

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 323**

21 Número de solicitud: **201290002**

51 Int. Cl.:
A61K 31/565 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **26.07.2010**

30 Prioridad:
27.07.2009 GB 0912999

43 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
20.12.2012

71 Solicitante/s:
ASTRAZENECA AB (100.0%)
AstraZeneca Intellectual Property
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:
DIMERY, Isaiah William y
WEBSTER, Alan

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

54 Título: **Fulvestrant en una dosificación de 500 mg para el tratamiento del cáncer de mama avanzado**

57 Resumen:
La presente invención se refiere a fulvestrant a una dosificación de 500 mg para uso en el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina.

ES 2 393 323 A1

DESCRIPCIÓN

Fulvestrant en una dosificación de 500 mg para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

La presente invención se refiere a fulvestrant a una dosificación de 500mg para uso en el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina.

5 El cáncer de mama es una de las tumores malignos en las mujeres, comprendiendo el 18% de los cánceres en mujeres en todo el mundo (Mcpherson et al 2000), y la causa más común de muertes por cáncer. La incidencia varía entre poblaciones ocurriendo aproximadamente la mitad de todos los casos en América del Norte y Europa Occidental. Desde hace tiempo se sabe que muchos cánceres de mama son dependientes de hormonas y que la manipulación hormonal puede influir en el progreso de la enfermedad (Beatson 1896). El factor más importante que
10 determina la respuesta a la manipulación hormonal es la presencia del receptor de estrógeno (ER) en el tejido diana (Fisher et al 2001).

15 El antiestrógeno (AO) tamoxifeno ha sido la terapia endocrina usada más ampliamente para el cáncer de mama tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, la resistencia *de novo* o adquirida puede ocurrir durante el tratamiento. En algunos pacientes, la enfermedad progresa durante la terapia porque el crecimiento tumoral puede ser estimulado por el tamoxifeno, debido a su actividad agonista parcial en el ER (Wiebe et al 1993).

20 La búsqueda de un AO puro, que carezca de la actividad agonista del tamoxifeno, ha resultado en el descubrimiento y desarrollo clínico de ICI 182,780 (también conocido como fulvestrant o FASLODEX™). El fulvestrant es un antagonista de ER sin propiedades agonistas conocidas que regula a la baja los niveles celulares del ER de una manera dependiente de la dosis (Howell et al 2000, Robertson et al 2001, Wakeling et al 1991). El fulvestrant se tolera bien y ha demostrado eficacia en mujeres cuyo cáncer de mama había progresado después de la terapia endocrina (Howell et al 2002, Osborne et al 2002, Chia et al 2008).

25 Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama temprano se tratan generalmente con tamoxifeno o un inhibidor de aromataasa si la terapia endocrina es apropiada. Sin embargo, si el cáncer recurre o progresa existe una necesidad de terapias alternativas. El fulvestrant (FASLODEX™) está aprobado actualmente a una dosis de 250mg como una terapia endocrina alternativa. La presente invención se basa en el descubrimiento de que el incremento de la dosis de fulvestrant hasta 500mg es más ventajoso para los pacientes que la dosis de 250mg.

30 Una característica de la invención proporciona fulvestrant a una dosificación de 500mg para uso en el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina. Preferiblemente, el fulvestrant se administra mensualmente. Preferiblemente, se administra una dosis adicional de 500mg durante el primer mes de tratamiento. Preferiblemente, la dosis adicional se administra en aproximadamente el día 14. Preferiblemente, la mujer es positiva para el receptor de estrógeno o positiva para el receptor de progesterona; más preferiblemente positiva para el receptor de estrógeno. Preferiblemente, la
35 progresión o recurrencia en terapia endocrina comprendía terapia con tamoxifeno o un inhibidor de aromataasa. Preferiblemente, el inhibidor de aromataasa se selecciona de anastrozol, letrozol o exemestano; más preferiblemente anastrozol o letrozol. Preferiblemente, el uso de fulvestrant a la dosificación de 500mg proporciona un incremento del tiempo hasta la progresión comparado con fulvestrant a una dosificación de 250mg; en particular las dosis se administran preferiblemente mensualmente con una dosis adicional a 500mg en el primer mes. El tamoxifeno, anastrozol, letrozol y exemestano son todos fármacos disponibles comercialmente con aprobación reglamentaria
40 para administración a mujeres con cáncer de mama.

Otra característica de la invención proporciona el uso de fulvestrant a una dosificación de 500mg para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina. Esta característica puede combinarse con cualquiera de las características preferidas descritas en la presente memoria.

45 Otra característica de la invención proporciona el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina con fulvestrant a una dosificación de 500mg. Esta característica puede combinarse con cualquiera de las características preferidas descritas en la presente memoria.

50 La invención se ejemplifica con el Ejemplo siguiente no limitativo, en el que la Figura 1 muestra una representación Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión que compara fulvestrant a 250mg con 500mg. El eje de las x muestra el tiempo en meses y el eje de las y muestra la proporción de pacientes sin progresión. Las marcas de comprobación indican observaciones censuradas.

LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE LOS TÉRMINOS

Abreviatura o término especial	Explicación
AE	Evento adverso
AI	Inhibidor de aromatasa
ALT	Alanina aminotransferasa
AO	Antiestrógeno
AST	Aspartato aminotransferasa
BOR	Mejor objetivo /respuesta global
CBR	Proporción de beneficio clínico
CI	Intervalo de confianza
CR	Respuesta completa
CRA	Investigador clínico asociado
CRF	Formulario del informe del caso
CSP	Protocolo de Estudio Clínico
CSR	Informe de Estudio Clínico
CT	Tomografía computerizada
CTCAE	Criterios de terminología comunes para eventos adversos
DAE	Abandono prematuro del tratamiento con el producto investigacional debido a un evento adverso (eventos adversos).
DCO	Punto de corte de los datos
DoCB	Duración del beneficio clínico
DoR	Duración de la respuesta
ECG	Electrocardiograma
EDoCB	Duración esperada del beneficio clínico
EDoR	Duración esperada de la respuesta
Punto final	Un estado del paciente que constituye el 'punto final' de una participación del paciente en un estudio clínico y que se usa como el resultado final.
ER	Receptor de estrógeno
EU	Unión Europea
FACT-B	Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer - cáncer de mama
FSH	Hormona estimuladora del folículo
GCP	Buena práctica clínica
HER	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud
ICH	Conferencia Internacional sobre Harmonización
IDMC	Comité de Monitorización de Datos Independiente

Abreviatura o término especial	Explicación
IEC	Comité de Ética Independiente
im	Intramuscular
INR	Proporción normalizada internacional
IRB	Junta de Revisión Institucional
Investigador Coordinador Internacional	Un investigador asignado con la responsabilidad de la coordinación de los investigadores en todos los Sitios de Estudio que participan en un estudio multinacional, multicentro.
LD	Diámetro más largo
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
MedDRA	Diccionario médico para actividades reguladoras
MRI	Formación de imágenes por resonancia magnética
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OAE	Otro evento adverso significativo (es decir, AE significativos, distintos de SAE y DAE, que tienen una importancia clínica particular en este programa de desarrollo).
OR	Respuesta objetiva
ORR	Proporción de respuesta objetiva
OS	Supervivencia global
Variable de resultado	Una variable (habitualmente una variable derivada) definida específicamente para usarse en el análisis de un objetivo del estudio.
Identificador del paciente	Sólo se usa una variable para identificar a cada paciente en la base de datos del informe. Este identificador es una concatenación del Número de Estudio, y el Código de reclutamiento (por ejemplo, D1234C00001/E0010001). En un informe de estudio individual, el código de reclutamiento solo (por ejemplo, E0010001) puede usarse para hacer referencia a pacientes individuales en el texto en el CSR, incluyendo tablas y listados. Respecto a los Relatos de Pacientes individuales, y los documentos de mayor nivel, debe usarse el identificador completo único del paciente.
PD	Enfermedad progresiva
PgR	Receptor de progesterona
PPS	Conjunto de Análisis Por Protocolo
PR	Respuesta parcial
Investigador principal	Una persona responsable de la realización de un estudio clínico en un sitio de estudio investigacional. Cada sitio de estudio investigacional tiene un investigador principal.
PRO	Resultados comunicados por el paciente
PT	Término preferido
RECIST	Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos
SAE	Evento adverso grave
SAP	Plan de Análisis Estadístico
SD	Enfermedad estable
sd	Desviación estándar

Abreviatura o término especial	Explicación
SE	Error estándar
SOC	Sistema/clase de órgano
TOI	Índice de resultados del ensayo
TTP	Tiempo hasta la progresión. La definición de TTP usada en este estudio clínico también se denomina comúnmente supervivencia sin progresión (PFS).
TTR	Tiempo hasta la respuesta
ULRR	Límite superior del intervalo de referencia
US	Estados Unidos de América
Variable	Una característica o una propiedad de un paciente que puede variar por ejemplo a veces o entre pacientes.
OMS	Organización Mundial de la Salud

Ejemplo 1

Un Estudio Aleatorizado, Doble-Ciego, de Grupos paralelos, Multicentro, de Fase III que Compara la Eficacia y Tolerabilidad de Fulvestrant (FASLODEX™) 500 mg con Fulvestrant (FASLODEX™) 250 mg en Mujeres Postmenopáusicas con Cáncer de Mama Avanzado Positivo para el Receptor de Estrógeno que Progresan o Recaen después de Terapia Endocrina Previa

Este estudio evaluó la relación entre la dosis y eficacia del fulvestrant. Comparó la dosis y el programa de dosificación de fulvestrant aprobados actualmente (250 mg cada 28 días) con un régimen de dosis mayor (500 mg cada 28 días más 500 mg adicionales sólo en el Día 14 del primer mes). El estudio también se refiere como CONFIRM.

Centros del estudio

Ciento veintiocho centros en 17 países (Bélgica, Brasil, Chile, Colombia, República Checa, Hungría, India, Italia, Malta, Méjico, Polonia, Rusia, Eslovaquia, España, EEUU, Ucrania y Venezuela). EEUU, Méjico, Italia, Brasil, España, Chile, Colombia y Venezuela también participaron en evaluaciones de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) durante el estudio.

Objetivos

El objetivo primario del estudio fue comparar la eficacia del tratamiento con fulvestrant 500 mg con el tratamiento con fulvestrant 250 mg en términos de tiempo hasta la progresión (TTP).

Los objetivos secundarios del estudio fueron:

- Comparar la proporción de respuesta objetiva (ORR) de los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg con la proporción de respuesta objetiva de los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg.
- Comparar la proporción de beneficio clínico (CBR) de los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg con la proporción de beneficio clínico de los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg.
- Comparar la duración de la respuesta (DoR) de los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg con la duración de la respuesta de los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg.
- Comparar la duración del beneficio clínico (DoCB) de los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg con la duración del beneficio clínico de los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg.
- Comparar la supervivencia global (OS) de los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg con la supervivencia global de los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg.
- Evaluar la tolerabilidad del tratamiento con fulvestrant 500 mg comparada con el tratamiento con fulvestrant 250 mg.

- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) de los pacientes tratados con fulvestrant 500mg comparado con fulvestrant 250 mg en un subgrupo de pacientes.

Diseño del estudio

5 Éste fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, multicentro, de fase III para comparar 2 niveles de dosis de fulvestrant en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado positivo para el receptor de estrógeno (ER+vo) que habían recaído durante la terapia endocrina adyuvante o habían progresado en la primera terapia endocrina para enfermedad avanzada.

Población de pacientes diana y tamaño de la muestra

10 Se planeó reclutar a un total de 720 mujeres postmenopáusicas con confirmación histológica/citológica de cáncer de mama ER+vo que habían recaído o progresado en terapia endocrina previa, un total de 736 se aleatorizaron de hecho.

15 El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la variable primaria, TTP, y se asumieron tiempos de progresión exponenciales. El tamaño de la muestra se basó en el número de eventos requerido. Con el fin de detectar una proporción de riesgo de $\leq 0,8$ (o $\geq 1,25$) para fulvestrant 500 mg comparado con fulvestrant 250 mg, a un nivel bilateral de significancia de 5%, con 80% de potencia, se requirió que en el estudio hubieran ocurrido aproximadamente 632 eventos (es decir, que aproximadamente 632 pacientes hubieran progresado o muerto).

Producto y comparador investigacional: dosificación, modo de administración y números de lote

El fulvestrant 500 mg se proporcionó como dos inyecciones intramusculares (im) de 5 ml, una en cada nalga, en los días 0, 14, 28 y cada 28 (± 3) días posteriormente.

20 El fulvestrant 250 mg se proporcionó como dos inyecciones im de 5 ml (1 inyección de fulvestrant más 1 inyección de placebo), una en cada nalga, en los días 0, 14 (sólo 2 inyecciones de placebo), 28 y cada 28 (± 3) días posteriormente.

Duración del tratamiento

25 El tratamiento se continuó hasta que ocurriera la progresión de la enfermedad, a no ser que se cumplieran antes cualesquiera de los criterios de abandono del tratamiento.

Criterios para la evaluación - eficacia y farmacocinética (variables principales)

Eficacia

La variable de resultado primaria TTP; las variables secundarias fueron ORR, CBR, DoR, DoCB y OS.

Resultados comunicados por los pacientes

30 El resultado comunicado por los pacientes primario para HRQoL fue el Índice de Resultado del Ensayo (TOI) obtenido del cuestionario de la Evaluación Funcional de la Terapia de Cáncer - Cáncer de mama (FACT-B).

Criterios para la evaluación - seguridad (variables principales)

Las variables de resultado para la seguridad fueron la frecuencia y gravedad de los eventos adversos (AE), incluyendo los AE pre-especificados de interés.

Métodos estadísticos

Para el punto final primario TTP, el análisis primario fue un ensayo de rango logarítmico no ajustado y el análisis secundario fue un modelo de riesgo proporcional de Cox, ajustado para el tratamiento y otras covariables predefinidas.

40 Para OS, se realizó el ensayo de rango logarítmico no ajustado. Para ORR y CBR, se ajustó un modelo de regresión logística sólo con factor de tratamiento. DoR y DoCB se analizaron en aquellos pacientes que tenían un OR y CB, respectivamente. Para los puntos finales HRQoL, se usó un modelo longitudinal con tratamiento y otras covariables.

Las hipótesis para TTP, ORR, CBR, DoR, DoCB, OS, puntuación FACT-B y puntuación TOI fueron:

H₀: fulvestrant 500 mg no es diferente de fulvestrant 250 mg, frente a

45 H₁: fulvestrant 500 mg es diferente de fulvestrant 250 mg

Para los puntos finales de eficacia y HRQoL, se realizaron resúmenes y análisis según el tratamiento aleatorizado, es decir, usando el Conjunto de Análisis Completo. Para los puntos finales de seguridad, se realizaron resúmenes y análisis según el tratamiento recibido realmente, es decir, usando el conjunto de análisis de seguridad. El punto final primario también se analizó en el conjunto de análisis por protocolo (PPS).

5 Población de pacientes

Se planeó reclutar un total de 720 pacientes; 736 se aleatorizaron de hecho. El diagrama S1 muestra el número de pacientes aleatorizado para cada uno de los 2 grupos de tratamiento y el número en cada una de las poblaciones analizada. Además, HRQoL se analizó en 145 de los pacientes en el Conjunto de Análisis Completo (72 pacientes en el grupo fulvestrant 500 mg y 73 pacientes en el grupo fulvestrant 250 mg). La población de pacientes fue consistente con la que se esperaba reclutar. En el grupo fulvestrant 500 mg, 41 pacientes estaban con el tratamiento del estudio en curso en el punto de corte de datos (DCO) comparado con 31 pacientes en el grupo fulvestrant 250 mg.

1.1 Selección de la población de estudio

Antes de entrar en el estudio, los pacientes se evaluaron para asegurar que cumplían con los criterios de elegibilidad. Los investigadores tenían que mantener un informe de los pacientes que habían sido considerados para ser reclutados pero que nunca se aleatorizaron (diario del cribado de pacientes). Esta información es necesaria para establecer que la población de pacientes se seleccionó sin sesgo. El diario del cribado de pacientes tenía que archivarse en el archivo del estudio del Investigador en cada centro.

1.1.1 Criterios de inclusión

Para la inclusión en el estudio, los pacientes tenían que cumplir todos los criterios siguientes:

1. Entrega de consentimiento informado por escrito
2. Confirmación histológica/citológica de cáncer de mama
3. Estado ER+vo documentado de tejido tumoral primario o metastásico, según los parámetros del laboratorio local
4. Requerimiento de terapia endocrina:
 - Recaída durante o en los 12 meses de la finalización de terapia endocrina adyuvante (tamoxifeno, toremifeno o AI tales como anastrozol, letrozol y exemestano), o
 - Progresión en una terapia endocrina (tamoxifeno, toremifeno o AI tales como anastrozol, letrozol y exemestano) siempre que este tratamiento endocrino empezara al menos 12 meses después de la finalización del tratamiento endocrino adyuvante, o
 - Progresión en una terapia endocrina (tamoxifeno, toremifeno o AI tales como anastrozol, letrozol y exemestano) proporcionado como primer tratamiento para pacientes con cáncer de mama avanzado *de novo*¹
5. Cumplimiento de uno de los criterios siguientes:
 - Pacientes con enfermedad mensurable según criterios RECIST. Esto se define como al menos una lesión que puede medirse exactamente al menos en una dimensión (debe registrarse el diámetro mayor) como ≥ 20 mm con técnicas convencionales o como ≥ 10 mm con escáner espiral CT.
 - Pacientes con lesiones óseas, líticas o mixtas (líticas y escleróticas), en ausencia de enfermedad mensurable según se define por RECIST.
6. Mujer postmenopáusica, definida como una mujer que cumple 1 criterio cualquiera de los siguientes:
 - Edad ≥ 60 años.
 - Edad ≥ 45 años con amenorrea ≥ 12 meses con un útero intacto.

¹ Cáncer de mama avanzado: Enfermedad metastásica o enfermedad avanzada localmente que no es susceptible de tratamiento con intención curativa.

- Que se ha sometido a ooforectomía bilateral
- Niveles de hormona estimuladora del foliculo (FSH) y estradiol en el intervalo postmenopáusico (utilizando los intervalos de la instalación del laboratorio local).
- En pacientes que habían sido tratados previamente con un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), la última administración debe haberse administrado más de 4 meses antes de la aleatorización, la menstruación no debe haberse reanudado, y los niveles de FSH y estradiol también tienen que haber estado en el intervalo postmenopáusico (utilizando los intervalos de la instalación del laboratorio local).

7. Estado de comportamiento OMS 0, 1 ó 2.

10 **Base racional para los criterios de inclusión**

1. Este criterio se estableció como parte de la conducta ética del estudio, que cumple con GCP.
2. Este criterio se estableció para confirmar objetivamente el cáncer de mama.
3. Este criterio se estableció para seleccionar una población de pacientes que se esperaba que respondiera a fulvestrant tomando como base su mecanismo de acción.
4. Este criterio se estableció para esclarecer el historial de terapia hormonal para cáncer de mama en este estudio.
5. Este criterio se estableció para permitir la realización de las evaluaciones de eficacia según RECIST modificado.
6. Este criterio se estableció porque el efecto de fulvestrant en pacientes pre-menopáusicas con cáncer de mama no se había evaluado completamente.
7. Este criterio se estableció para realizar evaluaciones de eficacia apropiadamente y para asegurar la seguridad de los pacientes.

1.1.2 **Criterios de exclusión**

Cualquiera de los siguientes se consideró como un criterio para la exclusión del estudio:

1. Presencia de enfermedad visceral metastásica potencialmente mortal, definida como implicación hepática extensiva, o cualquier grado de implicación cerebral o leptomeníngea (pasada o presente), o diseminación linfagítica pulmonar sintomática. Los pacientes con metástasis parenquimática pulmonar discreta fueron elegibles, siempre que su función respiratoria no estuviera comprometida como resultado de la enfermedad.
2. Más de un régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada.²
3. Más de un régimen de terapia endocrina para enfermedad avanzada.³
4. Terapia de radiación extensiva en las últimas 4 semanas (mayor de o igual a 30% médula ósea o pelvis completa o médula espinal) o tratamiento citotóxico en las últimas 4 semanas antes de la evaluación de cribado de laboratorio o estroncio -90 (u otros compuestos radiofarmacéuticos) en los últimos 3 meses.
5. Tratamiento con un fármaco no aprobado o experimental en las 4 semanas anteriores a la aleatorización.
6. Tumor maligno actual o anterior en los 3 años previos (distinta de cáncer de mama o carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel tratado adecuadamente o carcinoma in-situ del cuello uterino).
7. Cualquiera de los valores de laboratorio siguientes:
 - Plaquetas $<100 \times 10^9/L$

² Se permitieron los pacientes tratados previamente con un régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada siempre que su último tratamiento fuera un AO o una AI.

³ Ooforectomía, ablación ovárica, o terapia con análogo de LHRH no contaron como tratamientos endocrinos en este contexto y tampoco hicieron al paciente no elegible para este estudio.

- Bilirrubina total $>1,5 \times$ límite superior del intervalo de referencia (ULRR)
- ALT o AST $>2,5 \times$ ULRR si no hay metástasis hepática demostrable o $>5 \times$ ULRR en presencia de metástasis hepática.

8. Historial de:

- 5 – Diatesis hemorrágica (es decir, coagulación intravascular diseminada, deficiencia de factores de coagulación), o
- Terapia anticoagulante a largo plazo (distinta de terapia antiplaquetaria y warfarina a dosis bajas (véase la Sección 3.7 del CSP [Apéndice 12.1.1 de este informe])).

9. Historial de hipersensibilidad a los excipientes activos o inactivos de fulvestrant y/o aceite de ricino.

10. 10. Cualquier condición concomitante grave que hizo que la participación del paciente en el estudio fuera indeseable o que podría poner en peligro el cumplimiento con el CSP, por ejemplo, enfermedad cardíaca no controlada o diabetes mellitus no controlada.

Base racional para los criterios de exclusión

15 Los criterios de exclusión para enfermedades simultáneas, fármacos concomitantes y condiciones de los pacientes se ajustaron porque se consideró que afectan la seguridad de los pacientes o la evaluación de la eficacia del fulvestrant en cáncer de mama positivo para receptor hormonal, postmenopáusico avanzado o recurrente.

1.1.3 Restricciones

Las restricciones siguientes se aplicaron a los pacientes en este estudio:

- 20 1. Pacientes que eran donantes de sangre no donaron sangre durante el estudio y durante 12 semanas después de su última dosis del tratamiento aleatorizado.
2. Pacientes que tenían progresión confirmada de la enfermedad deben abandonar su tratamiento aleatorizado.
3. Tratamientos concomitantes listados en la Sección 3.7 del CSP.

Base racional para las restricciones

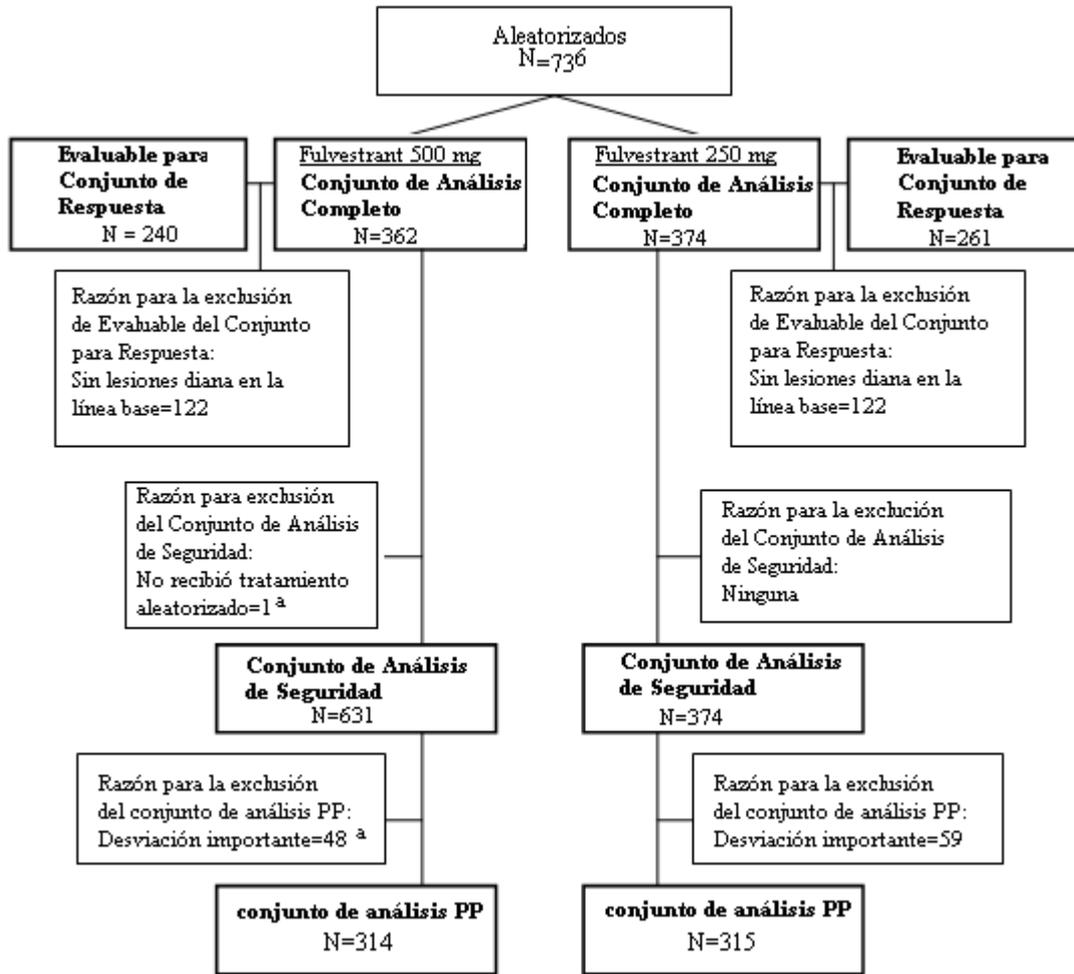
- 25 1. Esta restricción se incluyó para asegurar que no se inducía anemia por la donación de sangre después del requerimiento de muestreo de sangre adicional del estudio.
2. Esta restricción se incluyó para proteger a los pacientes que no estaban recibiendo o que habían parado de recibir beneficio clínico de su tratamiento de estudio y está en línea con la práctica clínica actual.
- 30 3. Esta restricción se incluyó porque se consideró que los tratamientos concomitantes listados en la Sección 3.7 del CSP influyen en la seguridad de los pacientes o en las evaluaciones de eficacia de los fármacos del estudio.

1.1.4 Abandono de los pacientes del tratamiento o evaluación

35 Los pacientes podían abandonar el tratamiento y las evaluaciones del estudio en cualquier momento a la discreción de los investigadores. Los pacientes también eran libres de abandonar su participación en el estudio en cualquier momento, sin perjuicio de tratamiento adicional. Las razones específicas para el abandono de un paciente de este estudio, y los procedimientos que deben seguirse cuando un paciente abandonaba o se había reclutado incorrectamente, se listan en la Sección 3.3.5 del CSP. Para los pacientes que abandonaron, se indicó si habían sido evaluados después de parar la medicación del estudio y si fueron preguntados acerca de la o las razones de su abandono y acerca de la presencia de cualesquiera eventos adversos (AE). Si fue posible, fueron observados y evaluados por un investigador. Los AE se siguieron durante 56 días después de la última inyección.

40

Diagrama S1 Conjuntos de análisis



^a El paciente que se excluyó del conjunto de análisis de seguridad también se clasificó como un desviador, por lo tanto estos valores n no son mutuamente excluyentes.

5 **Resumen de las características demográficas y de línea base**

Un total de 96,1% de pacientes aleatorizados en el estudio eran Caucásicos. La edad media de los pacientes era 60,9 años y el peso medio de los pacientes era aproximadamente 70 kg.

Las características tumorales se equilibraron bien en los 2 grupos de tratamiento. La mayor parte de los pacientes (507 [68,9%]) eran ER+vo y PgR+vo en el diagnóstico primario y casi todos los pacientes (721 [98%]) tenían enfermedad metastásica en la línea base. En este estudio, 42,5% de los pacientes habían recaído o progresado en terapia AI y 57,5% habían recaído o progresado en AO. La mayor parte de los pacientes habían recaído o progresado durante terapia de cáncer endocrina adyuvante previa (344 pacientes [46,7%]) o durante terapia endocrina proporcionada como un primer tratamiento para la enfermedad avanzada *de novo* (255 pacientes [34,6%]). Aproximadamente dos tercios de los pacientes habían mostrado respuesta⁴ a su última terapia endocrina.

15 **Resumen de los resultados de eficacia**

En la Tabla S1 se presenta un resumen de los datos de eficacia.

⁴ Definido como pacientes que experimentaron recurrencia después de ≥ 2 años en terapia endocrina adyuvante y/o pacientes que habían recibido beneficio clínico (CR, PR o ≥ 24 semanas) de la terapia de primera línea para enfermedad avanzada.

Tabla S1 Resumen de los resultados de eficacia para las variables de resultado principales

Variable	Resultado
Variable de resultado primaria	
TTP ^a	Proporción de riesgo =0,80 (95% CI 0,68–0,94); p=0,006 TTP Medio: fulvestrant 500 mg =6,5 meses; fulvestrant 250 mg =5,5 meses % pacientes sin progresión a los 12 meses: fulvestrant 500 mg=34%; fulvestrant 250 mg = 25%
Variables de resultado secundarias	
ORR	Razón de posibilidades=0,94 (95% CI 0,57–1,55); p=0,795 ORR: fulvestrant 500 mg=13,8%; fulvestrant 250 mg=14,6%
CBR	Razón de posibilidades =1,28 (95% CI 0,95–1,71); p=0,100 CBR: fulvestrant 500 mg=45,6%; fulvestrant 250 mg=39,6%
DoR ^b	Proporción de EDoR=0,894 (95% CI 0,479–1,667); p=0,724 DoR ^c Medio: fulvestrant 500 mg=19,4 meses; fulvestrant 250 mg=16,4 meses
DoCB	Proporción de EDoCB=1,357 (95% CI 1,067–1,726); p=0,013 DoCB Medio: fulvestrant 500 mg=16,6 meses; fulvestrant 250 mg=13,9 meses
OS	Proporción de riesgo =0,84 (95% CI 0,69–1,03); p=0,091 OS Medio: fulvestrant 500 mg=25,1 meses; fulvestrant 250 mg=22,8 meses % pacientes vivos a los 24 meses: fulvestrant 500 mg=53%; fulvestrant 250 mg=49%

^a TTP ≡ supervivencia sin progresión. En el punto de corte de los datos, 84% de los pacientes había progresado o muerto en ausencia de progresión.

^b medido desde la aleatorización hasta la progresión

^c desde la aleatorización.

5 TTP: tiempo hasta la progresión; ORR: proporción de respuesta objetiva; CBR: proporción de beneficio clínico; DoR: duración de la respuesta; DoCB: duración del beneficio clínico; OS: supervivencia global; EDoR: duración esperada de la respuesta; EDoCB: duración esperada del beneficio clínico.

10 El fulvestrant 500 mg estaba asociado con un TTP significativamente mayor comparado con fulvestrant 250 mg (proporción de riesgo =0,80 [95% CI 0,68–0,94]; p=0,006) correspondiente a una reducción del riesgo de progresión del 20%. El análisis de los subgrupos mostró un efecto consistente del tratamiento en las 6 covariables predefinidas en la línea base, incluyendo a los pacientes tratados previamente con un inhibidor de aromatasas (AI) o antiestrógeno (AO).

15 Las ORR para fulvestrant 500 mg y fulvestrant 250 mg fueron similares (13,8% y 14,6% respectivamente, razón de posibilidades=0,94 [95% CI 0,57 a 1,55]; p=0,795) pero había una tendencia para una CBR incrementada en los pacientes que recibían fulvestrant 500 mg comparado con los que recibían fulvestrant 250 mg (45,6% frente a 39,6%, razón de posibilidades=1,28 [95% CI 0,95 a 1,71]; p=0,100).

20 No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos de tratamiento en DoR esperada (EDoR); sin embargo, hubo una mejora estadísticamente significativa en DoCB esperada (EDoCB) en los pacientes aleatorizados para recibir fulvestrant 500 mg comparado con los pacientes aleatorizados para recibir fulvestrant 250 mg (9,83 meses frente a 7,24 meses, proporción de EDoCB=1,357 [95% CI 1,067 a 1,726]; p=0,013).

Había una tendencia para supervivencia mejorada para los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg comparado con fulvestrant 250 mg (proporción de riesgo =0,84 [95% CI 0,69 a 1,03]; p=0,091); esto corresponde a una reducción del riesgo de muerte del 16%.

25 En el subgrupo de pacientes donde se midió, HRQoL durante el tratamiento tanto para fulvestrant 500 mg como para fulvestrant 250 mg fue buena (puntuación TOI media de aproximadamente 60 de 92). Los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg tuvieron una HRQoL durante el tratamiento similar a los pacientes tratados con fulvestrant 250 mg y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en términos de cambio en la HRQoL durante el tratamiento según se mide por la puntuación tanto TOI como FACT-B, aunque hubo una ventaja numérica en TOI a favor de fulvestrant 500 mg.

Resultados de eficacia

Variable primaria: Tiempo hasta la progresión

El objetivo primario de este estudio fue comparar TTP entre los pacientes tratados con fulvestrant 500 mg y aquellos tratados con fulvestrant 250 mg. El conjunto de análisis primario fue el Conjunto de Análisis Completo. También se realizó un análisis de TTP en PPS como un análisis secundario. La Tabla S2 muestra los datos de TTP para los pacientes en los grupos fulvestrant 500 mg y fulvestrant 250 mg en el Conjunto de Análisis Completo; la Figura 1 muestra una representación Kaplan-Meier de estos datos.

En DCO 618/736 (84,0%) pacientes habían progresado o muerto en ausencia de progresión (297 [82,0%] en el grupo fulvestrant 500 y 321 [85,8%] en el grupo fulvestrant 250 mg). El ensayo de rango logarítmico no ajustado indica que el TTP para los pacientes en el grupo fulvestrant 500 mg fue significativamente mayor que para aquellos en el grupo fulvestrant 250 mg (proporción de riesgo =0,80 [95% CI 0,68 a 0,94]; p=0,006). El TTP medio fue 6,5 meses en el grupo fulvestrant 500 mg y 5,5 meses en el grupo fulvestrant 250 mg. La representación Kaplan-Meier para TTP en el Conjunto de Análisis Completo muestra una separación entre los 2 grupos de tratamiento de aproximadamente 3 meses, a favor del grupo fulvestrant 500 mg.

15

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

Tabla S2 Resumen del tiempo hasta la progresión: Conjunto de Análisis Completo

	Fulvestrant N=362	500 mg	Fulvestrant N=374	250 mg
Número que ha progresado (%)	297 (82,0)		321 (85,8)	
Media (meses)	6,5		5,5	
Tiempo hasta la progresión (meses): cuartil 25%	2,8		2,7	
Tiempo hasta la progresión (meses): cuartil 75%	16,6		11,9	
Porcentaje de pacientes sin progresión a los:				
6 meses	51%		45%	
12 meses	34%		25%	
18 meses	23%		14%	
24 meses	16%		11%	
Proporción de riesgo (95% CI)	0,80 (0,68–0,94)			
valor p	0,006			

El tiempo hasta la progresión es el tiempo entre la aleatorización y el más temprano de progresión o muerte por cualquier causa.

Una proporción de riesgo <1 indica que fulvestrant 500 mg está asociado con un tiempo mayor hasta la progresión de la enfermedad que fulvestrant 250 mg

Una proporción de riesgo >1 indica que fulvestrant 500 mg está asociado con un tiempo menor hasta la progresión de la enfermedad que fulvestrant 250 mg

Fuente de los datos: Tablas 11.2.1.1, 11.2.1.2 y 11.2.1.5.

El análisis primario de TTP está apoyado por el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustado para tratamiento y 6 covariables especificadas (proporción de riesgo =0,78 [95% CI 0,67 a 0,92]; p=0,003).

20

Resumen de los resultados de seguridad

El fulvestrant 500 mg se toleró bien y su perfil de seguridad fue consistente con el perfil de seguridad conocido de fulvestrant 250 mg. Los AE pre-especificados de interés indicados más comúnmente fueron alteraciones gastrointestinales y trastornos articulares (aproximadamente 20% y 19% de los pacientes, respectivamente, en cada uno de los grupos de tratamiento). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia o tipo de AE, AE graves y AE que dan lugar al abandono. No hubo evidencia de dependencia de la dosis para ningún AE. No hubo cambios clínicamente importantes en los descubrimientos hematológicos, de química clínica, signos vitales o físicos.

Conclusiones

Este estudio demuestra que fulvestrant 500 mg proporciona un beneficio clínicamente significativo sobre fulvestrant 250 mg, en términos de TTP, en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado ER+vo que han progresado o recurrido en terapia endocrina. Los análisis adicionales demostraron que los datos de TTP obtenidos en el estudio son robustos. Los resultados muestran que fulvestrant 500 mg reduce el riesgo de progresión de la enfermedad un 20% comparado con fulvestrant 250 mg. El riesgo de la progresión parece reducirse en el grupo fulvestrant 500 mg comparado con el grupo 250 mg por 3 factores observados:

- una reducción en la proporción de pacientes con una mejor respuesta objetiva de enfermedad progresiva (38,7% en el grupo fulvestrant 500 mg frente a 44,7% en el grupo fulvestrant 250 mg)
- un incremento en la proporción de pacientes que consiguieron un beneficio clínico (45,6% frente a 39,6%, respectivamente)
- un incremento en la duración del beneficio clínico en pacientes que reciben beneficio clínico (media de 16,6 meses frente a 13,9 meses, respectivamente).

También hubo una tendencia hacia una supervivencia mejorada en el grupo fulvestrant 500 mg (media de 25,1 meses comparado con 22,8 meses en el grupo 250 mg), lo que indica que la comparación de tratamiento observada para la supervivencia global apoya la ventaja observada para TTP y sugiere que el beneficio proporcionado por el tratamiento, en términos de progresión, se mantiene después de la progresión.

En el subgrupo de pacientes donde se midió, HRQoL durante el tratamiento permaneció estable mientras los pacientes estaban recibiendo el tratamiento de estudio, no hubo un efecto perjudicial de la dosis de fulvestrant 500 mg comparado con 250 mg.

En los ensayos de registro para fulvestrant, los Estudios 20/21, se mostró que el fulvestrant 250 mg no era inferior a anastrozol (Robertson et al 2003). Las características demográficas de los pacientes en el estudio CONFIRM eran similares en términos generales a las de los pacientes en el análisis combinado de los Estudios 20/21 y los resultados de eficacia para fulvestrant 250 mg fueron consistentes en los estudios (TTP medio de 5,5 meses en CONFIRM y el análisis combinado de los Estudios 20/21). Los datos de estos estudios proporcionan una confirmación adicional del beneficio significativo que ofrece fulvestrant 500 mg sobre una dosis ya eficaz de 250 mg.

El efecto del tratamiento para TTP, que favorece a fulvestrant 500 mg, fue consistente en todos los subgrupos analizados. La consistencia del efecto del tratamiento en TTP en los subgrupos de inhibidor de aromatasa (AI) y antiestrógeno (AO) tiene un interés particular, ya que en muchos mercados la aprobación reguladora actual para fulvestrant 250 mg está limitada a los pacientes que han progresado en terapia AO. Desde la primera aprobación reguladora para el uso de AI no esteroideos en cáncer de mama, los cambios en la práctica clínica han significado que ha habido un incremento considerable en la proporción de pacientes que se han tratado en primer lugar con estos fármacos tanto en el entorno adyuvante como avanzado (véase National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Inc. 2009 y las referencias en ésta para más detalles). Hay muy pocas opciones de tratamiento endocrino disponibles para los pacientes que progresan en terapia AI y es, por lo tanto, importante identificar agentes que prolonguen eficazmente el tiempo hasta la progresión después de que dicha terapia fracasa. Aunque las directrices como NCCN apoyan el uso de un agente de la misma clase con una estructura esteroide (AI esteroides) en pacientes que han progresado en un AI no esteroide, actualmente no hay agentes de este tipo con aprobación reguladora para esta secuencia de tratamiento. El fulvestrant 500 mg tiene un mecanismo de acción diferente que los AI y es el primer agente que muestra un beneficio consistente en un entorno de fase III en pacientes que han progresado durante terapia AO o AI.

El perfil de seguridad de fulvestrant 500 mg es consistente con el perfil de seguridad conocido de fulvestrant 250 mg sin evidencia de dependencia de la dosis para ningún AE. Los 2 SAE que el investigador consideró posiblemente relacionados causalmente con el tratamiento de estudio se vieron afectados por otros factores en los historiales médicos de los pacientes y medicaciones concomitantes. La incidencia de AE pre-especificados estuvo bien equilibrada entre los 2 grupos de tratamiento. Aunque la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección fue similar entre los grupos de tratamiento, no fue posible evaluar una evaluación completa del procedimiento de inyección debido al diseño de doble ciego. Sin embargo, es tranquilizador observar que no hay un incremento en la incidencia de AE cuando se duplica la dosis de fulvestrant.

En conjunto, el fulvestrant 500 mg proporciona una eficacia mejorada sin ningún efecto perjudicial en la seguridad, tolerabilidad o HRQoL comparado con fulvestrant 250 mg.

Conclusiones globales

El estudio CONFIRM demostró una mejora clara de la eficacia de fulvestrant 500 mg cuando se compara con la dosis actualmente aprobada de fulvestrant 250 mg. Hubo una prolongación estadísticamente significativa de TTP con una reducción del 20% en el riesgo de progresión para los pacientes que recibieron fulvestrant 500mg. Dada la eficacia superior, seguridad similar, tolerabilidad y HRQoL que ofrece fulvestrant 500mg sobre fulvestrant 250mg concluimos que hay un perfil de beneficio-riesgo superior para fulvestrant 500mg en los pacientes que recurren o progresan en terapia endocrina.

Referencias

Addo et al 2002

Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br J Cancer* 2002;87:1354-9.

Beatson 1896

Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma; suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2:104-7.

Chia et al 2008

Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. A double blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant versus exemestane following prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy in post-menopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664–70.

Collet 1997

Collet D. *Modelling Survival Data in Medical Research*. Chapman y Hall, 1997.

Dancey et al 2009

Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *European Journal of Cancer* 2009;45:281-289.

DeFriend et al 1994

DeFriend DJ, Howell A, Nicholson RI, Anderson E, Dowsett M, Mansel RE, et al. Investigation of a new pure antiestrogen (ICI 182780) in women with primary breast cancer. *Cancer Res.* 1994;54:408-414.

Dodd et al 2008

Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? *J Clin Oncol.* 2008;26:3791-6.

Ellis et al 2008

Ellis S, Carroll KJ, Pemberton K. Analysis of duration of response in oncology trials, *Contemp Clin Trials* 2008; 29:456-65.

Fisher et al 2001

Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wicherham DL, Fisher ER, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):931-42.

Howell et al 2000

Howell A, Osborne CK, Morris C, Wakeling AE. ICI 182,780 (FASLODEX): development of a novel, “pure” anti-estrogen. *Cancer* 2000;89:817-25.

Howell et al 2002

Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment J Clin Oncol, 2002; 20: 3396-3403.

5 **Howell et al 2005**

Howell A, Pippen J, Elledge RM, Mauriac L, Vergote I, Jones SE, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer 2005; 104: 236–239.

McPherson et al 2000

10 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. BMJ 2000;321:624–8.

National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Inc. 2009

15 The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Breast Cancer (Versión 1.2009)® Disponible en: NCCN.org. Accessed [22 junio, 2009]. Para ver la versión más reciente y completa de las Directrices NCCN, ir en línea a NCCN.org.

Osborne et al 2002

Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. J Clin Oncol, 2002; 20: 3386-3395.

20 **Robertson et al 2001**

Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, Anderson E, Rayter Z, Dowsett M, et al,. Comparison of the store-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl] estra-1,3,5, (10)-triene-3, 17beta-diol (FASLODEX) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer Res 2001;6:6739-46.

Robertson et al 2003

25 Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, Jones SE, Mauriac L, Ellis M, Kleeberg UR, Come SE, Vergote I, Gertler S, Buzdar A, Webster A, Morris C. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women. A prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 2003;98(2):229-38.

Wakeling et al 1991

30 Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure anti-estrogen with clinical potential. Cancer Research 1991;51:3867-73.

Whitehead 1989

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

Wiebe et al 1993

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

REIVINDICACIONES

1. Uso de fulvestrant a una dosificación de 500mg para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina.
- 5 2. Un uso según la reivindicación 1 en el que el fulvestrant se administra mensualmente.
3. Un uso según la reivindicación 2 en el que se administra una dosis adicional de 500mg durante el primer mes de tratamiento.
4. Un uso según la reivindicación 3 en el que la dosis adicional se administra aproximadamente en el día 14.
- 10 5. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la mujer es positiva para el receptor de estrógeno o positiva para el receptor de progesterona.
6. Un uso según la reivindicación 5 en el que la mujer es positiva para el receptor de estrógeno.
7. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la progresión o recurrencia en terapia endocrina comprende terapia con tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas.
- 15 8. Un uso según la reivindicación 7 en el que el inhibidor de aromatasas se selecciona de anastrozol, letrozol o exemestano.
9. Un uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores mediante el cual se incrementa el tiempo hasta la progresión comparado con fulvestrant a una dosificación de 250mg.

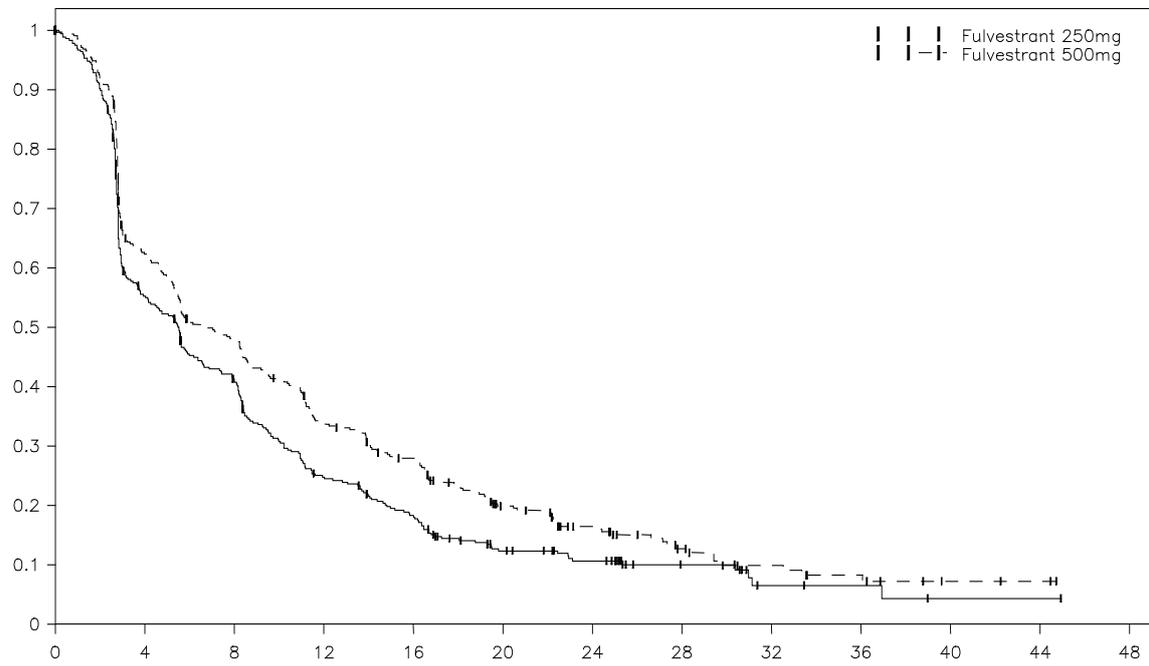


FIGURA 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201290002

②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.07.2010

③② Fecha de prioridad: **27-07-2009**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ROBERTSON, J.F.R. "Fulvestrant (Faslodex®)-How to Make a Good Drug Better". The Oncologist 2007, Volumen 12, páginas 774-784. Ver página 774, resumen; página 774, columna 1, párrafo 3; página 776, columna 1, párrafo 2; página 780, columna 2, párrafo 2.	1-9
X	"A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (FASLODEX™) 500 mg With Fulvestrant (FASLODEX™) 250 mg in Postmenopausal Women With Oestrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer Progressing or Relapsing After Previous Endocrine Therapy". [en línea] 20.05.2009. [Recuperado el 26.11.2012]. Recuperado de Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00099437/2009_05_20 .	1,2,5-9
X	CHIA, S. & GRADISHAR, W. "Fulvestrant: Expanding the endocrine treatment options for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer". The Breast 2008, Volumen 17, páginas S16-S21. Ver página S16, resumen; página S17, párrafo 1; página S19, párrafo 2.	1-9
X	McCORMACK, P. & SAPUNAR, F. "Pharmacokinetic Profile of the Fulvestrant Loading Dose Regimen in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer". Clinical Breast Cancer, Agosto 2008, Volumen 8, Número 4, páginas 347-351. Ver página 347, resumen; página 350, columna 2, párrafo 2.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
30.11.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/565 (2006.01)

C07J31/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07J, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, EMBASE, NPL, PUBMED

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 3,4	SI
	Reivindicaciones 1,2,5-9	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-9	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ROBERTSON, J.F.R. The Oncologist 2007, Vol. 12, pp. 774-784.	2007
D02	"A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Multicentre, Phase III Study Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant (FASLODEX™) 500 mg With Fulvestrant (FASLODEX™) 250 mg in Postmenopausal Women With Oestrogen Receptor Positive Advanced Breast Cancer Progressing or Relapsing After Previous Endocrine Therapy".	20.05.2009
D03	CHIA, S. & GRADISHAR, W. The Breast 2008, Vol. 17, pp. S16-S21.	2008
D04	McCORMACK, P. & SAPUNAR, F. Clinical Breast Cancer, 2008, Vol. 8, Nº 4, pp. 347-351.	2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es el uso de **fulvestrant** a una dosificación de **500 mg** para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una mujer postmenopáusica con cáncer de mama avanzado que ha progresado o recurrido en terapia endocrina.

Novedad (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes):

El documento D01 divulga el uso de fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estado avanzado que ha progresado o recurrido en terapia antiestrógenos, en un régimen de dosificación de 500 mg mensuales (ver página 774, resumen). El uso de fulvestrant se presenta como una alternativa en el tratamiento de la enfermedad cuando ésta ha resultado ser resistente a la terapia endocrina con fármacos como tamoxifeno o anastrozol (ver página 774, columna 1, párrafo 3).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1, 2, 5-8** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga la utilización de dosis de 500 mg mensuales de fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en estado avanzado que ha progresado o recurrido en terapias endocrinas previas, como son tamoxifeno o inhibidores de aromatasa. El estudio se refiere a datos comparativos de eficacia de dicha dosis (500 mg) frente a dosis de 250 mg de fulvestrant.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1, 2, 5-9** no es nuevo según lo divulgado en el documento D02.

El documento D03 divulga la utilización de fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama local en estado avanzado o metastásico que se encuentra en progresión o recurrencia tras la terapia antiestrógenos, principalmente con tamoxifeno (ver página S16, resumen). El ensayo clínico EFECT evalúa la eficacia de fulvestrant y de exemestano, un inhibidor esteroideo de aromatasa, en el tratamiento de la enfermedad cuando ésta ha progresado o recurrido durante la terapia con inhibidores no esteroideos de aromatasa, como anastrozol o letotrozol (ver página S17, párrafo 1). El documento divulga también el estudio CONFIRM, que investiga la eficacia de dosis de fulvestrant superiores a las utilizadas habitualmente en este tipo de pacientes, como son 500 mg mensuales frente a 250 mg (ver página S19, párrafo 2).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1, 2, 5-9** no presenta novedad según lo divulgado en el documento D03.

Actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes):

Las reivindicaciones **3** y **4** se refieren a la administración de una dosis adicional de 500 mg de fulvestrant en el día 14 del tratamiento, mientras que la reivindicación **9** se refiere a los estudios comparativos entre este régimen de dosificación y el ya establecido con dosis de 250 mg. Aunque estas características técnicas no se incluyen en los ensayos divulgados en el documento D01, sí se sugiere la posibilidad de utilizar dicha dosis adicional de 500 mg en vista de los resultados obtenidos con una dosis adicional de 250 mg (ver página 776, columna 1, párrafo 2), así como la futura inclusión de este nuevo patrón de dosificación en el estudio clínico CONFIRM y su comparación con los resultados obtenidos mediante la utilización de dosis de 250 mg (ver página 780, columna 2, párrafo 2).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3**, **4** y **9** carece de actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D01.

Del mismo modo, el documento D03 se refiere al ensayo NEWEST, que compara las dosis actualmente aprobadas de fulvestrant con dosis de 500 mg mensuales y una dosis adicional de 500 mg el día 14 del primer mes, en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado localmente y recién diagnosticado (ver página S20, párrafo 1).

Se considera que el experto en la materia, a la luz de lo divulgado en el documento D03, se plantearía, con razonables expectativas de éxito, el ensayo de dosis adicionales de 500 mg durante el primer mes del tratamiento en la terapia de la enfermedad también en mujeres previamente sometidas a una terapia endocrina.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **3** y **4** no presenta actividad inventiva según lo divulgado en el documento D03.

El documento D04 divulga la utilización de fulvestrant para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama local en estado avanzado cuya enfermedad ha progresado o recurrido en terapia antiestrógenos, como la administración de tamoxifeno o de inhibidores no esteroideos de aromatasa. Así, las pacientes recibieron una dosis inicial de 500 mg de fulvestrant seguida por dosis de 250 mg los días 14 y 28, y posteriormente una vez al mes (ver página 347, resumen). El documento divulga que las simulaciones farmacocinéticas sugieren que un régimen de dosis superiores de fulvestrant, es decir, 500 mg mensuales y una dosis adicional de 500 mg el día 14 del primer mes, deberían conducir a un aumento de los niveles de fulvestrant en plasma (ver página 350, columna 2, párrafo 2).

Por tanto, siguiendo los razonamientos anteriormente expuestos para los documentos D01 y D03, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-9** no presenta actividad inventiva a la luz de lo divulgado en el documento D04.

En conclusión, se considera que el conjunto de las reivindicaciones **1-9** no reúne, respecto al estado de la técnica, los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.