

核准日期：2010 年 06 月 04 日

修改日期：2012 年 11 月 29 日

2014 年 06 月 03 日

2014 年 10 月 31 日

2015 年 03 月 26 日

2015 年 05 月 07 日

2015 年 12 月 14 日

2016 年 05 月 18 日

## 氟维司群注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：氟维司群注射液

商品名称：芙仕得<sup>®</sup>/FASLODEX<sup>®</sup>

英文名称：Fulvestrant Injection

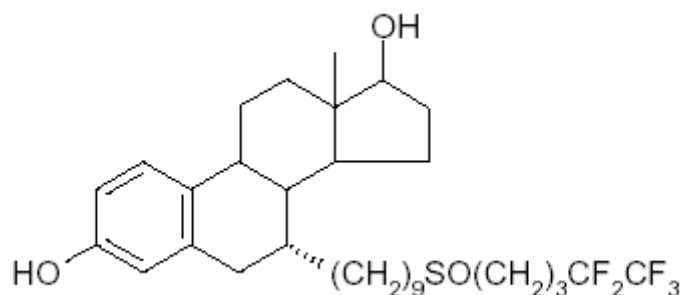
汉语拼音：Fuweisiquun Zhushuye

### 【成份】

活性成份为：氟维司群，其化学名称为：7 $\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-五氟戊基亚硫酸基)壬基]雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 $\beta$ -二醇

其辅料为：乙醇 96%，苯甲醇，苯甲酸苄酯，蓖麻油

活性成份的化学结构式为：



分子式：C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>F<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：606.8

### 【性状】

本品为无色至黄色的澄明黏稠液体。

### 【适应症】

本品可用于在抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发的，或是在抗雌激素治疗中进展的绝经后(包括自然绝经和人工绝经)雌激素受体阳性的局部晚期或转移性乳腺癌。

### 【规格】

5ml：0.25g

### 【用法用量】

**成年女性(包括老年妇女):**推荐剂量为每月给药一次，一次 500mg，首次给药后两周时需再给予 500mg 剂量。

**儿童及青少年:**因尚未确定本品在儿童及青少年中的安全性和有效性，故不推荐在该年龄层中使用本品。

**肾功能损害的患者:**对于轻度至中度肾功能损害的患者(肌酐清除率 $\geq$ 30 mL/min)，无需调整剂量。未在严重肾功能损害的患者(肌酐清除率 $<$ 30 mL/min)中评价本品的安全性和有效性，因此建议这些患者慎用(见【注意事项】)。

**肝功能损害的患者:**对于轻度至中度肝功能损害的患者无需调整剂量。但由于在这些患者中氟维司群的暴露可能增加，故应慎用本品。没有本品对于重度肝功能损害患者的研究资料(见【禁忌】、【注意事项】和【药代动力学】)。

**使用方法:**臀部连续缓慢肌注两支 5ml 注射液(1-2 分钟/5ml)，每侧臀部注射一支。

#### *用药指南:*

由托盘中取出玻璃注射针筒，检查是否有破损。

撕开安全型注射针(SafetyGlide™)的外包装(安全型注射针的使用指导见下)。

打开路厄氏注射器接口 (Luer Connector) 上白色塑料封套的封口，除去封套以及橡胶头盖帽 (见图 1)，将针头旋转锁于路厄氏接口。

除去注射针护套。

用药溶液使用前应进行目测，确保无微粒物质或者变色。

排除注射器中多余的气体 (可能会留有小的气泡)，臀部缓慢肌注。

在由患者身上退针时立即启动注射针保护装置，即向前完全推动杠杆至针尖完全被覆盖 (见图 2)。

目测以确定杠杆已完全向前，使注射针尖被覆盖。如无法启动该装置，则应立即弃至经许可的锐物收集装置内。

### **来自 Becton Dickinson 的 SafetyGlide™ 信息**

**警告：**使用前不得对安全型注射针进行高压灭菌。在使用和处理过程中应始终保持将手置于注射针之后。

### **安全型注射针使用指南**

撕开安全型注射针的外包装，打开注射器路厄氏接口上白色塑料封套的封口，将安全型注射针旋转固定于路厄氏接口。

将灌装好的注射器置于注射部位。

将保护罩由注射针处拔出，不得损伤针尖。

按包装上的指导进行注射。

为了方便使用者，注射针斜面向上指向杠杆，如图 3 所示。

在由患者身上退针时立即启动注射针保护装置，即向前完全推动杠杆至针尖完全被覆盖 (见图 2)。

目测以确定杠杆已完全向前，使注射针尖被覆盖。如无法启动该装置，则应立即弃至经许可的锐物收集装置内。

保护装置的启动可能会使注射后残留于注射针的少量液体略有飞溅。

最安全的是使用单手技术，并且在远离操作者本人和他人时启动装置。

### **处理**

预填充型注射剂仅供一次性使用。

任何未使用的产品或废弃物应根据当地医疗卫生管理要求处理。

图 1

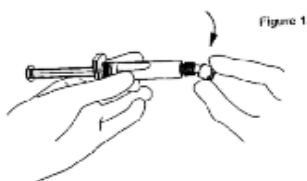
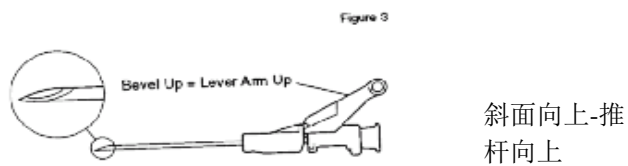


图 2



图 3



配伍禁忌：

因缺少配伍禁忌研究，本品不得与其它药物混合。

### 【不良反应】

根据临床研究、上市后研究或自发性报告提供的全部不良反应信息汇总以下不良反应，最常见不良反应是注射部位反应、无力、恶心和肝酶(ALT、AST、ALP)升高。

以下不良反应的发生频率，是基于下述研究中本品 500mg 治疗组的合并安全性分析计算而得的：CONFIRM(D6997C00002 研究)、FINDER 1 (D6997C00004 研究)，FINDER

2 (D6997C00006 研究) 以及 NEWEST (D6997C00003 研究, 该研究用于比较本品 500mg 剂量及 250mg 剂量)。下表所列的频率基于所有报告的不良反应, 无论研究者评估认为是  
否与治疗存在因果关系。

### 本品 500mg 在临床研究中不良反应的总结

频率	系统器官	不良反应
十分常见 (≥10%)	全身及注射部位	虚弱 <sup>a</sup> , 注射部位反应 <sup>b</sup>
	肝胆系统	肝酶升高 (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	胃肠道	恶心
常见 (≥1%–<10%)	血管	静脉血栓栓塞 <sup>a</sup> , 潮热
	胃肠道	呕吐 腹泻
	代谢及营养	厌食 <sup>a</sup>
	皮肤及皮下组织	皮疹
	感染及侵染	泌尿道感染
	免疫系统	过敏反应
	肝胆系统	胆红素升高 <sup>a</sup>
偶见 (≥0.1 %–<1%)	神经系统	头痛
	肌肉骨骼和结缔组织	背痛 <sup>a</sup>
偶见 (≥0.1 %–<1%)	肝胆系统	肝衰竭 <sup>c</sup> 、肝炎 <sup>c</sup> 、γ-GT 升高
	生殖系统和乳腺	阴道念珠菌病, 白带, 阴道出血
	全身及注射部位	注射部位出血, 注射部位血肿
	血液及淋巴系统	血小板计数减少

a 包括因存在基础疾病无法准确评估与本品相关性的药物不良反应。

b 注射部位反应术语不包括注射部位出血和注射部位血肿。

c 该事件未在主要研究 (CONFIRM、FINDER 1、FINDER 2、NEWEST) 中观测到。频率计算采用点估计值的 95% 置信区间的上限。计算结果为 3/560 (其中, 560 是主要临床研究的患者数量), 与“偶见”频率相等。

### 【禁忌】

本品禁用于:

- 已知对本品活性成份或任何辅料过敏的患者;
- 孕妇及哺乳期妇女 (见【孕妇及哺乳期妇女】);
- 严重肝功能损害的患者 (见【注意事项】和【药代动力学】)。
- 本品含苯甲醇, 禁止用于儿童肌肉注射。

### 【注意事项】

轻度至中度肝功能损害的患者应慎用本品 (见【用法用量】、【禁忌】和【药代动力学】)。

严重肾功能损害的患者应慎用本品 (肌酐清除率 < 30 mL/min)。

考虑到本品的给药途径为肌注, 有出血体质或血小板减少症或正接受抗凝剂治疗的患者应慎用本品。

晚期乳腺癌妇女中常见血栓栓塞发生, 这在临床研究中也被观察到。当给予高危患者本品治疗时应考虑到这一点。

尚无氟维司群对骨骼作用的长期资料。考虑到氟维司群的作用机制, 会有发生骨质疏松症的潜在危险。

运动员慎用。

对于驾驶及操作机械能力的影响:

本品不会或很少会影响患者驾驶和操作机械的能力。然而本品治疗期间常有虚弱无力的报告。对于有这些不良反应的患者在驾驶和操作机械时应特别谨慎。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

应建议育龄妇女在接受治疗时使用有效方式避孕。

## 妊娠

孕妇禁用本品(见【禁忌】)。在大鼠和家兔中单剂肌注本品后,可见氟维司群透过胎盘。动物试验中显示氟维司群具有生殖毒性,包括胎儿畸形率和死亡率升高(见*毒理研究*)。如在使用本品期间患者怀孕,应告知对胎儿的潜在危害和流产的可能。

## 哺乳

在使用本品治疗期间,应停止哺乳。在哺乳大鼠中可见氟维司群分泌入乳汁。尚不明确氟维司群是否会分泌进入人的乳汁,考虑到氟维司群对哺乳期婴儿潜在的严重不良反应,哺乳期间禁用本品(见【禁忌】)。

## 生育力

尚未研究本品对人类生育力的影响。

## 【儿童用药】

因尚未确定本品在儿童及青少年中的安全性和有效性,故不推荐在该年龄层中使用本品。

## 【老年用药】

在欧洲和北美进行的注册临床研究 9238IL/0020 和 9238IL/0021 中纳入了 65 岁以上患者(见【临床研究】),按年龄对肿瘤缓解进行评价时,氟维司群治疗组 65 岁及以上的患者出现客观缓解率分别为 16%和 11%。在中国进行的氟维司群 250mg 注册研究 D6997L00004 中纳入了 35 例 65 岁及以上患者,因病例数有限未进行比较分析。在中国进行的氟维司群 500mg 注册研究 D6997L00021 中纳入了 27 例 65 岁及以上患者,因病例数有限未进行比较分析。

## 【药物相互作用】

与咪达唑仑(CYP3A4 的底物)相互作用的临床研究表明氟维司群对 CYP3A4 无抑制作用。

与利福平(CYP3A4 的诱导剂)和酮康唑(CYP3A4 的抑制剂)相互作用的临床研究表明,氟维司群的清除率未发生临床相关性的改变。故同时使用氟维司群与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂时无需调整氟维司群给药剂量。

## 【药物过量】

尚无人用药过量的经验。动物试验表明当使用高剂量的氟维司群时，未发生除直接或间接的抗雌激素效应以外的作用(见 *毒理研究*)。如发生药物过量，应对症治疗。

## 【临床试验】

### *对于晚期乳腺癌的临床有效性*

在患有局部晚期或转移性乳腺癌的绝经后妇女进行的两项随机对照临床试验中(试验 9238IL/0020 和 9238IL/0021，0020 在北美进行，0021 主要在欧洲进行)，通过与选择性芳香化酶抑制剂阿那曲唑进行比较，确定了氟维司群的疗效。所有患者入组前均在以抗雌激素药物或孕激素进行辅助治疗或晚期乳腺癌治疗后出现进展。

在两项试验中，对具有可测量和/或可评价病灶的符合入选标准的患者进行随机分组，每月一次(28 天±3 天)肌注给予氟维司群 250mg 或每天一次口服 1mg 阿那曲唑。在前三个月，每月对所有患者进行一次评价，随后每三个月评价一次。北美试验是一项包括 400 名绝经后妇女的双盲、随机试验。欧洲试验是一项包括 451 名患者的随机开放试验。北美试验中氟维司群组的患者给予的是两次单独注射(2×2.5 mL)，而欧洲试验中氟维司群组患者给予的是单次注射(1×5 mL)。两项试验中，最初还将患者随机分组至每月给予 125mg 剂量，但中期分析显示缓解率很低，因此撤销了低剂量组。

表 1 提供了随机接受氟维司群 250mg 或阿那曲唑 1mg 的绝经后妇女的人口统计学和基线特征。

表 1 研究人群人口统计学

参数	北美试验 0020 (双盲) (N=400)		欧洲试验 0021 (开放) (N=451)	
	氟维司群 250mg	阿那曲唑 1mg	氟维司群 250mg	阿那曲唑 1mg
受试人数	206	194	222	229
年龄中位值(岁)	64	61	64	65



年龄范围(岁)	33 - 89	36 - 94	35 - 86	33 - 89
<b>受体状态# (%)</b>				
ER 阳性	170 (83%)	156 (80%)	156 (70%)	173 (76%)
ER/PgR 阳性*	179 (87%)	169 (87%)	163 (73%)	183 (80%)
ER/PgR 未知 <sup>†</sup>	13 (6%)	15 (8%)	51 (23%)	37 (16%)
<b>既往治疗</b>				
他莫昔芬	196 (95%)	187 (96%)	215 (97%)	225 (98%)
仅辅助抗雌激素治疗	94 (46%)	94 (48%)	95 (43%)	100 (44%)
晚期疾病的抗雌激素药物 +辅助治疗	110 (53%)	97 (50%)	126 (57%)	129 (56%)
细胞毒化疗	129 (63%)	122 (63%)	94 (42%)	98 (43%)
<b>转移部位</b>				
仅内脏 <sup>‡</sup>	39 (19%)	45 (23%)	30 (14%)	41 (18%)
内脏				
包括肝脏	47 (23%)	45 (23%)	48 (22%)	56 (24%)
包括肺	63 (31%)	60 (31%)	56 (25%)	60 (26%)
仅骨转移	47 (23%)	43 (22%)	38 (17%)	40 (17%)
仅软组织	12 (6%)	13 (7%)	11 (5%)	8 (3%)
皮肤和软组织	43 (21%)	41 (21%)	40 (18%)	35 (15%)

\* ER/PgR 阳性定义为 ER 阳性或 PgR 阳性；

<sup>†</sup> ER/PgR 未知定义为 ER 未知且 PgR 未知；

<sup>‡</sup> 定义为肝脏或肺转移、或复发；病灶。

表 2 总结了最少随访 14.6 个月后的试验结果。通过与活性对照药阿那曲唑 1mg 比较缓解率(RR)和疾病进展时间(TTP)，确定了氟维司群 250mg 的疗效。对于缓解率，两项研究排除了氟维司群劣于阿那曲唑的可能(单侧 97.7%可信区间下限分别为-6.3%和-1.4%，大于非劣效性检验的界值-10%)。

在北美试验 28.2 个月的随访期和欧洲试验 24.4 个月的随访期后，两组间的总生存期无统计学显著性差异。

表 2 疗效结果

终点	北美试验 0020 (双盲)		欧洲试验 0021 (开放)	
	氟维司群 250mg (n=206)	阿那曲唑 1mg (n=194)	氟维司群 250mg (n=222)	阿那曲唑 1mg (n=229)
进展时间 (TTP)				
TTP 中位值 (天)	165	103	166	156
风险比 (FAS <sup>‡</sup> -/ANA <sup>§</sup> )	0.92		0.98	
双侧 95.4% CI <sup>¶</sup>	(0.74, 1.14)		(0.80, 1.21)	
客观肿瘤缓解				
CR* + PR <sup>†</sup> 的患者数 (%)	35 (17.0)	33 (17.0)	45 (20.3)	34 (14.9)
肿瘤缓解率的差异 % (FAS <sup>‡</sup> - 0.0 ANA <sup>§</sup> )			5.4	
双侧 95.4% CI <sup>¶</sup>	(-6.3, 8.9)		(-1.4, 14.8)	
≥24 周的疾病稳定 (%)	26.7	19.1	24.3	30.1
总生存期				
死亡 n (%)	152 (73.8%)	149 (76.8%)	167 (75.2%)	173 (75.5%)
死亡时间中位值 (天)	844	913	803	736
风险比	0.98		0.97	
双侧 95% CI <sup>¶</sup>	(0.78, 1.24)		(0.78, 1.21)	

\* CR =完全缓解;

† PR =部分缓解;

‡ FAS = 氟维司群;

<sup>§</sup> ANA -阿那曲唑；

<sup>¶</sup> CI =可信区间

尚无绝经前晚期乳腺癌患者(通过月经和/或绝经前的 LH、FSH 和雌二醇水平证明具有卵巢功能的妇女)使用氟维司群的疗效数据。

已在中国完成一项双盲、双模拟、随机平行对照、多中心注册临床研究(试验 D6997L00004)，包括了 234 名雌激素受体阳性的绝经后晚期乳腺癌患者，她们接受抗雌激素辅助治疗后肿瘤复发，或是在晚期乳腺癌阶段接受一线抗雌激素治疗后续进展。该研究比较了每月给药一次 250mg 氟维司群(n=121)与每天服用一次 1mg 阿那曲唑(n=113)的安全性和疗效。该研究的主要研究终点是疾病进展时间(TTP)，次要研究终点是客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DoR)、临床获益率(CBR)和治疗失败时间(TTF)。表 3 提供了该研究人群的人口统计学特征和基线特征。

**表 3 试验 D6997L00004 的人口统计学特征和基线特征**

参数		氟维司群 (n=121)		阿那曲唑 (n=113)		总人群 (n=234)	
年龄	均值(标准差)	53.4	(8.3)	54.8	(9.8)	54.1	(9.1)
	范围	33-78		31-77		31-78	
	年龄组 (n, %)						
	<65 岁	106	(88%)	93	(82%)	199	(85%)
	≥65 岁	15	(12%)	20	(18%)	35	(15%)
绝经后状态(n, %):							
是		119	98%	112	99%	231	99%
否		2	2%	1	1%	3	1%
雌激素受体状态(n, %):							

参数	氟维司群 (n=121)		阿那曲唑 (n=113)		总人群 (n=234)	
	阳性	120	99%	113	100%	233
阴性	1	1%	0	0%	1	0%
基线时具可测量病灶 (n, %):						
是	83	69%	83	73%	166	71%
否	38	31%	30	27%	68	29%
组织学类型(n, %):	121		113		234	
浸润性导管癌	97	80%	90	80%	187	80%
浸润性小叶癌	9	7%	10	9%	19	8%
髓样癌	1	1%	1	1%	2	1%
Paget' s 病	1	1%	0	0%	1	0%
其它	13	11%	12	11%	25	11%
WHO 体力状况评分 (n, %):						
0	89	74%	89	79%	178	76%
1	27	22%	19	17%	46	20%
2	5	4%	5	4%	10	4%
挽救化疗方案数 (n, %):						
N	62		49		111	
1	42	68%	37	76%	79	71%
2	20	32%	12	24%	32	29%

如表 3 所示两组的基线特征分布基本均衡，但接受过 2 个挽救化疗方案的患者在两组的分配比例不均：在氟维司群组接受过挽救化疗的 62 人中，接受过 2 个方案的占

到约 1/3 (32%)；在阿那曲唑组接受过挽救化疗的 49 人中，接受过 2 个方案的占到约 1/4 (24%)。表 4 总结了该研究的疗效结果。在疾病进展时间，客观缓解率，临床获益率，治疗失败时间方面，两个治疗组之间均无统计学差异，氟维司群组的客观缓解率为 10%。

**表 4 试验 D6997L00004 的疗效结果（意向性治疗人群）**

指标	结果	分析
疾病进展时间 (TTP)	从随机入组至疾病进展的中位 TTP： 氟维司群组 (N=121) 110 天 阿那曲唑组 (N=113) 159 天	风险比 = 1.31； 95% CI: 0.95, 1.82； p=0.101
客观缓解率 (ORR) <sup>a</sup>	客观缓解人数 (CR+PR)： 氟维司群组 8 例 (10%) 阿那曲唑组 12 例 (14%)	比值比 = 0.63； 95% CI: 0.24, 1.64； p=0.343
缓解持续时间 (DoR) <sup>b</sup>	从随机入组至疾病进展的中位缓解持续时间： 氟维司群组 (N=8) 为 436 天 阿那曲唑组 (N=12) 为 432 天	不适用
临床获益率 (CBR) <sup>c</sup>	达到 CR、PR 或 SD* ≥24 周的患者数： 氟维司群组 30 (36%) 阿那曲唑组 40 (48%)	比值比 = 0.61； 95% CI: 0.33, 1.13； p=0.117
治疗失败时间 (TTF)	从随机入组至治疗失败的中位 TTF： 氟维司群组 (N=121) 110 天 阿那曲唑组 (N=113) 147 天	风险比 = 1.31； 95% CI: 0.96, 1.78； p=0.088

\* CR:完全缓解；PR:部分缓解；SD:疾病稳定；

<sup>a</sup> 对基线有可测量病灶的患者进行计算

<sup>b</sup> 对出现疾病缓解的病例进行分析 (CR+PR)。

对出现 CR, PR 或 SD (至少持续 24 周)的病例进行计算

已经完成一项随机双盲对照的 III 期临床研究(试验 D6997C00002), 该研究包括了 736 名患有晚期乳腺癌的绝经后妇女, 这些妇女在接受辅助内分泌治疗期间或完成辅助内分泌治疗后疾病复发, 或在接受内分泌治疗晚期乳腺癌期间疾病进展。在此项试验中, 对氟维司群 500mg (362 名患者)与氟维司群 250mg (374 名患者)进行了有效性和安全性的比较。研究的主要终点为无进展生存(PFS), 次要终点为客观缓解率(ORR)和总生存(OS)。

研究中氟维司群 500mg 的给药方法是分别在臀部的两侧各注射 1 支 5 ml 本品 (250mg/5ml), 用药时间分别在第 0 天, 14 天, 28 天和之后的每隔 28(+/-3)天。氟维司群 250mg 的给药方法是在臀部的一侧注射 1 支 5 ml 本品 (250mg/5ml), 在另一侧注射安慰剂, 给药时间分别为第 0 天, 14 天(注射 2 支安慰剂), 28 天和之后的每隔 28(+/-3)天。

表 5 提供了随机分组到 500mg 组和 250mg 组的绝经后妇女的人口统计学和基线特征。

表 5 试验 D6997C00002 的人口统计学

参数	试验 D6997C00002	
	氟维司群 500mg	氟维司群 250mg
受试人数	362	374
年龄中位数 (岁)	61.0	61.0
年龄范围 (岁)	26~91	23~87
受体状态# (%)		
ER 阳性	362 (100.0)	374 (100.0)
PgR 阳性	241 (66.6)	266 (71.1)
PgR 阴性	92 (25.4)	96 (25.7)
PgR 状态 未知	29 (8.0)	12 (3.2)
疾病特征 (随机化时)		
仅有局部晚期乳腺癌	4 (1.1)	11 (2.9)

转移性病灶	358 (98.9)	363 (97.1)
任何内脏病灶	239 (66.0)	232 (62.0)
仅骨转移	87 (24.0)	77 (20.6)
<b>可测量病灶</b>		
无	112 (30.9)	113 (30.2)
有	240 (66.3)	261 (69.8)
<b>既往治疗</b>		
<b>辅助治疗<sup>a</sup></b>		
内分泌治疗	231 (63.8)	249 (66.6)
芳香化酶抑制剂	52 (14.4)	55 (14.7)
抗雌激素	202 (55.8)	217 (58.0)
化疗	185 (51.1)	200 (53.5)
放疗	214 (59.1)	206 (55.1)
<b>晚期疾病治疗<sup>a</sup></b>		
内分泌治疗	173 (47.8)	182 (48.7)
芳香化酶抑制剂	101 (27.9)	108 (28.9)
抗雌激素	72 (19.9)	75 (20.1)
化疗	81 (22.4)	69 (18.4)
放疗	69 (19.1)	102 (27.3)
<b>最后一次接受的内分泌治疗<sup>b</sup></b>		
芳香化酶抑制剂	152 (42.0)	161 (43.0)
抗雌激素	210 (58.0)	213 (57.0)

<sup>a</sup> 分类不相互排斥

<sup>b</sup> 已经接受过 2 次内分泌治疗的患者可以是符合条件的，只要他们在完成辅助内分泌治疗后至少 12 个月才开始进一步内分泌治疗。

表 6 总结了 D6997C00002 的研究结果。图 4 提供了至少 18 个月随访后的 PFS 数据的 Kaplan-Meier 图，就 PFS 数据，氟维司群 500mg 优于氟维司群 250mg。至少 18 个月

的随访期后，两个治疗组间的总生存时间(OS)没有显著性统计学差异。至少 50 个月的随访期后，进行了更新的 OS 分析。图 5 提供了更新 OS 数据的 Kaplan-Meier 图。

**表 6 试验 D6997C00002 有效性结果：意向性治疗人群 (ITT 人群)**

终点	氟维司群 500mg (N=362)	氟维司群 250mg (N=374)
PFS <sup>a</sup> 中位值 (月)	6.5	5.4
风险比 <sup>b</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	0.80 (0.68 - 0.94)	
P 值	0.006	
<b>OS<sup>d</sup>更新分析<sup>e</sup></b> (患者死亡数%)	261 (72.1%)	293 (78.3%)
至死亡的中位时间 (月)	26.4	22.3
风险比 <sup>b</sup> (95% CI) <sup>f</sup>	0.81 (0.69 - 0.96)	
ORR <sup>e</sup> (95% CI <sup>c</sup> )	13.8% (9.7%, 18.8%) (33/240)	14.6% (10.5%, 19.4%) (38/261)

a PFS(无进展生存)=从随机分组到由任何原因引起疾病进展或死亡的时间。随访期至少 18 个月。

b 危险比< 1 时表明氟维司群 500mg 数值上优于氟维司群 250mg

c CI=可信区间

d OS=总生存期

e 随访期至少 50 个月

f 由于未做多重性调整，因而不具备统计学差异。



g ORR, 客观缓解率定义为在基线有可测量病灶的可评价患者中进行分析的具有完全缓解或部分缓解反应的患者数 (%) (氟维司群 500mg N=240; 氟维司群 250mg N=261)。随访期至少 18 个月。

图 4 Kaplan-Meier PFS: 研究 0002 ITT 人群

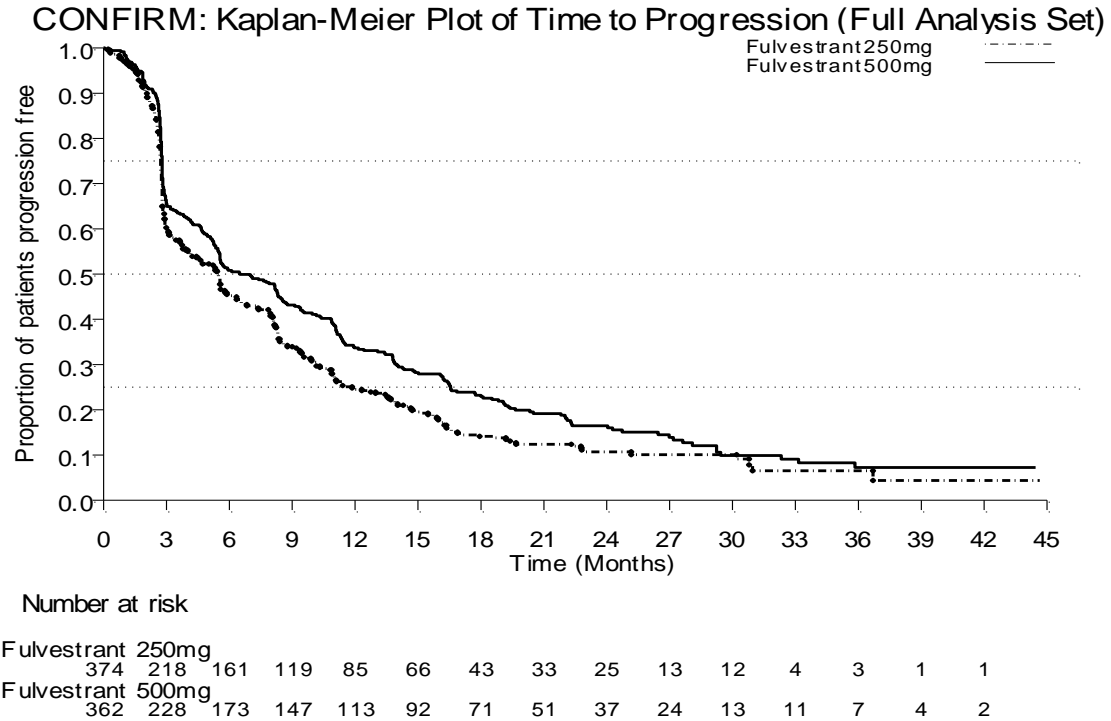
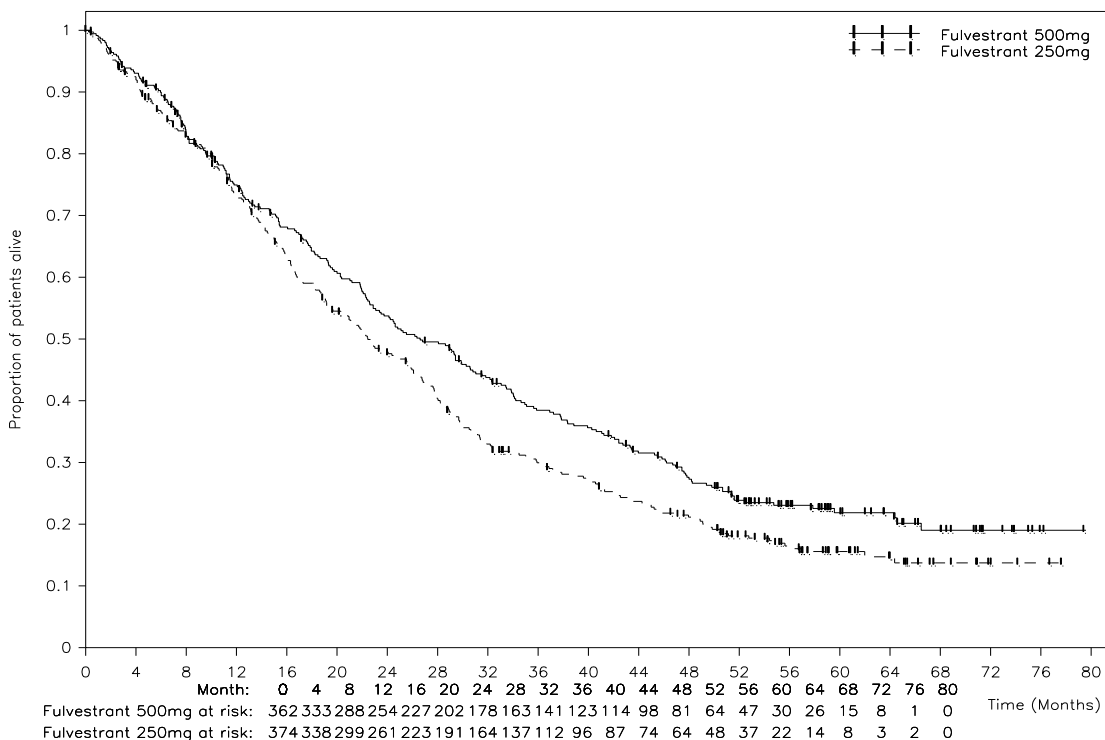


图 5: Kaplan-Meier OS (随访期至少 50 个月): 试验 0002 ITT 人群



Tick marks indicate censored observations  
 Not statistically significant as no adjustments were made for multiplicity

氟维司群 500mg - 该治疗剂量在中国患者中的疗效及安全性见临床研究 (D6997L00021) 数据。

D6997L00021 是一项随机化、双盲、平行组、多中心、III 期临床研究，旨在比较经既往内分泌治疗后出现疾病进展或复发的绝经后雌激素受体 (ER) 阳性晚期乳腺癌女性受试者接受氟维司群 500mg 治疗与氟维司群 250mg 治疗相比的疗效和耐受性。在本研究中，共有 221 例绝经后受试者被随机分组，这些受试者来自中国大陆的 23 个研究中心。合格受试者按照 1:1 的比例，随机分配接受氟维司群 500mg 或氟维司群 250mg 治疗。受试者可持续接受治疗直至疾病进展，除非受试者首先符合了任何治疗中止标准。无进展生存期 (PFS) 为主要终点，客观缓解率 (ORR) 和临床获益率 (CBR) 为次要终点。

合格受试者按照 1:1 的比例随机分配至以下治疗组：

- 氟维司群 500mg，两支 5ml 肌肉注射，每侧臀部注射一支。在第 1 天、15 天、29 天以及每 28(±3) 天注射。

- 氟维司群 250mg，模拟两支 5ml 肌肉注射(一支本品，一支安慰剂)，每侧臀部一支。在第 1 天、15 天、29 天以及每 28(±3)天注射。

待数据库锁定后，对于仍然接受研究治疗的受试者将揭盲，转而接受开放性研究治疗。对于随机化接受氟维司群 250mg+安慰剂注射的受试者，在揭盲之后将不再接受安慰剂注射。

在本研究中，受试者的基线疾病状态，包括激素受体结果类型(ER、PgR 和人表皮生长因子受体-2[HER2])、基线疾病范围参见表 7。

**表 7 基线疾病状态：全分析集**

基线疾病特征	受试者数 (%)		
	氟维司群 500mg N=111	氟维司群 250mg N=110	合计 N=221
<b>激素受体结果类型</b>			
<b>雌激素受体结果</b>			
阴性	0	0	0
阳性	111 (100)	110 (100)	221 (100)
<b>孕激素受体结果</b>			
阴性	19 (17.1)	20 (18.2)	39 (17.6)
阳性	91 (82.0)	89 (80.9)	180 (81.4)
不详	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
<b>HER2 受体结果</b>			
阴性 <sup>a</sup>	90 (81.1)	78 (70.9)	168 (76.0)
阳性 <sup>b</sup>	3 (2.7)	12 (10.9)	15 (6.8)
临界 <sup>c</sup>	11 (9.9)	14 (12.7)	25 (11.3)
不详 <sup>d</sup>	7 (6.3)	6 (5.5)	13 (5.9)
<b>基线疾病范围</b>			

表 7 基线疾病状态：全分析集

基线疾病特征	受试者数 (%)		
	氟维司群 500mg N=111	氟维司群 250mg N=110	合计 N=221
仅局部晚期乳腺癌	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
转移性病变 <sup>e</sup>	110 (99.1)	109 (99.1)	219 (99.1)
内脏病变 <sup>f</sup>	44 (39.6)	52 (47.3)	96 (43.4)
仅骨转移	42 (37.8)	30 (27.3)	72 (32.6)

HER2：人表皮生长因子受体-2；N：受试者数。

<sup>a</sup> HER2 阴性亚组包括免疫组化 (IHC) 1+及荧光素原位杂交 (FISH) 无结果；IHC 1+及 FISH 结果为阴性或不详；IHC 2+及 FISH 阴性；IHC 阴性及 FISH 阴性或不详。

<sup>b</sup> HER2 阳性亚组包括 IHC 3+和/或 FISH 阳性。

<sup>c</sup> HER2 临界亚组包括 IHC 2+、FISH 不详或无 FISH 结果。

<sup>d</sup> HER2 不详亚组包括无 IHC 结果与 FISH 不详；IHC 不详与无 FISH 结果。

<sup>e</sup> 在本表中，同时记录局部晚期和转移性病变，或仅转移性病变的受试者都将归纳至转移性病变亚组。

<sup>f</sup> 内脏病变包括基线时肾上腺、膀胱、中枢神经系统 (CNS)、结直肠、食管、肝脏、肺脏、腹膜、胸膜、肾脏、小肠、胰腺或甲状腺等部位存在病变的受试者。

基线时记录的既往癌症治疗见表 8。

表 8 基线时记录的既往癌症治疗：全分析集

基线时记录的既往治疗	受试者数 (%)		
	氟维司群 500mg N=111	氟维司群 250mg N=110	合计 N=221
接受既往放疗的受试者数 <sup>a</sup>	62 (55.9)	59 (53.6)	121 (54.8)
辅助治疗	55 (49.5)	53 (48.2)	108 (48.9)
新辅助治疗	0	0	0

表 8 基线时记录的既往癌症治疗：全分析集

基线时记录的既往治疗	受试者数 (%)		
	氟维司群 500mg N=111	氟维司群 250mg N=110	合计 N=221
姑息治疗	11 (9.9)	12 (10.9)	23 (10.4)
<b>随机化前的既往治疗模式<sup>b</sup></b>			
辅助治疗	110 (99.1)	105 (95.5)	215 (97.3)
化疗	98 (88.3)	94 (85.5)	192 (86.9)
内分泌治疗	108 (97.3)	103 (93.6)	211 (95.5)
A0	58 (52.3)	61 (55.5)	119 (53.8)
AI	50 (45.0)	42 (38.2)	92 (41.6)
其他全身性抗癌治疗	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
晚期疾病治疗	40 (36.0)	34 (30.9)	74 (33.5)
化疗	25 (22.5)	20 (18.2)	45 (20.4)
内分泌治疗	35 (31.5)	30 (27.3)	65 (29.4)
A0	7 (6.3)	7 (6.4)	14 (6.3)
AI	28 (25.2)	23 (20.9)	51 (23.1)
其他全身性抗癌治疗	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
<b>氟维司群治疗前接受的末次内分泌治疗</b>			
A0	58 (52.3)	63 (57.3)	121 (54.8)
AI	53 (47.7)	47 (42.7)	100 (45.2)

AI：芳香化酶抑制剂；A0：抗雌激素药；N：受试者数。

<sup>a</sup> 接受既往放疗治疗的受试者可能存在不止一种治疗状态。

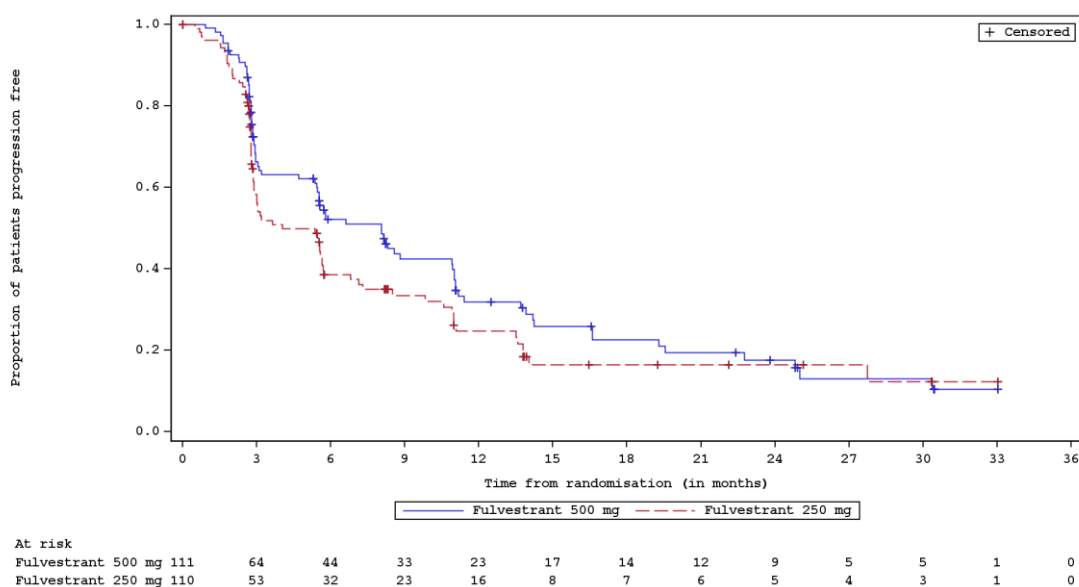
<sup>b</sup> 受试者可能在不只一种既往治疗模式中出现。进入本研究之前，无受试者接受免疫治疗。

主要分析时，已发生了 152 例疾病进展事件，A0 治疗后亚组和 AI 治疗后亚组分别为 71 例和 81 例。在氟维司群 500mg 治疗组和氟维司群 250mg 治疗组之间，出现疾病进展事件的受试者比例相似(76 例[68.5%] vs 76 例[69.1%])。

对 log rank 分析结果表明，与氟维司群 250mg 治疗组相比，氟维司群 500mg 治疗组受试者的 PFS 更长(HR=0.75 [95% CI: 0.54-1.03]; p=0.078，但本研究尚无充足效能检验统计学显著性)，相应的疾病进展风险降低 25%。在氟维司群 500mg 治疗组和氟维司群 250mg 治疗组中，受试者的中位 PFS 分别为 8.0 个月和 4.0 个月。对于 FAS 分析集，PFS 的 Kaplan-Meier 曲线显示，两治疗组之间可见在大约 3 个月时开始分离，该结果支持氟维司群 500mg 治疗组。

对于 FAS 分析集，本研究达到了其预定成功标准(PFS 的 HR <1)；相比于氟维司群 250mg 治疗组，该结果支持氟维司群 500mg 治疗组。

图 6 无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线：全分析集



### 无进展生存期的亚组分析

对 6 个基线协变量界定的 12 个亚组进行亚组分析。A0 亚组和 AI 亚组的 Kaplan-Meier 曲线分别请参见图 7 和图 8。

在 HR 点估计值(<1)方面，亚组分析结果均一致性支持氟维司群 500mg 治疗组；与氟维司群 250mg 治疗组相比，氟维司群 500mg 治疗组受试者的 PFS 更长。

在氟维司群治疗前接受的末次内分泌治疗亚组分析(A0 治疗后亚组和 AI 治疗后亚组)中，亚组表格和图形显示，在 A0 治疗后亚组和 AI 治疗后亚组中观察到出现疾病进

展事件的受试者数相对相似；在 A0 治疗后出现疾病进展的受试者与 AI 治疗后出现疾病进展的受试者中，治疗效应均一致性支持氟维司群 500mg (HR [95% CI] 分别为 0.86 [0.54-1.37] 和 0.65 [0.42-1.03])。A0 治疗后亚组和 AI 治疗后亚组的 HRs 均<1，表明氟维司群 500mg 治疗组中的疾病进展风险更低。

在 A0 治疗后亚组中，氟维司群 500mg 治疗组和氟维司群 250mg 治疗组受试者的中位 PFS 分别为 8.1 个月和 5.6 个月；在 AI 治疗后亚组中，两治疗组受试者的中位 PFS 分别为 5.8 个月和 2.9 个月。

图 7 无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (抗雌激素药治疗后)：全分析集

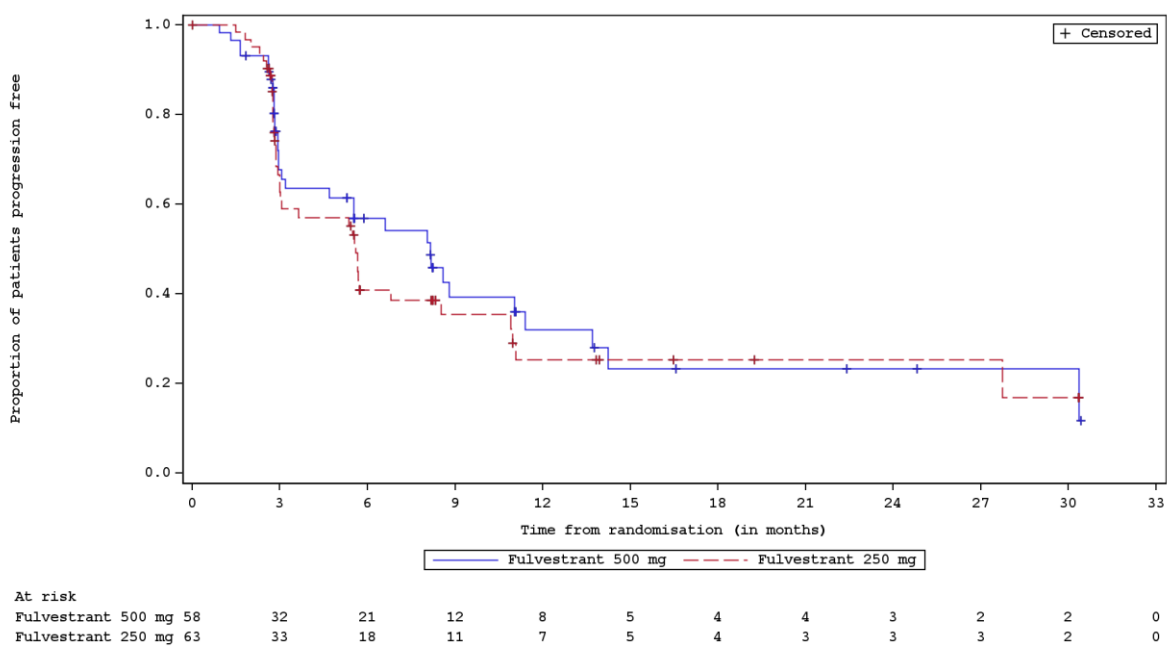
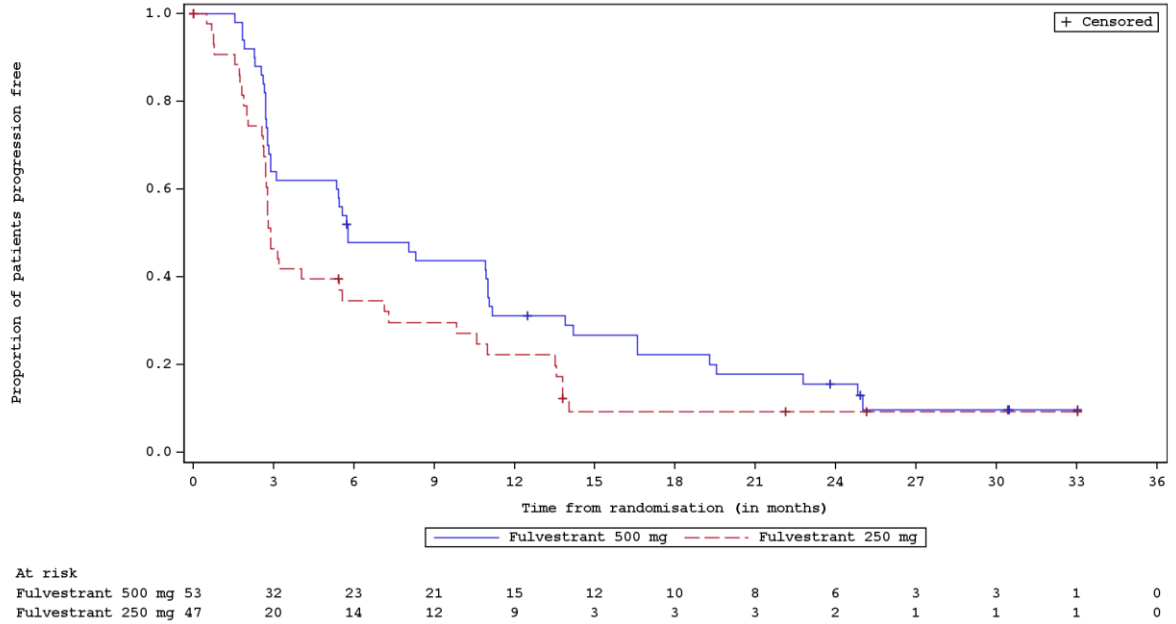


图 8 无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线(芳香化酶抑制剂治疗后): 全分析集



客观缓解率 (ORR) 及临床获益率 (CBR)

表 9 D6997L00021 研究中 ORR 和 CBR 小结

变量	结果	分析
ORR <sup>a</sup>	患者缓解率 (CR+PR) 500mg 组: 16 (28.1%) 250mg 组: 11 (16.7%)	比值比 =1.44 (0.93, 2.24); p=0.107
CBR <sup>b</sup>	CR, PR 或 SD ≥24 周患者数 500mg 组: 53 (47.7%) 250mg 组: 36 (32.7%)	比值比 =1.37 (1.04, 1.80); p =0.023

CR: 完全缓解率; PR: 部分缓解率; SD: 疾病稳定

a 在基线具有可测量的损伤的患者

b CR, PR 及 SD (至少 24 周) 的患者总和

安全性评价

常见的不良事件(即, 任何治疗组中总发生率≥5%的 PTs)总结, 参见表 10。



表 10 常见的不良事件(任何治疗组中的发生率≥5%): 安全性分析集

MedDRA PT	受试者数(%) <sup>a</sup>		
	氟维司群 500mg N=109	氟维司群 250mg N=110	合计 N=219
出现任何 AEs 的受试者	68 (62.4)	65 (59.1)	133 (60.7)
注射部位反应	12 (11.0)	13 (11.8)	25 (11.4)
注射部位疼痛	8 (7.3)	10 (9.1)	18 (8.2)
发热	11 (10.1)	6 (5.5)	17 (7.8)
疲劳	9 (8.3)	7 (6.4)	16 (7.3)
恶心	6 (5.5)	7 (6.4)	13 (5.9)
背痛	8 (7.3)	4 (3.6)	12 (5.5)
咳嗽	2 (1.8)	6 (5.5)	8 (3.7)

AE: 不良事件; MedDRA: 国际医学用语词典(第 16.1 版); N: 受试者数; PT: 首选术语。

最常见的定义为总发生率 ≥5%(任何治疗组中)。

<sup>a</sup> 出现 AEs 的受试者数(%), 根据 PT 发生率降序排列(根据合计栏排列)。仅总结治疗期内出现的 AEs。治疗期定义为首次给药至末次注射后 56 天。

### **对绝经后妇女子宫内膜的作用**

临床前研究资料未表明氟维司群对绝经后的子宫内膜有刺激作用(见【药理毒理】)。在健康的绝经后志愿者中进行的为期两周的研究表明, 与以安慰剂进行预处理相比, 以 250mg 氟维司群进行预处理可明显的降低每日服用 20 μg 炔雌醇对绝经后妇女子宫内膜的刺激作用(通过超声波测定子宫内膜厚度进行判定)。

乳腺癌患者接受长达 16 周本品 500mg 或 250mg 新辅助治疗后, 子宫内膜厚度未发现临床的显著变化, 表明本品不存在激动作用。研究中乳腺癌患者未发现子宫内膜不良反应。尚无有关子宫内膜形态方面数据。

在对患有良性妇科疾病的绝经前患者进行的两项短期临床研究中(分别为 1 周和 12 周), 氟维司群组和安慰剂组子宫内膜的厚度没有显著性差异(通过超声波测量)。

### **对骨骼的作用**

尚无氟维司群对骨骼作用的长期研究资料。乳腺癌患者接受长达 16 周本品 500mg 或 250mg 新辅助治疗后，未发现血清骨代谢标志物临床的显著变化。

#### *儿童人群*

氟维司群不适用于儿童人群。

### **【药理毒理】**

#### *药理作用*

氟维司群为竞争性的雌激素受体拮抗剂，其亲合力与雌二醇相似。氟维司群阻断了雌激素的营养作用而本身没有任何部分激动(雌激素样)作用。其作用机制与下调雌激素受体(ER)蛋白水平有关。

体外研究证实，氟维司群是他莫昔芬耐药以及雌激素敏感的人乳腺癌(MCF-7)细胞系生长的可逆性抑制剂。在体内肿瘤研究中，氟维司群可延缓裸鼠体内人乳腺癌 MCF-7 细胞异种移植物的植入。氟维司群可抑制已植入的 MCF-7 异种移植物以及他莫昔芬耐药的乳腺肿瘤异种移植物的生长。对氟维司群耐药的乳腺肿瘤异种移植物可能对他莫昔芬也存在交叉耐药性。

在未成熟的或切除卵巢的小鼠和大鼠中进行体内子宫增生试验，氟维司群未表现出激动剂样作用。在未成熟的大鼠和切除卵巢的猴进行的体内研究中，氟维司群可阻断雌二醇引起的子宫增生作用。在绝经后妇女，给予氟维司群(每月 250mg)后，未见血浆中 FSH 和 LH 浓度的改变，提示无外周甾体效应。

在患有原发性乳腺癌的绝经后妇女中进行的临床试验表明，与安慰剂相比，氟维司群可明显下调 ER 阳性肿瘤的 ER 蛋白。同时孕激素受体表达也有明显的下降，这与氟维司群没有内源性雌激素激动作用相一致。在绝经后乳腺肿瘤新辅助治疗中也证明，氟维司群 500mg 可下调 ER 和增殖标记物 Ki67 的水平，并且下调作用大于氟维司群 250mg 的作用。

#### *毒理研究*

在多次给药研究中，本品及其它制剂的氟维司群在被测动物中均有良好的耐受性。局部反应(包括注射部位的肌炎和肉芽肿)是由于溶媒造成的；但与生理盐水相

比，家兔中肌炎发生的严重程度随氟维司群的增加而升高。在大鼠和犬中进行的多次肌注给药毒性研究表明，许多观察到的作用是由氟维司群的抗雌激素作用造成的，尤其是在雌性动物的生殖系统中，但也包括两种性别动物对激素敏感的其他器官。部分犬在长期(12个月)给药治疗后，部分不同组织出现动脉炎。

在犬中进行口服和静注给药的研究，观察到了对心血管系统的作用(口服时，心电图 ST 段略有抬高；静注时，有一只犬发生窦性停搏)。但这些情况发生时，其暴露水平远高于在患者中的水平( $C_{max}$  >15 倍)，被认为在临床剂量下对人的安全性的意义有限。

致癌性、致突变性和生殖损害：

在一项应用雌性和雄性大鼠，为期 2 年的致癌性研究中，氟维司群肌肉注射剂量为 15mg/kg/30 天、10mg/大鼠/30 天和 10mg/大鼠/15 天，上述剂量分别相当于给予女性患者推荐剂量 250mg/月时达到的全身暴露量[AUC<sub>0-30天</sub>]的约 1 倍、3 倍和 5 倍(雌性大鼠)及 1.3 倍、1.3 倍和 1.6 倍(雄性大鼠)。雌性大鼠给予剂量为 10mg/大鼠/15 天和雄性大鼠给予剂量为 15mg/大鼠/30 天时，出现良性卵巢颗粒细胞肿瘤和睾丸莱迪希细胞肿瘤(Leydig cell tumor)的发生率升高。一项关于小鼠使用不同剂量氟维司群两年致癌性研究显示(口服给药每日一次)，150 和 500mg/kg/天剂量组，卵巢的性索间质瘤(良性和恶性)的发病率增加。在无作用剂量水平下，大鼠全身暴露量水平(AUC)雌鼠是人体暴露水平的约 1.5 倍，雄鼠为 0.8 倍，小鼠雄鼠和雌鼠均为人体暴露水平的约 0.8 倍。上述肿瘤的诱导作用与由周期性动物中抗雌激素药物导致的促性腺素水平药理学相关的内分泌反馈性改变相一致。

在加入和不加入哺乳动物肝脏代谢激活因子的情况下，氟维司群在多项体外试验中未显示致突变性或致畸性(包括应用鼠伤寒沙门氏菌及大肠杆菌菌株进行的细菌回复突变试验、在人淋巴细胞中进行的体外细胞遗传学研究、在小鼠淋巴细胞中进行的哺乳动物细胞突变试验和大鼠体内微核试验)。

雌性大鼠在交配前 2 周和交配后 1 周给予剂量 $\geq 0.01$ mg/kg/天的氟维司群时(根据体表面积[BSA]约为推荐人用剂量的百分之一)，可导致生殖能力和胚胎存活下降。雌性大鼠给予剂量为 0.001mg/kg/天(根据 BSA 约为人用剂量的千分之一)时，未见药物对

雌性大鼠生殖能力和胚胎存活不良影响作用。在给予剂量为 2mg/kg/天时(根据 BSA 为人用剂量的两倍), 在 29 天停药期后, 雌性大鼠的生殖能力恢复至对照组水平。氟维司群对雌性大鼠生殖能力的影响作用与其抗雌激素活性一致。未研究氟维司群对雄性动物生殖能力的潜在影响作用, 但在一项为期 6 个月的毒理学研究中, 肌肉注射给予氟维司群剂量为 15mg/kg/30 天、10mg/大鼠/30 天或 10mg/大鼠/15 天的雄性大鼠出现源于细精管的精子损失、输精管萎缩和附睾的变性改变。停药后 20 周, 睾丸和附睾的病变并未恢复。上述氟维司群剂量约相当于女性患者全身暴露量[AUC<sub>0-30 天</sub>]的 2 倍、3 倍和 3 倍。

## 【药代动力学】

### 吸收

肌肉注射本品长效制剂后, 氟维司群吸收缓慢, 约 5 天后血浆浓度达峰值(C<sub>max</sub>)。按照本品 500mg 给药方案, 第 1 个月内暴露量达到(接近)稳态(平均[CV]: 分别为 AUC 475 [33.4%] ng·天/ml、C<sub>max</sub> 25.1 [35.3%] ng/ml、C<sub>min</sub> 16.3 [25.9%] ng/ml)。稳态时, 氟维司群血浆浓度维持在相对较窄的范围内, 峰浓度与谷浓度之间约相差 3 倍。肌肉注射给药后, 在 50 至 500mg 剂量范围, 暴露量与剂量近似成正比。

### 分布

氟维司群分布快速而广泛。其稳态表观分布容积(Vd<sub>ss</sub>)非常大(约 3-5l/kg), 这表明主要分布在血管外。氟维司群与血浆蛋白高度结合(99%)。极低密度脂蛋白(VLDL), 低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)部份为主要的结合对象, 未进行竞争性蛋白结合的相互作用研究。尚未确定性激素结合球蛋白(SHBG)的作用。

### 代谢

未对氟维司群的代谢进行充分研究, 但包括了许多与内源性甾体相似的可能的生物转化途径。在抗雌激素模型中, 所鉴别出的代谢产物活性(包括 17-酮, 甾, 3-硫化, 3-和 17-葡萄糖醛酸化代谢产物)与氟维司群相似或较低。使用人的肝制品和重组人药酶进行的研究表明, CYP3A4 是唯一参与氟维司群氧化的 P450 同工酶, 然而在体内, 非-P450 途径更占主导地位。体外数据提示氟维司群不抑制 CYP450 同工酶。

### 清除

氟维司群主要以代谢物形式消除，主要的排泄途径是通过粪便(约 90%)，仅有少于 1%是通过尿液排泄。氟维司群的清除率很高，为  $11 \pm 1.7 \text{ ml/min/kg}$ ，表明了较高的肝脏清除率。肌注后终末半衰期( $t_{1/2}$ )由吸收速率控制，估计为 50 天。

#### *特殊人群*

对 III 期临床研究资料进行群体药代动力学分析，不同年龄(33-89 岁)、体重(40-127 公斤)或种族之间，未发现氟维司群的药代动力学参数有差异。

#### *肾功能损害*

轻至中度的肾功能损害不会使氟维司群的药代动力学发生有任何临床相关性的变化。

#### *肝功能损害*

在一项单次给药的临床研究中，选取轻到中度肝功能损害(Child-Pugh 分级 A 或 B 级)的受试者评价氟维司群的药代动力学。使用了作用时间较短的肌肉注射剂，采用高剂量。与健康受试者相比，肝功能受损的受试者 AUC 升高 2.5 倍。在使用氟维司群的患者中，暴露量升高达到该数量级预期耐受性良好。未对严重肝功能损害(Child-Pugh 分级 C 级)的患者进行过评价。

#### *性别:*

单次静脉注射给药后，男性与女性之间或绝经前妇女与绝经后妇女之间的药代动力学并无差异。同样，肌肉注射给药后，男性与绝经后妇女之间的药代动力学也无差异。

#### *人种:*

在晚期乳腺癌治疗试验中，对 294 名女性评价了因人种引起药代动力学差异的可能，试验中包括 87.4%的白种人、7.8%的黑种人和 4.4%的西班牙裔人。在各组中，氟维司群在血浆中的药代动力学并无差异。在一项单独的试验中，绝经后日本妇女的药代动力学数据与非日本患者的数据相似。

#### **【贮藏】**

2°C - 8°C (置冰箱内)保存。为了避光，应将预填充型注射剂贮于原包装中。

#### **【包装】**

1 支/盒

每盒内含 1 只透明的 1 型玻璃预填充型注射剂，带有聚苯乙烯活塞，并装有防破坏开启封。每支注射剂内装 5 ml 注射用溶液。同时配有 1 支可接于针筒的安全型注射针(SafetyGlide)。

2 支/盒

每盒内含 2 只透明的 1 型玻璃预填充型注射剂，带有聚苯乙烯活塞，并装有防破坏开启封，每支注射剂内装 5 ml 注射用溶液。同时配有 2 支可接于针筒的安全型注射针(SafetyGlide)。

**【有效期】**

48 个月。

**【执行标准】**

JX20150343

**【进口药品注册证号】**

H20150153

**【生产企业】**

企业名称：Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

生产地址：Schützenstrabe 87, D-88212 Ravensburg, 德国

中国联络处地址：江苏省无锡市新区黄山路 2 号

邮政编码：214028

质量投诉电话：400 828 1755；800 828 1755

产品信息免费咨询电话：800 820 8116， 400 820 8116

传真号码：021-38723255

网址：<http://www.astrazeneca.com.cn>

