



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79443

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/4196

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНАСТРОЗОЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЖІНОК У ПОСТКЛІМАКТЕРИЧНОМУ ПЕРІОДІ, ЩО СТРАЖДАЮТЬ ВІД РАНЬОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) 20040705521

(22) 06.12.2002

(24) 25.06.2007

(86) PCT/GB02/05554, 06.12.2002

(31) 0129457.8

(32) 10.12.2001

(33) GB

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Плурде Пол, US, Роджерс Ентоні, US, Боє Брент, GB, Дюкес Майкл, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) Nabholz J.M. et al: "Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial." Journal of clinical oncology, vol.18, no.22, 15 November 2000
Bonnetierre Jacques et al: "Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma: Results of two randomized trials designed for combined analysis." Cancer, vol.92, no.9, 1 November 2001

(57) 1. Застосування анаastrozolu або його фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу, що знижує ризик виникнення рецидивів раку в жінки в постклімактеричному періоді, яка страждає від раннього раку молочної залози.

2. Застосування за п. 1, в якому анаastrozол використано по суті при відсутності антиестрогенного агента.

3. Застосування за п. 2, в якому анаastrozол використано по суті при відсутності антиестрогенного агента тамоксифену.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, в якому жінка, що страждає від вказаного раннього раку молочної залози, має чутливі рецептори естрогену або чутливі рецептори прогестерону.

5. Застосування за п. 4, в якому жінка, що страждає від вказаного раннього раку молочної залози, має чутливі рецептори естрогену та чутливі рецептори прогестерону.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, в якому анаastrozол передбачений для введення в дозі 1 мг/день.

7. Застосування анаastrozolu або його фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу, що знижує ризик виникнення нової контра-латеральної первинної пухлини в жінки в постклімактеричному періоді, яка страждає від раннього раку молочної залози.

8. Застосування за п. 7, в якому анаastrozол використано по суті при відсутності антиестрогенного агента.

9. Застосування за п. 8, в якому анаastrozол використано по суті при відсутності антиестрогенного агента тамоксифену.

10. Застосування за будь-яким з пп. 7-9, в якому жінка, що страждає від вказаного раннього раку молочної залози, має чутливі рецептори естрогену або чутливі рецептори прогестерону.

11. Застосування за п. 10, в якому жінка, що страждає від вказаного раннього раку молочної залози, має чутливі рецептори естрогену та чутливі рецептори прогестерону.

12. Застосування за будь-яким з пп. 7-11, в якому анаastrozол передбачений для введення в дозі 1 мг/день.

13. Спосіб зниження ризику виникнення рецидивів раку в жінки у постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анаastrozolu або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці.

14. Спосіб зниження ризику виникнення нової контра-латеральної первинної пухлини у жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анаastrozolu або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці.

(13) C2

(11) 79443

(19) UA

Антиестроген цитрат тамоксифену (NOLVADEXTM) став загальноприйнятим як стандартний засіб основного лікування прогресуючого раку молочної залози у жінок в постклімактеричному періоді. Крім того, понад 34,000 жінок брали участь у клінічних дослідженнях ад'юванту тамоксифену, що використовувався після первинного хірургічного втручання. Протираковий ефект цитрату тамоксифену (далі «тамоксифен») пов'язаний з його здатністю конкурувати з естрогеном за сайти зв'язування в цільових тканинах, таких, як тканина молочної залози. Крім того, він має різноманітні інші складні механізми, що можуть опосередковувати його ефект, включаючи індукцію трансформуючого фактора росту бета в стромальних фібробластах, зниження рівнів циркулюючого інсулінподібного фактора росту 1, інгібування ангиогенезу та індукцію апоптозу. Незважаючи на це, стан рецептора естрогену (ER) у пухлинах залишається могутнім прогнозуєчим параметром відповіді.

При прогресуючому захворюванні приблизно 70% пацієнтів, що є позитивними щодо ER та щодо рецептора прогестерону (PR), будуть чутливими до тамоксифену в порівнянні з <10% пацієнтів, що є негативними щодо ER та PR [Muss, 1992 Breast Cancer Research and Treatment 21:51 - 26]. У присутності ад'юванту стан ER первинної пухлини є менш селективним, і в більш пізньому огляді спільної групи дослідників в галузі раннього раку молочної залози (EBCTCG) [Lancet 351: 1451-1467] було висловлене припущення, що тільки негативні на ER пацієнти в передклімактеричному періоді навряд чи можуть одержати ефект при використанні ад'юванту тамоксифену. Імовірно, що інші ендокринні підходи до ад'ювантного лікування раннього раку молочної залози, що передбачають зниження рівня циркулюючого естрадіолу (супресія яєчників і інгібування ароматази), залежать від інтактного механізму рецептора естрогену в сайтах метастатичного захворювання.

Інгібітори ароматази представляють собою клас сполук, що діють системно при інгібуванні синтезу естрогену в тканинах. Ці сполуки запобігають біосинтезу естрогену шляхом інгібування ферменту ароматази, що каталізує перетворення андрогенів надниркової залози (андростенедіону та тестостерону) до естрогенів (естрогену та естрадіолу). Таким чином, існує зацікавленість у розвитку таких сполук як потенційних засобів терапії для чутливого до гормонів раку молочної залози у жінок у постклімактеричному періоді.

Аміноглютетимід був першим інгібітором ароматази, який був схвалений для лікування раку молочної залози, і мав доведену ефективність у жінок у постклімактеричному періоді із прогресуючим раком молочної залози [Stuart-Harris і ін. 1984, Acta Oncology 27: 721-728]. Більш широке застосування лікарського засобу було обмежене відсутністю в нього специфічності, що приводило до необхідності сумісного введення кортикостероїдів, а також до виникнення побічних ефектів, що завдають турбот [Wells і ін. 1978, Annals Surgery 187: 475-487]. Відповідно до цього дослідження були сфокусовані на розвитку інгібіторів ароматази, що

мали велику специфічність та кращий профіль переносимості.

АримідексTM (анастрозол) представляє собою нестероїдний інгібітор ароматази, який є високо селективним, добре переноситься та є ефективним при лікуванні прогресуючого раку молочної залози [Buzdar і ін. 1995, The Breast 4(3): 256-257, Abs 104; Jonat і ін. 1995, European Journal of Cancer 32A(3): 404-412; Plourde і ін. 1995, Journal of Steroid Biochemistry 53:175-179]. [Додаткова інформація про клінічні досліді при використанні Аримідексу може бути знайдена на запропонованій інформаційній сторінці для Аримідексу]. Анастрозол був описаний у [патенті США №366717, що введений у дану заяву як посилання].

Застосування ад'ювантної системної терапії після локального лікування раку молочної залози (при використанні хірургії або при відсутності використання радіотерапії) приводило до збільшення періоду безрецидивного виживання і загального виживання [EBCTCG, 1992, Lancet 339: 1-15, 71-85]. Тамоксифен у даний час представляє собою агент, який вибирають для ад'ювантної ендокринної терапії при раку молочної залози. Для пацієнтів, що піддавалися лікуванню за допомогою ад'юванту тамоксифену протягом двох років або більше, можна розраховувати на щорічне зниження рецидивів на 39% і на щорічне зниження смертності на 24% при відсутності спільної хіміотерапії [EBCTCG, 1992]. У жінок у передклімактеричному періоді з позитивними щодо рецептора естрогену пухлинами досягається більш сприятливий ефект, ніж у жінок у постклімактеричному періоді, проте це має менш сприятливий ефект для негативних щодо ER жінок у передклімактеричному періоді. На противагу цьому, для жінок у постклімактеричному періоді, що є як позитивними щодо ER, так і негативними щодо ER, можна очікувати сприятливого ефекту, хоча існує припущення, що, чим вищий рівень ER у первинній пухлині, тим більша ймовірність сприятливого ефекту.

Терапія на основі тамоксифену також забезпечує сприятливі ефекти, що стосуються часткової агоністичної дії лікарського засобу. Такі ефекти включають ефекти зниження рівня холестерину [Love і ін. 1994, Journal of the National Cancer Institute 86: 1534-1539], кардіозахисні ефекти [McDonald і ін. 1995, British Medical Journal 311: 977-980] і захист від втрати кісткової маси [Love і ін. 1992, New England Journal of Medicine 326: 852-856]. Проте з тамоксифеном також асоціюються шкідливі ефекти, які можуть бути класифіковані як такі, що є наслідками антиестрогенної дії лікарського засобу, наприклад, раптовий приплив жару, вагінальна кровотеча, надлишкові виділення або сухість, і такі, що представляють собою більш загальні ефекти, наприклад, шлунково-кишкова непереносимість, виникнення пухлин, легке запаморочення, шкірна висипка.

Збільшення випадків раку ендометрію також було описано в асоціації з лікуванням тамоксифеном. Поява і модель такого підвищення дають можливість припустити, що механізм, який лежить в основі цього явища, може бути зв'язаний з естрогенними властивостями тамоксифену. Фіброзні

пухлини матки та інші зміни ендометрія, включаючи гіперплазію та поліпи, також були продемонстровані у пацієнтів, які одержують тамоксифен.

Проте, гарні результати були отримані за допомогою тамоксифену як ад'ювантної терапії у пацієнтів з раннім раком молочної залози, це є основною причиною для оцінки альтернативних ендокринних модальностей у такій популяції пацієнтів, незважаючи на те, що можна передбачати, що комбінаційні терапії будуть більш ефективними. Сприятливі ефекти можуть включати більш тривалий період ефективності та можливість уникнення побічних ефектів, асоційованих з частковими агоністичними властивостями тамоксифену.

Одна можлива комбінація представляє собою комбінацію анастрозолу та тамоксифену у світлі доведеної ефективності анастрозолу при прогресуючому раку молочної залози, його сприятливої переносимості та механізму дії, відмінного від такого для тамоксифену.

Ранні дослідження при використанні окремо інгібітора ароматази, аміноглютетиміду, продемонструвало удосконалення стосовно безрецидивного періоду виживання та загального виживання в порівнянні з плацебо [Coombes і ін., 1987, Cancer Research 47, 2494-2497], проте необхідність підтримуючого лікування, а також обмежена прийнятність для пацієнтів перешкодили подальшому розвитку цих досліджень. На противагу цьому, анастрозол у фазі III дослідів другого курсу лікування прогресуючого раку молочної залози не тільки продемонстрував подібну ефективність з ацетатом мегестролу, але також мав сприятливий профіль переносимості, зокрема, у відношенні ваги тіла, що досягається.

Нолвадекс™ та Аримідекс™ є торгівельними найменуваннями та представляють собою власність групи компаній АстраЗенека.

Несподівано ми виявили, що анастрозол є ефективним і добре переноситься при ад'ювантному лікуванні раку молочної залози, але ще більш несподіваним виявилось те, що ми виявили, що анастрозол є значно більш ефективним, ніж тамоксифен для безрецидивного періоду виживання при ранньому раку молочної залози. Таким чином, відповідно до першого аспекту винаходу в даній заявці забезпечується спосіб зниження значення виникнення рецидивів раку в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці.

Відповідно до подальшої особливості першого аспекту винаходу забезпечується застосування анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для зниження значення виникнення рецидивів раку в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози.

У жінок, що одержують ад'ювантне лікування раку молочної залози, рак може виникати повторно в тій самій молочній залозі, що і вихідний рак, або може виникати в іншій молочній залозі, так званий контралатеральний рак молочної залози. Несподівано ми також виявили, що анастрозол був значно більш ефективним, ніж тамоксифен у від-

ношенні зниження значення виникнення контралатерального раку молочної залози, таким чином, у відповідності з другим аспектом винаходу в даній заявці забезпечується спосіб зниження значення виникнення нової контралатеральної пухлини в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці.

У відповідності з наступною особливістю винаходу забезпечується застосування анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для зниження значення виникнення нової контралатеральної первинної пухлини в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози.

Тамоксифен був схвалений для застосування при ад'ювантній терапії раннього раку молочної залози і, таким чином, можна очікувати, що анастрозол буде володіти синергічним ефектом разом з тамоксифеном, що виснажує естрогенний рецептор його природного ліганду, дозволяючи в цей час тамоксифену виявити свій сприятливий ефект через альтернативні біологічні механізми. Проте несподівано ми виявили, що замість того, щоб бути більш ефективною, ніж один тамоксифен, комбінація анастрозолу і тамоксифену була тільки еквівалентною тамоксифену, а також була значно гіршою, ніж тільки анастрозол, для ад'ювантного лікування раннього раку молочної залози. Таким чином, несподівано було виявлено, що тамоксифен знижує ефективність анастрозолу при ад'ювантному лікуванні раннього раку молочної залози. Таким чином, відповідно до третього аспекту винаходу забезпечується спосіб зниження значення рецидивів раку в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці, при цьому анастрозол або його фармацевтично прийнятну сіль вводять при суттєвій відсутності тамоксифену.

Відповідно до подальшої особливості третього аспекту винаходу забезпечується застосування анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі суттєво при відсутності тамоксифену в препараті лікарського засобу для зниження значення рецидивів раку в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози.

Фраза «суттєво при відсутності тамоксифену» означає, що анастрозол призначається пацієнтові при відсутності тамоксифену. Пацієнти, що одержують ад'ювантну терапію раку молочної залози, цілком ймовірно, до цього піддавалися лікуванню за допомогою тамоксифену. Таким чином, ця фраза відноситься більше до способу лікування при використанні анастрозолу, ніж до пацієнта, якого піддають лікуванню.

Несподівано ми також виявили, що комбінація анастрозолу і тамоксифену була тільки еквівалентною тамоксифену та значно поступалася анастрозолу, введеному окремо, у відношенні попередження контралатерального раку молочної залози. Таким чином, відповідно до четвертого аспекту винаходу забезпечується спосіб зниження

значення виникнення нової контралатеральної первинної пухлини в жінки в постклімактеричному періоді, що страждає від раннього раку молочної залози, який включає введення ефективної кількості анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі вказаній жінці, при цьому анастрозол або його фармацевтично прийнятна сіль вводяться при суттєвій відсутності тамоксифену.

Відповідно до подальшої особливості четвертого аспекту забезпечується застосування анастрозолу або його фармацевтично прийнятної солі суттєво при відсутності тамоксифену в препараті лікарського засобу для зниження значення виникнення нової контралатеральної первинної пухлини в жінки в постклімактеричному періоді, яка страждає від раннього раку молочної залози.

У кожному з аспектів винаходу анастрозол або його фармацевтично прийнятна сіль переважно признається як доповнення до хірургії, хіміотерапії або радіаційної терапії. Хірургія включає видалення пухлини молочної залози, квандрантектомію або мастектомію.

В іншому аспекті винаходу анастрозол або його фармацевтично прийнятна сіль признаються жінці, що страждає від раннього раку молочної залози, і жінці, що є позитивною щодо рецептора естрогену або позитивною щодо рецептора прогестерону, більш переважно позитивною щодо рецептора естрогену і позитивною щодо рецептора прогестерону.

Анастрозол може призначатися в дозі від 0,1 до 10мг/день, переважно від 0,5 до 5мг/день, найбільш переважно анастрозол призначають у дозі 1мг/день.

Як описано вище, в одному аспекті винаходу анастрозол або його фармацевтично прийнятна сіль признаються при істотній відсутності тамоксифену. Проте у подальшій особливості третього та четвертого аспекту винаходу анастрозол признається при істотній відсутності антиестрогенного агента, такого, як арзоксифен, тамоксифен, фулвестрант, лазофоксифен, ралоксифен, тореміфен, трилостан або TSE424, переважно при відсутності тамоксифену.

Лікування жінок у постклімактеричному періоді бажано проводити так, як описано вище, проте лікування жінок у передклімактеричному періоді також передбачається.

В одному аспекті винаходу введення здійснюють безперервно, протягом, принаймні, одного року, переважно протягом, принаймні, двох років. Період, який складає п'ять років безперервного лікування, є найкращим, хоча період, більший, ніж п'ять років, також передбачається.

При здійсненні способів відповідно до даного винаходу анастрозол може забезпечуватися в різних рецептурах, таких, як для парентерального введення (наприклад, водні або масляні суспензії) або перорального введення (наприклад, таблетки, порошки, капсули, гранули, водні або масляні суспензії). Бажано, коли анастрозол забезпечується в препаратах, що доставляються перорально, переважно у формі композицій, які містять від 1 до 10мг анастрозолу, найбільш бажано 1мг анастрозолу. У дослідженні, описаному нижче, використовували таблетки, які містять 1мг анастрозолу.

Винахід буде далі проілюстровано з посиланням на наступний нелімітуючий приклад, Фігури і таблиці. На цій Фігурі написи HR представляють собою аббревіатуру ступеня ризику. Значення, в яких ступінь ризику є меншим, ніж 1,00, означають, що значення є сприятливими для анастрозолу або комбінації анастрозолу і тамоксифену, відповідно. Значення, у яких ступінь ризику більший, ніж 1,00, означають, що значення є сприятливими для тамоксифену. «Час до події» представляє собою час від початку одержання терапії в межах дослідів до діагностики рецидиву раку молочної залози. Фігури 1-3 показують криві Каплана-Мейєра, що відомі фахівцям в даній галузі, проте більше інформації можна знайти в роботі [D.Collett Modelling Survival Data in Medical Research (опубліковано Chapman & Hall, 1994)].

Фігура 1 - Криві Каплана-Мейєра безрецидивного виживання в популяції ІТТ.

Фігура показує «час до виникнення події (місяці)» по осі X та «співвідношення пацієнтів, у яких не спостерігається події, (%)» по осі Y.

	HR	95,2% CI	P-значення
Анастрозол проти тамоксифену	0,83	0,71-0,96	0,0129
Комбінація проти тамоксифену	1,02	0,88-1,18	0,7718

Ця Фігура показує, що в загальній популяції анастрозол перевершує тамоксифен значним зниженням значення виникнення рецидивів захворювання, комбінація є подібною до тамоксифену для загальної популяції.

Фігура 2 - Криві Каплана-Мейєра безрецидивного виживання в позитивній щодо рецептора популяції. Фігура показує «час до події (місяці)» по осі X та «співвідношення пацієнтів, у яких відсутня подія, (%)» по осі Y.

	HR	95,2% CI	P-значення
Анастрозол проти тамоксифену	0,78	0,65-0,93	0,0054
Комбінація проти тамоксифену	1,02	0,87-1,21	0,7786

Ця Фігура показує, що в загальній популяції анастрозол перевершує тамоксифен значним зниженням значення виникнення рецидивів захворювання, комбінація є подібною до тамоксифену для загальної популяції.

Фігура 3 - Аналіз виникнення нового (контралатерального) первинного раку молочної залози. Фігура показує «час до першого виникнення нового первинного контралатерального раку молочної залози (місяці)» по осі X та «співвідношення пацієнтів без контралатерального раку молочної залози (%)» по осі Y.

	HR	95,2% CI	P-значення
Анастрозол проти тамоксифену	0,42	0,22-0,79	0,0068
Комбінація проти тамоксифену	0,84	0,51-1,40	0,5132

Ця Фігура показує, що перевага анастрозолу є також очевидною за значеннями виникнення нового первинного (контралатерального) раку молочної залози в порівнянні з тамоксифеном, у той час, як комбінація є подібною до тамоксифену.

Фігура 4 - Істотна різниця між анастрозолом і тамоксифеном у попередньо визначених несприятливих подіях, виражена у відсотках. Несприятливі події, що менше превалюють в анастрозолу, показані з лівої сторони Фігури, а несприятливі події, що менше превалюють у тамоксифену, показані з правої сторони фігури. Представлені несприятливі події є наступними:

- (i) припливи жару
- (ii) розлади скелетної мускулатури
- (iii) досягнута вага тіла (значення з $\geq 10\%$ досягнутої ваги тіла від базової лінії на другий рік)
- (iv) переломи будь-яких кісток
- (v) переломи стегна, хребта, щиколотки (ці переломи є індикаторами остеопорозу)
- (vi) вагінальна кровотеча
- (vii) вагінальні виділення
- (viii) рак ендометрія
- (ix) ішемічні серцево-судинні випадки
- (x) випадки венозної тромбоемболії
- (xi) тромбоз глибоких вен

Ця Фігура показує, що анастрозол є добре переносимим і що при здійсненні ад'ювантної програми не виникає ніякої несподіваної небезпеки.

Таблиця 1 - Узагальнення характеристик пацієнтів удосліді;

Таблиця 2 - Узагальнення характеристик захворювання пацієнтів у досліді;

Таблиця 3 - Перші події в популяції ІТТ.

Скорочення: CI - довірчий інтервал;

HR - ступінь ризику;

ІТТ - мета - лікування;

od - один раз на день; і

OR - співвідношення значень od.

Дослід був змодельований та проведений для порівняння ефективності і безпеки тамоксифену та анастрозолу, які використовуються окремо, а також анастрозолу і тамоксифену в комбінації, як ад'ювантного лікування жінок у постклімактеричному періоді, що страждають від раннього раку молочної залози, і які завершили свою первинну терапію. Дослід був змодельований для порівняння тамоксифену (20мг один раз на день [od]) та анастрозолу (1мг od) і для порівняння тамоксифену (20мг od) та комбінації анастрозолу (1мг od) плюс тамоксифен (20мг od) як ад'ювантного лікування в наступних показниках:

а) час до виникнення рецидиву раку молочної залози (визначене як найбільш ранній локальний або віддалений рецидив, новий первинний рак молочної залози або смерть); і

б) безпека та побічні ефекти.

Вторинні задачі цього досліді полягали у порівнянні (i) тамоксифену та анастрозолу та (ii) у порівнянні тамоксифену та комбінації анастрозолу плюс тамоксифен як ад'ювантного лікування в наступних показниках:

а) час до виникнення віддаленого рецидиву;

б) виживання; і

с) виникнення нових первинних пухлин молочної залози.

Зокрема, дослід був змодельований як рандомізоване, подвійне сліпе, багатофокусне дослідження для порівняння ефективності та безпеки тамоксифену окремо, анастрозолу окремо та анастрозолу в комбінації з тамоксифеном як ад'ювантного лікування раку молочної залози у жінок в постклімактеричному періоді. Пацієнтів, що відповідали критеріям придатності, випадково розділяли 1:1:1 в один із трьох списків для перорального лікування при використанні одного з наступних препаратів:

а. активний анастрозол 1мг один раз на день плюс тамоксифен плацебо один раз на день;

б. активний тамоксифен 20мг один раз на день плюс анастрозол плацебо один раз на день;

с. активний анастрозол 1мг один раз на день у комбінації з активним тамоксифеном 20мг один раз на день.

Пацієнтів оцінювали при надходженні, через 3 місяці, 6 місяців, а потім через шестимісячні інтервали. Пацієнти надходили з 381 центра з 21 країни. Пацієнтів набирали в період від липня 1996 до березня 2000. Дев'ять тисяч триста шістьдесят шість (9366) пацієнтів вступали в дослідження та одержували лікарський засіб як описано нижче: 1) анастрозол (n=3125), 2) тамоксифен (n=2116) і 3) комбінація (n=3125).

Для того, щоб бути придатним для вступу в дослідження, пацієнти повинні були відповідати всім приведеним нижче критеріям:

а) пацієнти з гістологічно доведеним операбельним інвазивним раком молочної залози;

б) пацієнти, які цілком завершили первинну хірургію та хіміотерапію (якщо проводилася) та представляли собою кандидатів для одержання гормональної ад'ювантної терапії; і

с) жінки, яких було продіагностовано як таких, що знаходяться в постклімактеричному періоді згідно з одним або більше параметрами:

(i) вік 60 років та більше

(ii) вік 45-59 років та відповідність одному або більше наступних критеріїв:

- аменорея протягом, принаймні, 12 місяців та інтактна матка;

- аменорея протягом, принаймні, 12 місяців та показник FSH у межах границь, що відповідають пост-менопаузі;

включаючи:

- пацієнтів, що піддавалися гістероектомії;

- пацієнтів, що одержували HRT;

- пацієнтів, що були введені в стан аменореї за допомогою ад'ювантної хіміотерапії (такі пацієнти повинні були мати значення FSH, виміряне через, принаймні, 6 тижнів після припинення хіміотерапії);

- білатеральне видалення яєчників.

Пацієнти, які мали кожне обмеження з перерахованих нижче, виключалися з досліді:

а) пацієнти, що мали будь-яку клінічну ознаку метастатичного захворювання;

б) пацієнти, що з будь-яких причин (наприклад, сором'язливість, неміч, алкоголізм) не могли виконувати вимоги дослідження;

с) пацієнти, хіміотерапія яких почалася більше, ніж через 8 тижнів (тобто, 56 днів), після завершення первинної хірургії, або хіміотерапія яких завершилася більше, ніж за 8 тижнів (тобто, 56

днів) перед початком рандомізованого дослідження; хіміотерапія, якщо вона проводилася, повинна була призначатися після оперативного втручання, тобто пацієнти, що одержували неоад'ювантну хіміотерапію, були непридатними для дослідження;

d) пацієнти, що не одержували хіміотерапії, та первинна хірургія яких була завершена більше, ніж за 8 тижнів (тобто, 56 днів) перед початком рандомізованого лікування;

e) пацієнти, що одержували попередню гормональну терапію як ад'ювантне лікування раку молочної залози, за винятком:

(i) першій хірургічній процедурі передував початковий період лікування за допомогою тамоксифену, який одержували протягом менше, ніж 29 днів; або

(ii) гормональну терапію одержували перед хірургічним втручанням у контексті формального обстеження, схваленого організаційним комітетом;

f) пацієнти, що одержували тамоксифен як частину будь-яких досліджень з попередження раку молочної залози;

g) пацієнти, що не бажали зупиняти прийом будь-якого лікарського засобу, відомого як такий, що впливає на стан статевих гормонів (включаючи HRT), або ті, які не мали змоги припинити прийом лікарського засобу;

h) попередня історія інвазивного раку молочної залози, що мав місце в будь-який час, або інші інвазивні злоякісні утворення в межах останніх 10 років, інші, ніж шкірна карцинома лускатих або базальних клітин або карцинома в області шийки матки, адекватно піддані біопсії за допомогою тубуса;

i) будь-яке важке супутнє захворювання, що наявне у пацієнта з незвичайним ризиком або неоднозначні результати дослідів, наприклад, тривала фамільна історія остеопорозу, важке ушкодження нирок або печінки (визначені як AST або ALT, що у три рази перевершують верхню межу стандартного інтервалу); або

j) лікування за допомогою несхваленого або експериментального лікарського засобу протягом 3 місяців перед рандомізацією;

k) пацієнти, що на думку дослідника, мали ризик переносу якої-небудь інфекції через кров або інші рідини тіла.

У подвійному сліпому дослідженні використовували як активний анастрозол та плацебо анастрозол, так і таблетки тамоксифену, для того, щоб підтримати сліпе дослідження досліджуваної терапії. Анастрозол 1мг і порівнюваний плацебо анастрозол поставлялися як білі таблетки, покриті плівкою. Активні таблетки тамоксифену 20мг і порівнюваний тамоксифен плацебо поставлялися як білі, круглі, двоопуклі таблетки. Пацієнтів піддавали рандомізації для одержання одного з трьох режимів пероральної терапії. Добова доза представляла собою таблетку анастрозолу (1мг активного або плацебо) плюс одна таблетка тамоксифену (20мг активного або плацебо). Пацієнти були проінструктовані приймати свої добові дози приблизно в один і той самий час щодня. При вступі в дослідження пацієнти забезпечувалися досліджуваним матеріалом або на 13 тижнів, або на 26 ти-

жнів. Пацієнти, що забезпечувалися матеріалом на 13 тижнів, одержували матеріал на наступні 13 тижнів у перший наступний візит (через 3 місяці). При наступному візиті через шість місяців пацієнти забезпечувалися досліджуваним матеріалом ще на 26 тижнів. Для оцінки чутливості пацієнтів просили повертати всі невикористані таблетки при кожному візиті.

Терапію починали якнайшвидше після рандомізації, але не пізніше, ніж через 8 тижнів після завершення хірургії та хіміотерапії. Пацієнти, що одержували первинну хіміотерапію, могли починати рандомізоване лікування не пізніше максимального періоду 8 тижнів після завершення хіміотерапії або пізніше у пацієнтів, аналіз крові яких повертався і повернувся до норми. Первинна хіміотерапія повинна була починатися в межах 8 тижнів після завершення первинної хірургії. Пацієнти, що завершили первинну терапію перед закінченням запланованої кількості циклів, могли також піддаватися рандомізації. За винятком досліджуваної терапії, лікарські засоби, що впливали на стан статевих гормонів або запобігали виникненню рецидивів захворювання, були заборонені для застосування після рандомізації до підтвердження рецидивів захворювання. Такі лікарські засоби включали наступні:

цитотоксичну хіміотерапію;

пероральне введення кетоконазолу (антигрибкового засобу) або споріднених сполук (тобто, місце застосування було прийнятним);

інші гормональні способи лікування раку молочної залози.

Процедура забезпечувала той факт, що пацієнти, які мали серйозні симптоми, наприклад, сухість піхви або кровотечі, припливи жару, абдомінальні спазми, фригідність, повинні були здійснити наступні дії:

a. подати звіт про симптом як про несприятливу подію;

b. якщо пацієнт бажав цього, то він продовжував рандомізоване лікування;

c. у разі потреби пацієнти могли приймати прогестини протягом 3-6 місяців.

Якщо через 6 місяців прогестини виявилися неефективними для лікування симптомів менопаузи, призначали HRT та/або креми на основі естрогенів, при цьому рандомізоване лікування можна було продовжувати.

Одержували та оцінювали наступну інформацію від пацієнта:

a) дата народження та етнічне походження (реєстрували при надходженні);

b) будь-яку релевантну попередню медичну історію, будь-яке конкурентне захворювання, мав або не мав пацієнт гістероектомію, чи палив раніше пацієнт або раніше приймав HRT (реєстрували при надходженні);

c) усі супутні медикації/лікування (реєстрували при надходженні);

d) ріст (реєстрували при надходженні) та вагу (реєстрували при надходженні і доти, поки пацієнт не припиняв рандомізованого лікування);

e) історія раку молочної залози - хірургічне втручання, дата хірургічного втручання, розміри та стадія первинної пухлини, стан лімфатичних вуз-

лів, стан ER та PR (якщо відомо) і деталі будь-якої радіотерапії, хіміотерапії та лікування за допомогою тамоксифену, що передуює хірургічному втручанню (реєстрували при надходженні);

ф) Приведені нижче звичайні лабораторні дослідження здійснювали при надходженні: досліджували гемоглобін, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, креатинін, загальний білірубін, лужну фосфатазу, або аспартатамінотрансферазу, або аланінамінотрансферазу, натрій, калій та сечу. Якщо це було показано клінічно, то подальшу лабораторну оцінку проводили доти, поки пацієнт не

припиняв участь у рандомізованому лікуванні. Будь-яке клінічно значуще ненормальне значення реєстрували як несприятливий ефект, якщо це не було результатом рецидиву захворювання. Зразки крові оцінювали в місцевих умовах, лабораторні дані зберігали в клінічних/лікарняних картках.

Пацієнти піддавалися огляду на рак молочної залози під час усіх наступних візитів при використанні наступних критеріїв, що ґрунтуються на рекомендаціях Британської групи по молочної залозі:

Місце виникнення рецидиву	Метод підтвердження
Локально-регіональний	
1. Іпсілатеральна молочна залоза*	Гістологія або цитологія
2. Стінка грудної клітки	Гістологія або цитологія
3. Пахові лімфатичні вузли	Гістологія або цитологія
4. Інші регіональні вузли (тобто, надключичні вузли та внутрішні вузли молочної залози)	Гістологія або цитологія
Віддалений	
5. Кістковий	СТ• сканування або сканування кісток за допомогою рентгенівських променів, оцінка гарячих точок. Біопсія може бути необхідна у випадку одиничного ушкодження
6. Легеневий	Рентгенограма грудної клітки
7. Печінковий	СТ або US ^а сканування
8. Інший віддалений	Візуалізація та/або біопсія (тільки підвищений вміст пухлинних маркерів, наприклад, СА 15.3, є неприйнятним)

* Карцинома молочної протоки in situ

• Комп'ютерна томографія

а Ультразвук

Нові первинні пухлини молочної залози (або контралатеральні, або іпсілатеральні) розцінювали як подію рецидиву захворювання в статистичних аналізах часу до виникнення рецидиву.

Первинною статистичною кінцевою точкою досліджень був час до виникнення рецидиву захворювання (локально-регіонального або віддаленого рецидиву, нового первинного раку молочної залози або смерті з будь-якої причини) та безпека/переносимість. Вторинною статистичною кінцевою точкою був час до виникнення віддаленого рецидиву, час до смерті, поява нових первинних пухлин молочної залози та виникнення попередньо визначених несприятливих ефектів. Взагалі, проводили два порівняльних лікування: (1) тільки анастрозолом у порівнянні з лікуванням тільки тамоксифеном та (2) тільки тамоксифеном у порівнянні з анастрозолом і тамоксифеном у комбінації.

Для часу до виникнення рецидиву захворювання, часу до виникнення віддаленого рецидиву та часу до смерті здійснювали первинну стратегію аналізу, включали всіх рандомізованих пацієнтів та відповідно до рандомізованого лікування проводили оцінку (тобто, «мета - лікування») із двома в однаковій мірі важливими компонентами:

(i) Тест логарифмічних рядів використовували для забезпечення основи для порівняння груп лікування без поправки на потенційні прогностичні фактори (це еквівалентно підгонці Сох моделі

пропорційного ризику без поправки на базові коваріанти). Для статистичної вірогідності необхідно 1056 подій.

(ii) Сох модель пропорційного ризику підганяли, здійснювали поправку на базовий стан рецептора, стан лімфатичних вузлів, первинний розмір пухлини, що попередню хіміотерапію, вік та походження. Глобальний тест взаємодій, що включає всі два шляхи взаємодій кожного з цих прогностичних факторів рандомізованого лікування, здійснювали при 1% рівні для того, щоб оцінити чи є порівняння лікування послідовними для різних значень факторів. Припущення пропорційного ризику також перевіряли для кожного прогностичного фактора при використанні залежних від часу змінних. Якщо існувало відхилення в припущенні (на рівні 5%), то фактор повинен був включатися як стратифікована змінна.

Значення виникнення контралатерального раку молочної залози формально порівнювали між рандомізованими групами. Первинний аналіз ґрунтувався на задачі підходу до лікування.

Також здійснювали вторинний аналіз «за протоколом» та аналіз підгруп пацієнтів, що мають позитивну щодо рецептора естрогену (ER) пухлину та/або позитивну щодо рецептора прогестерону (PR) пухлину, пацієнтів, що мають пухлину, негативну щодо ER, та пухлину, негативну щодо PR, а також усіх пацієнтів.

При основному аналізі формально порівнюва-

ли значення виникнення наступних попередньо визначених несприятливих подій між групами лікування: припливи жару, нудота і блювота, астения, порушення настрою, скелетно-м'язові розлади, вагінальна кровотеча, вагінальні виділення, рак ендометрія, переломи, катаракта, венозні тромбоемболічні події та ішемічні серцево-судинні захворювання. Первинний аналіз включав усіх пацієнтів, яких піддавали досліджуваному лікуванню, їх аналізували відповідно до лікування, якому їх піддавали. Також здійснювали вторинний аналіз підгруп, аналіз проводили у відповідності зі способом лікування, який одержував пацієнт, у пацієнтів, що мають позитивну щодо рецептора естрогену (ER) пухлину та/або позитивну щодо рецептора прогестерону (PR) пухлину, пацієнтів, що мають пухлину, негативну щодо ER та пухлину, негативну щодо PR, та всіх пацієнтів, що залишилися, дані щодо безпеки підсумовували та представляли у відповідності з одержуваним лікуванням. Короткий виклад методології представлений на Фігурі 3.

Визначення для статистичного аналізу:

Час до виникнення події (рецидив захворювання, віддалений рецидив захворювання, смерть) визначали з даних рандомізації. Пацієнтів, у яких була відсутня подія під час аналізу, піддавали більш глибокому аналізу при найближчому обстеженні.

Рецидив захворювання представляв собою найбільш ранній локальний або віддалений рецидив нового первинного раку молочної залози (контралатерального або іпсилатерального) або смерть.

Віддалений рецидив захворювання представляв собою найбільш ранній віддалений рецидив або смерть.

Стадія I захворювання при надходженні визначалася як первинна пухлина розміром 2 см або менше у своєму найбільшому вимірі та відсутність доказу втягнення у процес лімфатичних вузлів (тобто, число позитивних вузлів дорівнювало нулеві або аксілярна хірургія не була клінічним показанням і, таким чином, не проводилася). Якщо пацієнт цілком відповідав описаним вище критері-

ям, він вважався таким, котрий перебуває в стадії захворювання II.

Результати дослідження представлені на Фігурах 1, 2, 3 і 4 та Таблицях 1, 2 і 3. Результати відносилися до дослідження, що включало 9,366 пацієнтів із середньою тривалістю терапії 30,7 місяця із середньою тривалістю подальшого періоду 34,3 місяці. Загальна кількість зареєстрованих перших подій, тобто повторне виникнення раку молочної залози, складало 1079, з яких 766 представляли собою позитивну щодо рецептора популяцію. Результати показують, що анастрозол перевершує тамоксифен у відношенні безрецидивного виживання в загальній популяції (HR=0,83) та у пацієнтів, що є позитивними щодо рецептора (HR=0,78).

Відповідно до цього, результати основного аналізу дослідження показують 17% зниження значення виникнення рецидивів (які включають локально-регіональні, віддалені та контралатеральні події, а також смерть) для пацієнтів, що одержують анастрозол, проти таких, котрі одержували тамоксифен. У позитивних щодо рецептора гормону пацієнтів (позитивних щодо рецептора естрогену та/або позитивних щодо рецептора прогестерону) зниження значення виникнення рецидивів складало 22% для пацієнтів, що одержують анастрозол, проти пацієнтів, що одержують тамоксифен.

Результати також показали, що анастрозол перевершує тамоксифен у відношенні виникнення контралатерального раку молочної залози в загальній популяції (OR=0,42). Для виникнення нових пухлин (контралатеральних) первинних пухлин молочної залози значення од складало 0,42 для анастрозолу в порівнянні з тамоксифеном (значення 1,00 показувало рівнозначність) у загальній популяції.

Анастрозол краще переносився (проти тамоксифену) у відношенні раку ендометрія, вагінальної кровотечі, вагінальних виділень, ішемічних цереброваскулярних подій, венозних тромбоемболічних подій, припливів жару і ваги тіла, що досягається. Тамоксифен краще переносився у відношенні скелетно-м'язових розладів та переломів.

Таблиця 1

Характеристики пацієнта

	Анастрозол (n=3125)	Тамоксифен (n=3116)	Комбінація (n=3125)
Вік (роки)	64,1	64,1	64,3
Вага тіла (кг)	70,8	71,1	71,3
Стан рецепторів (%)			
Позитивний	83,7	83,3	84,0
Негативний	7,4	8,0	6,9
Інший	8,9	8,7	9,1
Первинне лікування (%)			
Мастектомія	47,8	47,3	48,1
Аксиллярна хірургія	95,5	95,7	95,2
Радіотерапія	63,3	62,5	62,0
Хіміотерапія	22,3	20,8	20,8
Попереднє лікування за допомогою тамоксифену	1,6	1,7	1,7

Характеристики захворювання

	Анастрозол (n=3125)	Тамоксифен (n=3116)	Комбінація (n=3125)
Розмір первинної пухлини (%)			
T1 (≤ 2 см)	63,9	62,9	64,1
T2 (>2 см та ≤ 5 см)	32,6	34,2	32,9
T3 (>5 см)	2,7	2,2	2,3
Стан лімфатичних вузлів			
Вузли+ve	34,9	33,6	33,5
Класифікація (%)			
Добре розвинуті	20,8	20,5	21,2
Середнього розвитку	46,8	47,8	46,6
Слабко розвинуті/нерозвинуті	23,7	23,3	23,7
Не визначаються/не реєструються	8,7	8,4	8,5

Таблица 3

Виникнення першої події в популяції ІТТ

	Анастрозол (n=3125)	Тамоксифен (n=3116)	Комбінація (n=3125)
Виникнення першої події	317	379	383
Локально-регіональне	67	83	81
Віддалене	156	181	202
Контралатеральне (інвазивне)	9	30	23
Контралатеральне (DCIS)	5	3	5
Смерть - рак молочної залози	2	1	2
Смерть - інші причини	78	81	70

