



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 002**

51 Int. Cl.:

A61K 51/10 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01996085 .5**

96 Fecha de presentación : **24.10.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1351713**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Terapia de linfomas mediante anticuerpo monoclonal anti-tenascina.**

30 Prioridad: **21.12.2000 US 257108 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **Duke University**
230 North Building, Research Drive, Box 90083
Durham, North Carolina 27708-0083, US

72 Inventor/es: **Rizzieri, David;**
Bigner, Darell, D. y
Zalutsky, Michael

74 Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 314 002 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia de linfomas mediante anticuerpo monoclonal anti-tenascina.

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional con el número de serie 60/257.108 presentada el 21 de Diciembre de 2000.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de linfomas tales como linfomas no Hodgkin.

15 **Antecedentes de la invención**

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo variado de cánceres hematológicos de origen linfoide. Los pacientes con un LNH de bajo grado de malignidad tienen una supervivencia larga, aunque raramente se curan de la enfermedad. Los pacientes con linfomas de grado intermedio o de alto grado de malignidad es probable que respondan a la quimioterapia convencional, de forma que entre el 55 y el 77 por ciento consiguen una remisión completa. Desgraciadamente, la mayoría de los pacientes recae en un tiempo medio de entre 2 y 8 años dependiendo del subtipo de LNH del que estén afectados. La supervivencia a los 5 años es solo aproximadamente entre 35 y 45 por ciento. De acuerdo con ello, se deben desarrollar nuevos sistemas para el tratamiento del linfoma que mejoren los resultados para la mayoría de los pacientes.

La patente U.S.A. Nº 5.624.659 de Bigner y Zalutsky describe procedimientos de tratamiento de tumores sólidos y quísticos con el anticuerpo monoclonal 81C6. No obstante, en esta patente no se sugiere ni se describe el tratamiento de linfomas.

Rizzieri y otros (Blood, Vol. 94(10), parte 2, supp. 1, 1999-11-15) sugieren la utilización de anticuerpos anti-tenascina administrados sistémicamente para tratar el linfoma no Hodgkin, no obstante, no se sugiere la utilización de anticuerpos acoplados a un radioisótopo.

35 **Características de la invención**

Un primer aspecto de la presente invención es la utilización de un anticuerpo que se une a la tenascina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del linfoma no Hodgkin mediante administración por vía parenteral; anticuerpo que se selecciona entre el anticuerpo monoclonal 81C6 y entre anticuerpos que se unen al epítipo unido mediante el anticuerpo monoclonal 81C6, y anticuerpo que se encuentra acoplado a un radioisótopo. El conjugado anticuerpo-radioisótopo se puede administrar en cualquier dosis adecuada, tal como una dosis de entre 50 y 100 Gy (entre 5,000 rads y 100,000 rads).

En una realización preferente, el anticuerpo que se une a la tenascina se utiliza para tratar linfomas que no muestran respuesta a los regímenes convencionales de quimioterapia.

Los objetivos y aspectos anteriores y otros objetivos y aspectos de la presente invención se explican con detalle en los diseños del presente documento y en la memoria descriptiva que se expone a continuación.

50

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

Los pacientes que se pueden tratar mediante los medicamentos de la presente invención incluyen tanto pacientes humanos para propósitos médicos, como pacientes animales para propósitos veterinarios y de selección de fármacos y para propósitos de desarrollo. Los pacientes animales adecuados incluyen tanto aves como mamíferos, prefiriéndose los mamíferos. El término "ave" según se emplea en el presente documento incluye, pero sin limitarse a ellos, gallinas, patos, gansos, codornices, pavos y faisanes. El término "mamífero" según se emplea en el presente documento incluye, pero sin limitarse a ellos, primates, bovinos, ovinos, caprinos, porcinos, equinos, felinos, caninos, lagomorfos, roedores (por ejemplo, ratas y ratones), etc. Los más preferidos son los pacientes humanos. Los pacientes humanos incluyen pacientes fetales, neonatales, lactantes, jóvenes y adultos.

Las expresiones "anticuerpo monoclonal 81C6", "anticuerpo 81C6" o las expresiones similares abarcan tanto el anticuerpo monoclonal de roedor 81C6, como el anticuerpo quimérico humanizado 81C6, ambos descritos en la patente U.S.A. Nº 6.624.659.

65

El término "tratar" según se emplea en el presente documento se refiere a cualquier tipo de tratamiento o de prevención que transmite un beneficio a un paciente afectado con una enfermedad y con un riesgo de desarrollar la

enfermedad, lo que incluye la mejora del estado del paciente (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, retraso en la aparición de síntomas o ralentización de la progresión de los síntomas, etc. Como tal, el término “tratamiento” también incluye el tratamiento profiláctico del paciente para prevenir la aparición de síntomas. Según se emplean en el presente documento, “tratamiento” y “prevención” no se pretende que impliquen necesariamente la cura o la anulación completa de los síntomas, sino que se refieren a cualquier tipo de tratamiento que transmita un beneficio a un paciente afectado con una enfermedad, lo que incluye la mejora del estado del paciente (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, etc.

La expresión “cantidad eficaz de tratamiento” según se emplea en el presente documento significa una cantidad del anticuerpo de la invención suficiente para producir un efecto deseable en un paciente infligido con linfoma, que incluye la mejora del estado del paciente (por ejemplo, en uno o más síntomas), retraso en la progresión de la enfermedad, etc.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” según se emplea en el presente documento significa que el compuesto o la composición es adecuado para la administración a un paciente para conseguir los tratamientos descritos en el presente documento, sin reacciones adversas excesivamente perjudiciales a la luz de la gravedad de la enfermedad y de la necesidad del tratamiento.

A. Pacientes con linfoma

El paciente puede ser cualquier paciente que soporta o que se ve afectado, o que se sospecha que soporta o que está afectado, con un linfoma. Los linfomas que se pueden tratar mediante los medicamentos de la presente invención son linfomas no Hodgkin. Los ejemplos de linfomas no Hodgkin incluyen a aquellos identificados en 1982 por el Proyecto de Clasificación Patológica de linfomas no Hodgkin (“Non-Hodgkin’s Pathological Classification Project”) conforme a la “Formulación Internacional de Trabajo” (“International Working Formulation”) (IWF, por sus siglas en inglés) y que se exponen a continuación en la Tabla 1. De forma adicional, estos pacientes pueden incluir a aquellos pacientes que no muestran respuesta de forma parcial o completa a un tratamiento que utiliza otros regímenes de quimioterapia (por ejemplo, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, etc.), lo que incluye a pacientes que no muestran respuesta de forma parcial o completa a la terapia con rituximab.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Esquema de clasificación y supervivencia de pacientes con linfoma no Hodgkin.¹

Grupo de pronóstico	Tipo	Porcentaje	Supervivencia media (años)
De bajo grado de malignidad IWF A	linfocítico pequeño	3,6	5,8
IWF B	folicular, de células pequeñas hendidas	22,5	7,2
IWF C	folicular, mixto con células pequeñas y grandes	7,7	5,1
De grado intermedio de malignidad IWF D	folicular, de células grandes	3,8	3,0
IWF E	difuso, de células pequeñas hendidas	6,9	3,4
IWF F	difuso, mixto con células pequeñas y grandes	6,7	2,7
IWF G	difuso, de células grandes	19,7	1,5
De alto grado de malignidad IWF H	de células grandes, inmunoblástico	7,9	1,3
	linfoblástico	4,2	2,0
	de células pequeñas, no hendidas	5,0	0,7
Miscelánea		12	

¹Proyecto de Clasificación Patológica de Linfomas no Hodgkin ("Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic-Classification Project"). Estudio patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer ("National Cancer Institute") de clasificación de linfomas no Hodgkin. *Cancer* **49**: 2112-2135 (1982).

B. Anticuerpos

El término "anticuerpos" según se emplea en el presente documento se refiere a todos los tipos de inmunoglobulinas, lo que incluye IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. El término "inmunoglobulina" incluye los subtipos de estas inmunoglobulinas, tales como IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, etc. De entre estas inmunoglobulinas se prefieren IgM e IgG y en particular se prefiere IgG. Los anticuerpos pueden ser de origen de cualquier especie, lo que incluye (por ejemplo) anticuerpos de ratón, rata, conejo, caballo o seres humanos, o pueden ser anticuerpos quiméricos. Véase, por ejemplo,

M. Walker y otros, *Molec. Immunol.* 26, 403-11 (1989). Dichos anticuerpos monoclonales se producen de acuerdo con técnicas conocidas. El término "anticuerpo" según se emplea en el presente documento, incluye fragmentos de anticuerpo que retienen la capacidad de unión a un antígeno diana, por ejemplo, fragmentos de Fab, F(ab')₂ y de Fv y los fragmentos correspondientes obtenidos a partir de anticuerpos distintos del anticuerpo IgG. Dichos fragmentos también se producen mediante técnicas conocidas.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser anticuerpos monoclonales recombinantes producidos de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente U.S.A. de Reading N° 4.474.893 o en la patente U.S.A. N° 4.816.567 de Cabilly y otros. Los anticuerpos también se pueden crear de forma química mediante anticuerpos específicos preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente U.S.A. N° 4.676.980 de Segel y otros.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser anticuerpos quiméricos producidos de acuerdo con técnicas conocidas. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales quiméricos pueden ser anticuerpos de determinación complementaria injertados en zonas (o "anticuerpos con la CDR ("complementarily determining region") injertada") producidos de acuerdo con técnicas conocidas.

Se pueden producir fragmentos de Fab monoclonal en *Escherichia coli* mediante técnicas recombinantes conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, W. Huse, *Science* 246, 1275-81 (1989).

Tal como se indicó anteriormente, los anticuerpos empleados en la realización de la presente invención son aquellos que se unen a la tenascina. En particular se prefiere el anticuerpo monoclonal 81C6 y los anticuerpos que se unen al epítipo unido mediante el anticuerpo monoclonal 81C6 (es decir, anticuerpos que presentan reactividad cruzada con el anticuerpo monoclonal 81C6, o que bloquean la unión del anticuerpo monoclonal 81C6). El anticuerpo monoclonal 81C6 es un anticuerpo monoclonal de IgG2b de roedor construido a partir de una fusión de hibridomas después de la inmunización de ratones BALB/c con la proteína gliofibrilar ácida (GFAP, por sus siglas en inglés ("glial fibrillary acidic protein")) que expresa la línea permanente de glioma humano U-251 MG, tal como se conoce y describe en M. Bourdon y otros, *Cancer Res.* 43, 2796 (1983).

En particular, para llevar a cabo la presente invención se prefiere un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón humano 81C6, tal como el descrito en la patente U.S.A. N° 5.624.659 de Bigner y Zalutsky.

Los anticuerpos para la utilización en la presente invención se unen de forma específica a la tenascina con una afinidad de unión relativamente elevada, por ejemplo, con una constante de disociación de aproximadamente entre 10⁻⁴ y 10⁻¹³. En realizaciones de la invención, la constante de disociación del complejo anticuerpo-tenascina es, como mínimo, 10⁻⁴, preferentemente, como mínimo, 10⁻⁶, y de forma más preferente, como mínimo, 10⁻⁹.

Los anticuerpos monoclonales utilizados para los medicamentos descritos en el presente documento pueden ser anticuerpos monoclonales acoplados a un agente radioisótopo terapéutico. En general, véase *Anticuerpos Monoclonales y Terapia contra el Cáncer* ("Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy") (R. Reisfeld y S. Sell Eds. 1985) (Alan R. Liss Inc. N.Y.). Al anticuerpo se pueden acoplar agentes terapéuticos tales como radioisótopos mediante medios directos o mediante medios indirectos (por ejemplo, a través de un agente quelante) mediante cualquier técnica apropiada, tal como el procedimiento con Iodogen o con benzoato de N-succinimidil-3-(tri-n-butilestanilo) ("procedimiento ATE"), tal como será obvio para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Zalutsky y A. Narula, *Appl. Radiat. Isot.* 38, 1051 (1987).

Los ejemplos de radioisótopos que se pueden acoplar a un anticuerpo monoclonal terapéutico incluyen ¹³¹I, ⁹⁰Y, ²¹¹At, ²¹²Bi, ⁶⁷Cu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re y ²¹²Pb.

Se comprenderá que los anticuerpos monoclonales per se que se utilizan como anticuerpos monoclonales terapéuticos incorporan aquellas partes de la región constante de un anticuerpo necesarias para provocar una respuesta inmunológica terapéuticamente útil en el paciente que se está tratando.

C. Formulaciones y administración

Para la administración del medicamento, en general el anticuerpo se mezclará, antes de la administración, con una sustancia vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxica (por ejemplo, solución salina normal o solución salina tamponada con fosfato) y se administrará mediante administración por vía parenteral (por ejemplo, inyección) tal como mediante inyección intravenosa o intra-arterial.

Los compuestos de anticuerpos activos descritos anteriormente se pueden formular para su administración en un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, Remington, *Ciencia y Práctica de la Farmacia*, (9ª Ed. 1995) ("Remington, *The Science And Practice of Pharmacy* (9ª Ed. 1995)"). En la fabricación de una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, el compuesto activo (incluyendo a las sales fisiológicamente aceptables del mismo) se administra típicamente con, entre otros, un vehículo aceptable. El vehículo debe ser, por supuesto, aceptable en el sentido de que debe ser compatible con otros ingredientes presentes en la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente. El vehículo puede ser un líquido y preferentemente se formula con el compuesto como una formulación de una dosis unitaria que puede contener entre 0,01 ó 0,5% y 95% o 99% en peso del compuesto activo.

Tal como se comenta a continuación, los medicamentos de la presente invención se pueden administrar de forma opcional junto con otros compuestos activos distintos, útiles en el tratamiento de los trastornos o dolencias descritas en el presente documento (por ejemplo, compuestos quimioterapéuticos). Los otros compuestos se pueden administrar de forma concurrente. Según se emplea en el presente documento, la expresión “de forma concurrente” significa de forma lo suficientemente próxima en el tiempo para producir un efecto combinado (es decir, de forma concurrente puede ser de forma simultánea, o pueden ser dos o más administraciones que tienen lugar antes o después de cada una de ellas).

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para su administración por vía parenteral comprenden disoluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección del compuesto activo, preparados que preferentemente son isotónicos con la sangre del receptor al que se destinan. Estos preparados pueden contener antioxidantes, tampones, compuestos bacteriostáticos y solutos que vuelvan isotónica a la formulación con la sangre del receptor pretendido.

El medicamento se puede administrar mediante cualquier procedimiento que sea médicamente apropiado, por ejemplo, mediante administración normal por vía intravenosa o intra-arterial o mediante inyección en el fluido cerebroespinal. En determinados casos, resulta ventajosa la administración por vía intradérmica, intracavidad, intratecal o directa al tumor o a una arteria que alimenta al tumor.

Los anticuerpos monoclonales terapéuticos se pueden suministrar en forma liofilizada en un envase aséptico estéril o se pueden suministrar en una formulación farmacéutica en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril libre de pirógenos o solución salina fisiológica estéril libre de pirógenos.

La dosis del medicamento dependerá, entre otras cosas, del estado del paciente, de la categoría o tipo en particular de cáncer que se va a tratar, la vía de administración, la naturaleza del agente terapéutico empleado y de la sensibilidad del tumor al agente terapéutico en particular. Por ejemplo, típicamente la dosis será de entre aproximadamente 1 y 10 microgramos por kilogramo de peso corporal del paciente. La dosis específica del medicamento no es crítica, siempre y cuando sea eficaz para dar como resultado efectos beneficiosos en individuos dentro de una población afectada. En general, la dosis puede ser baja, tal como aproximadamente 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5, 10, 20 ó 50 microgramos por kilogramo de peso corporal del paciente, o menor, y puede ser alta, tal como aproximadamente 5, 10, 20, 50, 75 ó 100 microgramos por kilogramo de peso corporal del paciente, o puede ser incluso mayor.

En otro ejemplo, en el que el agente terapéutico es ^{131}I , la dosis que se administra al paciente será típicamente de entre 10 mCi y 100, 300 o incluso 500 mCi. A no ser que se indique lo contrario, en el caso de que el agente terapéutico sea ^{131}I , la dosis que se administra al paciente será típicamente de entre 50 y 1000 Gy (entre 5.000 Rads y 100.000 Rads) (preferentemente, como mínimo, 130 Gy (13.000 Rads), o incluso, como mínimo, 500 Gy (50.000 Rads)). Las dosis para otros radionucleidos se seleccionan típicamente de forma que la dosis tumoricida será equivalente a la del intervalo mostrado anteriormente para el ^{131}I . El medicamento se puede administrar al paciente en series de más de una administración y algunas veces se requerirá la administración periódica regular.

La presente invención se explica con mayor detalle en los ejemplos que se exponen a continuación. En los ejemplos “sski” significa disolución saturada de yoduro de potasio, “P.O.” significa por la boca, “b.i.d.” significa dos veces al día, “t.i.d.” significa tres veces al día y “q.d.” significa diariamente.

Ejemplo 1

Formulación y vía de administración

El fármaco (anticuerpo) se suministra en 2 mililitros de una disolución libre de pirógenos, estéril, que contiene 10 mg de anticuerpo 81C6 quimérico (“ch81c6”) (20-60 mCi ^{131}I), entre 0,7 y 0,9% de cloruro de sodio, entre 0 y 0,6% de fosfato de potasio, 0,5% de albúmina y agua. Se prepara en el plazo de 24 horas antes de su utilización.

El fármaco descrito anteriormente se administra por vía intravenosa. El paciente recibe una medicación previa con difenhidramina (50 mg por vía intravenosa) y acetaminofeno (650 mg por vía oral) entre 30 y 60 minutos antes de que se administre el anticuerpo. La dosis de anticuerpo sin marcar se administra por vía intravenosa durante 60 minutos (durante más tiempo si se perciben reacciones adversas y se reduce la velocidad de la infusión). La dosis de anticuerpo marcado se administra durante un tiempo de 30 minutos. El anticuerpo sin marcar y el anticuerpo radiomarcado se administran a través de un catéter intravenoso (línea PIC (catéter venoso central insertado periféricamente) o catéter en la vena central). Se utiliza un filtro en línea con infusión de tamaño de filtro de 0,22 micras. Los signos vitales se controlan cada 15 minutos durante la infusión y después cada 1 hora.

Ejemplo 2

Procedimiento de tratamiento

Recolección de células madre de sangre periférica (PBPC (“Peripheral Blood Progenitor Cell”)) (copia de seguridad de células madre). A lo largo de la recolección de las PBPC los pacientes reciben 10 mcg/kg, diariamente por vía subcutánea. Las dosis de G-CSF se redondean para utilizar al máximo los viales completos (300 mcg o 480 mcg). La leucoféresis comienza después de 3 días de tratamiento con G-CSF. Los pacientes se mantienen diariamente

en recolecciones por aféresis de cuatro-seis horas durante hasta 4 días o hasta que se alcanza un total de $\geq 1 \times 10^8$ células mononucleares/kg. En el caso poco común de que no se recolecte la cantidad adecuada de PBPC, el médico del tratamiento puede escoger proceder con la recolección de médula ósea para recoger el mismo objetivo de células para la copia de seguridad del paciente (el recuento celular total es una combinación de sangre periférica y de sangre recogida de la médula).

Terapia con el anticuerpo. La supresión de la hormona tiroidea se inicia 48 horas antes del tratamiento y se mantiene durante 28 días después de que se administra la dosis terapéutica (se puede administrar con zumo o con soda para enmascarar el sabor) con: (1) 2 gotas de SSKI P.O. b.i.d. y 75 mcg de Cytomel P.O. q.d., ó (2) 130 mg de yoduro de potasio en forma de comprimidos P.O. q.d., ó (3) 20 gotas de disolución de Lugol P.O. t.i.d. Preferentemente los pacientes no reciben ninguna dosis de anticuerpo radiomarcado antes de que hayan completado, como mínimo, 24 horas de terapia con 1 de los regímenes de medicación anteriores.

A los pacientes se les administra en primer lugar una dosis variable de ch81C6 sin marcar (0 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, o 400 mg) seguida de una cantidad de marcador de 10 mCi (milicurios) de ^{131}I en una dosis constante de 10 mg de Mab ("anticuerpo monoclonal") ch81C6. A esto se le denomina "dosis calculada dosimétricamente" de la terapia del paciente. Debido a ligeras variaciones en el rendimiento y en la transferencia de la proteína radiomarcada a las jeringuillas de inyección, la dosis administrada es de $10 \text{ mg} \pm 2 \text{ mg}$. Por los mismos motivos, la dosis de radiación administrada puede variar un 10% respecto de la dosis propuesta como objetivo. A los pacientes se les ha extraído sangre para llevar a cabo mediciones farmacocinéticas después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente a las 6 horas, 24 horas y cada 24 horas a lo largo de 7 días después de que se les administró la dosis. Se obtuvieron imágenes planares de cuerpo entero de los pacientes por medio de una cámara Gamma y análisis SPECT a las 24 horas y cada 24 horas durante 7 días. A partir de estos datos, se determina la actividad del ch81C6 marcado con ^{131}I y se calcula la "dosis terapéutica" en miliCuries, lo que proporciona la dosis ideal de radiación. La dosis ideal total corporal de radiación es de 75 Gy, a no ser que el recuento de plaquetas sea inferior a 100.000/ml, en cuyo caso la dosis de radiación corporal total ideal es de 65 Gy.

El paciente regresa (aproximadamente 1-2 semanas después de la dosis inicial) para recibir la infusión de "dosis terapéutica". En general, los pacientes reciben la misma dosis de anticuerpo frío o sin marcar que recibieron para la dosis calculada dosimétricamente y la dosis terapéutica del anticuerpo radiomarcado es una dosis constante de 10 mg de anticuerpo monoclonal Ch81C6. Para la dosis de radiación se utiliza la menor de entre la "masa corporal íntegra calculada" o la masa real en kilogramos.

Ejemplo 3

Protocolo del ensayo clínico

Se evaluaron las toxicidades del anticuerpo administrado por vía intravenosa y la dosis óptima de anticuerpo frío que se administra antes de la dosis radiomarcada para maximizar la localización en el tumor. A los pacientes se les controla con detalle la toxicidad y se les han llevado a cabo análisis farmacocinéticos y dosimétricos. Además, para todos los pacientes se requiere una recolección de copia de seguridad de células madre o de médula.

Este ensayo clínico permite entrar en el ensayo a aquellos pacientes que han tenido una irradiación anterior o daños en órganos, ya que la dosis de cada paciente se individualiza. Se utilizan las dosis aceptadas de tolerancia de un órgano para asegurar que las dosis seguras calculadas de radiación no superan estas tolerancias para cada paciente.

Elegibilidad

1. Pacientes con LNH en recaída o refractario, comprobado mediante biopsia. Los pacientes deben haber fracasado o progresado después de, como mínimo, 1 régimen de quimioterapia. Los pacientes no deben considerarse elegibles para otros sistemas estándar con intención curativa (es decir, trasplante autólogo de médula ósea para pacientes con la primera recaída con enfermedad sensible a la quimioterapia).

2. Las mujeres embarazadas o lactantes no son elegibles. Las mujeres con posibilidad de estar embarazadas tendrán que realizar una prueba para determinar los niveles séricos de B-HCG en el espacio de 72 horas antes del inicio de la quimioterapia. Además, las pacientes deben comprometerse a utilizar una forma eficaz de control de natalidad durante la duración del periodo de tiempo en el que están recibiendo la terapia en este protocolo. Las formas médicamente aceptadas de anticonceptivos incluyen (1) esterilización quirúrgica, (2) anticonceptivos hormonales aprobados (tales como píldoras para el control de la natalidad, Depo-Provera, o Dupolupron), (3) procedimientos de barrera utilizados con espermicidas o (4) dispositivos intrauterinos.

3. Edad ≥ 18 años.

4. No se debe padecer enfermedades médicas y/o psiquiátricas significativas que, en opinión de los investigadores, puedan comprometer cualquier aspecto del tratamiento previsto.

5. WBC mínima de 4,0 con un recuento absoluto de neutrófilos > 1000 , recuento de plaquetas $> 100k$, hematocrito del 30% antes de la terapia.

ES 2 314 002 T3

6. AST/ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total < 2,0x control normal. Los pacientes con > del 25% del hígado implicado en la enfermedad no son elegibles.

7. Aclaramiento de creatinina estimado > 60 mg/ml.

$$\text{aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad})(\text{peso en kg})}{72 \times \text{Cr sérica}} \quad \{\text{en mujeres multiplicar por } 0,85\}$$

* Los pacientes no pueden tener hidronefrosis obstructiva activa.

8. Estado general del paciente afectado por CALGB (“grupo B de cáncer y leucemia”) ≤ 3.

9. Esperanza de vida estimada de al menos 3 meses.

10. Capacidad para recolectar células madre o médula adecuados para hacer una ‘copia de seguridad’ para todos los pacientes. Se requiere un total de ≥ 1 x 10⁸ células mononucleares/kg.

11. Los pacientes deben presentar un resultado negativo frente al VIH (se pueden haber analizado con antelación hasta 3 semanas antes).

12. Los pacientes no deben tener hepatitis viral activa (A, B o C) o hepatitis autoinmune activa según la selección o el historial.

13. Los pacientes no se deben haber sometido antes a dosis elevadas de quimioterapia que requiriesen la ayuda de médula ósea o de células madre (allogénicas o autólogas).

14. Para ser elegibles, los pacientes deben tener menos del 25% de la médula afectada por el linfoma (si solo se hace una médula unilateral, entonces puede estar implicada < 10% de la médula).

15. Capacidad para irradiar de forma segura a los pacientes bajo los límites de tolerancia de dosis si previamente ha tenido lugar una irradiación anterior o daño en los órganos viscerales. Las dosis aceptadas que los pacientes no deben haber superado antes de considerarlos para este ensayo clínico son las que se indican a continuación:

Hígado: 30 Gy

Estómago/colon: 20 Gy

Médula: 65 cGy

Corazón: 20 Gy

Pulmones: 40 Gy

Cerebro: 62 Gy

Zona renal: 25 Gy

Tiroides: 55 Gy

Los pacientes no pueden haber recibido anteriormente radiación hasta una dosis máxima en ningún órgano y no se puede haber irradiado anteriormente más del 25% del esqueleto.

Si los pacientes han recibido anteriormente radioterapia hasta dosis próximas a estos niveles, se debe llevar a cabo una depuración de la terapia de irradiación por parte de médicos antes de introducir a los pacientes en este ensayo clínico.

16. Se excluyen los pacientes con reacciones alérgicas anteriores al yodo (esto NO incluye a reacciones anteriores a los materiales de contraste intravenoso que contienen yodo).

17. Los pacientes no pueden recibir otras terapias anti-cáncer concurrentes ni otros fármacos no aprobados.

Aclaraciones

Se permiten los esteroides, aunque debe ser en la dosis más baja posible y en una dosis estable durante, como mínimo, 5 días antes de que administre la terapia.

Evaluación del tratamiento

Se recomienda que la obtención de imágenes mediante escáner o mediante rayos X utilizada para documentar una respuesta de la enfermedad medible o evaluable se haga dentro de los 7 días de terapia, a menos que se indique lo contrario (para evitar la duplicación innecesaria de las pruebas, los estudios radiográficos se pueden hacer hasta 4 semanas antes y los análisis de sangre hasta 2 semanas antes si el equipo de tratamiento documenta que no ha habido un cambio importante en el estado del paciente desde esa fecha y no se le ha administrado quimioterapia en el intervalo).

10 Los parámetros que se deben controlar y evaluar incluyen:

1. Altura, peso, estado general, niveles séricos de B-HCG si la paciente tiene la posibilidad de estar embarazada.

15 2. ABC/diff, BUN (“nitrógeno uréico en sangre”) sérico/K/NA/CL/CO3/Cr/Glu/AST/ALT/TB/Alk Phos/LDH/Ca/Mg/PO/urato/Alb/TP, análisis de orina para proteinuria antes de la terapia, diariamente durante 3 días, a continuación, como mínimo, semanalmente durante 4 semanas o hasta que los valores obtenidos en el laboratorio regresen a los niveles anteriores a la terapia, lo que ocurra en último lugar (a menos que la enfermedad progresiva evite un regreso a los valores anteriores a la terapia tal como se documentaría por parte del médico del tratamiento).

20 3. Aspirado y biopsia de médula ósea - A la entrada en el tratamiento se solicita una muestra de médula bilateral y se puede considerar como parte del tratamiento de referencia, no obstante, una médula unilateral es aceptable. También se requiere una muestra de médula en la recuperación de la terapia. (aproximadamente 3 semanas después de la última dosis).

25 4. Biopsia de ganglio linfático - A los pacientes con ganglios linfáticos fácilmente accesibles se les puede solicitar una biopsia de uno de estos ganglios después de que se completa la terapia.

30 5. TC de tórax, abdomen y pelvis (y de otros lugares de la enfermedad conocida) antes de la terapia y en la recuperación (si los pacientes han tenido una progresión obvia mediante examen físico, estos pacientes no necesitan repetir la prueba después de la terapia).

6. Imágenes obtenidas con galio antes de la terapia y en la recuperación después de la terapia si las otras pruebas de reevaluación indican que se ha obtenido remisión. Si antes de la terapia la prueba era negativa, no se repite al finalizar la terapia.

35 7. Panel tiroideo para incluir los niveles de TSH, T₃ y T₄ y 4 semanas después de la terapia.

8. Dos tubos de tapón rojo (sin conservante) y 2 tubos de tapón púrpura (que contienen el conservante ácido etilendiaminotetracético (EDTA)) para el banco de suero/plasma antes de la terapia y en la recuperación de la terapia (aproximadamente 3 semanas después de la dosis). Se debe enviar un bloque de tumor o 15 portaobjetos sin teñir al coordinador del estudio de todas las biopsias realizadas en la evaluación del diagnóstico del linfoma desde el diagnóstico inicial, antes de la terapia (de la zona implicada y de la zona no implicada, si se encuentra disponible) y al finalizar la terapia (aproximadamente 3 semanas después de la dosis) (si se encuentra disponible) y en la progresión de la enfermedad (si resulta aplicable). Dos mililitros de sangre periférica a las 6 horas después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente y a continuación 24 horas después de la dosis y cada 24 horas hasta el día +7 después de la inyección dosimétrica de ch81C6 marcado con ¹³¹I para recuento mediante un contador de centelleo y para llevar a cabo mediciones farmacocinéticas.

50 9. La obtención de imágenes de cuerpo entero mediante cámara gamma SPECT se llevará a cabo 24 horas después de la infusión y diariamente durante 7 días.

Información sobre el fármaco

55 *Anticuerpo frío y radiomarcado para tenascina*

1. Formulación

60 El fármaco se suministra en 2 mililitros de una disolución estéril, libre de pirógenos, que contiene 10 mg de ch81C6 (20-60 mCi ¹³¹I), entre 0,7-0,9% de cloruro de sodio, entre 0-0,6% de fosfato de potasio, 0,5% de albúteín y agua. Se prepara en el plazo de 24 horas antes de su utilización.

2. Vía de administración

65 Los pacientes reciben medicaciones previas con difenhidramina (50 mg por vía intravenosa) y acetaminofeno (650 mg por vía oral) entre 30-60 minutos antes de que se administre el anticuerpo. La dosis marcada se administra durante 30 minutos. El anticuerpo radiomarcado se administra a través de un catéter intravenoso (línea PIC ó catéter venoso central). Se puede utilizar un filtro en línea con infusión de tamaño de filtro de 0,22 micras. Los signos vitales se

deben controlar cada 15 minutos durante la infusión y después cada 1 hora. La dosis marcada se incrementa tal como se indica a continuación.

3. Toxicidad prevista

Ha habido poca toxicidad con la administración del Mab ("anticuerpo monoclonal") de roedor 81C3 anterior. No obstante, los síntomas de las reacciones a proteínas extrañas pueden incluir los siguientes: escalofríos, fiebre, urticaria, anafilaxis, meningitis aséptica, hemólisis, leucopenia, trombocitopenia y enfermedad del suero.

Además, puede tener lugar la aparición de alergia al yodo, que se manifiesta mediante sarpullidos, náuseas o anafilaxis. Los pacientes se controlan de forma cuidadosa para todas estas complicaciones potenciales y se toman las medidas apropiadas.

Los daños causados por la radiación pueden incluir necrosis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia pulmonar, citopenias prolongadas y necesidad de soporte transfusional, reducción en el recuento de leucocitos que conduce a un aumento del riesgo de padecer infecciones, cánceres secundarios, náuseas y cataratas.

Plan de tratamiento

1. Recolección de células madre de sangre periférica (copia de seguridad de células madre)

A lo largo de la recolección de las PBPC los pacientes reciben 10 mcg/kg, diariamente por vía subcutánea. Las dosis de G-CSF se deben redondear para utilizar al máximo los viales completos (300 mcg o 480 mcg). La leucoféresis comenzará después de 3 días de tratamiento con GSCF. Los pacientes se mantienen diariamente en recolecciones por aféresis de cuatro-seis horas durante hasta 4 días o hasta que se alcanza un total de $\geq 1 \times 10^8$ células mononucleares/kg. En el caso poco común de que no se pueda recolectar la cantidad adecuada de PBPC, el médico del tratamiento puede escoger proceder con la recolección de médula ósea para recoger la misma dosis objetivo de células para la copia de seguridad el paciente (el recuento celular total será una combinación de sangre periférica y de sangre recogida de la médula).

Este ensayo clínico NO impide la práctica común de recolección de células madre tras la recuperación de la quimioterapia que también se utiliza para la terapia anti-linfomas por el médico del tratamiento, este ensayo clínico precisamente no *requiere* que se utilice quimioterapia para recolectar las células madre.

2. Terapia con el anticuerpo

El objetivo principal es estimar la dosis máxima tolerada de anticuerpo radiomarcado que se puede administrar. También se recoge información en cuanto a la dosimetría y a mediciones farmacocinéticas para determinar cómo se relaciona la exposición corporal total con la dosis total administrada para futuros ensayos clínicos.

1) La supresión de la hormona tiroidea se inicia 48 horas antes del tratamiento y se mantiene durante 28 días después de que se administra la dosis terapéutica (se puede administrar con zumo o con soda para enmascarar el sabor) con:

1. 2 gotas de SSKI P.O. b.i.d. y 75 mcg de Cytomel P.O. q.d., o
2. 130 mg de yoduro de potasio en forma de comprimidos P.O. q.d., o
3. 20 gotas de disolución de Lugol P.O. t.i.d.

Los pacientes no deben recibir ninguna dosis de anticuerpo radiomarcado antes de que hayan completado, como mínimo, 24 horas de terapia con uno de los regímenes de medicación anteriores.

2) Los pacientes se reclutan y se tratan en la forma de un ensayo clínico en fase I estándar para cada grupo de dosis radiomarcada. Si ningún paciente experimenta toxicidad limitativa de la dosis a una dosis determinada, la dosis se aumenta hasta el siguiente nivel. Si de los tres primeros pacientes 1 paciente experimenta toxicidad limitativa de la dosis, a continuación se introducirán 3 pacientes más en el mismo nivel. Si ≤ 2 de estos 6 pacientes experimentan toxicidad limitativa de la dosis, a continuación la dosis se aumenta hasta la del siguiente grupo. No obstante, si 2 ó 3 pacientes de los primeros 3 pacientes experimentan toxicidad limitativa de la dosis, entonces se ha superado la dosis máxima tolerada y se cierra este ensayo clínico. La dosis máxima tolerada se estima como la siguiente dosis más baja de compuesto radiomarcado en este ensayo clínico (la dosis más alta administrada que no superó la dosis máxima tolerada).

ES 2 314 002 T3

TABLA 2

Dosificación de anticuerpo radiomarcado

Dosis de anticuerpo radiomarcado	Número de pacientes tratados	Número de pacientes que experimentó toxicidad limitativa de la dosis	Acción
40 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima. Concluir el ensayo clínico y obtener la aprobación para reducir la dosis
40 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima. Concluir el ensayo clínico y obtener la aprobación para reducir la dosis
60 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
60 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
80 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
80 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
100 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
100 mCi	6	1 ó 2	Dosis máxima recomendada
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico

3) A los pacientes se les administra en primer lugar una cantidad de marcador de 10 mCi (milicurios) de ^{131}I en una dosis constante de 10 mg de Mab ch81C6. A esto se le denomina 'dosis calculada dosimétricamente' de la terapia del paciente. Debido a ligeras variaciones en el rendimiento y en la transferencia de la proteína radiomarcada a las jeringuillas de inyección, la dosis administrada es de $10 \text{ mg} \pm 2 \text{ mg}$. Por los mismos motivos, la dosis de radiación administrada puede variar un 10% respecto de la dosis propuesta como objetivo. A los pacientes se les ha extraído sangre para llevar a cabo mediciones farmacocinéticas después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente a las 6 horas, 24 horas y cada 24 horas a lo largo de 7 días después de que se les administró la dosis. Se obtuvieron imágenes planares de cuerpo entero de los pacientes por medio de una cámara Gamma y análisis SPECT a las 24 horas y cada 24 horas durante 7 días. A partir de estos datos, se determina la actividad del ch81C6 marcado con ^{131}I y se calcula la dosis de exposición corporal total que se administrará con la dosis de milicurios que recibirá el paciente (dependiendo del grupo al que se haya asignado). El cálculo de la dosis de exposición corporal total esperada a partir de la fase de dosis calculada dosimétricamente asegura además para cada paciente que para este cálculo no se superan las tolerancias conocidas de los órganos viscerales principales tal como se indicaron anteriormente.

A continuación, los pacientes regresan (aproximadamente 1-2 semanas después de la dosis inicial) para recibir la infusión de "dosis potencialmente terapéutica". La dosis terapéutica de anticuerpo radiomarcado se administra sobre una base de dosis constante de 10 mg de Mab ch81C6.

A aquellos pacientes que experimentaron citopenias prolongadas (tal como se definieron anteriormente) se les descongeló su copia de seguridad de células madre y se les infundió de nuevo para ayudarles en su recuperación.

Modificaciones de la dosis

A partir de la infusión del anticuerpo se prevén pocas reacciones adversas, aunque es posible que tengan lugar fiebre, mialgia, náuseas, vómitos, urticaria, artralgias, escalofríos y respiración entrecortada. Éstas se pueden tratar mediante la repetición del régimen de medicación con difenhidramina y acetaminofeno, así como mediante la utilización de 25-50 mg de meperidina administrada por vía intravenosa. Si durante la infusión del anticuerpo persisten estos síntomas, debe tener lugar una modificación de la infusión del modo siguiente:

TABLA 3

Modificaciones de la velocidad de infusión que se deben seguir ante la aparición de reacciones adversas que puede tener lugar durante la administración de la terapia con el anticuerpo

Fiebre	Escalofríos	Respiración entrecortada	% de caída en la presión sanguínea diastólica	Ajuste de la velocidad de infusión
< 39 °C	Moderados	Moderada	30-49%	Recortar la velocidad de infusión a la mitad
≥ 39 °C	Intensos	Intensa	≥ 50%	Interrumpir la infusión hasta que se solucione la reacción adversa, a continuación reiniciarla al 50% de la velocidad

TABLA 4

Cronograma de tratamiento para la dosis calculada dosimétricamente y para la dosis terapéutica de anticuerpo monoclonal 81C6 anti-tenascina marcado con I^{131}

Tiempo en relación con la administración de la dosis calculada dosimétricamente	Procedimiento
Día -2	Iniciar la administración de yodo por vía oral para la protección del tiroides. Ya se ha hecho la línea base de TCs, de médula y se han obtenido las imágenes mediante Galio.
Día 0	Administración de la dosis calculada dosimétricamente con 10 mCi de I^{131} ch81C6
6 horas, 24 horas y cada 24 horas hasta el día +7 después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente	Extracción de 5 cm ³ de suero para llevar a cabo mediciones farmacocinéticas
24 horas después y diariamente durante 7 días después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente	Obtención de imágenes mediante cámara Gamma para dosimetría
Día 7-14 después de la administración de la dosis calculada dosimétricamente	Dosis terapéutica (40, 60, 80 ó 100 mCi)
El día de la administración de la dosis calculada dosimétricamente	Examen físico, hemogramas y analíticas
3 veces al día y 4 veces a la semana comenzando después de la administración de la dosis terapéutica	Examen físico, hemogramas y analíticas, análisis de orina para proteinuria
Recuperación de la terapia (aproximadamente 3 semanas después de la administración de la dosis terapéutica)	Estudios de reevaluación

Medida del efecto

Toxicidad: Se siguen los criterios comunes de toxicidad del NCI ("National Cancer Institute" ("Instituto Nacional del Cáncer")), versión 2,0, con un examen físico realizado por parte del equipo de tratamiento, hemograma completo, Chem 16, LDH, Mg y Ca durante 3 días y semanalmente 4 semanas después de la infusión.

Mediciones farmacocinéticas: Se obtuvieron muestras de sangre a aproximadamente las 6 horas, 24 horas y diariamente durante 7 días después de la administración de la dosis marcada de ch81C6 marcado con I^{131} para medir la concentración de actividad en la sangre en función del tiempo. Se utiliza la precipitación voluntaria mediante ácido tricloroacético (TCA ("trichloroacetic acid")) para evaluar la fracción de I^{131} asociada a las proteínas en estas muestras de sangre, tal como se ha informado anteriormente para el anticuerpo 81C6 de roedor en estudios anteriores (Akabani G. y otros, *Dosimetría del anticuerpo monoclonal 81C6 marcado con I^{131} administrado en cavidades de resección creadas quirúrgicamente en pacientes con tumores cerebrales malignos*. J Nucl Med. **40**: 631-638, (1999) ("Akabani G. y otros, *Dosimetry of I^{131} labeled 81C6 monoclonal antibody administered into surgically created resection cavities in patients with malignant brain tumors*. J Nucl Med. **40**: 631-638, (1999)")). La concentración de actividad del I^{131} en las muestras de sangre se mide en un contador de centelleo de pocillos calibrado (Akabani G. y otros, *Dosimetría del anticuerpo monoclonal 81C6 marcado con I^{131} administrado en cavidades de resección creadas quirúrgicamente en pacientes con tumores cerebrales malignos*. J Nucl Med. **40**: 631-638, (1999) ("Akabani G. y otros, *Dosimetry of I^{131} labeled 81C6 monoclonal antibody administered into surgically created resection cavities in patients with malignant brain tumors*. J Nucl Med. **40**: 631-638, (1999)")) tal como se informó anteriormente. La actividad del I^{131} se determina mediante el recuento de alícuotas de 2 mililitros utilizando un contador gamma automatizado y el porcentaje de dosis inyectada en sangre se calcula mediante comparación con estándares preparados a partir de la misma dosis administrada.

Dosimetría: Se adquieren imágenes planares de cuerpo entero y SPECT del tórax, abdomen y pelvis 24 horas después de la infusión de la dosis de marcador del anticuerpo radiomarcado y diariamente durante 7 días. Todas las imágenes se adquieren en un sistema de cámara gamma de doble cabezal equipado con colimadores de alta energía. En todas las adquisiciones de imágenes planares y tomográficas se utiliza una ventana de energía del 15% centrada en el fotopico. Las adquisiciones mediante SPECT se llevan a cabo en órbitas de 360 grados y las imágenes se adquieren a intervalos de 3 grados empleando 20 segundos por vista. Estos datos de proyecciones se adquirieron en matrices de 128 x 128. Se utilizan procedimientos de SPECT cuantitativos estándar para determinar las distribuciones de actividad del ¹³¹I en el hígado, bazo, tiroides y médula (Schold SC y otros, *Distribución y dosimetría del anticuerpo monoclonal 81C6 marcado con I123 en pacientes con glioma anaplásico*. Invest Radiol **28**: 488-496, 1993 (“Schold SC y otros, *Distribution and dosimetry of I123 labeled monoclonal antibody 81C6 in patients with anaplastic glioma*. Invest Radiol **28**: 488-496, 1993”). El análisis de las imágenes de cuerpo entero se lleva a cabo mediante la utilización del software informático del sistema de la cámara gamma para generar las regiones de interés. Este análisis proporciona curvas de aclaramiento relativo para el cuerpo entero y los órganos viscerales (hígado, bazo, médula, glándula tiroides).

La dosimetría del órgano normal se calcula en base a los procedimientos de SPECT cuantitativos estándar para ¹³¹I. La dosimetría de la médula ósea se basa en la actividad de la sangre total con el tiempo.

Eficacia: Se evalúa la eficacia para los pacientes después de la recuperación de las reacciones adversas de la terapia (prevista 2-4 semanas después de la infusión).

Respuesta: Los pacientes se evalúan de nuevo (examen físico, obtención de imágenes mediante TC, obtención de imágenes con galio, médula ósea) después de que se completa la terapia y después de la recuperación de las reacciones adversas (prevista para aproximadamente 3 semanas después de la terapia) con analíticas sanguíneas que incluyen LDH, calcio, creatinina, TSH, T₃, T₄, bilirrubina total, AST, ALT, fosfatasa alcalina, biopsia y aspirado de médula ósea. Los pacientes deben llevar a cabo un mínimo de un examen físico, LDH y obtención de imágenes mediante TC cada 6 meses durante 3 años para evaluar de nuevo el seguimiento.

Criterios para la respuesta (controlados en este ensayo clínico solo como objetivo secundario)

Respuesta completa (RC): Fecha de documentación inicial de la desaparición de todos los síntomas y signos de toda la enfermedad evaluable confirmada mediante examen físico, estudios de laboratorio, nucleares y radiográficos y otros procedimientos no invasivos repetidos para todas las anormalidades o lugares iniciales que eran positivos en el momento de la entrada en el estudio. Los ganglios linfáticos periféricos accesibles que continúan siendo sospechosos se deben biopsiar de nuevo para cumplir el requisito de RC. Las remisiones deben durar más de 4 semanas. La confirmación de la remisión durante 4 semanas se puede basar en el examen físico, los síntomas y los análisis del laboratorio.

Respuesta parcial (RP): Pacientes que no cumplen los requisitos para la RC, no obstante cuando se comparan con las medidas previas al tratamiento ha tenido lugar una reducción de > 25% en los diámetros de todas las lesiones evaluables, tiempo durante el cual no pueden aparecer nuevas lesiones y en el que ninguna lesión existente puede crecer.

Enfermedad estable (EE): Pacientes que tienen un aumento < 25% o una reducción en el diámetro de las lesiones evaluables y en los que no tiene lugar la aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad progresiva (EP): La enfermedad progresiva se define como un aumento > ó = del 25% en el diámetro de cualquier lesión o la aparición de cualquier área nueva de enfermedad maligna.

Criterios de permanencia dentro/fuera del estudio

Los pacientes permanecen dentro del estudio hasta la progresión o la revocación del consentimiento y se les realiza un seguimiento de su supervivencia durante toda su vida.

Control del estudio

REGISTRO DE REACCIÓN ADVERSA AL FÁRMACO:

Utilizar los criterios comunes de toxicidad del NCI, versión 2,0.

Consideraciones estadísticas:

Estimar la dosis máxima tolerada en términos de las toxicidades del anticuerpo monoclonal humano/quimérico anti-tenascina 81C6 (ch81C6) marcado con ¹³¹I administrado por vía intravenosa en pacientes con linfoma.

Toxicidad limitativa de la dosis (TLD)

La TLD se define como de grado 3, 4 o grave o toxicidad no hematopoyética que pone la vida en peligro utilizando los criterios de la versión 2,0 del NCI, o como neutropenia prolongada o trombocitopenia (tal como se define a continuación*).

*Citopenia prolongada: La toxicidad hematopoyética que consiste en más de 10 días con un ANC (recuento absoluto de neutrófilos ("absolute neutrophil count")) < 500 células/ μ l a pesar de la utilización de G-CSF y/o de la necesidad de transfusiones de plaquetas o de eritrocitos durante más de 14 días para mantener un recuento de > 10.000 células/ μ l y/o de la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos para mantener un hematocrito $>$ del 25% se considerará "prolongada"; así como toxicidad limitativa de la dosis, a no ser que se deba a la enfermedad subyacente tal como se documente por parte del médico de tratamiento.

Dosis máxima tolerada (DMT): La dosis máxima tolerada en este ensayo clínico es la dosis de anticuerpo radiomarcado que produce $\leq$ de 2 de entre 6 pacientes que experimenten toxicidad limitativa de la dosis.

Plan de aumento de la dosis de radiación

Se tendrán en cuenta cuatro niveles de dosis: 40 mCi, 60 mCi, 80 mCi, 100 mCi. Para estimar la dosis máxima tolerada se utilizará el aumento de la dosis de acuerdo con un ensayo clínico en fase I estándar tal como se detalla a continuación.

Los pacientes se reclutan y se tratan en la forma de un ensayo clínico en fase I estándar con 2 pacientes como mínimo (antes del aumento de la dosis) programados para cada grupo de dosis radiomarcada. Si ningún paciente experimenta toxicidad limitativa de la dosis a una dosis determinada, la dosis se aumentará hasta el siguiente nivel. Si de los 3 primeros pacientes 1 paciente experimenta toxicidad limitativa de la dosis, a continuación se introducirán 3 pacientes más en el mismo nivel. Si ≤ 2 de estos 6 pacientes experimentan una toxicidad limitativa de la dosis, entonces se aumentará la dosis hasta el siguiente grupo. No obstante, si 2 ó 3 pacientes de los primeros 3 pacientes experimentan toxicidad limitativa de la dosis, entonces se ha superado la dosis máxima tolerada y se concluirá este ensayo clínico. La dosis máxima tolerada se estimará como la siguiente dosis más baja de compuesto radiomarcado en este ensayo clínico (la dosis más alta administrada que no superó la dosis máxima tolerada).

A efectos de reducir las reacciones adversas relacionadas con la absorción no específica del anticuerpo radiomarcado en los tejidos normales, se utiliza un protocolo expandido. Este protocolo permite la estimación de la dosis óptima del anticuerpo anti-tenascina sin marcar que se debe administrar antes de la infusión de la dosis marcada. Después de la determinación de la dosis máxima tolerada, el ensayo clínico en fase I estándar se amplía para incluir una infusión rápida durante 5-10 minutos del anticuerpo sin marcar inmediatamente antes de la infusión de una dosis marcada del anticuerpo. El ensayo clínico ampliado es un estudio de aumento de la dosis de forma estándar de la dosis del anticuerpo sin marcar en 4 grupos de dosis diferentes del anticuerpo: 100 mg, 200 mg, 400 mg y 800 mg.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 5

Dosis de anticuerpo radiomarcado	Número de pacientes tratados	Número de pacientes que experimentó toxicidad limitativa de la dosis	Acción
40 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima. Concluir el ensayo clínico y obtener la aprobación para reducir la dosis
40 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima. Concluir el ensayo clínico y obtener la aprobación para reducir la dosis
60 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
60 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
80 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
80 mCi	6	1 ó 2	Avanzar hasta el siguiente grupo
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
100 mCi	3	0	Aumentar hasta el siguiente grupo
		1	Continuar con el aumento
		2	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico
100 mCi	6	1 ó 2	Dosis máxima recomendada
		3 o más	Se ha superado la dosis máxima, concluir el ensayo clínico

Evaluar la farmacocinética y la dosimetría del anticuerpo monoclonal 81C6 humano/quimérico radiomarcado con distintas dosis de radiomarcador

Las mediciones farmacocinéticas se controlaron tal y como se indicó anteriormente. Los resultados se utilizan para modelizar la eliminación del anticuerpo de la sangre en base a un modelo compartimental desarrollado anteriormente (Birchall A. y James AC. *Algoritmo de microordenador para la resolución de análisis compartimental de primer orden que implica reciclado*. Health Physics **56**: 857-868, 1989 (“Birchall A. y James AC. *A microcomputer algorithm for solving first-order compartmental involving recycling*. Health Physics **56**: 857-868, 1989”)).

La dosimetría para el cuerpo entero, el tumor y los órganos viscerales se evaluó tal y como se indicó anteriormente. Los resultados se utilizan en un modelo compartimental sin repetición para todos los órganos. Las imágenes en serie del cuerpo entero y SPECT indican la transferencia entre los órganos y los emplazamientos del tumor. Este sistema se ha descrito anteriormente (Birchall A. y James AC. *Algoritmo de microordenador para la resolución de análisis compartimental de primer orden que implica reciclado*. Health Physics **56**: 857-868, 1989 (“Birchall A. y James AC. *A microcomputer algorithm for solving first-order compartmental involving recycling*. Health Physics **56**: 857-868, 1989”)).

Estos datos de dosimetría y de medidas farmacocinéticas se recogerán junto con los datos de toxicidad en todos los pacientes. Esta información permite la determinación de las dosis de exposición corporal para cada grupo de pacientes en este ensayo clínico.

Evaluar los efectos potenciales anti-linfoma del anticuerpo ch81C6 radiomarcado

Se evaluó la respuesta de los pacientes mediante examen físico, análisis de sangre, obtención de imágenes mediante TC y examen de la médula ósea después de la recuperación de la terapia. Se documenta la mejor respuesta tal y como se indicó anteriormente.

Se utilizan los estimadores de Kaplan-Meier de la progresión libre y de la supervivencia global, no obstante, esto es principalmente un ensayo clínico en fase I y no se prevén comparaciones con controles históricos.

Ejemplo 3

Resultados del ensayo clínico

La tabla siguiente resume los resultados de un ensayo clínico en fase I que implicó a dos pacientes. El ensayo clínico se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 2, no obstante, en este ensayo clínico en fase I no se administró anticuerpo bloqueante frío antes de la dosis marcada. Los pacientes con LNH en recaída o refractario que no son candidatos para una terapia de dosis alta, que no se han irradiado anteriormente para determinar la tolerancia de los tejidos, que no tienen > del 25% de la médula implicada con la enfermedad y que tienen hemogramas normales y una función hepática/renal adecuada fueron elegibles para este ensayo clínico. El primer paciente tenía un linfoma refractario bien diferenciado después de tres regímenes diferentes de quimioterapia y rituximab sin ninguna respuesta significativa. El segundo paciente tenía un linfoma difuso de células grandes refractario a 3 regímenes estándar de quimioterapia. La Tabla 6 mostrada a continuación muestra la dosimetría del cuerpo entero, la de los órganos viscerales y la del tumor.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 6

	Paciente #1		Paciente #2	
	Eficacia a largo plazo	Absorbido	Eficacia a largo plazo	Absorbido
	Semivida (h)	Dosis (cGy)	Semivida (h)	Dosis (cGy)
Cuerpo entero	116	58	109	70
Sangre	90	34	168	198
Hígado	94	297	69,9	459
Médula	64	263	64	404
Tumor	192	1594	168	1258

La tabla describe que incluso sin una dosis fría para el bloqueo de la absorción no específica, el tumor concentra de todas formas el anticuerpo radiomarcado en una proporción de 5X por encima de los órganos viscerales. Cada paciente registró 1 noche con sudores y diarrea suave la noche de la terapia y fiebre baja persistente durante unos pocos días. Los dos pacientes experimentaron mielosupresión transitoria, que tuvo lugar entre las semanas 4-6 desde la terapia. En el seguimiento temprano de 1-3 meses, ambos pacientes han respondido con una reducción del tamaño del tumor.

Estos resultados, así como los parámetros clínicos de los pacientes, ilustran que la radioterapia dirigida de la presente invención es útil en el tratamiento de pacientes con recaída del linfoma o de aquellos que responden de forma incompleta a los regímenes convencionales de quimioterapia o de terapia con rituximab. Además, la radioterapia dirigida de la presente invención tiene aplicabilidad en el tratamiento de otros tumores tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres gastrointestinales (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de estómago) y de otros tumores que pueden expresar la tenascina.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención y no se ha construido como limitante de la misma. La invención se define mediante las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un anticuerpo que se une a la tenascina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de linfoma no Hodgkin mediante administración por vía parenteral;

siendo seleccionado el anticuerpo entre el anticuerpo monoclonal 81C6 y los anticuerpos que se unen al epítipo unido mediante el anticuerpo monoclonal 81C6 y

estando acoplado el anticuerpo a un radioisótopo.

2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el citado linfoma no Hodgkin no muestra respuesta al tratamiento de quimioterapia seleccionado entre el grupo compuesto por tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

3. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el citado linfoma no Hodgkin no muestra respuesta al tratamiento con rituximab.

4. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el citado radioisótopo se selecciona entre el grupo compuesto por ^{131}I , ^{90}Y , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{67}Cu , ^{186}Re , ^{188}Re y ^{212}Pb .

5. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el citado radioisótopo es ^{131}I .

6. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el citado anticuerpo acoplado a un radioisótopo se administra en una cantidad entre 50 y 1000 Gy (entre 5,000 rads y 100,000 rads).