



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81628

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/337

A61K 31/351

A61K 31/675

A61P 35/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДОЦЕТАКСЕЛУ/ДОКСОРУБІЦИНУ/ЦИКЛОФОСФАМІДУ У ДОПОМІЖНІЙ ТЕРАПІЇ  
РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 20041210381

(22) 15.05.2003

(24) 25.01.2008

(86) PCT/EP03/07443, 15.05.2003

(31) 60/380,850

(32) 17.05.2002

(33) US

(72) ШАКРУН ІШЕМ

(73) ABEHTIC ФАРМА С.А.

(56) NABHOLTZ JEAN-MARC ET AL: "Taxane-based three-drug combination in metastatic and adjuvant treatment of breast cancer." SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 25, no. 5 SUPPL. 12, October 1998 (1998-10), pages 27-31, XP009017030 ISSN: 0093-7754

NABHOLTZ JEAN-MARC ET AL: "Docetaxel and anthracycline polychemotherapy in the treatment of breast cancer." SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 26, no. 3 SUPPL. 8, June 1999 (1999-06), pages 47-52, XP009017031 ISSN: 0093-7754

NABHOLTZ JEAN-MARC ET AL: "Review of docetaxel and doxorubicin-based combinations in the management of breast cancer: From metastatic to adjuvant setting." SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 26, no. 1 SUPPL. 3, February 1999 (1999-02), pages 10-16, XP009017032 ISSN: 0093-7754

NABHOLTZ J M ET AL:  
"Docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide in the treatment of metastatic breast cancer." ONCOLOGY (WILLISTON PARK, N.Y.) UNITED STATES AUG 1997, vol. 11, no. 8 Suppl 8, August 1997 (1997-08), pages 37-41, XP009017034 ISSN: 0890-9091

(57) 1. Застосування доцетакселу як лікарського препарату допоміжної терапії для лікування метастатичного раку молочної залози у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом, що забезпечує підвищений коефіцієнт виживаності, у хворих з надекспресованими залозами ER, PR і або HER2.

2. Застосування за п. 1, де доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід вводять окремо.

3. Застосування за п. 2, де доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід вводять один раз на кожні 3 тижні.

4. Застосування за п. 2, де доцетаксел вводять у дозі, що приблизно дорівнює 75 мг/м<sup>2</sup> на цикл.5. Застосування за п. 2, де доксорубіцин вводять у дозі, що приблизно дорівнює 50 мг/м<sup>2</sup> на цикл.6. Застосування за п. 2, де циклофосфамід вводять у дозі, яка приблизно дорівнює 500 мг/м<sup>2</sup> на цикл.

Даний винахід відноситься до нової терапевтичної комбінації таксотеру з іншими антибластомними засобами, які є придатними для допоміжної терапії метастатичного раку молочної залози і яєчників.

Більш конкретно даний винахід відноситься до застосування доцетакселу у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом як допоміжної терапії при лікуванні раку після оперативного втручання або іншої терапії першого вибору.

Визначення вибраних термінів, що застосовуються в описі винаходу і в таблицях 1-36, є наступними:

термін «допоміжна терапія» відноситься до хіміотерапії, яку починають у межах, але не пізніше, 60 діб від моменту оперативного втручання;

термін «АТ» відноситься до комбінації адріаміцину/таксотеру;

термін «доцетаксел» відноситься до активного інгредієнта лікарського препарату Taxotere® або власне до лікарського препарату Taxotere®;

термін «доксорубіцин» відноситься до активного інгредієнта лікарського препарату Adriamycin® або власне до лікарського препарату Adriamycin®;

(13) C2

(11) 81628

(19) UA

термін «ER» відноситься до естрогенних рецепторів;

термін «FAC» відноситься до комбінації 5-фторурацилу, доксорубіцину і циклофосфаміду;

термін «HER2» відноситься до трансмембранного тирозинкіназного рецептора з частковою гомологією з рецептором-2 епідермального фактора росту, причому обидва рецептори належать до суперсімейства тирозинкіназних рецепторів типу 1;

термін «KPS» відноситься до стану працездатності за Karnovsky, який являє собою показник фізичного стану хворого;

термін «MF» відноситься до комбінації метотрексату/5-фторурацилу;

термін «MV» відноситься до комбінації мітоміцину/вінбластину;

термін «PR» відноситься до прогестеронового рецептора;

термін «TAC» відноситься до комбінації лікарського препарату Taxotere® (доцетакселу), лікарського препарату Adriamycin (доксорубіцину) і циклофосфаміду;

і термін «лікарський препарат» або «лікарські препарати» відноситься до згаданих вище активних інгредієнтів або лікарських засобів, або до фармацевтичних препаратів, що містять їх.

Раніше дослідниками було відзначено, що доцетаксел (Taxotere®) і його похідні (такі як Taxol®, паклітаксел) придатні для лікування злоякісних новоутворень, таких як солідні пухлини та інші злоякісні пухлини. В європейському патенті [EP 0253738] та у заявці на видачу міжнародного патенту [WO 92/09589] описаний спосіб приготування доцетакселу. Як правило, дозування, що варіює в залежності від хворого, містить від 60 до 400 мг/м<sup>2</sup> доцетакселу. Звичайно доцетаксел вводять внутрішньовенно у дозуванні від 60 до 100 мг/м<sup>2</sup> протягом 1 години один раз кожні 3 тижні [Textbook of Medical Oncology, Franco Cavelli et al., Martin Dunitz Ltd., p.4623 (1997)].

У багатьох клінічних дослідженнях була підтверджена ефективність доцетакселу при лікуванні багатьох типів раку, особливо раку молочної залози, недрібноклітинного раку легень і раку яєчників. Ефективність доцетакселу показана і при терапії першого вибору, і при терапії другого вибору. Вважається, що механізм дії доцетакселу здійснюється за допомогою посилення збирання мікротрубочок та інгібування деполімеризації тубуліну на клітинному рівні.

Однак, при всіх способах лікування, що базуються на застосуванні таксоїдних похідних, включаючи доцетаксел, можуть спостерігатися серйозні і такі, що заподіюють страждання, токсичні вияви, такі як пригнічення діяльності мієлоїдного ряду кісткового мозку, нейтропенія, гіперчутливість, периферична невропатія і, крім всього іншого, затримка рідини [Fumoleau et al., Bull. Cancer, (82) 8: 629-636 (1995)]. У разі виникнення подібних токсичних виявів дозування лікарських препаратів може бути обмежене з обмеженою ефективністю лікування, що одержують внаслідок цього.

Отже, у даній галузі техніки існує незадоволена потреба у фармацевтичних препаратах і способах лікування раку, що посилюють активність доцетакселу без кількісного збільшення доз, що вводяться, і без посилення небажаних побічних ефектів.

У даній галузі техніки також існує незадоволена потреба у лікуванні раку, що поширюється за межі початкової локалізації пухлини. Необхідність в ефективній післяопераційній допоміжній терапії, яка приводила б до стадії ремісії або, принаймні, до збільшення тривалості стадії ремісії, існує особливо для метастатичного раку молочної залози і раку яєчників.

У нещодавніх дослідженнях було показано, що схеми лікарського лікування із застосуванням доцетакселу володіють більшою ефективністю у порівнянні зі стандартними схемами лікарського лікування метастатичного раку молочної залози. Схеми лікарського лікування на основі застосування антрациклінів, наприклад, із застосуванням доксорубіцину, являють собою стандартну допоміжну терапію хворих раком молочної залози з регіонарними метастазами. Тому, враховуючи спільну ефективність доцетакселу і доксорубіцину у лікуванні прогресуючого раку молочної залози і потенційну відсутність між ними перехресної резистентності, було вирішено об'єднати їх разом з циклофосфамідом як можливу схему для більш ефективної допоміжної терапії метастатичного раку молочної залози. Комбінація доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду (TAC) була протестована у випробуваннях фази III у 20 країнах більш ніж 112 дослідниками. Детально розглянуті нижче результати свідчать про те, що застосовувана як допоміжна терапія комбінація посилює ефект доцетакселу без збільшення його дозування і приводить до підвищеної виживаності хворих метастатичним раком молочної залози.

Даний винахід відноситься до способів лікування метастатичного раку, особливо метастатичного раку молочної залози і раку яєчників, що включає введення доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду (TAC) у кількостях, ефективних для пригнічення або усунення пухлини. Ефективність цієї комбінації була продемонстрована протягом 33-місячного періоду часу на більш ніж 700 хворих раком з репонарними метастазами, які піддавалися післяопераційному лікуванню із застосуванням TAC.

Інший аспект даного винаходу відноситься до нових наборів реагентів для приготування фармацевтичних препаратів і ліків, що містять доцетаксел у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом, для лікування злоякісних пухлин.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до режиму введення TAC для допоміжної терапії раку, де протягом одного і того ж дня проводять роздільну інфузію кожного конкретного лікарського засобу, що входить до складу комбінації TAC,

один раз на кожні три тижні. Цей цикл повторюють шість разів.

Авторами даного винаходу у клінічних випробуваннях було показано, що дозування ТАС зокрема володіє несподіваним і сильним терапевтичним ефектом при лікуванні пухлин, конкретно злоякісних пухлин молочної залози, і більш конкретно метастатичних злоякісних пухлин молочної залози, при яких ER/PR і HER2 надекспресовані. Як правило, відповідно до даного винаходу доцетаксел вводять у дозуванні 75мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин у дозуванні 50мг/м<sup>2</sup> і циклофосфамід у дозуванні 500мг/м<sup>2</sup> один раз на кожні три тижні. Цей цикл, як правило, повторюють шість разів.

Власне для доцетакселу у декількох спеціальних лабораторних дослідженнях були показані граничні показники ефективності від 40 до 43% (при терапії другого вибору при дозуванні 100мг/м<sup>2</sup>), 48% (при терапії першого вибору при дозуванні 75мг/м<sup>2</sup>) і 61% (при терапії першого вибору при дозуванні 100мг/м<sup>2</sup>).

Для порівняння у наведеному нижче прикладі 75мг/м<sup>2</sup> доцетакселу вводили у комбінації з 50мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину і 500мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду, внаслідок чого показник ефективності складав 82%.

Відповідно до даного винаходу нове застосування доцетакселу як компонента ТАС є дуже ефективним для лікування злоякісних пухлин молочної залози, яєчників і легень; ще більш переважно, нове застосування доцетакселу особливо придатне для лікування метастатичного раку молочної залози.

Безпечність і ефективність комбінації доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду були протестовані на хворих відповідно до наступного протоколу:

Хворі вважалися придатними для дослідження, якщо у них була гістологічно доведена наявність раку молочної залози, якщо була проведена остаточна операція по вирізанню пахвових лімфовузлів (не менше 6 лімфовузлів), якщо між операцією і рандомізацією пройшло не більш 60 діб, якщо рак відносився до 1-3 стадії, якщо був принаймні один регіонарний метастаз у лімфовузол, якщо вік хворого не перевищував 70 років, якщо показник KPS був більшим або таким, що дорівнює 80%, і якщо у хворого відмічалася нормальна діяльність кісткового мозку, печінки, нирок і серця. Дивись таблицю 4.

Для дослідження був відібраний 1491 хворий. Як допоміжну терапію 745 хворих одержували ТАС, а 746 хворих одержували FAC. Середній вік хворих, які одержували ТАС, становив 49 років, 51% хворих знаходився у передменопаузі, і 60% хворих перенесли мастектомію. 68% хворих піддавалися променевої терапії, і 68% хворих одержували тамоксифен. Характеристики групи хворих, які одержували FAC, були схожими (див. таблицю 6).

З 745 хворих, які одержували ТАС, у 62% хворих виявляли 1-3 регіонарних метастази у лімфовузлах, у 30% хворих виявляли 4-10 регіонарних метастазів у лімфовузлах, а у 8%

хворих виявляли більше 10 регіонарних метастазів у лімфовузлах. У 40% хворих розмір пухлини не перевищував 2см, у 53% хворих розмір пухлини перевищував 2см, але дорівнював або не перевищував 5см, а у 7% хворих розмір пухлини перевищував 5см. У 69% хворих були діагностовані пухлини з надекспресією ER або PR, а у 19% хворих - пухлини з надекспресією HER2+(FISH). І у даному випадку, характеристики пухлини у хворих, які одержували FAC, були порівнянними (дивись таблицю 7).

Первинним результатом даного випробування фази III було сприяння у досягненні стадії ремісії, у той час як вторинними результатами були дослідження загальної виживаності, токсичності, якості життя і моніторинг маркерів патології та молекулярних маркерів.

Лікування після застосування ТАС і FAC включало 1) променеву терапію для всіх хворих, які перенесли щадну по відношенню до молочної залози операцію, і 2) призначення тамоксифену (20мг/доба протягом 5 років) для хворих з ER- або PR-позитивними пухлинами. Дивись таблицю 3.

Наведений нижче приклад ілюструє нове застосування доцетакселу відповідно до даного винаходу, не обмежуючи його.

Приклад:

Як лікарський засіб для премедикації хворі протягом 3 днів одержували дексаметазон, 8мг BID. Потім на 4-ий день вводили комбінацію для допоміжної терапії. Одна група хворих одержувала доцетаксел, доксорубіцин і циклофосфамід (ТАС), які вводили внутрішньовенно у вказаному порядку. Інша група хворих одержувала 5-фторурацил, доксорубіцин і циклофосфамід (FAC), які вводили внутрішньовенно у вказаному порядку. Потім на 5-14 добу хворі обох груп з профілактичною метою одержували Сірго у дозуванні 500мг BID. Шість циклів цього курсу лікарських препаратів повторювали кожні три тижні. Дивись таблицю 2.

679 хворих (91%) завершили шість циклів допоміжної терапії ТАС з подальшою постхімотерапією, схема якої описана вище. Після шести циклів лікування середня сумарна доза для хворого складала 446мг/м<sup>2</sup> доцетакселу, 297мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину і 2978мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду. Дивись таблицю 8.

711 хворих (96%) пройшли шість циклів допоміжної терапії FAC з подальшою постхімотерапією, схема якої описана вище. Після шести циклів лікування середня сумарна доза для хворого складала 2985мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацилу, 298мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину і 2985мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду. Дивись таблицю 8.

Через 33 місяці після допоміжної терапії 82% хворих, які одержували ТАС, були живі і знаходилися у стадії ремісії у порівнянні з 74% хворих, які одержували FAC (таблиця 10). У той же час, загальна виживаність у групі хворих, які одержували ТАС, складала 92% у порівнянні з 87% у групі хворих, які одержували FAC (таблиця 13).

Результати оцінки статусу лімфовузлів

Якщо стадію ремісії у групах хворих, які одержували ТАС і FAC, порівнювати за статусом

лімфовузлів, то 90% хворих з 1-3 регіонарними метастазами у лімфовузлах, які одержували TAC, були живі і знаходилися у стадії ремісії через 33 місяці після терапії у порівнянні з 79% у групі хворих, які одержували FAC. У хворих з 4 регіонарними метастазами у лімфовузлах статистичного розходження між двома видами допоміжної терапії не спостерігалось, хоча 69% хворих, які одержували TAC, були живі і знаходилися у стадії ремісії через 36 місяців у порівнянні з 67% у групі хворих, які одержували FAC. Дивись таблицю 15.

Загальний коефіцієнт виживаності серед хворих з 1-3 регіонарними метастазами у лімфовузлах складав 96% для хворих, які одержували TAC, і 89% для хворих, які одержували FAC. І у даному випадку, у хворих з 4 або більше метастазами у лімфовузлах статистичного розходження між двома видами допоміжної терапії не спостерігалось, хоча у хворих, які одержували TAC, знову спостерігалася більша виживаність (86%) у порівнянні з хворими, які одержували FAC (84%). Дивись таблиці 16 і 32.

Результати оцінки гормонального статусу

У хворих з ER/PR-негативними пухлинами частка хворих, які знаходяться у стадії ремісії, складала приблизно 70% серед хворих, які одержували допоміжну терапію TAC, і приблизно 62% серед хворих, які одержували допоміжну терапію FAC. У хворих з ER/PR-позитивними пухлинами частка хворих, які знаходяться у стадії ремісії, складала приблизно 88% серед хворих, які одержували TAC, у порівнянні з 82% серед хворих, які одержували FAC. Дивись таблиці 17 і 33.

Якщо загальний процент виживаності розраховувати за результатами оцінки гормонального статусу, то у хворих з ER/PR-негативними пухлинами, які одержували TAC, він складає приблизно 83% у порівнянні з приблизно 72% серед хворих, які одержували FAC. У хворих з позитивними пухлинами виживало приблизно 90% хворих, які одержували TAC, у порівнянні з приблизно 88% хворих, які одержували FAC. Дивись таблиці 18 і 35.

Результати оцінки статусу HER2

У хворих з HER2-негативними пухлинами частка хворих, які знаходяться у стадії ремісії, через 33 місяці складала приблизно 86% серед хворих, які одержували допоміжну терапію TAC, і приблизно 80% серед хворих, які одержували допоміжну терапію FAC. У хворих з HER2-позитивними пухлинами частка хворих, які знаходяться у стадії ремісії, складала приблизно 75% серед хворих, які одержували TAC, у порівнянні з 60% серед хворих, які одержували FAC. Дивись таблицю 19.

На основі наведених даних комбінація доцетакселу, доксорубіцину і циклофосфаміду як допоміжної терапії є такою, що добре, переноситься, і одержані результати відображають значну перевагу цієї комбінації у порівнянні з комбінацією 5-фторурацилу, доксорубіцину і циклофосфаміду як допоміжної терапії. Якщо стадію ремісії оцінювати кількісно, то у порівнянні із застосуванням FAC через 33 місяця

застосування TAC приводило до скорочення загальної смертності на 32%, до скорочення смертності у хворих з 1-3 метастазами у лімфовузлах на 50%, до скорочення смертності у хворих з пухлинами з негативним гормональним статусом на 38% і у хворих з пухлинами з позитивним гормональним статусом на 32%. Дивись таблицю 22.

Якщо загальну виживаність оцінювати кількісно, то серед хворих, які одержували допоміжну терапію TAC, було відмічено скорочення смертності на 24%, а серед хворих з 1-3 метастазами у лімфовузлах було відмічено скорочення смертності на 54%. Дивись таблицю 22.

Комбінація TAC відрізняється від комбінації FAC тим, що містить доцетаксел замість 5-фторурацилу. Наведена статистика об'єктивно доводить, що ефект доцетакселу у комбінації з доксорубіцином і циклофосфамідом, який спостерігається, досить великий для того, щоб мати клінічну цінність при допоміжній терапії хворих раком молочної залози з регіонарними метастазами.

У всіх відношеннях вважається, що описані варіанти наведені лише з метою ілюстрації і не є обмежувальними. Тому об'єм даного винаходу у більшій мірі описується доданою формулою винаходу, а не наведеним вище описом винаходу. Всі зміни, що відповідають значенню і еквівалентному ряду формули винаходу, повинні охоплюватися об'ємом даного винаходу.

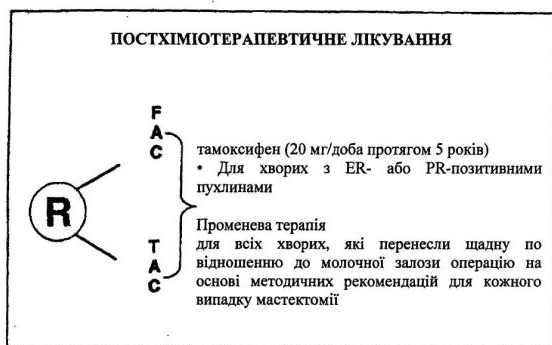
#### ОБГРУНТУВАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Стандартною допоміжною терапією хворих раком молочної залози з регіонарними метастазами є схеми на основі антрациклінів
- Для схем із застосуванням доцетакселу показана краща ефективність у порівнянні зі стандартними схемами лікування метастатичного раку молочної залози
  - Несприятливий кінець при застосуванні антрациклінів
    - Доцетаксел порівняно з MV, Nabholz et al., JCO'99
    - Доцетаксел порівняно з MF, Sjostrom et al., EJC'99
  - Несприятливий кінець при застосуванні CMF
    - Доцетаксел порівняно з доксорубіцином, Chan et al., JCO'99
  - Терапія першого вибору
    - AT порівняно з AC, Nabholz et al, ASCO 2000
    - TAC порівняно з FAC, Nabholz et al, ASCO 2001
    - Mackey et al, ASCO 2002

ТАБЛИЦЯ 1

СХЕМА ПРИЙОМУ	
F 5-фторурацил	500 мг/м <sup>2</sup>
A Доксорубіцин	50 мг/м <sup>2</sup>
C Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup>
Один цикл на кожні три тижні (усього шість циклів)	
T Таксотер	75 мг/м <sup>2</sup>
A Доксорубіцин	50 мг/м <sup>2</sup>
C Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup>
Премедикація дексаметазоном (8 мг BID) протягом 3 дб, профілактичний прийом Cipro (500 мг BID) на 5-14 добу	

ТАБЛИЦЯ 2



ТАБЛИЦЯ 3

**ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ ПРИДАТНОСТІ**

- Гістологічно доведений рак молочної залози
- Проведена остаточна операція по виразанню пахових лімфовузлів (не менше 6 лімфовузлів)
- Між операцією і рандомізацією пройшло 60 діб
- Рак стадії T 1-3, N1, M0
- Вік не перевищує 70 років, показник KPS дорівнює або більше 80%
- Нормальна діяльність кісткового мозку, печінки, нирок і серця
- Інформована згода хворого

ТАБЛИЦЯ 4

**РЕЗУЛЬТАТИ**

**Первинні**

- Стадія ремісії

**Вторинні**

- Оцінка загальної виживаності
- Оцінка токсичності
- Оцінка якості життя, соціоекономічний аналіз
- Моніторинг маркерів патології і молекулярних маркерів

Перевірка джерел: 100% даних для всіх пацієнтів

ТАБЛИЦЯ 5

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ**

Рандомізоване дослідження (n=1491)	TAC n=745	FAC n=746
Середній вік	49	49
Середній показник KPS	100%	100%
Ті, які знаходяться у передменопаузі	51%	50%
Ті, які перенесли мастектомію	60%	59%
Ті, які піддавалися променевої терапії	68%	71%
Ті, які одержували тамоксифен	68%	69%

ТАБЛИЦЯ 6

**ХАРАКТЕРИСТИКИ ПУХЛИНИ**

	TAC n=745	FAC n=746
Статус лімфовузлів	%	%
1-3	62	62
4-10	30	31
> 10	8	7
Розмір пухлини (см)		
≤ 2	40	43
>2 і ≤ 5	53	51
>5	7	6
ER і/або PR +	69	69
HER2 + (FISH)	19	20

ТАБЛИЦЯ 7

**ПРОВЕДЕНЕ ЛІКУВАННЯ**

	TAC n=745	FAC n=746
Завершили 6 циклів лікування	679 (91%)	711 (96%)
Відносна потужність дози		
середня	0,98	0,97
>0,90	89%	84%
Середня сумарна доза, мг/м <sup>2</sup>		
Доцетаксел	446	-
Доксорубіцин	297	298
Циклофосфамід	2978	2985
5-Фторурацил	-	2985

ТАБЛИЦЯ 8

**ВИЗНАЧЕНІ ПРОТОКОЛОМ СТАТИСТИЧНІ РОЗРАХУНКИ СТАДІЯ РЕМІСІЇ І ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ**

- Перший запланований розрахунок: через 3 роки
- Контингент: наполегливо прагне лікування
  - Основний аналіз
    - Логарифмічний ранговий критерій, розділений на основі оцінки статусу лімфовузлів
    - Значення p-value для інтервального аналізу не уточнене
  - Підтверджуючі розрахунки
    - Unadjusted
    - Мультиваріантний (модель Коксу)

ТАБЛИЦЯ 9

**СТАДІЯ РЕМІСІЇ (ПТТ)**

Середній строк контролю: 33 місяці

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
TAC	745	736	710	678	654	633	592	523	1
FAC	746	729	699	656	605	534	450	31	6

ТАБЛИЦЯ 10

## ПІДТВЕРДЖУЮЧІ РОЗРАХУНКИ: СТАДІЯ РЕМІСІЇ

Метод аналізу	Контингент	RR	p
Розділення за лімфовузлами	ITT	0,68 (0,54-0,86)	0,001
Unadjusted	ITT	0,67 (0,53-0,85)	0,0008
Модель Коксу*	ITT	0,64 (0,50-0,81)	0,0002

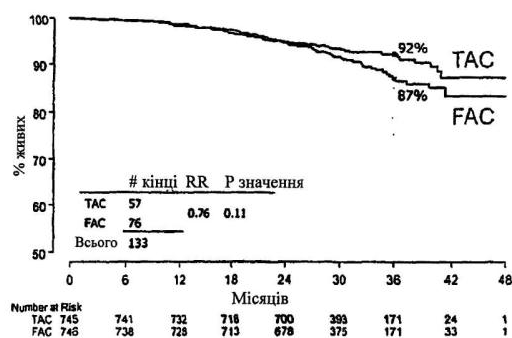
\* Контроль лімфовузлів, віку, розміру пухлини, гістології, експресії ER/PR і HER2

ТАБЛИЦЯ 11

## МІСЦЯ ПЕРВИННОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

	TAC (N)	FAC (N)
Видалена	80	119
Місцева/Регіонарна	23	31
Контралатеральна	3	6
Other 2 <sup>nd</sup> Primary	6	10
Death NED	7	4

ТАБЛИЦЯ 12

ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ (ITT)  
Середній строк контролю: 33 місяці

ТАБЛИЦЯ 13

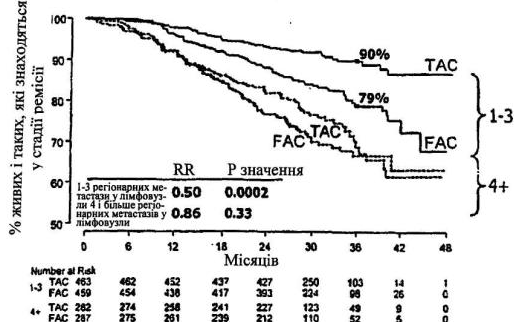
## ПІДТВЕРДЖУЮЧІ РОЗРАХУНКИ ДЛЯ ЗАГАЛЬНОЇ ВИЖИВАНOSTI

Метод аналізу	Контингент	RR	p
Розділення за лімфовузлами	ITT	0,76 (0,54-1,07)	0,11
Unadjusted	ITT	0,75 (0,53-1,06)	0,10
Модель Коксу*	ITT	0,71 (0,50-1,00)	0,049

\* Контроль лімфовузлів, віку, розміру пухлини, гістології, експресії ER/PR і HER2

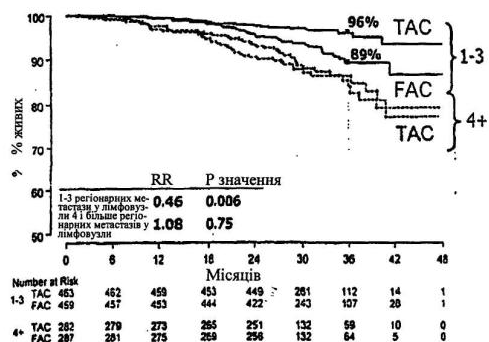
ТАБЛИЦЯ 14

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



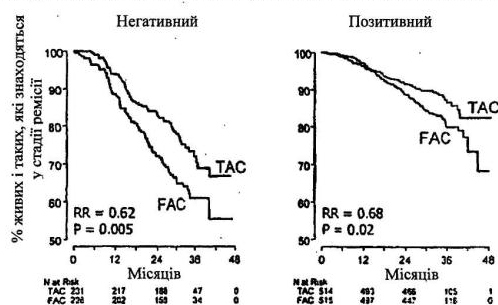
ТАБЛИЦЯ 15

## ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



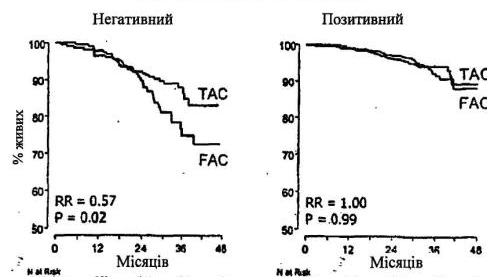
ТАБЛИЦЯ 16

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ



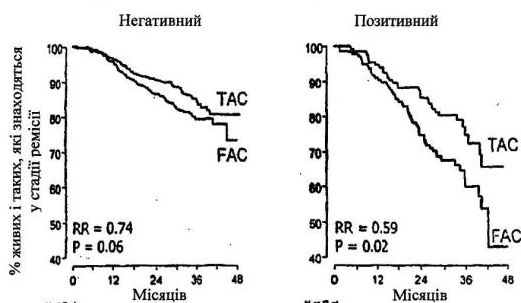
ТАБЛИЦЯ 17

## ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ



ТАБЛИЦЯ 18

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ HER2 СТАТУСУ



ТАБЛИЦЯ 19

## ГЕМАТОЛОГІЧНА ТОКСИЧНІСТЬ

Ті, які одержували лікування (n=1480)	TAC (n=744)	FAC (n=736)
	%	%
ANC < 1000 <sup>∞</sup>	65,1*	49,0
Нейтропенія <sup>§</sup> , що лихоманить	23,9*	2,4
Інфекція (3/4 ступеня)	3,1	1,5
Смерть від сепсису	0	0
Анемія (3/4 ступеня)	4,8*	2,2
Тромбоцитопенія (3/4 ступеня)	2,4	1,8

Протокол передбачає аналіз крові кожні три тижні

§ Нейтропенія 4 ступеня під час лихоманки вище 2 ступеня і внутрішньовенного одержання антибіотиків  
p ≤ 0,05

ТАБЛИЦЯ 20

## НЕГЕМАТОЛОГІЧНІ ВІЯВИ ТОКСИЧНОСТІ 3/4 СТУПЕНЯ

Частота виникнення &gt; 1%

	TAC n=744	FAC n=736
	%	%
Нудота	5,1	9,5*
Бльовання	4,3	7,3*
Діарея	3,4*	1,0
Стоматит	7,1*	2,0
Астенія	11,2*	5,3
CHF	1,6	0,7
Хворі у передменопаузі	n=383	n=375
Аменорея	51,4*	32,8

\*p ≤ 0,05

ТАБЛИЦЯ 21

## ВИСНОВКИ

Після середнього строку контролю, що дорівнює 33 місяцям, для хворих, які одержували TAC, показана наступна перевага перед хворими, які одержували FAC:

- Первинний результат: стадія ремісії
  - Загальна виживаність: зниження смертності на 32% (p=0,001)
  - На основі оцінки статусу лімфовузлів: 1-3 регіонарних метастази у лімфовузлах: зниження смертності на 50% (p=0,0002); 4 і більше регіонарних метастазів у лімфовузлах: немає відмінності
  - На основі оцінки гормонального статусу: (p=0,005); HR-: зниження смертності на 38% HR+: зниження смертності на 32% (p=0,02)
- Вторинний результат: загальна виживаність
  - Загальна виживаність: зниження смертності на 24% (p=0,11)
  - На основі оцінки статусу лімфовузлів: 1-3 регіонарних метастази у лімфовузлах: зниження смертності на 54% (p=0,006); 4 і більше регіонарних метастазів у лімфовузлах: немає відмінності

ТАБЛИЦЯ 22

## ВИСНОВКИ

- Нейтропенія, що лихоманить, частіше спостерігалася у випадку застосування TAC, при цьому збільшення частоти виникнення інфекції не відбувалося і випадків смерті від сепсису не було
- Інші токсичні вияви були прийнятними і легко керованими в обох випадках
- Ефект TAC, що спостерігається, досить великий для того, щоб мати клінічну цінність при допоміжній терапії хворих раком молочної залози з регіонарними метастазами
- Для підтвердження впровадження TAC у дану групу хворих потрібний додатковий контроль

ТАБЛИЦЯ 23

## СХЕМА ПРИЙОМУ

<b>F</b>	5-Фторурацил	500 мг/м <sup>2</sup>
<b>A</b>	Доксорубіцин	50 мг/м <sup>2</sup>
<b>C</b>	Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup>
		q.3 wks x 6
<b>T</b>	Таксотер	75 мг/м <sup>2</sup>
<b>A</b>	Доксорубіцин	50 мг/м <sup>2</sup>
<b>C</b>	Циклофосфамід	500 мг/м <sup>2</sup>

Стандартна премедикація дексаметазоном

Профілактичний прийом Cipro (500 мг BID) на 5-14 добу

Розподіл: • регіонарні метастази у лімфовузлах: 1-3; 4+  
• Center

ТАБЛИЦЯ 24

## ВИЗНАЧЕНІ ПРОТОКОЛОМ СТАТИСТИЧНІ РОЗРАХУНКИ (П)

- Аналіз на основі оцінки статусу лімфовузлів
  - Prospectively defined
  - Закрита методика тестування з метою уникнення неоднозначності (виконується тільки у тому випадку, якщо основний розрахунок статистично значимий)
  - 1-3 регіонарних метастази у лімфовузлах (70% хворих/випадків)
  - -α 0,05, power 91% для виявлення позитивної динаміки стадії ремісії на 38%
  - 4 і більше регіонарних метастазів у лімфовузлах (30% хворих/випадків)
  - -α 0,05, power 81% для виявлення позитивної динаміки стадії ремісії на 40%

ТАБЛИЦЯ 25

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ І ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ

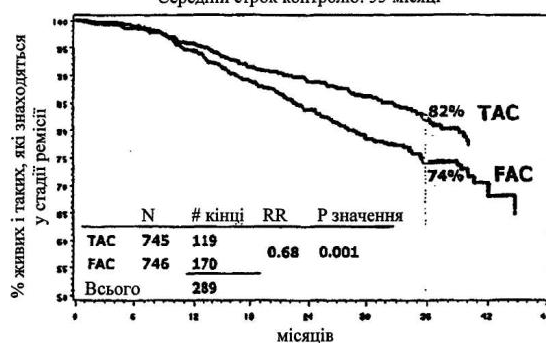
Абсолютна різниця через 3 роки

		TAC	FAC
Наполегливо прагне лікування	Стадія ремісії	82%	74%
	Загальна виживаність	92%	87%
1-3 регіонарних метастази у лімфовузлах	Стадія ремісії	90%	79%
	Загальна виживаність	96%	89%
4 і більше регіонарних метастазів у лімфовузлах	Стадія ремісії	69%	67%
	Загальна виживаність	86%	84%

ТАБЛИЦЯ 26

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ (ІТТ)

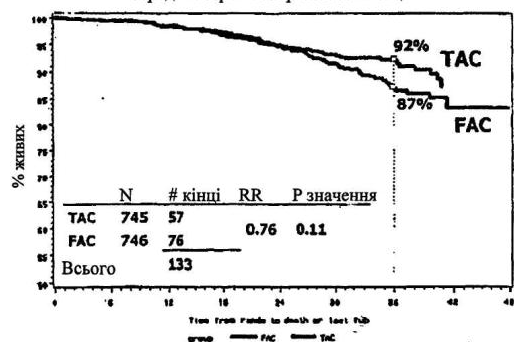
Середній строк контролю: 33 місяці



ТАБЛИЦЯ 27

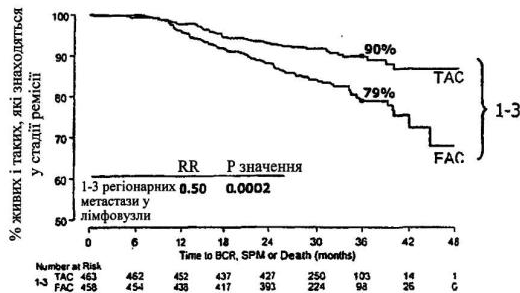
## ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ (ІТТ)

Середній строк контролю: 33 місяці



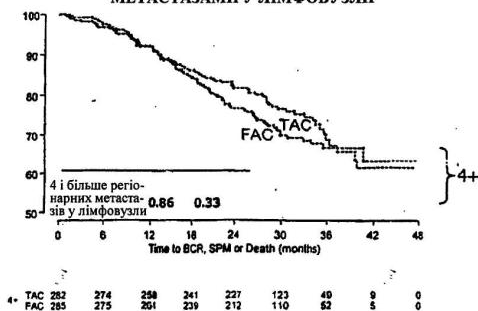
ТАБЛИЦЯ 28

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



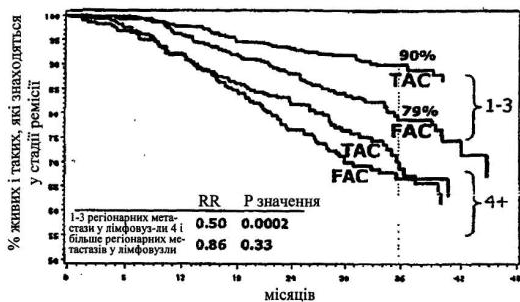
ТАБЛИЦЯ 29

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ У ХВОРИХ З 4 І БІЛЬШЕ РЕГІОНАРНИМИ МЕТАСТАЗАМИ У ЛІМФОВУЗЛАХ



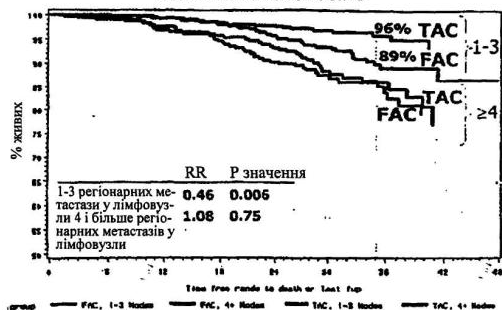
ТАБЛИЦЯ 30

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



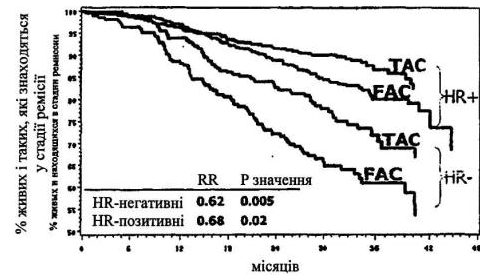
ТАБЛИЦЯ 31

## ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



ТАБЛИЦЯ 32

## СТАДІЯ РЕМІСІЇ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ



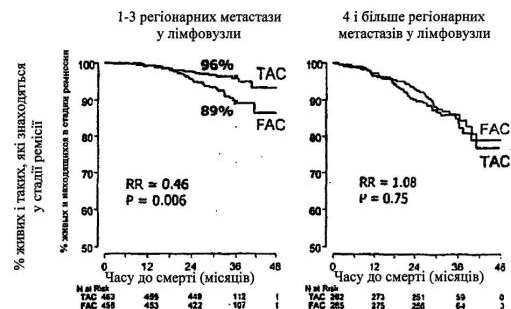
ТАБЛИЦЯ 33

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ

Рандомізоване дослідження (n=1491)	TAC n=745	FAC n=746
Середній вік	49	49
Середній показник KPS	100%	100%
Ti, які знаходяться у передменопаузі	51%	50%
Ti, які перенесли мастектомію	60%	59%
Ti, які піддавалися променевої терапії	68%	71%
Ti, які одержували тамоксифен	68%	69%

ТАБЛИЦЯ 34

## ЗАГАЛЬНА ВИЖИВАНІСТЬ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ СТАТУСУ ЛІМФОВУЗЛІВ



ТАБЛИЦЯ 35

## РОЗРАХУНОК НА ОСНОВІ ОЦІНКИ HER2 СТАТУСУ (FISH)

	Стадія ремісії RR	p	Загальна виживаність RR	p
Негативний	0,74 (0,54-1,01)	0,06	0,80 (0,50-1,26)	0,33
Позитивний	0,59 (0,38-0,91)	0,02	0,76 (0,39-1,45)	0,40

ТАБЛИЦЯ 36