

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRUMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-3309**
(22) Přihlášeno: **02.04.2001**
(30) Právo přednosti: **05.04.2000 GB 0008172**
(40) Zveřejněno: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)
(47) Uděleno: **22.02.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.04.2012**
(Věstník č. 14/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/GB2001/001500**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/074366**

(11) Číslo dokumentu:

303 096

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

Oncology Research 9 (8) str. 397-402 (1997) (abstrakt); Journal of the National Cancer Institute 87 (10) 1995 str. 746-750 (abstrakt); The Breast 5 str. 192-195 (1996) (abstrakt); Int. J. Cancer 55 str. 873-876 (1993) (abstrakt); J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 67 (4) str. 293-304 (1998) (abstrakt); Endocrine-Related Cancer 6 (1999) str. 205-210 (abstrakt).

(73) Majitel patentu:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:

Thurlimann Beat, St. Gallen, CH

(74) Zástupce:

Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Léčivo pro léčení karcinomu prsu obsahující
fulvestrant**

(57) Anotace:

Použití fulvestrantu pro léčení karcinomu prsu u pacienta,
který byl předešle léčen inhibítorem aromatázy a tamoxifenem
a u něhož toto předchozí léčení selhalo.

CZ 303096 B6

Léčivo pro léčení karcinomu prsu obsahující fulvestrant

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití fulvestrantu k léčení karcinomu prsu u pacienta, který byl předtím léčen pomocí selektivního modulátoru estrogenových receptorů (SERM) a inhibitoru aromatázy.

Dosavadní stav techniky

Karcinom prsu je nejběžnější malignita postihující ženy a představuje 18 % všech karcinomů u žen (McPherson a kol. 1994). Celosvětově se incidence onemocnění zvyšuje a každoročně je karcinomem prsu způsobeno více než čtvrt miliónů úmrtí. Každý rok je diagnostikováno více než půl miliónu nových případů, z nichž k více než polovině dochází v severní Americe a západní Evropě.

Již dlouho se ví, že mnohé karcinomy prsu jsou hormon–dependentní a že hormonální manipulaci lze ovlivnit progresi onemocnění. Prvně byla odezva metastatického karcinomu prsu na hormonální manipulaci pomocí bilaterální oophorektomie publikována v roce 1896 (Beatson 1896).

Obzvláště estrogeny účinkují u nejméně jedné třetiny karcinomů prsu jako endokrinní růstové faktory. Zbavení nádoru tohoto stimulu představuje uznávanou léčbu pro pokročilé onemocnění (Muss 1992). Termíny „estrogen“ a „oestrogen“ jsou pouze alternativní výrazy.

U premenopauzálních žen lze tohoto dosáhnout ablací ovariální funkce pomocí chirurgických, radioterapeutických nebo léčebných prostředků, a u postmenopauzálních žen pomocí použití inhibitorů aromatázy.

Alternativní přístup k zamezení účinkům estrogenu představuje antagonizace estrogenu antiestrogeny. Toto jsou léčiva, která se váží na estrogenové receptory (ER) přítomné ve tkáni reagující na estrogeny a „soutěží“ o ně. Běžné nesteroidní antiestrogeny, jako je tamoxifen, účinně soutěží o vazbu na estrogenové receptory, avšak jejich účinnost je často omezena jejich částečným agonismem, který vede k nekompletní blokádě estrogenem zprostředkovaného účinku (Furr a Jordan 1984, May a Westley 1987).

Zavedený přístup k léčbě hormon–senzitivního pokročilého karcinomu prsu představuje postupná hormonální léčba. U postmenopauzálních žen s karcinomem prsu, u nichž došlo k progresi onemocnění po léčbě tamoxifenem, který je selektivním modulátorem estrogenových receptorů, je léčbou volby třetí generace nesteroidních inhibitorů aromatázy, jako je anastrool a letrozol (Buzdar 1999). Otázkou obzvláštního významu zůstává léčení po selhání třetí generace nesteroidních inhibitorů aromatázy.

Specifické či „čisté“ antiestrogeny s vysokou afinitou k estrogenovým receptorům a bez jakýchkoliv agonických účinků mohou mít oproti běžným nesteroidním antiestrogenům při léčení estrogen–dependentního onemocnění určité výhody. Při hledání takových léčiv bylo nalezeno mnoho sloučenin s příslušným účinkem (Walkeling and Bowler 1987, 1988, Bowler a kol. 1989), z nichž byl pro další vývoj zvolen fulvestrant (Faslodex[®], ZD9238, ICI 182,780).

Fulvestrant je první představitel nové třídy silných čistých antiestrogenů a je zcela prostý částečného agonického účinku, tj. účinku podobného účinku estrogenu, spojeného s antiestrogeny dostupnými v současné době, jako je tamoxifen. U fulvestrantu již byla účinnost prokázána v rámci studie fáze II u žen, u nichž došlo po léčbě tamoxifenem k progresi karcinomu prsu (Howell a kol. 1995).

Fulvestrant je čistý antiestrogen s novým mechanismem účinku, popisovaný jako downregulátor estrogenových receptorů (E.R.D.) a s jasně prokázaným protinádorovým účinkem u pokročilého karcinomu prsu (Howell a kol. 1995, 1996).

Fulvestrant, tj. (7- α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol), je nová sloučenina, u níž byla prokázána významná čistá antagonická aktivita vůči estrogenu bez jakýchkoliv agonických účinků (Wakeling a kol. 1991). Relativní vazebná afinita fulvestrantu k estrogenovým receptorům činí 0,89, v porovnání s estradiolovým ekvivalentem ve výši 1,0. Fulvestrant vykazuje zjevný inhibiční účinek na růst MCF-7 buněk lidského karcinomu prsu (IC₅₀ 0,29 nmol) a 80% snížení počtu MCF-7 buněk za podmínek, při kterých tamoxifen vykazuje nejvýše 50% inhibici (Wakeling a kol. 1991).

Studie ukázaly, že nádory MCF-7 resistantní vůči tamoxifenu, které se rozrůstají po dlouhodobém léčení tamoxifinem, zůstávají citlivé k léčení fulvestrantem (Osborne a kol. 1994). Výzkumy stejné skupiny ukázaly, že léčba fulvestrantem potlačuje růst etablovaných MCF-7 nádorů na dvojnásobně dlouho než léčba tamoxifinem, a že geneze nádoru byla opožděna ve větším rozsahu u myši léčené fulvestrantem než u myši léčené tamoxifinem (Osborne a kol. 1995).

Nyní se překvapivě zjistilo, že pacienti, kteří byli předtím léčení inhibitorem aromatázy, přičemž pacienti mohli být předtím léčení také selektivním modulátorem estrogenových receptorů, a u nichž předchozí léčba(y) selhala(y), trpí karcinomem prsu, který je citlivý k dalšímu léčení fulvestrantem.

Podstata vynálezu

Vynález se týká použití fulvestrantu pro přípravu léčiva k léčení pacienta s karcinomem prsu, který byl předešle léčen inhibitorem aromatázy a tamoxifinem a u něhož tato předchozí léčba selhala.

Tamoxifen (Nolvadex[®]) je selektivním modulátorem estrogenových receptorů. Pacientem je výhodně člověk, zejména žena.

Inhibitorem aromatázy je výhodně anastazol (Arimidex[®]), letrozol (Femara[®]) či aminoglutethimid (Orimeten[®]).

Použitím termínu „selhat“ je míněna skutečnost, že růst karcinomu prsu již není inhibitorem aromatázy, nebo selektivním modulátorem estrogenových receptorů, nebo jak inhibitorem aromatázy, tak i selektivním modulátorem estrogenových receptorů společně, zastaven.

Fulvestrant lze podávat libovolným vhodným způsobem podávání. Výhodnou cestou podáváním je intramuskulární injekce, výhodně v dlouze působícím přípravku na bázi ricinového oleje, výhodně v dávce alespoň 200 mg, výhodně v intervalech alespoň ve výši měsíce. Obzvláště výhodné je 200 až 300 mg fulvestrantu podávaného intramuskulárně v přípravku na bázi ricinového oleje, výhodně v intervalech alespoň ve výši měsíce. Nejvýhodnější je přibližně 250 mg fulvestrantu výhodně podávaného v přibližně měsíčních intervalech. Výhodné dávky by měly být podávány tak, že se dosáhne hladin fulvestrantu v krevním séru alespoň 2,5 ng/ml, výhodněji od 5 do 20 ng.ml⁻¹.

Výhodně se fulvestrant podává jako léčivo, kterým je farmaceutický prostředek uzpůsobený k intramuskulární injekci obsahující fulvestrant, 30 % či méně hmotn. farmaceuticky přijatelného alkoholu na objem přípravku, alespoň 1 % hmotn. farmaceuticky přijatelného nevodného roztoku esteru mísitelného s ricinoleátovým vehikulem na objem přípravku a dostatečným množstvím ricinoleátového vehikula tak, že se připraví přípravek o obsahu alespoň 45 mg.ml⁻¹ fulvestrantu.

Použitím termínu „ricinoleátové vehikulum“ je míněn olej, část (alespoň 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 95 % hmotn./obj.) jehož složení představují triglyceridy kyseliny ricinolejové. Ricinoleátovým vehikulem může být syntetický olej nebo jím je obvykle ricinový olej, ideálně vyhovující lékopisným standardům, jak je popsáno výše.

Pro vyloučení jakýchkoliv pochybností, při použití termínu „% hmotn. na objem přípravku“ u složek přípravku je míněna skutečnost, že v objemové jednotce přípravku je přítomno určité hmotn. procento složky, například při 1 % hmotn. na objem přípravek obsahuje ve 100 ml objemu přípravku 1 g složky. Pro ilustraci:

% hmotn. x na objem přípravku	hmotnost x v 1 ml přípravku
30 %	300 mg
20 %	200 mg
10 %	100 mg
5 %	50 mg
1 %	10 mg

Výhodně farmaceutický prostředek obsahuje 25 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného alkoholu, výhodněji farmaceutický prostředek obsahuje 20 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného alkoholu.

Výhodně farmaceutický prostředek obsahuje 60 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 50 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Ještě výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 45 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Ještě výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 40 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Ještě výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 35 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Ještě výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 30 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla. Ještě výhodněji obsahuje farmaceutický prostředek 25 % hmotn./obj. či méně farmaceuticky přijatelného nevodného esterového rozpouštědla.

Výhodně farmaceutický prostředek obsahuje farmaceuticky přijatelný alkohol v podobě směsi ethanolu a benzylalkoholu.

Výhodně obsahuje farmaceutický prostředek farmaceuticky přijatelné nevodné esterové rozpouštědlo zvolené ze skupiny zahrnující benzyl-benzoát, ethyl-oleát, isopropyl-myristát, isopropyl-palmitát a jejich libovolné směsi. Výhodněji je farmaceuticky přijatelným nevodným esterovým rozpouštědlem benzyl-benzoát.

Výhodný farmaceutický prostředek obsahuje fulvestrant v koncentraci alespoň 45 mg.ml⁻¹. Výhodným farmaceutickým prostředkem je prostředek, v němž celkové množství fulvestrantu v prostředku činí 250 mg či více a celkový objem prostředku činí 6 ml či méně.

Obzvláště výhodným farmaceutickým prostředkem je prostředek, v němž je farmaceuticky přijatelným alkoholem směs 10 % hmotn. ethanolu na objem přípravku, 10 % hmotn. benzylalkoholu na objem přípravku a 15 % hmotn. benzylbenzoátu na objem přípravku a ricinoleátovým vehikulem je ricinový olej.

Odkazy

- Betason G. T., on the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986; 2: 104 až 107. Bowler J., Lilley T. J., Pittam J. D., Wakeling A. E., Novel steroidal pure antioestrogens. *Steroids* 1989; 54: 71 až 99.
- Buzdar A., Role of aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6 (2): 219 až 225.
- Furr B. J. A., Jordan V. C., The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmaceutical Therapy* 1984; 25: 127 až 205.
- Howell A., De Friend D., Robertson J., Blamey R., Walton P., Response to a specific antioestrogens (ICI 182,780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995; 345: 29 až 30.
- Howell A., De Friend D., Robertson J. F. R., Blamey R. a kol., Pharmacokinetics, pharmacological and antitumour effects of the specific antioestrogen ICI 182,780 in women with advanced breast cancer. *Br. J. Cancer* 1996; 74: 300 až 308.
- Jacobs Th. W., Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of *HER-2/neu* in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17: 1974 až 1982.
- May F. E. B., Westley B. R., Effects of tamoxifen and 4'-hydroxytamoxifen on the pNR-1 and pNR-2 estrogen-regulated RNAs in human breast cancer cells. *Journal Biological Chemistry* 1987; 262: 15894 až 9.
- McPershon K., Steel C. M., Dixon J. M., Breast cancer-epidemiology, risk factors and genetics. *British Medical Journal* 1994; 309: 1003 až 6.
- Muss M. D., Endocrine therapy for advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1992; 21: 15 až 26.
- Osborne C. K., Jarman M., McCague R., Coronado E. B., Hilsenbeck S. G., Wakeling A. E., The importance of tamoxifen metabolism in tamoxifen-stimulated breast tumour growth. *Cancer Chem. Pharmacol.* 1994; 34: 89 až 95.
- Osborne C. K., Coronado-Heinson E. B., McCue B. L., Wakeling A. E., McLelland R. A., Manning D. L., Nicholson R. I., Comparison of the effects of a pure steroidal antioestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 1995; 87: 746 až 750.
- Simon R., Optimal two-stage designs for Phase II clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 10: 1 až 10, 1989.
- Wakeling A. E., Bowler J., Steroidal pure antioestrogens. *J. Endocrinol* 1987; 112: R7 až R10.
- Wakeling A. E., Bowler J., Biology and mode of action of pure antioestrogens. *J. Steroid. Biochem.* 1988; 30: 141 až 148.
- Wakeling A. E., Dukes M., Bowler J., A Potent specific pure antioestrogen with clinical potential. *Cancer Res.* 1991; 51: 3867 až 3873.

40 Tabulka zkratk

AE	nepříznivý jev
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanin-aminotransferáza
45 AST	aspartát-transamináza
BP	krevní tlak
CR	kompletní odpověď
CRF	záznamový formulář případu
CT	počítačová tomografie
50 ER	estrogenový receptor
ERD	down-regulátor estrogenového receptoru
FISH	fluorescence in situ hybridizace

	HR	srdeční frekvence
	INR	mezinárodní normalizovaný poměr (doba srážení)
	LH–RH	hormony uvolňující luteinizační hormon
	LP	lokální patologie
5	MRI	magnetické rezonanční zobrazení
	PCR	polymerázová řetězová reakce
	PgR	progesteronový receptor
	PR	částečná odpověď
	SD	stabilní onemocnění
10	SERM	selektivní modulátor estrogenových receptorů
	ULRR	horní limit referenčního rozmezí

Předkládaný vynález je ilustrován následujícím neomezuujícím příkladem, který představuje souhrn klinického protokolu pozorujícího účinky fulvestrantu u karcinomu prsu.

Příklady provedení vynálezu

20 Příklad 1 – Protokol o klinické studii

Název: otevřená, multicentrická studie fáze II hodnotící protinádorové účinky přípravku Faslodex[®] (fulvestrant) u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, u něhož selhaly nesteroidní inhibitory aromatázy

Cíle: primární: objektivní míra odpovědi (= CR + PR) na léčbu fulvestrantem
sekundární: trvání klinických příznivých účinků (= CR + PR + SD $\geq$ 24 týdnů), doba do progresu, trvání odpovědi, doba do selhání léčby a bezpečnost a tolerovatelnost léčby fulvestrantem
objektivní míra odpovědi podle stavu Her-2/*neu*

Plán otevřená, multicentrická, nekomparativní studie fáze II, pacienti byli zařazováni podle studie: tří úrovní rozvrstvení
vrstva A: pacienti odpovídající na léčbu anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem podávanou pro pokročilé onemocnění
vrstva B: pacienti resistantní k léčbě anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem podávané pro pokročilé onemocnění
vrstva C: zvolení pacienti, pro které nelze aplikovat vrstvy A a B, tj. užívají anastrozol, letrozol nebo aminoglutethimid jako podpůrnou léčbu

Typ a počet pacientů: byly postmenopauzální ženy s pokročilým karcinomem prsu, u nichž po léčbě anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem došlo k progresi

Léčba fulvestrant v podobě 250 mg intramuskulární (i.m.) injekce jednou za každý měsíc během studie:

Doba trvání: pacienti mohli pokračovat v léčbě do objektivního zjištění progresu karcinomu prsu léčby:

Primární výstup: objektivní míra odpovědi

Sekundární výstupy: trvání klinických příznivých účinků, doba do progresu, trvání odpovědi, doba do selhání léčby, tolerovatelnost a bezpečnost, objektivní míra odpovědi podle stavu Her-2/*neu*

Analýza: Když byli všichni pacienti sledováni alespoň po dobu 24 týdnů, byla provedena konečná analýza ke zhodnocení:

- objektivní nádorové odpovědi (primární míra)
- trvání klinických příznivých účinků
- doba do progresu
- trvání odpovědi
- doba do selhání léčby
- tolerovatelnost a bezpečnost
- objektivní míra odpovědi podle stavu Her-2/neu

Plán studie

Tabulka 1: Rozvrh hodnocení

Parametry	Filtr vhodnosti ^a	← měsíčně →				← každé 3 měsíce →			
		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	Vyloučení K
		M	M	M	M	M	M	M	z léčby progresi
		0	1	2	3	6	9	12	atd.
		Den 1 ^b	29						
Dřívější anamnéza	X								
Doprovodná terapie	X	X	X	X	X	X	X	X.....	X ^h
Demografie	X								
Současné podmínky	X		X	X	X	X	X	X.....	X
BP, HR		X	X	X	X	X	X	X.....	X
Hmotnost		X	X	X	X	X	X	X.....	X
Hematologie	X	X ^c			X	X	X	X.....	X
INR	X								
Biochemie	X	X ^c			X	X	X	X.....	X
Demonstrováný stav	X	X	X	X	X	X	X	X.....	X
Hrudní rentgen nebo CT	X ^d								
Kostní snímek	X ^d								
Hodnocení nádoru	X ^d		X ^e	X ^e	X ^{f, g}	X	X	X.....	X ^g
Nepříznivé jevy			X	X	X	X	X	X.....	X ^h
Her-2/neu ⁱ									

^a měsíčně = 28 dní ± 3 dny

Poznámky k tabulce 1

- a) během 3 týdnů před zařazením
- b) Den 1 by neměl nastat více než 1 týden po zařazení a více než 4 týdny po hodnocení nádoru.
- c) Pokud jsou screeningové vzorky provedeny během 2 týdnů před dnem 1, není v den 1 zapotřebí dalších vzorků.
- d) Během 4 týdnů před léčbou, vyjma isotopových kostních snímků během 8 týdnů před léčbou. (Libovolné teplé místo zjištěné na kostním snímku musí být potvrzen snímkem rentgenovým nebo CT nebo MRI, během 4 týdnů před léčbou.)
- e) Hodnocení každý měsíc po první 3 měsíce, pouze pro kožní a podkožní léze.

- f) Hodnocení nádoru každé 3 měsíce ode dne 1 (nikoliv od data screeningového hodnocení). Následné hodnocení hodnotitelných kostních lézí musí být provedeno pomocí rentgenu, CT snímku nebo MRI, nikoliv isotopového kostního snímku.
- g) Hodnocení bylo prováděno každé 3 měsíce až do progresu (bez ohledu na změny systémové terapie pro karcinom prsu).
- h) AE a doprovodná terapie následovala 8 týdnů po poslední injekci fulvestrantu.
- i) Vzorky nádoru nebylo potřeba barvit pro nadměrnou expresi proteinu HER2 před zařazením pacienta do studie, a proto je bylo možno testovat po registraci pacienta.
- V = návštěva (pacienta) a V1 = návštěva 1, V2 = návštěva 2 atd.
- M = měsíc a M 0 = měsíc 0, tj. start studie; M 1 = měsíc 1 atd.
- X = příslušná položka byla provedena v daný termín studie

Cíle

15 Primární:

Primárním cílem této studie bylo zhodnocení protinádorové účinnosti přípravku Faslodex (fulvestrant), pokud jde o objektivní míru odpovědi u menopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, u nichž selhal anastrozol nebo letrozol nebo aminoglutethimid.

20

Sekundární:

Sekundární cíle jsou:

- Trvání klinických příznivých účinků, doba do progresu, trvání odpovědi, doba do selhání léčby
- Tolerovatelnost (lokální a systémová) a bezpečnost fulvestrantu
- Objektivní míra odpovědi podle stavu HER-2/*neu*

25

1. Provedení studie

30 1.1 Provedení studie

Byla provedena otevřená, multicentrická, nekomparativní studie fáze II u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu.

35 Pacientům, kteří splnili kritéria vhodnosti, byl podáván fulvestrant 250 mg (5,0 ml) pomocí i.m. injekce každý měsíc (28 dní $\pm$ 3 dny). Studie zahrnovala tři úrovně rozvrstvení:

- Vrstva A: pacienti odpovídající na anastrozol nebo letrozol nebo aminoglutethimid definovaní jako pacienti, u nichž došlo během léčby anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem podávanou pro pokročilé onemocnění k progresi onemocnění po počáteční objektivní odpovědi nebo stabilizaci alespoň na 24 týdnů.
- Vrstva B: pacienti resistantní vůči anastrozolu nebo letrozolu nebo aminoglutethimidu definovaní jako pacienti, kteří neodpovídali na anastrozol nebo letrozol nebo aminoglutethimid podávaný pro pokročilé onemocnění nebo vykazovali stabilizaci onemocnění trvající méně než 24 týdnů.
- Vrstva C: zvolení pacienti, pro které nelze aplikovat vrstvy A a B, tj. užívající anastrozol nebo letrozol neb aminoglutethimid jako podpůrnou terapii.

45

50 Pacienti užívali fulvestrant dokud se neobjevily objektivní známky progresu onemocnění nebo dalších jevů, pro které je nutno léčení ukončit. V tuto dobu byla léčba v rámci studie ukončena a s pacientem byla projednána nová volba léčení. U pacientů, kteří byli vyloučeni z léčení z jiných

důvodů než je progresse onemocnění, bylo možno pokračovat v provádění hodnocení účinnosti v podobě protokolu, dokud nebyla pozorována progresse onemocnění.

Konečná analýza byla provedena, když byli všichni pacienti sledováni alespoň po dobu 24 týdnů, ke zhodnocení:

- objektivní nádorové odpovědi (primární míra)
- trvání klinických příznivých účinků
- doba do progresse
- trvání odpovědi
- doba do selhání léčby
- tolerovatelnost a bezpečnost

Byla hodnocena také objektivní míra odpovědi podle stavu Her-2/*neu*.

Pacienti se plně zúčastňovali hodnocení dokud nebyly z léčby v rámci studie vyloučeny.

U pacientů, u nichž nedošlo k progresi při vyloučení z léčby v rámci studie, bude v hodnocení stavu nádoru pokračováno, dokud nedojde k progresi onemocnění. Všichni pacienti by měli být sledováni, dokud nedojde k objektivní progresi onemocnění, bez ohledu na změny v systémové terapii pro karcinom prsu. Datum změny a typ alternativní rakovinné léčby bude zaznamenán.

2 Výběr pacientů

2.1 Kritéria zařazení

U pacientů vhodných k zařazení do studie muselo být splněno vše z následujícího:

- a) histologické/cytologické potvrzení karcinomu prsu
- b) objektivní projevy progresse onemocnění při léčbě nesteroidním inhibitorem aromatázy, nesteroidní inhibitor aromatázy byl definován jako anastrozol nebo letrozol nebo aminoglutethimid
- c) postmenopauzální žena definovaná jako žena splňující libovolné z následujících kritérií:
 - i) věk vyšší či roven 55 rokům
 - ii) věk vyšší či roven 45 rokům s amenoréí delší než 12 měsíců a intaktní děloha
 - iii) biochemické projevy postmenopauzálního hormonálního stavu nebo
 - iv) proděláná bilaterální oophorektomie
- d) indikace pro hormonální léčbu pro metastatický karcinom prsu následující progresi po anastrozolu nebo letrozolu nebo aminoglutethiminu alespoň po 12 týdnech léčby anastrozolem 1 mg/den nebo letrozolem 2,5 mg/den nebo aminoglutethimidem $\geq$ 500 mg/den).
- e) projevy hormonální senzitivity definované jako:
 - alespoň dvanáctiměsíční podpůrná hormonální léčba před relapsem
 - nebo
 - remise či stabilizace nádoru na alespoň 3 měsíce od hormonální terapie před progresí v pokročilé onemocnění
 - nebo
 - pozitivní estrogenové či progesteronové receptory (ER+ve či PgR+ve), v rámci této studie byly ER+ve definovány jako více než nebo rovno 10 fmol/mg cytosolového proteinu vázajícího se na ER nebo více než nebo rovno 10 % nádorových buněk zbarvených na tyto receptory, PgR+ve byly definovány jako více než nebo rovno 10 fmol/mg cytosolového

proteinu vázajícího se na PgR nebo více než nebo rovno 10 % nádorových buněk zbarvených na tyto receptory

- 5 f) přítomnost alespoň jedné měřitelné nebo hodnotitelné léze
- g) stav demonstrace 0, 1 nebo 2
- h) očekávaná doba přežití větší než 3 měsíce
- 10 i) písemný informovaný souhlas s účastí ve studii

2.2 Kritéria pro vyloučení

Pro vyloučení pacienta z absolvování studie postačovalo libovolné z následujících:

- 15 a) přítomnost metastatického viscerálního onemocnění ohrožujícího život, jako jsou rozsáhlé jaterní komplikace nebo libovolný stupeň mozkových nebo/a leptomeningeálních komplikací (minulých či současných) nebo symptomatické pulmonární lymfangitické rozšíření, pacienti s diskrétními pulmonárními parenchymálními metastázami byli vhodní, s tou výhradou,
- 20 že jejich respirační funkce nebyla porušena jako výsledek onemocnění
- b) předchozí léčba progestinem, estrogeny, androgeny nebo fulvestrantem pro karcinom prsu
- c) předchozí léčba pro karcinom prsu více než dvěma různými hormonálními činidly (pacienti, kteří užívali tamoxifen nebo další antiestrogen jak jako podpůrnou léčbu, tak pro pokročilé onemocnění, před léčbou anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem byli vhodní), v rámci této studie není ovariální ablace v podobě oophorektomie, ozařování ovarií a LH–RH analogové terapie považována za endokrinní léčbu
- 25 d) léčba analogy hormonu uvolňujícího leuteinizační hormon (LH–RH) méně než 3 měsíce před zařazením, pacienti, kteří užívali léčbu analogy LH–RH déle než 3 měsíce před zařazením budou vyloučeni, pokud u nich dojde ke znovuobjevení menses nebo nebudou mít kastrátové hladiny FSH v postmenopauzálním rozmezí (stanoveno pomocí rozmezí testovacího laboratorního zařízení)
- 30 e) více než 1 chemoterapie pro pokročilé onemocnění před terapií anastrozolem nebo letrozolem nebo aminoglutethimidem
- f) rozsáhlá radioterapie v posledních 4 týdnech (tj. více než nebo rovno 30 % kostní dřeně, např. celá pánev nebo polovina páteře)
- 40 g) léčba bisfosfonáty v posledních 8 týdnech, pouze v případě hodnotitelných kostních lézí
- h) současná nebo předchozí aktivní systémová malignita v posledních 3 letech (jiná než karcinom prsu nebo příslušně léčený in situ karcinom cervixu dělohy nebo karcinom kůže z bazálních nebo skvamózních buněk)
- 45 i) plán užívat nebo plán pokračovat v užívání estrogenové náhradní terapie
- 50 j) – destičky $< 100 \times 10^9/l$; INR $> 1,6$
 – celkový bilirubin $> 1,5 \times$ horní limit referenčního rozmezí (ULRR)
 – ALT nebo AST $> 2,5 \times$ ULRR, pokud nebyly pozorovatelné jaterní metastázy
 – nebo $> 5 \times$ ULRR v přítomnosti jaterních metastáz

- k) léčba neschváleným nebo experimentálním léčivem ve 4 týdnech
- l) libovolný projev závažného či nekontrolovaného systémového onemocnění (např. závažné porušení ledvin nebo jater) na uvažení testujícího, současný projev nebo anamnéza virové hepatitidy B nebo C, syndromu získaného selhání imunity (AIDS) nebo sérologické projevy lidského viru selhání imunity (HIV) nebo současné nestabilní nebo nekompenzované respirační nebo srdeční stavy
- m) anamnéza dispozice ke krvácení nebo dlouhodobé antikoagulační terapie (jiné než protidestičkové terapie)
- n) libovolný jiný důvod (např. zmatenost, slabost, alkoholismus), který by mohl ohrozit soulad s protokolem

15 Léčivo/léčení během studie

2.3 Přípravek, balení a uchovávání fulvestrantu

20 Faslodex® (fulvestrant) ve formě 5% hmotn./obj. olejového roztoku obsahujícího 250 mg fulvestrantu v koncentraci 50 mg/ml v objemu 5 ml.

2.4 Podávání léčiva: cesta, dávka a režim

2.4.1 Cesta

25 Faslodex byl podáván pomocí intramuskulární injekce do musculus gluteus maximus. Injekce musela být podávána pomalu, nejméně po dobu 2 minut. Místo injekce by se mělo každý měsíc měnit mezi levou a pravou polovinou hýždí. Bylo doporučeno podávat injekci pacientovi vleže na boku.

30 3 Doprovodná léčba

Během studie nesměla být užívána žádná jiná systematická léčba, o níž se ví, že má účinek na karcinom prsu, kromě testované léčby (kromě bisfosfonátů a tibolonu).

35 Náhradní léčba estrogeny byla ukončena před počátkem léčby v rámci studie.

Léčba LH–RH analogy byla ukončena alespoň 3 měsíce před zařazením do studie, přičemž biochemické nálezy musely spadat do postmenopauzálního rozmezí.

40 Další léčiva, která nebyla podávána jako systematická léčba pro karcinom prsu, která však mohla ovlivňovat stav pohlavních hormonů nebo odpověď onemocnění, nebylo možno během léčby začít podávat. Nicméně, pacient mohl pokračovat v užívání těchto léčiv, pokud s jejich užíváním bylo započato před počátkem studie a pokud se testující přesvědčí, že hormonální stav pacienta je stabilní.

45 Mezi tato léčiva patří:

- ketoconazol (antimykotikum)
- prednisolon
- adrenokortikální supresory
- 50 nízké dávky progestiny (k léčení návalů horka)

Radioterapii bylo možno aplikovat souběžně pro regulaci kostní bolesti nebo z dalších důvodů. Tyto ozářené léze však nebylo možné zahrnout do hodnocení odpovědi, kromě progresivního onemocnění. Pacient byl považován za pacienta s progresí onemocnění, když byla radioterapie

aplikována pro objevení nových lézí či po objektivní progresi existujících kostních lézí. Pacient nebyl považován za pacienta s progresí onemocnění, pokud byla radioterapie aplikována z jiných důvodů, např. pro regulaci kostní bolesti bez objektivní progresy či objevení nových lézí.

- 5 Pacienty užívající bisfosfonátovou terapii bylo možno do studie zařadit. Jejich kostní léze nemohly být hodnotitelné z hlediska odpovědi, kromě progresivního onemocnění. Pacienti pouze s kostním onemocněním, kteří byli na bisfosfonátové léčbě, nebyli pro studii vhodní.

- 10 Pokud se s bisfosfonáty započalo během studie bez objektivních známek progresy, nebyly kostní léze již dále považovány za hodnotitelné z hlediska odpovědi, avšak pouze z hlediska progresy. Pacienti vyžadující započítání bisfosfonátové léčby během studie pro objevení nové progresy existujících kostních lézí byli považováni za pacienty s progresí onemocnění.

- 15 Pacienti užívající dlouhodobou antikoagulační terapii (jinou než protidestičkovou terapii) byli pro studii nevhodní kvůli riziku intramuskulární hemorrhagie po fulvestrantové injekci. Pacienti, kteří potřebovali započítat antikoagulační terapii během užívání fulvestrantové terapie mohli v léčení pokračovat podle uvážení testujícího. U těchto pacientů existovalo zvýšené riziko krvácení a testující musel rozhodnout, zda by riziko mohlo být vyváжено možnými příznivými účinky pokračování fulvestrantové terapie. Před každou injekcí fulvestrantu musela být určena příslušná
20 doba srážení, měřená pomocí INR, k ujištění, že spadá do příslušného terapeutického rozmezí. Pokud byla INR vyšší než horní limit doporučeného rozmezí, muselo se s injekcí počkat až do doby, kdy se INR navrátila do terapeutického rozmezí.

- 4 Metody studie
25 4.1 Souhrn procedur

- 30 Souhrn hodnocení ukazuje „plán studie“, tj. tabulka 1. Tabulka 1 poskytuje rozvrh hodnocení provedených při každé návštěvě pacienta. Den 1 znamená den, kdy pacient obdržel poprvé injekci fulvestrantu, a nikoliv den zařazení do studie. Údaje získané při skríningu byly použity jako základní měření, kromě výsledků hematologie a biochemie, pokud byla získána více než 2 týdny před dnem 1. Srdeční frekvence a krevní tlak musel být změřen před léčením v den 1. Nejnovější hodnocení před prvním podáním musela být zaznamenána do CRF návštěvy 1. Při analýze byla vhodnost (a proto možná porušení protokolu) založena na údajích návštěvy 1.

- 35 Vzorky nádoru nebylo potřeba barvit pro nadměrnou expresi proteinu HER2 před zařazením pacienta do studie, a proto je bylo možno testovat po registraci pacienta.

Všichni pacienti byli hodnoceni každý měsíc po dobu prvních třech měsíců a poté v tříměsíčních intervalech až do objevení:

- 40 objektivní progresy, jak je definována v tomto protokolu, bez ohledu na jakoukoliv změnu terapie pro karcinom prsu během studie nebo smrti bez objektivní progresy.

- 45 Screeningová hodnocení by měla být dokončena ve třech týdnech před zařazením pacienta do studie a pacient by měl být léčen během jednoho týdne po zařazení. Proto by základní hodnocení nádoru mělo být provedeno ve čtyřech týdnech před léčbou (kromě isotopových kostních snímků, které by měly být zhotoveny během osmi týdnů před léčbou). Libovolné teplé místo zjištěné na kostním snímku musí být potvrzen snímkem rentgenovým nebo CT nebo MRI, během 4 týdnů před léčbou. Pacienti byli poté hodnoceni každý měsíc po dobu prvních třech měsíců léčby a poté
50 každé tři měsíce. K těmto návštěvám docházelo každých 28 dní $\pm$ 3 dny dle termínů návštěv dle protokolu. Hodnocení nádoru byla prováděna $\pm$ 2 týdny podle daných termínů. Injekce fulvestrantu by měly být podávány v pravidelných intervalech 1 měsíce, tj. 28 dní $\pm$ 3 dny, v souladu s hodnotícími návštěvami.

Účinnost byla stanovována pomocí objektivního hodnocení nádoru příslušným způsobem každé tři měsíce. Pacienti s hmatatelnými lézemi z měkké tkáně byli hodnoceni měsíčně po prvním tři měsíce a poté každé tři měsíce. Hodnocení nádoru byla prováděna +/- 2 týdny podle termínů návštěv dle rozvrhu a měla by být zopakována při přerušení léčby v rámci studie. V hodnocení nádoru by mělo být pokračováno u všech pacientů až do objevení progresu onemocnění.

4.2 Klinická a laboratorní hodnocení

4.2.1.1 Souběžné stavy

Hodnocení souběžných stavů včetně stavů spojených s karcinomem bylo prováděno při screeningu a při všech následných návštěvách. Všechny nepříznivé nálezy při následných návštěvách byly zaznamenávány do formuláře nepříznivých jevů. Byly zaznamenávány pouze ty nálezy, které byly pozorovány jako dodatek ke karcinomu prsu a souběžným metastatickým onemocněním. Stavy, které se nepochybně týkaly progresu onemocnění, nebyly zaznamenávány jako nepříznivý jev.

Průvodní léčby souběžných stavů byly zaznamenávány.

4.4.2 Hematologie a biochemie

Hematologická a biochemická hodnocení byla prováděna při screeningu a v den 1. Pokud však byly screeningové vzorky odebrány během dvou týdnů přede dnem 1, nebyly již další vzorky v den 1 požadovány. Poté byla hematologická a biochemická hodnocení prováděna v tříměsíčních intervalech až do ukončení léčby v rámci studie. Laboratorní hodnocení a INR byly analyzovány v centrech. Byly hodnoceny parametry uvedené níže.

4.2.2.1 Hematologie

Hemoglobin

Hematokrit

Počet krevních destiček

Počet bílých krvinek (celkový)

Neutrofily

Na počátku by měl být odebrán vzorek INR.

4.2.2.2 Biochemie séra

Kreatinin

Albumin*

Alkalická fosfatáza (ALP)

Alanin-aminotransferáza (ALT)

Kalcium

*Byl hodnocen pouze v případě vysokých hladin kalcia, tj. vyšších než horní limit referenčního rozmezí.

4.2.3 HER-2/neu

Vzorky nádoru nebylo potřeba barvit pro nadměrnou expresi proteinu HER2 před zařazením pacienta do studie, a proto je bylo možno testovat po registraci pacienta.

4.2.4 Životní funkce

Krevní tlak a srdeční frekvence byly hodnoceny v den 1 před léčbou. Poté byla tato hodnocení prováděna při každé návštěvě až do a při ukončení léčby v rámci studie.

4.2.5 Hmotnost

Hmotnost byla stanovována v den 1, při každé návštěvě až do a při ukončení léčby v rámci studie.

4.2.6 Demonstrováný stav

Demonstrováný stav byl hodnocen při screeningu (během 2 týdnů před zařazením), při každé návštěvě až do a při ukončení léčby v rámci studie.

4.2.7 Hrudní rentgen/hrudní snímek CT

Hrudní rentgen či CT snímek hrudi byl proveden u všech pacientů během 4 týdnů před léčbou ke zhodnocení stavu plic na počátku studie. Výsledky z hrudního rentgenu nebo CT snímku hrudi musí být zahrnuty do objektivního hodnocení onemocnění.

4.2.8 Kostní snímek

Isotopový kostní snímek byl zhotovován u všech pacientů během 8 týdnů před léčbou ke zhodnocení kostního onemocnění na počátku studie. Isotopový kostní snímek byl požadován pouze na počátku studie.

Kostní léze zobrazené na kostním snímku, které byly použity jako základní stav hodnotitelných lézí, musely být potvrzeny během 4 týdnů před léčbou rentgenovým nebo CT snímkem nebo MRI.

4.2.9 Objektivní hodnocení nádoru

Základní objektivní hodnocení nádoru nesmělo být provedeno více než 4 týdny před léčbou, kromě isotopového kostního snímku, který nesměl být zhotoven více než 8 týdnů před léčbou. Libovolné teplé místo zjištěné na kostním snímku musí být potvrzen snímkem rentgenovým nebo CT nebo MRI, během 4 týdnů před léčbou. Na počátku studie by měly být léze všech lokalit onemocnění označeny jako měřitelné nebo hodnotitelné avšak neměřitelné nebo ani měřitelné ani hodnotitelné.

Aby byli pro studii vhodní, museli mít pacienti alespoň jednu měřitelnou nebo hodnotitelnou lézi.

Všechny jasně definované měřitelné a hodnotitelné léze musely být identifikovány a sledovány během období studie. Čtyři nejrozsáhlejší a jasně měřitelné léze a 4 hodnotitelné léze byly zaznamenávány do příslušného CRF. Jakékoliv další měřitelné či hodnotitelné léze byly sledovány, jakož i další léze. U všech hodnotitelných lézí nebyla vyžadována měření, avšak jako podklady pro hodnocení testujícího musely být dostupné radiografy, snímky nebo fotografie.

Objektivní hodnocení nádory bylo u všech pacientů provedeno během 4 týdnů před léčbou (základna) a poté bylo opakováno každé 3 měsíce (± 2 týdny) po dni první injekce fulvestrantu až do objektivní progresy onemocnění. Pacienti s lézemi z měkké tkáně byli hodnoceni po dobu prvních 3 měsíců každý měsíc. Následná hodnocení hodnotitelných kostních lézí musela být provedena pomocí rentgenového či CT snímku, nikoliv isotopového kostního snímku.

Pacienti, u nichž byla léčba fulvestrantem ukončena z jiných důvodů než z důvodu progresy onemocnění, museli být stále každé 3 měsíce sledováni kvůli objektivním hodnocením nádoru, bez ohledu na jakoukoliv následnou změnu terapie. Každá zkouška musela být provedena při zachování uvedeného rozvrhu hodnocení, za účelem prevence možného ovlivnění určení doby do progresy onemocnění mezi léčebnými skupinami. Hodnocení mohla být provedena před termínem daným rozvrhem pouze v případě, že byla očekávána progresy onemocnění.

U každé zvolené měřitelné léze musely být zaznamenávány 2 rozměry (délka a šířka), osy musely být kolmé a ve stejné rovině. U každé hodnotitelné léze musela být testujícím zaznamenávána jedna z následujících odpovědí: kompletní odpověď (CR), částečná odpověď (PR), stabilní onemocnění (SD) nebo progresse. Pokud byly na počátku více než 4 měřitelné a 4 hodnotitelné léze, pak by se tyto léze měly sledovat jako další léze a při každé návštěvě je testující musel označit jako CR, PR, SD nebo progredující.

Celková odpověď na léčbu byla stanovena podle směrnice WHO.

Doporučuje se:

- hodnotit jaterní a pánevní léze pomocí břišních a pánevních snímků získaných výpočetní tomografií (CT). Ultrazvukové snímky jaterních lézí jsou akceptovatelné s tou výhradou, že hodnocení musí být prováděno stejným radiologem v každém případě a že jsou uchovávány fotografické záznamy reprezentativních lézí, radioisotopové jaterní snímky nejsou akceptovatelné;
- hodnotit plicní léze pomocí hrudního rentgenového nebo CT snímku;
- hodnotit osteolytické kostní léze pomocí rentgenového nebo CT snímku nebo MRI.

(Kostní léze nejsou měřitelné. Osteolytické kostní léze jsou hodnotitelné, avšak nikoliv měřitelné; osteoblastické a osteosklerotické kostní léze nejsou ani měřitelné, ani hodnotitelné a proto jsou nevhodné pro hodnocení).

Nepříznivé jevy a vyloučení pacientů

4.3 Nepříznivé jevy

4.3.1 Definice nepříznivých jevů

Nepříznivý jev (AE) byl definován jako objevení nového nežádoucího lékařského stavu nebo zhoršení dříve existujícího stavu po vystavení působení farmaceutického produktu. Tato definice zahrnovala jevy, k nimž došlo během vstupních nebo výstupních období a jakéhokoli období specifikovaného v protokolu zkoušky. Lékařský stav nemusel mít nutně kauzální vztah s vystavením působení farmaceutického produktu. Lékařským stavem mohly být symptomy (jako je nevolnost, hrudní bolest), známky (tachykardie, zvětšená játra) nebo abnormální výsledky vyšetření (včetně krevních testů, rentgenů nebo snímků různých typů nebo elektrokardiogramu).

Pro účely této studie bylo možné libovolnou nepříznivou změnu pacientova stavu, následující po jeho zařazení do studie a během 8 týdnů po poslední injekci fulvestrantu, která nepochybně není způsobena progresí onemocnění, považovat za nepříznivý jev. Pokud došlo ke zhoršení stavu, pro který se podávalo léčivo, mohlo být nejisté, zda to bylo způsobeno nedostatkem účinnosti či nepříznivým jevem. V těchto případech, pokud se AstraZeneca nebo ošetřující lékař-zpravodaj nedomnívali, že léčivo přispělo ke zhoršení, nebo lokální regulace neuváděly jinak, mělo se za to, že se jednalo o nedostatek účinnosti. Objevení nového karcinomu mělo být považováno za nepříznivý jev. Novými karcinomy byly karcinomy, které nebyly primárním důvodem podávání testované léčby a byly objeveny až po zařazení do klinické studie.

Patologie

Hodnocení nadměrné exprese her-2

Patologie

Hodnocení nadměrné exprese HER-2

Testovací metody

Protein HER-2 je nadměrně exprimován u 20 až 30 % lidských karcinomů prsu jako výsledek genové amplifikace nebo/a transkripčních změn. Pro detekci změn HER-2 bylo popsáno několik způsobů. Způsoby založené na DNA (jako je FISH a PCR) byly používány k detekci počtu genových kopií. Tyto způsoby však nejsou široce dostupné v každém patologickém ústavu. Široce používaná byla také imunohistochemická metoda pomocí protilátek namířených proti proteinu. Mezi FISH a imunohistochemickou metodou je vysoká hladina korelace hodnocení stavu HER-2 karcinomů prsu při použití vzorku uloženého v parafínu fixovaného formalínem (Jakobs T. W., 1999). Výhodou imunohistochemické analýzy je dostupnost této metody v každém patologickém ústavu. Preparáty z parafinových bloků ukazují reprodukovatelné výsledky ještě po 5 až 10 letech. Proto lze míru nadměrné exprese HER-2 stanovit v době metastatického onemocnění buď na preparátech primárního nádoru, nebo na aktuálních metastázách.

Ke stanovení nadměrné exprese proteinu HER-2 pomocí imunohistochemie byl zvolen Hercep-Test® (schválený FDA) od DAKO Diagnosis AG kvůli jeho kontrolovanému a standardizovanému imunohistochemickému barvení, poskytnutém kontrolním preparátům a standardizovaným výstupům. DAKO HercepTest® používá polyklonální protilátku anti-HER-2 (A0485).

V rámci předmětné studie nemělo stanovení stavu HER2 vliv na terapeutická rozhodnutí, avšak představovalo hodnotnou pomoc pro informaci o prognóze a odpovědi na fulvestrant.

Demonstrováný stav dle WHO

	skóre
Plně aktivní, schopný provádět všechny obvyklé aktivity bez omezení a bez pomoci analgetik.	0
Omezený při namáhavé aktivitě, avšak chodící a schopný vykonávat lehkou práci či zastávat sedavé zaměstnání. Tato skupina zahrnuje také pacienty, kteří jsou plně aktivní, jako stupeň 0, avšak pouze s pomocí analgetik.	1
Chodící a schopní veškeré osobní péče, avšak neschopní práce. V pohybu více než 50 % hodin bdění.	2
Schopní pouze omezené osobní péče, upoutání na lůžko či křeslo na více než 50 % hodin bdění.	3
Zcela invalidní, neschopní provádět jakoukoliv osobní péči a zcela upoutaní na lůžko či křeslo.	4

Definice měřitelných a hodnotitelných lézí

a
kritéria celkové odpovědi u solidních nádorů (WHO)

1. Definice měřitelných a hodnotitelných lézí

(a) ani měřitelné, ani hodnotitelné

- léze v předešle ozářených oblastech, pokud v těchto místech nedošlo k definitivní progresi bezprostředně před zařazením a mezi radioterapií a zařazením neuplynulo více než 4 týdny
- lymfédém
- rozšíření hilů
- pleurální výpotek
- ascites
- metastázy v centrálním nervovém systému
- infiltrace kostní dřeně
- osteoblastické kostní léze
- osteolytické kostní léze, pokud pacient užívá bisfosfonáty

(b) měřitelné

- léze, které byly klinicky měřitelné ve dvou kolmých osách pomocí alespoň jednoho rozměru, čínicího $\geq 2,5$ cm, např. kožní noduly nebo povrchové lymfatické uzliny, které byly klinicky jasně postiženy
- léze, které byly měřitelné pomocí zobrazení ve dvou kolmých osách pomocí obou rozměrů, čínicích $\geq 1,0$ cm, např. nodulární plicní metastázy obklopené provzdušněnou plicní tkání, hluboce uložené léze na ultrazvuku, CT snímku nebo magnetickém rezonančním zobrazení (MRI).

(Byly zaznamenávány až 4 měřitelné léze [nejrozsáhlejší a nejjasněji definované])

(c) hodnotitelné, ale neměřitelné

- léze které bylo možno měřit ve dvou kolmých osách, avšak pomocí jednoho rozměru $< 1,0$ cm (stanoveno pomocí zobrazení) nebo obou rozměrů $< 2,5$ cm při základním měření (stanoveno klinicky)
- léze, které bylo možno měřit pouze v jedné ose
- viditelné, avšak neměřitelné léze, které bylo možno fotografovat (např. kožní infiltrace)
- radiograficky hodnotitelné léze, např. mediastinální lymfatické uzliny, difúzní plicní infiltrace
- osteolytické kostní léze hodnocené prostou radiografií, CT snímkováním nebo MRI.

(Byly zaznamenávány až 4 neměřitelné, ale hodnotitelné léze [nejreprezentativnější].)

Pacienti pouze s kostním onemocněním užívající bisfosfonáty nesměli být zařazeni.

2. Kritéria objektivní odpovědi

(a) Kompletní odpověď

Při hodnocení nestanoveny žádné klinické, radiologické nebo biochemické známky reziduálních lézí, s tou výhradou, že se nevyskytly žádné známky progresu onemocnění během 4 týdnů odpovědi a pacient nezemřel. V případě lytických kostních metastáz muselo být zobrazeno radiologicky, že kalcifikují.

CR u pacientů „pouze s kostním“ onemocněním

- všechny lytické léze musely být remineralizovány;
- neměla být přítomna žádná kostní bolest (bez analgesie);
- během 4 týdnů před a 4 týdnů po hodnocení nemělo dojít k žádným patologickým frakturám;
- musela být zřejmá remodelace předchozí pokřivené kosterní struktury;
- žádné nové kostní léze;
- kostní snímky se musely normalizovat, tj. všechna „teplá místa“ byla opětovně rozpuštěna.

(b) Částečná odpověď

Pokud nebyly žádné známky progresu onemocnění (tj. žádná progres jakékoliv léze a žádné nové léze) a pacient nezemřel během 4 týdnů odpovědi, poté byla jakákoliv z následujících změn objektivních hodnocení (v porovnání s počátkem) dostatečnou známkou částečné objektivní odpovědi:

U měřitelných lézí zmenšení alespoň o 50 % v porovnání s počátkem, v součtu součinů dvou největších kolmých průměrů všech měřitelných lézí, bez zvýšení čínicího více než 25 % velikosti jakékoliv léze nebo objevení jakékoliv nové léze;

U hodnotitelných, neměřitelných lézí, předběžné objektivní zlepšení hodnotitelných lézí ve výši 50 % či více, pozorování byla založena na radiologických, ultrazvukových nebo fotografických známkách.

5

PR u pacientu pouze s kostním onemocněním: částečné zmenšení velikosti a částečná remineralizace lytických lézí, žádná patologická fraktura a žádné nové kostní léze.

(c) Progrese onemocnění

10

Libovolné z následujících bylo dostatečnou známkou progrese onemocnění:

15

- zvětšení velikosti (součinu) čínicí více než 25 % jakékoliv léze v porovnání s minimálními rozměry zaznamenanými během studie;
- objevení jakékoliv nové léze nebo zhoršení jakékoliv hodnotitelné léze, pozorování byla založena na radiologických, ultrazvukových nebo fotografických známkách.

(d) Stabilní onemocnění

20

Nedostatečnost objektivní progrese onemocnění a nedostatečné známky pro kompletní nebo částečnou odpověď byla klasifikována jako stabilní onemocnění.

3. Stanovení celkové odpovědi u solidních nádorů

25

Celková odpověď byla stanovena způsobem popsáným ve WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, WHO Offset Publication No. 48, Ženeva, 1979, 1985:

30

- Pokud bylo u daného pacienta přítomno jak měřitelné, tak neměřitelné onemocnění, výsledek každého mělo být zaznamenáno odděleně. Celkové hodnocení odpovědi zahrnuje parametry.
- U pacientů s měřitelným onemocněním mělo převažovat označení nejchabější odpovědi.
- Označení „žádná změna“ u neměřitelných lézí nezmenšovalo částečnou odpověď měřitelných lézí, avšak snižovalo komplexní odpověď u měřitelných lézí na celkovou částečnou odpověď.
- Pokud byly v souhrnech odpovědi podle orgánového místa stejné nebo větší počty kompletních plus částečných odpovědí než označených „žádná změna“, pak byla celková odpověď částečná.
- Pokud bylo pozorováno progresivní onemocnění u jakékoliv léze nebo pokud se objevily nové léze, pak byl celkový výsledek „progresivní onemocnění“.

35

40

PATENTOVÉ NÁROKY

45

1. Použití fulvestrantu k přípravě léčiva k léčení pacienta s karcinomem prsu, který byl předešle léčen inhibitory aromatázy a tamoxifenem a u něhož toto předchozí léčení selhalo.

50

2. Použití podle nároku 1, při kterém pacient nebyl předešle léčen pro karcinom prsu více než dvěma různými hormonálními činidly.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při kterém léčení tamoxifenem bylo provedeno před léčením inhibitory aromatázy.

4. Použití podle libovolného z nároků 1 až 3, při kterém inhibitory aromatázy je anastrozol nebo letrozol nebo aminoglutethimid.

5. Použití podle libovolného z nároků 1 až 4, při kterém inhibitorem aromatázy je anastrozol.
- 5 6. Použití podle libovolného z nároků 1 až 5, při kterém fulvestrant je podáván pomocí intra-muskulární injekce.

10

Konec dokumentu
