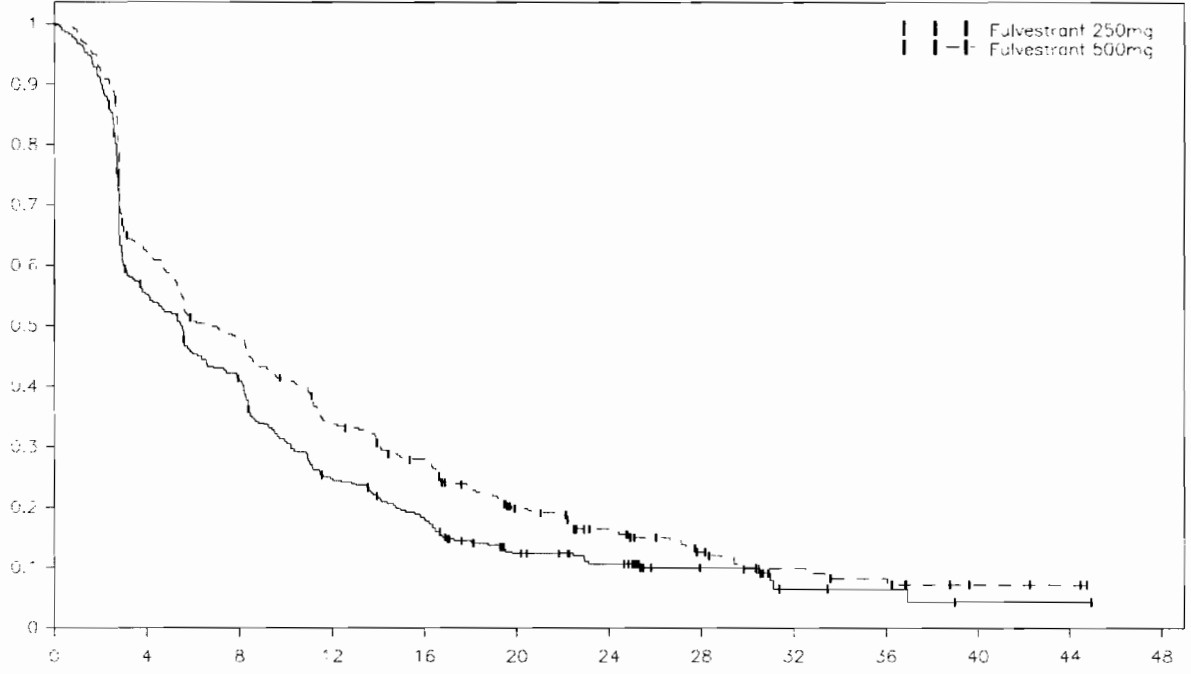
Whitehead J. The analysis of relapse clinical trials, with application to a comparison of two ulcer treatments. Stat Med 1989; 8(12):1439-54.

**Wiebe et al 1993**

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

## **Revendicări**

- 5 1. Fulvestrant în doză de 500mg pentru utilizare în tratamentul unei femei postmenopauzale cu cancer de sân avansat care a progresat sau a revenit la terapie endocrină.
2. Utilizare conformă cu revendicarea 1 în care fulvestrantul este administrat lunar.
- 10 3. Utilizare conformă cu revendicarea 2 în care o doză adițională de 500 mg se administrează în prima lună de tratament.
4. Utilizare conformă cu revendicarea 3 în care doza adițională se administrează în jurul zilei a 14-a.
- 15 5. Utilizare conformă cu oricare dintre revendicările precedente în care femeia este pozitivă față de receptorii estrogenici sau pozitivă față de receptorii progesteronici.
- 20 6. Utilizare conformă cu revendicarea 5 în care femeia este pozitivă față de receptorii estrogenici.
7. Utilizare conformă cu orice revendicare precedentă în care progresul sau recurența prin terapia endocrină au compromis terapia cu tamoxifen sau cu un  
25 inhibitor al aromatazei.
8. Utilizare conformă cu revendicarea 7 în care inhibitorul aromatazei este selectat dintre anastrozol, letrozol sau exemestan.
- 30 9. Utilizare conformă cu oricare dintre revendicările precedente prin care să se crească timpul până la progres comparativ cu fulvestrantul în doză de 250mg.



5  
10  
15  
20  
25