(12) **PATENT**

(19) NO (11) **332619** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014842	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.07 PCT/US2000/009247
(22)	Inng.dag	2001.10.04	(85)	Videreføringsdag	2001.10.04
(24)	Løpedag	2000.04.07	(30)	Prioritet	1999.04.09, US, 128564
(41)	Alm.tilgj	2001.10.04			
(45)	Meddelt	2012.11.19			

(73) Innehaver Aventis Pharma SA, 20, avenue Raymond Aron, FR-92160 ANTONY, Frankrike
(72) Oppfinner Charles L Vogel, Davie, FL, USA
Robert E Bellet, Elkins Park, PA, USA
(74) Fullmektig Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Farmasøytisk kombinasjon for behandling av en kreftform som uttrykker HER2**

(56) Anførte publikasjoner
NO 20002957 A
GIANNI, L. ET AL., Putting taxanes to work in operable breast cancer: a search for selective indications from empirical studies, Recent results in cancer research, 1998, Vol. 152, s.314-322, ISSN: 0080-0015.
VOGEL, C.L. & NABHOLTZ, J.M., Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents, The Oncologist, 1999.02.23, Vol.4, Nr.1, s.17-33.

(57) Sammendrag

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til å behandle kreft, som omfatter å administrere en dose av docetaksel og en dose av rhuMAb HER2 til en pasient med behov derav, hvori nevnte doser har en synergistisk terapeutisk virkning sammenlignet med administrasjon av docetaksel eller rhuMAb HER2 alene.

Foreliggende oppfinnelsen angår en ny terapeutisk og synergistisk kombinasjon av antineoplastiske midler som er nyttige for behandling av kreft. Den foreliggende oppfinnelse angår mer spesifikt anvendelse av docetaksel i kombinasjon med rekombinant humanisert anti-HER2 antistoff, rhuMAB HER2 for behandling av kreft.

Utvalgte definisjoner av betegnelse er som følger:
"Docetaksel" betegner den aktive ingrediensen i TAXOTERE® eller TAXOTERE® i seg selv;
"rhuMAb HER2" eller trastuzumab betegner den aktive ingrediensen i HERCEPTIN® eller HERCEPTIN® i seg selv:
"HER2" betegner humane epidermale vekstfaktor 2, 185 kD transmemembranglykoproteinreseptor ($p185^{HER2}$); og
"legemiddel" eller "legemidler" betegner de ovenfornevnte aktive ingredienser eller medikamenter eller farmasøytiske preparater som inneholder dem.

Tidligere forskere har notert seg at docetaksel (TAXOTERE®) og dens derivater (så som TAXOL®, paklitaksel) er nyttige i behandling av maligne neoplasmer, så som faste tumorer eller andre maligniteter. Europeisk patent EP 0253738 og Internasjonal patentsøknad nr. WO 92/09589 beskriver en metode til fremstilling av docetaksel. Generelt omfatter dosene, som varierer avhengig av pasienten, mellom 60 og 400 mg/m^2 av docetaksel. Vanligvis blir docetaksel administrert via intravenøs rute i doser på 60 til 100 mg/m^2 over en time hver tredje uke (Textbook of Medical Oncology, Franco Cavelli et al., Martin Dunitz Ltd., s. 4623 (1997)).

Internasjonal patentsøknad WO 99/31140 beskriver behandling av humane pasienter følsomme for eller diagnostisert med kreft som overuttrykker ErbB2 (HER2) med en kombinasjon av et anti-ErbB2 (HER2)-antistoff og et kjemoterapeutisk middel forskjellig fra et antrasyklin.

Taksanene paklitaksel og docetaksel tilhører en klasse legemidler mot kreft som er undersøkt i forbindelse med metastatisk brystkreft, både i pågående og planlagte studier (L. Gianni et al., Recent Results in Cancer Research, 1998,Vol. 152, s. 314 – 322).

En oppsummering av nyere midler for anvendelse i behandling av metastatisk brystkreft er gitt i artikkelen "Monotherapy of metastatic breast cancer: a review of newer agents", C. L. Vogel and J-M. Nabholtz, The Oncologist, 1999, Vol. 4, No. 1, s. 17 – 33.

Mange kliniske undersøkelser har konfirmert effektiviteten til docetaksel ved behandling av mange typer kreft, spesielt brystkreft. Docetaksels virkninger er vist både ved første og annen linje behandlinger. Mekanismen til docetaksel er tenkt å

være via forøkning av mikrotubulsamling og inhibisjon av depolymerisering av tubolin på cellulært nivå.

Det humaniserte rekombinante monoklonale antistoff rhuMAb HER2 (Trastuzumab, HERCEPTIN®, Gentech) er også blitt funnet å være aktivt ved behandling av kreft som uttrykker HER2. Et gen kjent som neu, eller c-erbB-2 koder for den humane epidermale vekstfaktorreseptor 2, kjent som HER2. HER2 er en transmembran reseptortyrosinkinase med delvis homologi med den epidermale vekstfaktorreseptoren, hvorav begge reseptorene hører til type 1 tyrosinkinasereseptorsuperfamilie. Ca. 30 % av humane brysttumorer overuttrykker HER2. Slik overuttrykk er assosiert med en dårlig prognose. rhuMAb HER2 inhiberer vekst av brystkreftceller som overuttrykker HER2 og har vist noe klinisk aktivitet som et enkelt middel. Det er også blitt beskrevet at rhuMAb HER2 forhøyer antitumoraktiviteten til kjemoterapeutiske midler mot HER2/neu som overuttrykker humane brystkreftsenografter (Baselga et al., Cancer Research, 58. 2825-2831, 1. juli 1998), men dette resultatet var basert bare på prekliniske dyremodeller.

Videre kan begge behandlinger TAXOTERE® og rhuMAb HER2, brukt alene ha forstyrrende bivirkninger. Alle behandlinger basert på taksoidderivater, inkludert docetaksel, kan vise alvorlige og bekymringsfulle toksisiteter, så som myelosuppresjon, neutropeni, hypersensivitet, perifer nevropati og væskeretensjon, blant andre (Fumoleau et al., Bull Cancer, (82)8:629-636 (1995)). Mens neutropeni, alopeci og mykositt sjeldent blir forårsaket av behandling med rhuMAb HER2, har det legemiddelet vist seg å være assosiert med hjertedysfunksjon. Når slike toksisiteter kommer til syne må legemiddeldosene begrenses med en resulterende begrensning av behandlingseffektivitet.

Følgelig er det udekket behov på området for farmasøytiske preparater og fremgangsmåter til å behandle kreft som forhøyer aktiviteten til docetaksel og rhuMAb HER2 uten å øke mengden av de administrerte doser og uten å øke nedbrytende bivirkninger.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter en farmasøytisk kombinasjon for behandling av en kreftform som uttrykker HER2, hvor nevnte kombinasjon omfatter docetaksel og rhuMAb HER2; hvori rhuMAb HER2 er tilpasset for administrering ved en initial belastningsdose på 4 mg/kg etterfulgt av ukentlige doseringer på 2 mg/kg; og docetaksel er tilpasset for ukentlig administrering etter rhuMAb HER2 ved en dosering på 35 mg/m^2.

Nevnte docetaksel og rhuMAb HER2 er foretrukket tilpasset administrering til en pasient simultant eller separat.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er kreftformen metastatisk brystkreft.

I en utførelse er HER2/proto-onkogenet overuttrykt i nevnte brystkreft.

Nevnte docetaksel og rhuMAb HER2 er særlig tilpasset for administrering via intravenøs rute.

Videre er nevnte docetaksel foretrukket tilpasset for administrering over en periode på 1 time. Mer foretrukket er nevnte docetaksel tilpasset for administrering over en periode på 30 minutter.

I en utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske kombinasjonen ytterligere G-CSF (granulocyttkolonistimulerende faktor).

Fremgangsmåter til å behandle kreft kan omfatte å administrere docetaksel og rhuMAb HER2 i mengder som er effektive til å produsere en synergistisk virkning i en pasient som har behov derav. Foretrukne sammensetninger er hvori forholdene mellom docetaksel og rhuMAb HER2 tilveiebringer terapeutisk synergistisk aktivitet. Den forbedrede effektiviteten til en kombinasjon omfattende docetaksel og rhuMab HER2 er blitt vist ved å bestemme den resulterende terapeutiske synergi. Slik terapeutisk synergi blir vist ved demonstrasjon av at kombinasjonen er terapeutisk overlegen til en eller annen av bestanddelene brukt i sin optimale dose (T.H. Corbett et al., Cancer Treatments Reports, 66: 1187 (1982)). For å demonstrere effektiviteten til en kombinasjon kan det være nødvendig å sammenligne den maksimalt tolererte dose av hver av de separate bestanddelene det er snakk om.

Det er også blitt oppdaget at kombinasjonen av docetaksel og rhuMAb HER2 signifikant reduserer utviklingen av tumorvolum over det som kunne forutsies fra administrasjon av hver forbindelse alene til tumorinfiserte pattedyr.

Nye farmasøytisk sett og legemidler som omfatter docetaksel i kombinasjon med rhuMAb HER2 er nyttige for behandling av kreft.

Administrasjonsrutinene for docetaksel og rhuMAb HER2 ved behandling av kreft kan være slik at rhuMAb HER2 blir administrert ukentlig og docetaksel blir administrert enten ukentlig eller hver tredje uke.

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har vist ved hjelp av kliniske forsøk at kombinasjonen av docetaksel og rhuMAb HER2 i spesielle doser gir en uventet og sterk synergistisk terapeutisk virkning på behandling av neoplastiske sykdommer, særlig brystkreft og mer spesielt ved metastatisk brystkreft, hvori HER2/protoonkogenet er overuttrykt. Generelt blir docetaksel administrert i en dose på ca. 20 til 100 mg/m^2, og rhuMAb HER2 blir administrert i en dose fra 2 til 10 mg/kg. I en spesifikk utforming blir docetaksel administrert i en dose på ca. 75 mg/m^2 en gang hver tredje uke og rhuMAb HER2 blir administrert initielt med en dose på 4 mg/kg og deretter ukentlig en dose på 2 mg/kg. I en annen utforming blir docetaksel administrert i en dose på 35 mg/m^2 ukentlig, og rhuMAb HER2 blir administrert ved en initiell dose på ca. 4 mg/kg, etterfulgt av 2 mg/kg ukentlig. I begge disse spesifikke utforminger viser kombinasjonen terapeutisk synergi.

Terapeutisk synergi er demonstrert ved å vise at kombinasjonen er terapeutisk overlegen overfor en eller annen av bestanddelene brukt i sin optimale dose (T.H. Corbett et al., Cancer Treatments Reports, 66:1187 (1982)). Derfor må responsgradene oppnådd fra de individuelle komponentene vurderes først.

rhuMAb HER2 administrert alene, ga, i to nylige publiserte kliniske undersøkelser, fullstendig remisjons- og delvis remisjonsdata, fra hvilke de resulterende objektive responsgradene ble beregnet. Første undersøkelsen rapporterte en total objektiv responsgrad på 11,6 % (J. Baselga et al., Oncology, mars 1997, Supplement 2:43-48). Den andre undersøkelsen som var multinasjonal rapporterte to store kliniske utprøvinger i hvilke antistoffet ble administrert til pasientene med en belastningsdose på 4 mg/kg, etterfulgt av ukentlig administrert av 2 mg/kg, som er dosen og administreringen brukt i de foreliggende eksempler. I denne store undersøkelsen, var det 8 fullstendige responser (4 %) og 26 delvise responser (11 %) for en objektiv total responsgrad på 15 % (M.A. Cobleigh, C.L. Vogel, et al., J. Clin. Oncology, 17:2639-2684 (1999)).

Docetaksel alene gav, i flere egne undersøkelser den totale responsgraden på 40 til 43 % (i andrelinjeterapi en dose på 100 mg/m^2), 48 % (i førstelinjeterapi med en dose på 75 mg/m^2) og 61 % (i førstelinjeterapi med en dose på 100 mg/m^2).

Til sammenligning i eksempel 1 og 2 nedenfor, ga en lavere, og derfor mindre toksisk dose av docetaksel administrert i kombinasjon med rhuMAb HER2 en uventet bedre total responsgrad sammenlignet med hver komponent alene. Spesifikt i disse andrelinjeundersøkelsene ble rhuMAb HER2 administrert med en initiell belastningsdose på 4 mg/kg, etterfulgt av ukentlig administrasjon med 2 mg/kg mens docetaksel ble administrert med en dose på 75 mg/m^2 hver 21. dag. Den totale responsgraden oppnådd så langt i dette preliminære studiet var 44 %, som faktisk er overlegen til graden for andrelinjedocetaksel alene (40 til 43 %) oppnådd

tidligere, fordi dosen av docetaksel krevd i kombinasjonen var 25 mg/m^2 *mindre* enn 100 mg/m^2 ved monoterapi. Videre er en totalresponsgrad på 44 % også markert overlegen til den totale responsgraden på 15 % når rhuMAb HER2 blir brukt alene. Således demonstrerer resultatene terapeutisk synergi.

På samme måte, i eksempel 3, ga en lavere dose av docetaksel administrert i kombinasjon med rhuMAb HER2 en uventet bedre total responsgrad sammenlignet med hver komponent alene. Spesifikt ble ukentlig docetaksel med en dose på 35 mg/m^2, og ukentlig rhuMAb HER2 ved en dose på 2 mg/kg etter en initiell 4 mg/kg oppladninsdose, administrert i behandling av førstelinje metastatiske brystkreftpasienter med HER2 overuttrykk. Den totale responsgraden var 54 %. Dette er overlegent til en responsgrad på 48 % for docetaksel alene i førstelinjeterapi med en dose på 75 mg/m^2, og til en responsgrad på 15 % for rhuMAb HER2 alene med identiske mengder og administrasjonsmåte. Med andre ord en mindre dose av docetaksel og den samme mengde av rhuMAb HER2, ga når det ble utnyttet som en kombinasjonsterapi, en total responsgrad på 54 %, noe som er bedre enn hvert legemiddel alene. Følgelig var denne docetaksel/rhuMAb HER2 kombinasjonen terapeutisk synergistisk.

Den nye anvendelsen av docetaksel er ikke begrenset til at kombinasjonene administreres separat, men inkluderer også sammensetninger oppnådd ved fysisk assosiering av docetaksel og rhuMAb HER2, og i hvert tilfelle er en synergistisk terapeutisk virkning oppnådd.

Det er også blitt funnet at denne nye anvendelsen av docetaksel i henhold til oppfinnelsen kan gjøre det mulig at fenomenet pleiotropisk resistens eller "multilegemiddelresistens", eller at andre resistensmekanismer blir unngått eller forsinket. Som beskrevet i eksempel 1 og 2 nedenfor hadde mange av de kliniske pasientene som ble vellykket behandlet med kombinasjonen i henhold til oppfinnelsen som en andrelinjeterapi allerede mislykket i å respondere til andre former for kjemoterapi, noe som antyder at denne nye kombinasjonen er effektiv til å bekjempe multilegemiddelresistens eller andre resistente former av kreft.

Docetaksel kan administreres en gang hver uke eller en gang hver 3. uke. Den kan administreres over en en times periode; eller over en kortere periode så som 30 minutter, eller over enhver tidsperiode mellom 30 minutter og en time. Dosen av docetaksel vil variere i henhold til krefttypen som skal behandles, intervallet med hvilket legemidlet blir gitt og administrasjonsmåten. En foretrukket dose er vanligvis 100 mg/m^2 eller 75 mg/m^2 hver tredje uke. Eventuelt kan dosen være mindre enn 100 mg/m^2 eller omfatte doser mellom 20 mg/m^2 og 100 mg/m^2. For eksempel er egnede doser mellom 20 og 50 mg/m^2, fortrinnsvis 40mg/m^2 på ukentlig basis.

Det monoklonale antistoff, rhuMAb HER2 blir vanligvis administrert en gang ukentlig. rhuMAb HER2 kan egnet administreres over en periode på ca. 30 til 120 minutter; fortrinnsvis over 90 minutter. Hver dose av rhuMAb HER2 kan være i området fra 2 til 20 mg/kg. I den mest foretrukne utforming blir det monoklonale antistoffet initielt administrert i en dose på 4 mg/kg, etterfulgt av doser på ca. 2 mg/kg ukentlig.

Både docetaksel og rhuMAb HER2 kan administreres parenteralt, men er fortrinnsvis gitt via den intravenøse rute (IV). Legemidlene kan også administreres intraperitonealt i tilfelle av lokalisert regional terapi. Begge legemidler kan administreres samtidig, separat eller spredd ut over en tidsperiode slik at den maksimale effekt av kombinasjonen oppnås. Det er mulig for hver administrering å variere i varighet fra en hurtig total administrasjon til en kontinuerlig infusjon.

Legemidler for intravenøs administrering er generelt farmasøytisk akseptable, sterile oppløsninger eller suspensjoner som eventuelt kan fremstilles som nødvendig på bruksanvendelsestidspunktet eller like før anvendelstidspunktet. For fremstilling av ikkevandige oppløsninger eller suspensjoner kan naturlige vegetabilske oljer, så som olivenolje eller sesamolje, flytende petrolatum eller injiserbare organiske estere, så som etyloleat anvendes. De sterile vandige oppløsninger kan bestå av en oppløsning av produktet i vann. Vandige oppløsninger er egnet for intravenøs administrering forutsatt at pH verdien er tilsvarende justert og at oppløsningen er gjort isoton, for eksempel med en tilstrekkelig mengde natriumklorid eller glukose. Sterilisering kan utføres ved oppvarming eller ved ethvert annet middel som ikke ødelegger sammensetningen. Legemidlene kan også ha form av liposomer eller i form av en assosiasjon med syklodekstriner, polyetylenglykoler eller polysorbater. Sammensetninger for oral og intraperitonial administrering er fortrinnsvis vandige suspensjoner eller oppløsninger.

Sammensetningene med docetaksel i henhold til oppfinnelsen omfatter legemidlene og en eller flere farmasøytisk akseptabelt eksipienter. En egnet farmasøytisk formulering av docetaksel kan leveres i 20 mg eller 80 mg ampuller som inneholder 0,59 ml eller 2,36 ml av en 40 mg/ml oppløsning av docetaksel i polysorbat. Denne ampulle blir deretter fortynnet med en tilsvarende ytterligere tilført ampulle med oppløsningsmiddel som inneholder 1,83 ml, eller 7,33 ml av en 13 % etanoloppløsning fortynnet i vann. Docetakselkonsentrasjonen oppnådd i den resulterende oppløsning er 10 mg/ml.

Antistoffet rhuMAb HER2 blir levert for anvendelse som et frysetørket preparat med et nominelt innhold på 400 mg per ampulle for parenteral administrering. Den kan formuleres i enhver eller en kombinasjon av histidin, trehalose og polysorbat

20. Hver ampulle blir rekonstituert med 20 ml av bakteriostatisk vann for injeksjon, USP (som inneholder 1,1 % benzylalkohol), som blir levert med hver ampulle. Den rekonstituerte oppløsning inneholder 22 mg/ml rhuMAb HER2 og kan settes til 250 ml av 0,9 natriumkloridinjeksjon USP. Denne formulering kan konsentreres for flerbruk men må brukes innen 28 dager etter rekonstitusjon.

I henhold til oppfinnelsen er det fordelaktig at mengden av docetaksel representerer tilnærmet 10 til 90 vekt % av kombinasjonen. Dette innholdet kan variere i henhold til typen av assosiert stoff, virkningen søkt og krefttyper som skal behandles, og kan bestemmes av den praktiserende lege.

I henhold til oppfinnelsen er den nye anvendelse av docetaksel meget fordelaktig til å behandle alle typer av kreft, og mer fortrinnsvis kreft i bryst, ovarie, lunge, hodet og hals, prostata, magekreft eller Kaposi's sarkom, enda mer fordelaktig er den nye anvendelsen av docetaksel spesielt egnet for å behandle brystkreft.

Eksemplene nedenfor illustrerer den nye anvendelsen av docetaksel i henhold til oppfinnelsen uten å begrense den.

Eksempel 1:

Sikkerheten og virkningen av kombinasjonen av docetaksel og rhuMAb HER2 ble testet i pasienter i henhold til følgende protokoll:

Pasientene var kvalifiserte til undersøkelsen hvis de hadde metastatisk brystkreft, 2+ eller 3+ HER2 overekspresjon, hadde mislykkes i opptil ett tidligere nontaksaninneholdende regime for metastatisk brystkreft, eller kunne ha mottatt ytterligere hjelpekjemoterapiregime eller hormonell terapi i en hjelpe- eller metastatisk ramme. Pasientene må ha hatt enten todimensjonalt målbar eller evaluerbar sykdom.

Kombinasjonsterapien ble administrert intravenøst i en poliklinisk ramme, hvor rhuMAb HER2 ble administrert først, etterfulgt av docetaksel på samme dag. Akutte rhuMAb HER2 toksisiteter ble tatt vare på før docetakseladministrering.

På dag 0 mottok pasientene en 4 mg/kg oppladningsdose av rhuMAb HER2 administrert IV etterfulgt av 2 mg/kg ukentlig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptable bivirkninger inntraff.

Den initielle dose av rhuMAb HER2 ble administrert over en 90 minutters periode. Hvis den første dosen ble godt tolerert ble påfølgende infusjonsperiode noen ganger forkortet til 30 minutter. Hvis den initielle eller påfølgende dose ikke var godt tolerert (for eksempel at pasienten opplevde feber eller frysninger), ble påfølgende infusjoner forkortet bare etter en dose som ble godt tolerert.

Pasientene forble under medisinsk overvåkning i en time etter avslutning av den initielle dose av rhuMAb HER2. Hvis ingen skadelig hendelser inntraff ved den første infusjon ble observasjonsperioden etter infusjonen av den andre infusjon eventuelt forkortet til 30 minutter, eller eventuelt eliminert fullstendig med påfølgende infusjoner.

Docetaksel ble administrert i en poliklinisk ramme, etterfulgt av avslutning av den initielle rhuMAb HER2 dose og en egnet observasjonsperiode. Pasienter som mottok docetaksel ble gitt en premedikasjon (så som deksametason, 8 mg oralt hver 12. time, med start 24 timer før hver infusjon av docetaksel og som fortsatte totalt i 3 dager). Pasienten var forventet å bli utskrevet etter IV infusjonen var avsluttet og etter en tilstrekkelig varighet på observasjonen for å sikre at de vitale tegn var stabile.

Tre uker etter den initielle dose av rhuMAb HER2 ble docetaksel gitt med en dose på 75 mg/m^2 som en en times IV infusjon. Denne dose av docetaksel ble gitt hver 21. dag med totalt seks doser, eller inntil enten progressiv sykdom eller uakseptable bivirkninger inntraff.

Hvis G-CSF (Granulocytt koloni stimulerende faktor) var nødvendig som en sekundær profylakse for pasienter, ble G-CSF administrert med en dose og i et skjema anbefalt av fabrikanten som en subkutan injeksjon som startet på behandlingsdag 2 til 5 i syklusen.

Primære endepunkter inkluderte responsgrad, responsvarighet, tid til behandlingssvikt, sikkerhet og tolerabilitet.

Radiografiske studier av evaluerbare lesjoner ble utført i uke 9, 18, 27 og deretter hver 3. måned inntil sykdomsprogresjon. Pasienter ble behandlet i maksimum et år i dette forsøk. Pasientene ble øyeblikkelig fjernet fra undersøkelsen og gitt andre terapeutiske muligheter hvis det ble objektiv sykdomsprogresjon ved radiografisk eller klinisk vurdering. Alle pasienter som utviklet sykdomsprogresjon ble fulgt for overlevelsesinformasjon per annen måned inntil avslutning av den statistiske analysen for undersøkelsen.

Responskriterier var som følger:

Fullstendig respons (CR): forsvinning av all radiografisk og/eller visuelt tydelig tumor for en minimumsperiode på fire uker;
Delvis respons (PR): en reduksjon med minst 50 % i summen av produktene av de perpendikulære diametre av alle målbare lesjoner over en minimumsperiode på fire uker;
Mindre respons (MR): en reduksjon på 25% til 49% i summen av produktene av de

perpendikulære diametre i alle målbare lesjoner;
Stabil sykdom: ingen forandring større enn 25 % i størrelsen på de målbare lesjoner;
Progressiv sykdom: objektivt bevis på en økning med 25 % eller mer i enhver målbar lesjon; og
tid til sykdomsprogresjon, progresjonsfri, tid for behandlingssvikt og overlevelse. 13 utvalgte pasienter mottok terapi i henhold til ovenstående protokoll. Det var to konfirmerte delviseresponser, tre mindre responser og ingen pasient ble fjernet for progressiv sykdom. Det var ingen rapporter om alvorlig toksisiteter. Således ble tilsetting av rhuMAb HER2 til kjemoterapi i pasienter med HER2 overuttrykt brystkreft vist å forbedre ikke bare responsraten og tiden på kreftprogresjon, men også overlevelse.

Eksempel 2:

Den initielle fase II utprøving av eksempel 1 ble fortsatt for å konfirmere virkningen så vel som sikkerhetsprofilen for kombinasjonen av rhuMAb HER2 og docetaksel i pasienter med målbar metastatisk brystkreft.

I denne utprøving ble rhuMAb HER2 gitt på dag en som en 4 mg/kg belastningsdose, etterfulgt av 2 mg/kg ukentlig inntil sykdomsprogressjon. Docetaksel med 75 mg/m^2 hver tredje uke ble administrert på dag en i hver syklus etter rhuMAb HER2. En syklus representerte tre ukers behandling, med docetaksel administrert på dager en og 22.

21 pasienter mottok 108+ sykler av docetaksel og 300+ doser av rhuMAb HER2. Av disse pasientene var median alder 54, med et område på 36 til 72. Alle pasientenes tumorprøver ble sendt til et sentrallaboratorium for bestemmelse av HER2 ekspresjon med et DAKO sett (immunohistokjemi). 14 pasienter viste 3+ overekspresjon, 7 pasienter viste 2+ overekspresjon; 16 hadde blitt behandlet med tidligere kjemoterapi. En median på seks sykler per pasient ble gitt og mediantiden på undersøkelsene var ca. 200 dager.

Toksisitet var minimal med en episode med febril neutropeni og tre pasienter med ≥ grad 2 dermatitt. Ingen klinisk signifikant kardiotoksisitet er blitt oberservert (ingen venstre ventrikulære injeksjonsfraksjon (LVEF) forminskning med ≤ 40 %, ingen LVEF forminskning ≥ 20 %, og ingen symptomer).

Av 16 pasienter evaluerbare for respons (tre pasienter var altfor tidlig for å evaluere og to pasienter var uevaluerbare for respons), en CR, 6 PR og 3 MR ble observert med en total responsgrad på 44 %. Seks av syv hovedresponser ble observert i 3+ overuttrykkende pasienter. Bare en pasient hadde progressiv sykdom som sin beste respons. Mediantid til progresjon overskred seks måneder.

Dette kombinasjonsregimet dannet effektfull antitumoraktivitet som vist både ved objektive tumorresponser og tid for progresjon, så vel som minimal toksisitet.

Eksempel 3:

I dette eksemplet ble ukentlig docetaksel kombinert med ukentlig rhuMAb HER2 som en førstelinjebehandling ved HER2 overekspresjon (2+ eller 3+) metastatisk brystkreft ("MBC"). Pasienter med MBC som hadde mottatt ikke mer enn et tidligere kjemoterapiregime og ingen tidligere taksanterapi var kvalifisert.

Behandlingsregimet var som følger:
Docetaksel med 35 mg/m^2 IV i 6 av 8 uker ble kombinert med samme dags administrering av ukentlig rhuMAb HER2 med 2 mg/kg IV, etter initiell 4 mg/kg belastningsdose. Preliminære data for toksisitet og respons på 14 utvalgte pasienter og 26 terapisykler er blitt satt sammen. Alle tumorene ble vurdert sentralt og bestemt som å overuttrykke HER2 (10 pasienter HER2 3+: 4 pasienter HER2 2+). Den mediane pasientalder var 53, med et område fra 36 til 73. Medianantall sykdomssteder var to, med et område fra en til fire. De kliniske resultater var som følger:

En pasient opplevde grad 3 kvalme, grad 4 neutropeni og neutropenisk feber med første syklus. Ingen annen grad 3 eller 4 toksisitet ble observert i noen av pasientene. De hyppigst rapporterte ikkehematologiske toksisiteter var tretthet (3 pasienter-G2, 8 pasienter-G1), dyspepsi (2 pasienter-G2, 4 pasienter-G1), diare (1 pasient-G2, 5 pasienter-G1) og kvalme (1 pasient-G3, 2 pasienter-G2, 3 pasienter-G1). MUGA scan ble utført ved basislinjen og etter hver 8. uke. Hjertedysfunksjon ble målt ved hjelp av en reduksjon i ejeksjonsfraksjon (EF). Ingen symptomatisk reduksjon i EF ble opplevd hos noen pasienter. Bare en pasient opplevde en asymptomatisk reduksjon i EF fra 68 % ved basislinje til 52 % etter to terapisykluser og EF returnerte til basislinjen (65 %) uten medisinsk intervensjon.

En CR og 6 PR er blitt observert i 13 vurderbare pasienter med en total responsgrad på 54 %. Skjønt preliminær er denne responsgraden signifikant høyere enn graden rapportert for enten rhuMAb HER2 eller docetaksel alene som notert ovenfor. Basert på disse preliminære data er kombinasjonen av ukentlig docetaksel og rhuMAb HER2 godt tolerert og resulterer i en signifikant antitumoraktivitet.

De beskrevne utformingene skal vurderes på alle måter som illustrerende og ikke begrensende. Området for oppfinnelsen er derfor som angitt av de vedlagte krav heller enn ved den foregående beskrivelse.

P a t e n t k r a v

1.
Farmasøytisk kombinasjon for behandling av en kreftform som uttrykker HER2, hvor nevnte kombinasjon omfatter docetaksel og rhuMAb HER2; hvori rhuMAb HER2 er tilpasset for administrering ved en initial belastningsdose på 4 mg/kg etterfulgt av ukentlige doseringer på 2 mg/kg; og docetaksel er tilpasset for ukentlig administrering etter rhuMAb HER2 ved en dosering på 35 mg/m^2.

2.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge krav 1, hvori nevnte docetaksel og rhuMAb HER2 er tilpasset administrering til en pasient simultant eller separat.

3.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge krav 1, hvor nevnte kreftform er metastatisk brystkreft.

4.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge krav 3, hvori HER2/proto-onkogenet er overuttrykt i nevnte brystkreft.

5.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori nevnte docetaksel og rhuMAb HER2 er tilpasset for administrering via intravenøs rute.

6.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori nevnte docetaksel er tilpasset for administrering over en periode på 1 time.

7.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvori nevnte docetaksel er tilpasset for administrering over en periode på 30 minutter.

8.
Farmasøytisk kombinasjon ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvori kombinasjonen ytterligere omfatter G-CSF (granulocyttkolonistimulerende faktor).