

**Fulvesztrant szerepe az  
előrehaladott emlőrák  
kezelésében  
St. Gallen 2013  
Dr. Maráz Róbert**

**Kecskemét**

**Május 18.**

**Az előadás az AstraZeneca Kft.  
felkérésére készült**

Engedélyszám: PEFA0134HU20130516

**A következő előadások olyan információkat is tartalmaznak, melyek az előadók saját véleményét tükrözik.**

**Az AstraZeneca az általa forgalmazott készítmények alkalmazását csak az érvényes hazai alkalmazási előírásoknak megfelelően javasolja.**

# Kiknél várható metasztázis?

- **Grade III**
- **Magas mitotikus index**
- **p53, ki67 emelkedett**
- **HER-2 poz.**
- **Nyirokcsomó érintettség**
- **Perineuralis, perivascularis terjedés**
- **Kicsi a tumor , de agresszív a biológiai viselkedése**
- **Késői adjuváns kezelés**
- **Pozitív sebészi szél**
- **ER poz. ≤ 25%**

# A fulvesztrant működésének összegzése

- A tamoxifennél nagyobb dóziszfüggő ER és PgR csökkenés és Ki67 index csökkenés
- ER downreguláció figyelhető meg a preklinikai és klinikai tumor mintákban
- ER downregulációt okoz a reagáló posztmenopauzális nőkben és ez a kezelés hosszú ideje alatt fennáll
- Nincs ösztrogén agonista hatás

**CONFIRM:**  
**Comparison of FASLODEX  
In Recurrent or Metastatic  
Breast Cancer**

*Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28:  
4594-4600;*

# CONFIRM: háttér

- Klinikai és pre-klinikai tanulmányok adatai jelentős biológiai evidenciákat szolgáltattak a havi dózis 250 mg fölé emeléséhez
- A CONFIRM vizsgálatot jelölték ki annak felmérésére, hogy a fulvesztrant hatása fokozható-e a dózis havi egyszeri 500 mg-ra való emelésével
  - Egy a 14. napon beadott feltöltő dózis lehetővé tette a korai hatásos dózis szint elérését
- **Az elsődleges végpont** : Progresszió Mentés Túlélés (PFS)

PFS, progresszió mentes túlélés;

*Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600;  
Robertson JFR et al. Cancer Res 2001; 61: 6739-6749;  
Garnett S et al. The Breast 2011; 20 (Suppl 4): abstract S45*

# CONFIRM: háttér

- **Másodlagos végpontok :**

- **ORR** objektív válasz arány;
- **DoR** válasz időtartama;
- **CBR** klinikai haszon arány;
- **DoCB** klinikai haszon időtartama;
- **OS** teljes túlélés;
- **QoL** életminőség

- **Az elvárt DoR és elvárt DoCB szintén felmérték és összehasonlították a különböző kezelési csoportok között**

ORR, objektív válasz arány;  
DoR, válasz időtartama; CBR, klinikai haszon arány;  
DoCB, klinikai haszon időtartama;  
OS, teljes túlélés; QoL, életminőség

*Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600;  
Robertson JFR et al. Cancer Res 2001; 61: 6739-6749;  
Garnett S et al. The Breast 2011; 20 (Suppl 4): abstract S45*

# Randomizált, fázis III vizsgálat

Posztmenopauzális nőbetegek, előrehaladott emlőrákkal, előző hormonális kezelés utáni progresszióval vagy visszaeséssel

Fulvesztrant 500 mg (N=362)

Fulvesztrant 250 mg (N=374)



**Elsődleges végpont:**

- Progresszió mentes túlélés

**Másodlagos végpontok:**

- Objektív válasz arány
- Válasz időtartama
- Klinikai haszon arány
- Klinikai haszon időtartama
- Teljes túlélés
- Mellékhatások gyakorisága és súlyossága
- Életminőség

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00099437

<sup>a</sup>All patients followed for disease progression / survival, regardless of treatment discontinuation

<sup>b</sup>After data cut-off for the primary analysis, all patients enter the survival follow-up phase



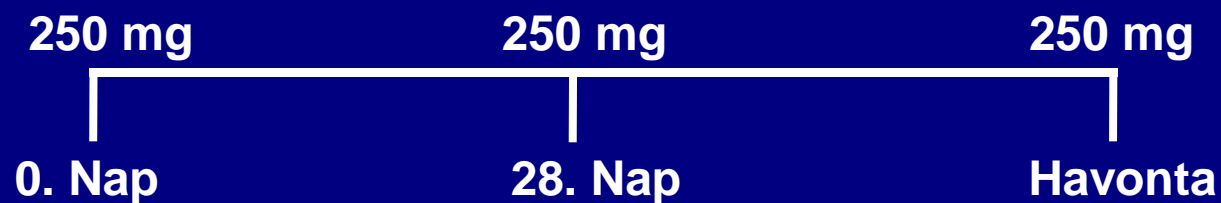
# Beválasztási / kizárási feltételek

- **Posztmenopauzális nőbeteg ER+ Metasztatikus vagy Lokoregionálisan előrehaladott emlőrákkal**
- **Azok a betegek, akiknél relapszust észleltek az 1 évig tartó adjuváns hormonterápia után vagy közben**
  - **metasztatikus emlőrák esetében, elsődleges antiösztrogén vagy aromatáz inhibitor kezelést követően, ha a relapszus a kiegészítő hormonális terápia befejezésétől több mint 1 évvel jelentkezett, illetve a betegeknél *de novo* előrehaladott emlőrákot állapítottak meg.**
- **RECIST alapján mérhető betegség, vagy nem mérhető betegség, de csontérintettség észlelhető litikus vagy vegyes komponenssel**

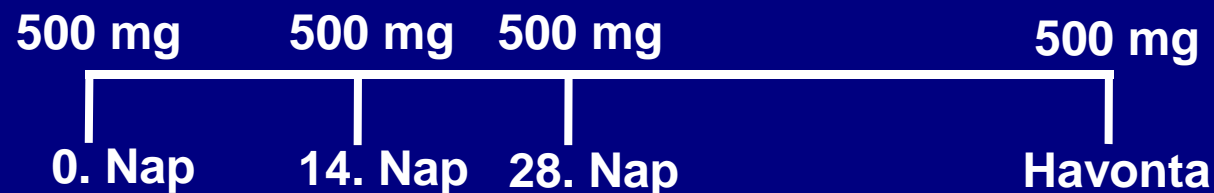
ER, ösztrogén receptor; MBC, metastatic breast cancer; LABC, locally advanced breast cancer;  
RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

# Fulvesztrant adagolási táblázata

**250 mg-os  
dózisban**



**500 mg-os  
dózisban**



Alk. előírás alapján a jelenlegi adagolás

# A CONFIRM vizsgálat általános célcsoportja

- **Posztmenopauzális nőbeteg ER+ MBC vagy LABC**
- **Szervi érintettség a betegek 53-57%-ában**
- **A betegek többsége adjuváns hormon terápia közben bekövetkezett visszaesést vagy egy előrehaladott emlőrák miatti hormonális kezelés utáni progressziót követően kerültek a CONFIRM vizsgálatba**
- **A CONFIRM vizsgálat betegei 85-88%-a részt vett előzőleg hormonális terápiában, ebből a betegek 12-15%-a két különböző hormonális terápiában részesült**
- **A fulvesztrant előtti utolsó kezelés a betegek 57.5% esetében anti-oestrogen volt; a betegek 42.5% esetében nem-szteroid aromatase inhibitor volt**
- **A fulvesztrant 500 mg csoportban a betegek 63.3%-a, a fulvesztrant 250 mg csoportban a betegek 66,6%-a reagált az elsődleges hormonális terápiára**

# **CONFIRM – ELSŐDLEGES HATÉKONYSÁGI ELEMZÉS**

**Az elsődleges analízis végpontja:  
2009. február 28.**

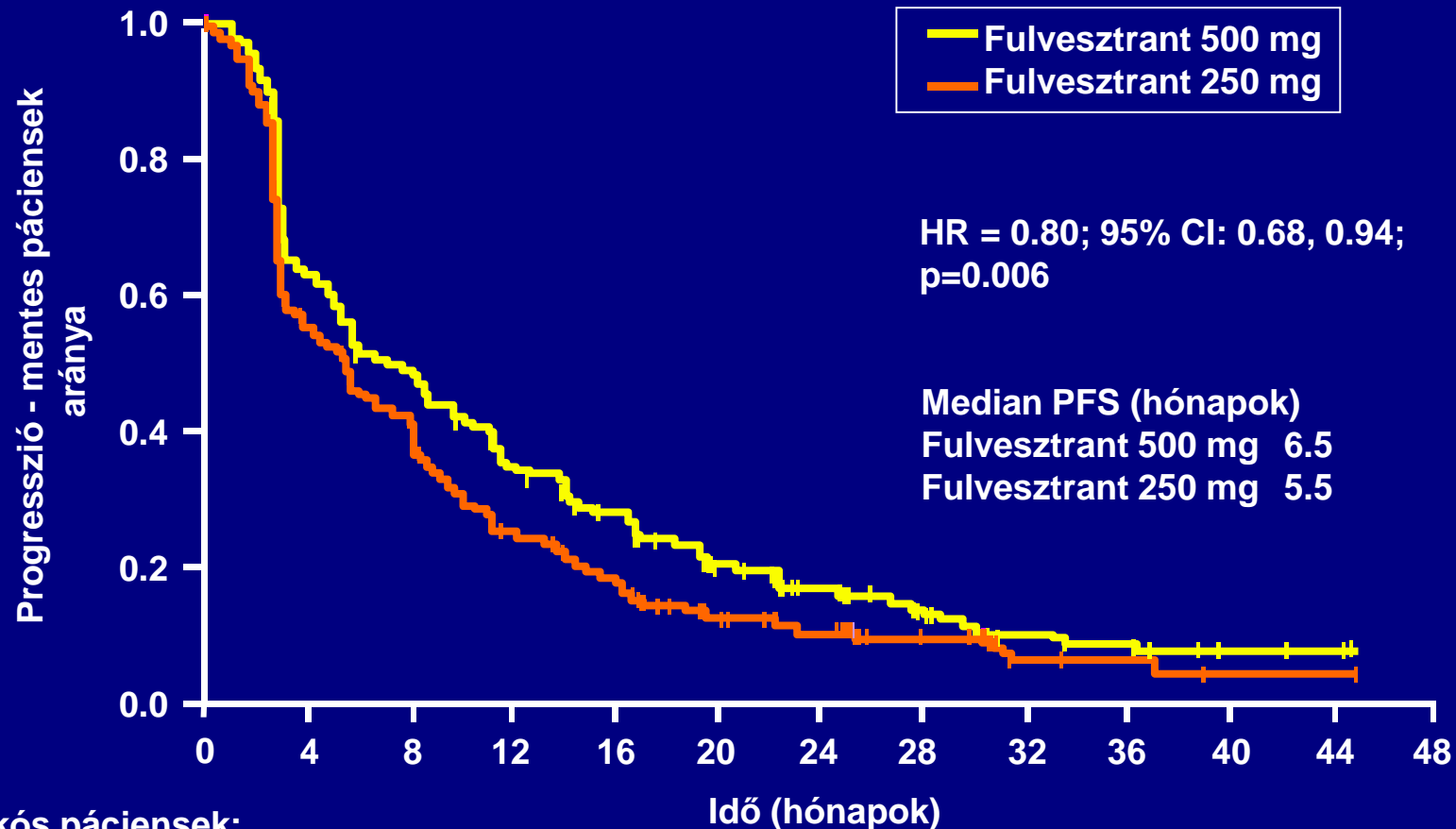
# Progresszió mentes túlélés (PFS) összefoglaló analízis

|                    | Fulvesztrant 500 mg<br>N=362 | Fulvesztrant 250 mg<br>N=374 |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| Progresszió, n (%) | 297 (82.0)                   | 321 (85.8)                   |
| Median, hónap      | 6.5                          | 5.5                          |
| Median, napok      | 198                          | 167                          |
| HR (95% CI)        | 0.80 (0.68, 0.94)            |                              |
| p-érték            | 0.006                        |                              |

- Fulvesztrant 500 mg dózisban alkalmazva statisztikailag szignifikánsan **meghosszabbította a progresszió mentes túlélést (PFS)** a fulvestrant 250 mg dózisához képest

A HR <1 will indicate fulvestrant 500 mg is associated with a longer time to disease progression than fulvestrant 250 mg  
HR, hazard ratio; CI, confidence interval

# Elsődleges végpont: progresszió mentes túlélés (PFS)



Rizikós páciensek:

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

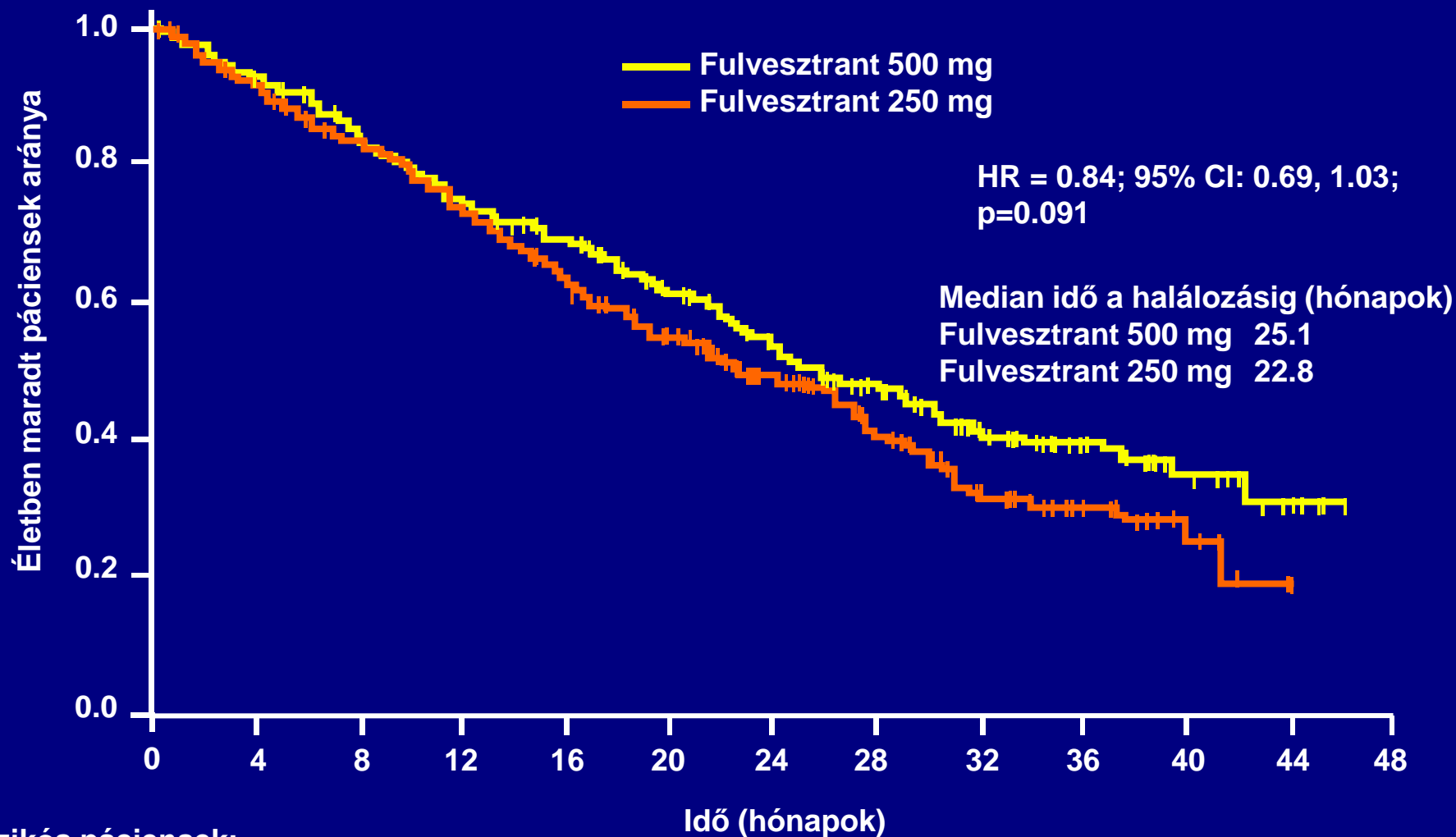
## Teljes túlélés (OS) összefoglaló analízis (teljes adatállomány 50%-ának értékelésekor)

|                          |           | Fulvestrant<br>500 mg<br>N=362 | Fulvestrant<br>250 mg<br>N=374 |
|--------------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| Halálozás                | n (%)     | 175 (48.3)                     | 203 (54.3)                     |
| Median idő a halálozásig | (hónapok) | 25.1                           | 22.8                           |
| HR                       | (95% CI)  | 0.84                           | (0.69, 1.03)                   |
| p-value analízis         |           |                                | 0.091                          |

HR = 0.81; 95% CI: 0.66, 1.00; p=0.049

Adapted from: Di Leo A et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4594-4600

# Teljes túlélés (OS) (teljes adatállomány 50%-ának értékelésekor)



Rizikós páciensek:

|        |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |   |   |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|
| 500 mg | 362 | 330 | 285 | 251 | 223 | 165 | 116 | 74 | 46 | 29 | 16 | 6 | 0 |
| 250 mg | 374 | 338 | 299 | 260 | 222 | 157 | 107 | 61 | 34 | 18 | 10 | 2 | 0 |



# Objektív válasz arány (ORR) (értékelhető válasz , N=501)

|   | Fulvesztrant<br>500 mg<br>N=240 | Fulvesztrant<br>250 mg<br>N=261 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| Teljes válasz, n (%)                      | 4 (1.7)                         | 1 (0.4)                         |
| Részleges válasz, n (%)                   | 29 (12.1)                       | 37 (14.2)                       |
| <b>Objektív válasz arány (ORR), n (%)</b> | <b>33 (13.8)</b>                | <b>38 (14.6)</b>                |
| <b>Median DoR (OV páciensek)</b>          |                                 |                                 |
| Randomizálástól, hónapok                  | 19.4                            | 16.4                            |
| Első választól, hónap                     | 8.5                             | 12.0                            |
| Stabil betegség, n (%)                    | 98 (40.8)                       | 103 (39.5)                      |
| Progresszív betegség, n (%)               | 102 (42.5)                      | 117 (44.8)                      |
| Nem értékelhető, n (%)                    | 7 (2.9)                         | 3 (1.1)                         |

ORR, objektív válasz arány; válaszadók aránya (complete response and partial response) for those patients with measurable disease at baseline;

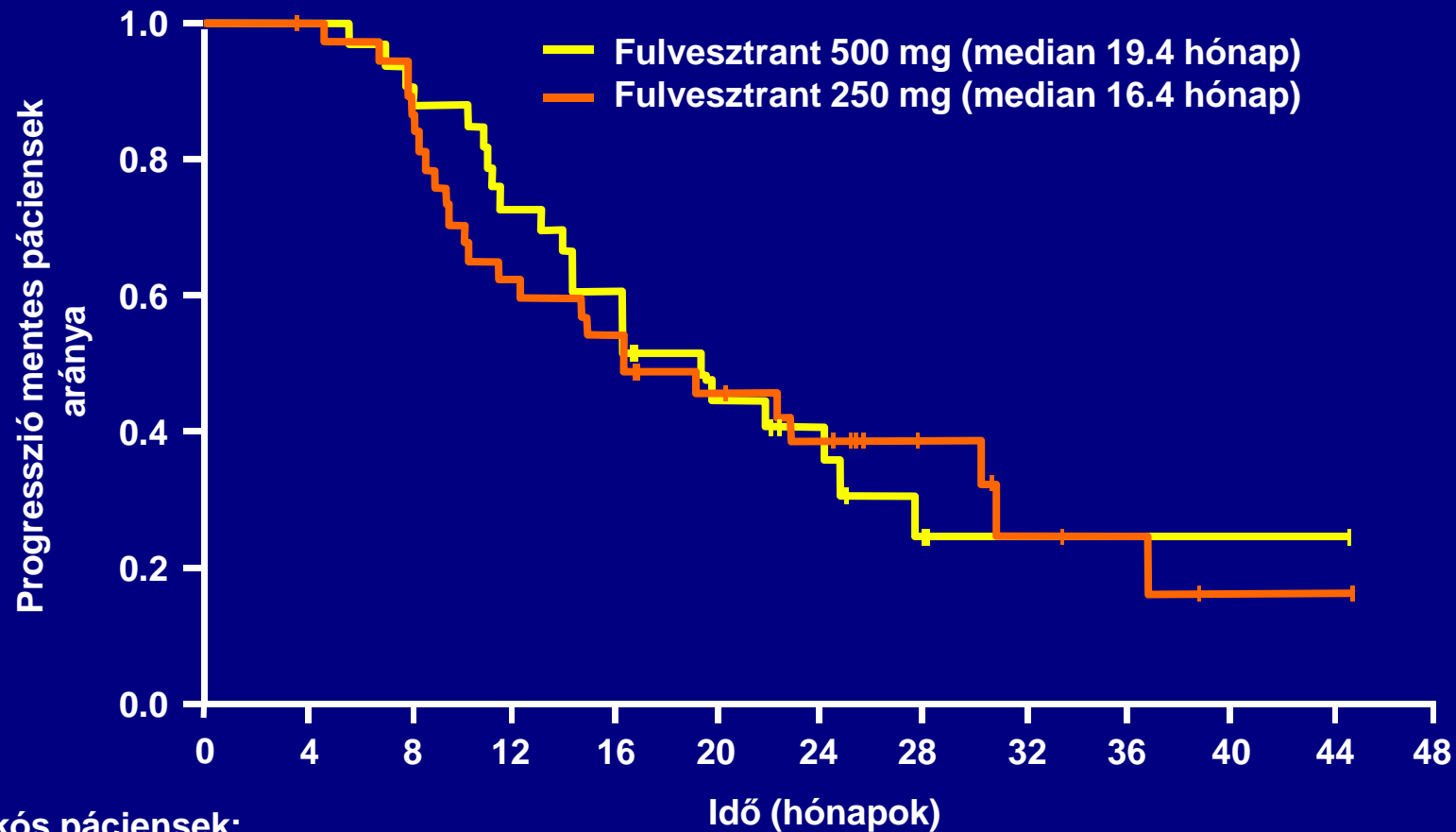
OR, overall response; ORR, objektív válasz arány;

DoR, válasz időtartama; ORR, objektív válasz arány;

*Adapted from: Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600*

# Válasz időtartama<sup>a</sup>

(értékelhető minden mérhető betegségben szenvedő páciens esetében)



Rizikós páciensek:

|        |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |
|--------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| 500 mg | 33 | 33 | 30 | 24 | 20 | 12 | 8  | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 250 mg | 38 | 37 | 33 | 23 | 20 | 14 | 11 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 |

<sup>a</sup>From date of randomisation for patients with a best objective response of complete response or partial response

Adapted from: Garnett S et al. *The Breast* 2011; 20 (Suppl 4): abstract S45

## Klinikai haszon arány (CBR)

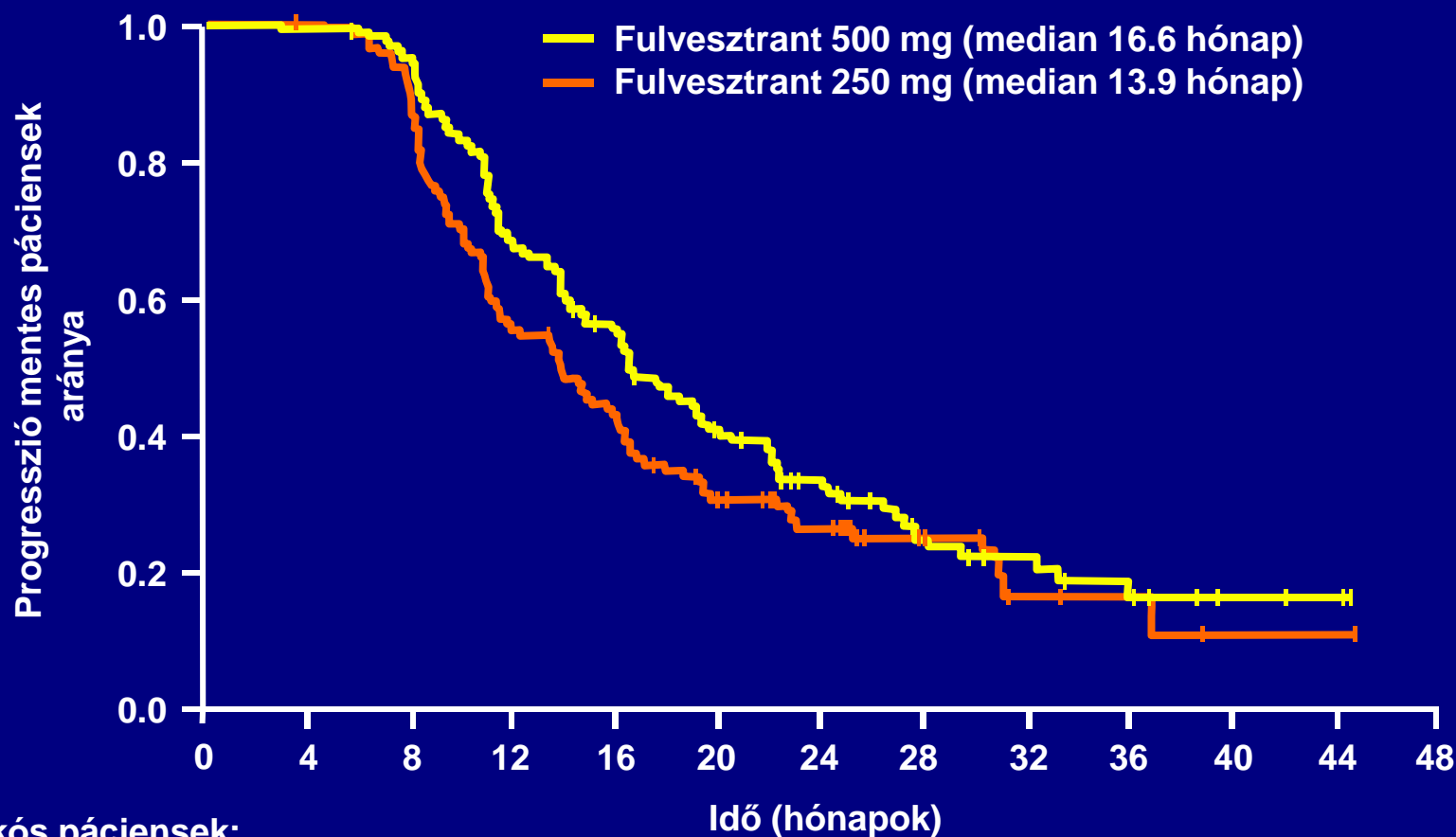
|  | Fulvesztrant<br>500 mg<br>N=362 | Fulvesztrant<br>250 mg<br>N=374 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Teljes válasz, n (%)                                     | 4 (1.1)                         | 1 (0.3)                         |
| Részleges válasz, n (%)                                  | 29 (8.0)                        | 37 (9.9)                        |
| Stabil állapot $\geq$ 24 hét, n (%)                      | 132 (36.5)                      | 110 (29.4)                      |
| <b>Klinikai haszon arány (CBR), n (%)</b>                | <b>165 (45.6)</b>               | <b>148 (39.6)</b>               |
| <b>Median klinikai haszon időtartama (DoCB), hónapok</b> | <b>16.6</b>                     | <b>13.9</b>                     |
| Stabil állapot <24 hét, n (%)                            | 47 (13.0)                       | 52 (13.9)                       |
| Progresszív kór, n (%)                                   | 140 (38.7)                      | 167 (44.7)                      |
| Nem értékelhető, n (%)                                   | 10 (2.8)                        | 7 (1.9)                         |

CBR, klinikai haszon arány; proportion of responders (complete response, partial response or stable disease  $\geq$ 24 weeks) for those patients with measurable disease at baseline

DoCB, klinikai haszon időtartama;

*Adapted from: Di Leo A et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600*

# Klinikai haszon időtartama (DoCB)<sup>a</sup> (értékelhető minden randomizált páciens esetében)



Rizikós páciensek:

|        |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| 500 mg | 165 | 167 | 154 | 108 | 86 | 52 | 35 | 17 | 12 | 7 | 3 | 2 | 0 |
| 250 mg | 148 | 147 | 132 | 78  | 58 | 35 | 25 | 12 | 4  | 3 | 1 | 1 | 0 |

<sup>a</sup>Patients with a best objective response of complete response, partial response or stable disease  $\geq 24$  weeks' duration

## Elvárt válasz időtartam (EDoR) analízis

|  | Fulvesztrant<br>500 mg<br>N=240 | Fulvesztrant<br>250 mg<br>N=261 |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Objektív válaszarány arány, <sup>a</sup> % | 13.8                            | 14.6                            |
| Odds arány (95% CI)                        | 0.94 (0.57, 1.55)               |                                 |
| p-value                                    | 0.795                           |                                 |
| Átlag DoR, <sup>a</sup> hónapok (SE)       | 23.2 (3.4)                      | 24.5 (4.3)                      |
| <b>EDoR, hónapok</b>                       | <b>3.2</b>                      | <b>3.6</b>                      |
| EDoR arány (95% CI) <sup>b</sup>           | 0.89 (0.48, 1.67)               |                                 |
| p-érték                                    | 0.724                           |                                 |

Note that the difference in magnitude between mean DoR and EDoR is due to the difference in the patient group being analysed: the mean DoR was calculated in responding patients only, lognormal distribution assumed; the EDoR was calculated for all patients in the population under consideration whether they responded or not

<sup>a</sup>Evaluable for all randomised patients with measurable disease at baseline

<sup>b</sup>Ratios of >1 favour fulvestrant 500 mg

*Adapted from: Garnett S et al. The Breast 2011; 20 (Suppl 4): abstract S45*

## Elvárt klinikai haszon időtartam (EDoCB) analízis

|                                       | Fulvesztrant<br>500 mg<br>N=240 | Fulvesztrant<br>250 mg<br>N=261 |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Klinikai haszon arány, <sup>a</sup> % | 45.6                            | 39.6                            |
| Odds arány (95% CI)                   | 1.28 (0.95, 1.71)               |                                 |
| p-érték                               | 0.100                           |                                 |
| Átlag DoCB, <sup>a</sup> hónapok (SE) | 21.6 (1.3)                      | 18.3 (1.1)                      |
| <b>EDoCB, hónapok</b>                 | <b>9.8</b>                      | <b>7.2</b>                      |
| EDoCB arány (95% CI) <sup>b</sup>     | 1.36 (1.07, 1.73)               |                                 |
| p-érték                               | 0.013                           |                                 |

Note that the difference in magnitude between mean DoCB and EDoCB is due to the difference in the patient group being analysed: the mean DoCB was calculated in responding patients only, lognormal distribution assumed; the EDoCB was calculated for all patients in the population under consideration whether they responded or not

- **Fulvesztrant 500 mg dózisban statisztikai szignifikáns EDoCB javulást eredményezett a fulvesztrant 250 mg dózissal szemben**

<sup>a</sup>Evaluable for all randomised patients

<sup>b</sup>Ratios of >1 favour fulvestrant 500 mg

*Adapted from: Garnett S et al. The Breast 2011; 20 (Suppl 4): abstract S45*

# **Teljes túlélés: záró analízis**

## **(teljes adatállomány 75%-ának értékelésekor )**

- **Az első túlélési adatokról szóló beszámolót követően a vizsgálat ellenőrző bizottsága javaslatára, a SAP módosításával lehetőséget teremtettek egy 75%-os túlélés analízis elvégzésére, kötelezettségként vállalva az adatok megosztását az Európai Gyógyszer Ügynökséggel.**
- **A túlélési követési fázisban minden beteg túlélési státuszát monitorozták 12+/-2 hetente a 75%-os teljes túlélés analízis végpontig.**
  - **A randomizált kezelésben még résztvevő betegeknel előforduló súlyos mellékhatásokat jelentették**
  - **Adatokat gyűjtöttek a randomizált kezelés megszakítását követő első emlőrák kezelés részleteiről, illetve az emlő válaszárol erre a kezelésre**

**EMA, European Medicines Agency;**

**SAP, statistical analysis plan**

*Adapted from: Di Leo A et al. Cancer Res 2012; 72 (Suppl 24): abstract S1-4*

# **EREDMÉNYEK – BIZTONSÁGOSSÁG**



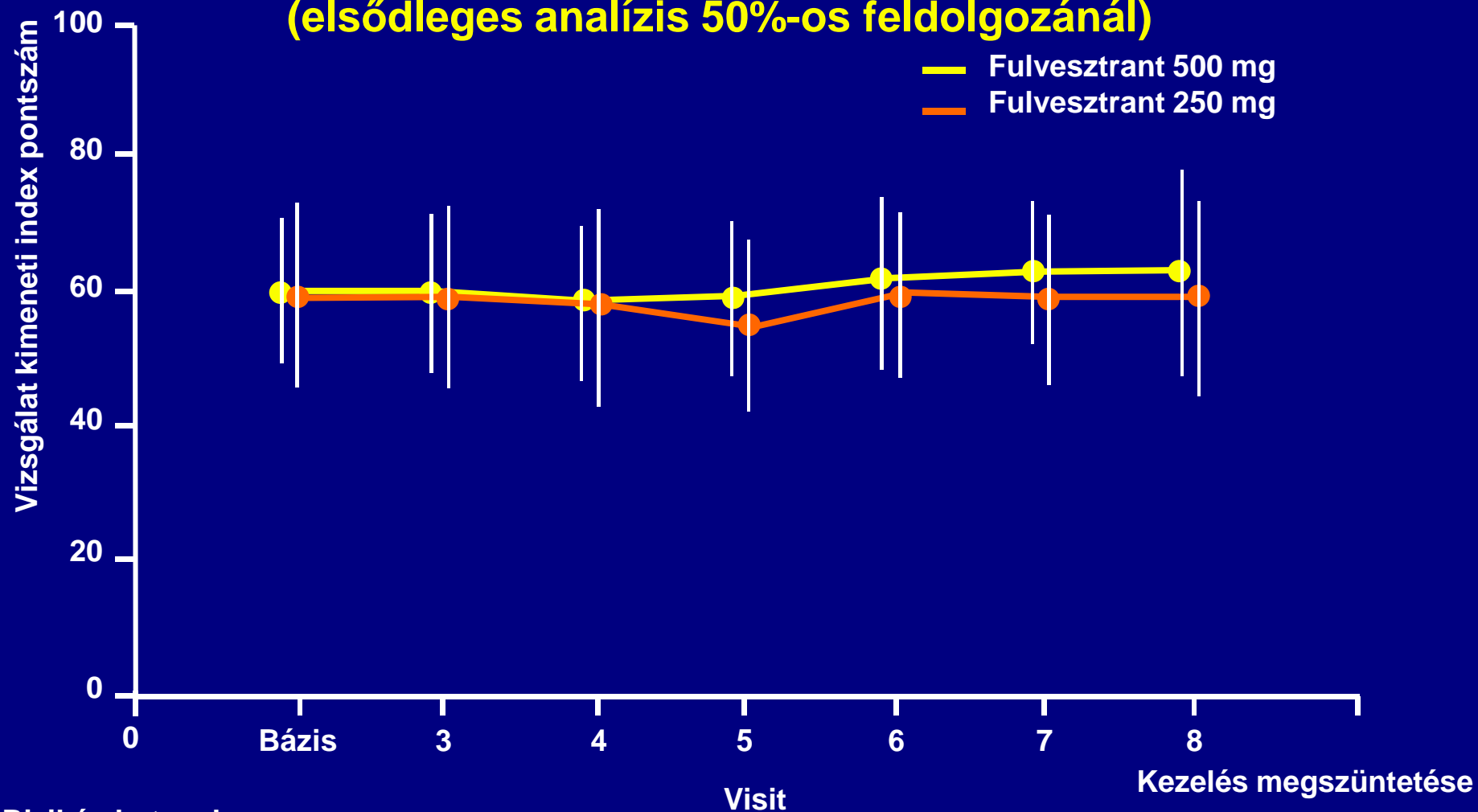
# Biztonságosság : konklúziók

- **Fulvesztrant 500 mg**
  - **Nem volt eltérés a mellékhatások előfordulásában a 250 mg-os dózishoz képest**
  - **nincs összefüggés a dózis és a mellékhatások előfordulása között**
  - **nem kellett abbahagyni a kezelést az injekciós helyi reakciók miatt**
  - **a nem várt esemény (AE) miatti kezelés megszakítási aránya alacsony volt (2.2%), hasonlóan a 250 mg dózis esetében tapasztaltnal (2.4%)**
  - **a gyógyszerekhez kapcsolódó mellékhatás miatti kezelés megszakítási aránya alacsony volt (0.6%), hasonlóan a 250 mg dózis esetében tapasztaltnal (0.8%)**
  - **nem merültek fel újabb biztonságossági gondok, a biztonságossági profil megegyezik a fulvesztrant 250 mg esetében megismerttel**

# EREDMÉNYEK – ÉLETMINŐSÉG

(teljes adatállomány 50%-ának értékelésekor)

# Életminőség : Vizsgálat kimeneti Index (elsődleges analízis 50%-os feldolgozánál)



Rizikós betegek:

|        | Bázis | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | Kezelés megszüntetése |
|--------|-------|----|----|----|----|----|----|-----------------------|
| 500 mg | 72    | 65 | 58 | 46 | 37 | 38 | 34 | 34                    |
| 250 mg | 73    | 59 | 57 | 36 | 31 | 28 | 22 | 35                    |

Adapted from: Di Leo A et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4594-4600

# Összefoglalás és konklúziók

- Fulvesztrant 500 mg
  - Statisztikailag szignifikáns és klinikailag releváns mértékben **hosszabb progresszió mentes túléléssel jár** a fulvesztrant 250 mg-hoz képest
  - **50%-os feldolgozottságnál 16%-kal csökkentette az elhalálozás kockázatát** a fulvesztrant 250 mg-hoz képest (HR=0.84; 95% CI 0.69, 1.03; p=0.091). A medián OS összehasonlítása fulvesztrant 500 mg a 250 mg-al szemben 25.1 hónap 22.8 hónappal szemben,
  - **Az elvárt klinikai haszon időtartam (EDoCB) statisztikailag szignifikánsan javult**

**Köszönöm a figyelmet!**

