

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 005 784**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2018** **PCT/JP2018/038924**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2019** **WO19017499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2018** **E 18804720 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 3697818**

54 Título: **Tratamiento de linfoma de células B positivas para CD20 con obinutuzumab**

30 Prioridad:

19.10.2017 US 201762574297 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2025

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

WENGER, MICHAEL;
MOBASHER, MEHRDAD y
LIN, CHIN-YU

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 005 784 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

Tratamiento de linfoma de células B positivas para CD20 con obinutuzumab

[Campo técnico]

La presente descripción se refiere en general a la velocidad de administración de obinutuzumab. La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de linfoma de células B positivas para CD20 que comprende obinutuzumab, que se infunde por goteo por vía intravenosa a 1000 mg de obinutuzumab por administración, y se administra según las velocidades de administración de los siguientes puntos (a) y (b) en dos o más ciclos:

(a) la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es igual o superior a 200 mg de obinutuzumab en una hora, igual o superior a 300 mg de obinutuzumab en una hora, o igual o superior a 400 mg de obinutuzumab en una hora;

(b) la velocidad de administración inicial es de 100 mg de obinutuzumab en una hora y la velocidad de administración máxima es igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora en el segundo o posterior ciclo. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Técnica anterior

Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo II glicomodificado mediante ingeniería genética indicado para el tratamiento de tumores malignos de células B. Difiere de su predecesor rituximab por tener una citotoxicidad dependiente del complemento más baja, pero una mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos y una muerte directa de células B (BDP1-3, Figura 1). En el ensayo de fase III GALIUM, que comparó la quimioterapia combinada con obinutuzumab o rituximab seguido de terapia de mantenimiento de anticuerpos anti-CD20, la inmunoterapia basada en obinutuzumab dio como resultado una mejora clínicamente significativa de la supervivencia sin progresión en pacientes con linfoma folicular (LF) previamente no tratado (BDP4, 5). Obinutuzumab más bendamustina seguido del mantenimiento de obinutuzumab también mejoró la eficacia sobre la monoterapia con bendamustina en pacientes refractarios a rituximab con linfoma no Hodgkin (LNH) de linfocitos B indolente en el estudio GADOLIN de fase III (BDP 6). Adicionalmente, se ha descrito obinutuzumab en el tratamiento de linfomas (PL1, BDP7) y leucemia linfocítica crónica (BDP8).

[Lista de citas]**[Bibliografía distinta de la de patentes]**

[BDP1] Mossner E, Brunker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010; 115:4393-402.

[BDP2] Herter S, Herting F, Mundigl O, et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013; 12:2031-42.

[BDP3] Tobinai K, Klein C, Oya N, Degide-Rowson G. A review of obinutuzumab (GA101), a novel type II anti-CD20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with B-cell malignants. *Adv Ther* 2017; 34:324-56.

[BDP4] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1331-44.

[BDP5] Hiddemann W, Barbui AM, Canales Albendea MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in previously non-treated follicular lymphoma in the randomized phase III GALLIUM study: analysis by chemotherapy regimen. *Hematol Oncol* 2017; 35: 117-9.

[BDP6] Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1081-93.

[BDP7] Tsujimura H, Kumagai K, Teshima T, et al. Safety and Tolerability of Obinutuzumab (GA101) with Short Duration of Infusion in Japanese Patients with Previously Non-Hodgkin Positive B-Cell Lymphoma (LNH)-Comparison with GAO4915g (GATHER) and BO21005 (GOYA) Studies. *Blood* 2016; 128(22):5389.

[BDP8] Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014, 124(14):2196-2202.

[Bibliografía de patentes]

[BP1] WO2016/024228 A1

Compendio de la invención

El obinutuzumab se administra actualmente por infusión intravenosa (abreviada como 'IV' en esta descripción). Las infusiones IV largas y/o frecuentes son engorrosas e inconvenientes para los pacientes y dan como resultado la necesidad de largos tiempos de observación con mayores cargas de trabajo del personal de enfermería y administración. La infusión IV regular (abreviada como 'IR' en esta descripción) de obinutuzumab dura aproximadamente de 3 a 4 h, y es razonable considerar que la reducción de la duración de la infusión tiene ventajas potenciales en términos de conveniencia del paciente, y un uso más eficiente de las instalaciones sanitarias y el tiempo del personal (Figura 2). La principal desventaja potencial de una duración más corta de la infusión (abreviada como "ICD" en esta descripción) radica en la posibilidad de un mayor riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) mediadas por la liberación de citocinas. Sin embargo, estudios en pacientes con artritis reumatoide o LNH de células B han mostrado que es factible la reducción de los tiempos de infusión de rituximab de al menos 4 h a 1,5-2 h, lo que a su vez ha conducido a la recomendación de aumentar las tasas de infusión para rituximab y, de manera similar, a la investigación de ICD en pacientes que reciben obinutuzumab. La presente invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

También se investigó ICD en el ensayo GATHER, un estudio de fase II, abierto, multicéntrico, de un solo brazo de obinutuzumab combinado con quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (abreviado como "CHOP" en esta descripción, donde la prednisolona es intercambiable por prednisona) en 80 pacientes previamente no tratados con linfoma difuso de linfocitos B grandes avanzado positivo para CD20 (abreviado como "LDCBG" en esta descripción). Ambos tiempos de ICD evaluados en GATHER, 120 y 90 min, fueron bien tolerados, sin RRI de grado ≥ 3 . En general, 4% de la población GATHER era de etnia asiática, y se ha sugerido que las diferencias étnicas en la frecuencia de polimorfismos en genes implicados en rutas metabólicas de fármacos están asociadas con cambios en la actividad enzimática que podrían afectar a la farmacocinética del fármaco (abreviada como "PK" en esta descripción). Sin embargo, los datos obtenidos en diversas poblaciones geográficas que reciben obinutuzumab no han mostrado diferencias relevantes en la PK del obinutuzumab en pacientes asiáticos (incluyendo chinos y japoneses) y no asiáticos.

Para explorar más estos conceptos, se llevó a cabo el estudio GATS de fase II (JO29737, JapicCTI-152 848) para investigar la tolerabilidad de obinutuzumab administrado utilizando ICD en pacientes previamente no tratados con LNH de células B positivas para CD20, en particular la tasa de RRI de grado, y para evaluar las concentraciones de obinutuzumab en suero y PK, y el transcurso de tiempo de la liberación de citocinas (Figura 3).

Específicamente, la presente invención se refiere a:

[1] Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de linfoma de células B positivas para CD20 que comprende obinutuzumab, que se infunde por goteo por vía intravenosa a 1000 mg de obinutuzumab por administración, y se administra según las velocidades de administración de los siguientes puntos (a) y (b) en dos o más ciclos:

(a) la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es igual o superior a 200 mg de obinutuzumab en una hora, igual o superior a 300 mg de obinutuzumab en una hora, o igual o superior a 400 mg de obinutuzumab en una hora;

(b) la velocidad de administración inicial es de 100 mg de obinutuzumab en una hora y la velocidad de administración máxima es igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora en el segundo o posterior ciclo.

[2] La composición farmacéutica para su uso según el apartado [1], en donde la duración por administración en el segundo o posterior ciclo se realiza en el plazo de 180 minutos, 150 minutos, 120 minutos o 90 minutos.

[3] La composición farmacéutica para su uso según el apartado [1] o [2], que se administra 3 veces en el primer ciclo, y una vez en un ciclo en el segundo o posterior ciclo.

[4] La composición farmacéutica para su uso según el apartado [3], en donde la primera administración en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 50 mg de obinutuzumab en una hora, y la segunda o posterior administración en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 100 mg de obinutuzumab en una hora.

[5] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [4], en donde la velocidad de administración en el segundo o posterior ciclo se aumenta hasta 900 mg de obinutuzumab en una hora.

[6] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [5], en donde, en (b), la composición farmacéutica se proporciona según al menos una de las siguientes condiciones (c) a (e):

(c) si no apareció reacción a la infusión de Grado 3 o superior con las últimas tres administraciones, y el número de linfocitos en sangre periférica antes de la administración es menor que 5000/ μ l, la

administración se lleva a cabo a 100 mg/hora durante 30 minutos. Si no se observa ninguna reacción a la infusión todo ese tiempo, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora. Dependiendo del estado del paciente, la velocidad disminuye, por ejemplo, a la velocidad de administración en el ciclo 1, según sea apropiado.

5 (d) si apareció una reacción a la infusión de Grado 1/2, la administración se reinicia a la mitad de la velocidad antes de que se detuviera la administración. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora.

(e) si apareció una reacción a la infusión de Grado 3, la administración se reinicia a 200 mg/hora o menos. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar en 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

[7] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [6], que se administra los días 1, 8 y 15 en el primer ciclo, y el día 1 en el segundo o posterior ciclo.

[8] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [7], en donde cada ciclo es de 3 semanas.

15 [9] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [7], que se utiliza combinada con al menos uno de otros agentes antitumorales, y cuyo ciclo de administración está sincronizado con un ciclo de dosificación de dicho al menos uno de otros agentes antitumorales, en donde el ciclo de dosificación es de 4 semanas por ciclo.

20 [10] La composición farmacéutica para su uso según el apartado [9], en donde dicho al menos uno de otros agentes antitumorales se selecciona entre CHOP, CVP, bendamustina, fludarabina, lenalidomida, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

[11] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [10], en donde la composición farmacéutica se administra cada dos meses durante dos años como monoterapia de mantenimiento después de dichos dos o más ciclos.

25 [12] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [11], en donde la concentración de obinutuzumab en el fluido de infusión cuando se infunde por goteo intravenoso es de 10 a 40 mg/ml, de 20 a 30 mg/ml o de 25 mg/ml.

30 [13] La composición farmacéutica para su uso según uno cualquiera de los apartados [1] a [12], que comprende adicionalmente un hidrato de trehalosa, L-histidina, hidrato de hidrócloruro de L-histidina o polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol como aditivo.

[Breve descripción de los dibujos]

35 [Fig. 1] La Figura 1 muestra los caracteres de obinutuzumab. Obinutuzumab es un mAb anti-CD20 de tipo II glicomodificado mediante ingeniería genética y tiene una mayor inducción directa de muerte celular y actividad ADCC/ADCP que rituximab. ADCC, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos; ADCP, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos.

40 [Fig. 2] La Figura 2 muestra la duración del tiempo de administración y el riesgo de RRI. Considerando una gran variedad de pacientes, la realización de ICD aumentará la utilidad clínica de obinutuzumab. En el estudio de fase 1 (estudio JO21900), que evaluó la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar de obinutuzumab en pacientes japoneses, los 12 pacientes a los que se administró obinutuzumab experimentaron reacción relacionada con infusión (RRI) en el ciclo 1 día 1.

45 [Fig. 3] La Figura 3 muestra el resumen del estudio GATS. Objetivo, confirmar la aceptabilidad del obinutuzumab con una duración más corta de la infusión (ICD) en pacientes japoneses. Población diana, pacientes previamente no tratados con LNH de células B positivas para CD20 (LDCBG, LF, MZL). Diseño del estudio, Fase II, Multicéntrico, Abierto, de Brazo único, ciclo G-CHOPx8. Criterio de valoración primario, tasa de incidencia de reacciones relacionadas con infusión \geq Grado 3 en el ciclo 2; Concentraciones en suero y parámetros farmacocinéticos de obinutuzumab; transcurso de tiempo de citocinas (TNF α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10). Número definido de pacientes, 36 (inscritos).

50 [Fig. 4] La Figura 4 muestra el diseño clínico del estudio GATS. La administración del fármaco del estudio y los criterios de inclusión de ICD se diseñaron basándose en el estudio GATHER, que evaluó la seguridad y eficacia de G-CHOP, y la ICD se confirmó mediante el estudio GATS. Se administró obinutuzumab mediante infusión regular con CHOP en el día 1 del ciclo 1, durante 4 horas y 15 minutos, y en los días 8 y 15 del ciclo 1, durante 3 horas y 15 minutos. Si los pacientes cumplen los criterios de inclusión de ICD (al menos 3 dosis consecutivas de obinutuzumab por infusión regular sin ninguna reacción relacionada con infusión \geq Grado 3; recuento de linfocitos periféricos pre-ICD $<5000/\mu\text{l}$), se administró obinutuzumab mediante ICD en los ciclos 2 a 8.

[Fig. 5] La Figura 5 muestra la comparación de la velocidad de administración entre la infusión regular y la ICD en el estudio GATS.

[Fig. 6] La Figura 6 muestra la disposición de los pacientes en el estudio GATS.

[Fig. 7] La Figura 7 muestra las características de los pacientes en el estudio GATS.

5 [Fig. 8] La Figura 8 muestra el perfil de seguridad en el estudio GATS. No se produjeron reacciones relacionadas con infusión \geq Grado 3 en los pacientes en transición a ICD. El perfil de seguridad bajo ICD fue comparable al de la infusión regular.

10 [Fig. 9] La Figura 9 muestra el número de pacientes con RRI en el estudio GATS y GATHER. Se mostraron las mismas tendencias entre el estudio GATS y GATHER. Se mostraron las mismas tendencias entre los estudios de GATS y GATHER.

[Fig. 10] La Figura 10 muestra la PK de obinutuzumab en pacientes japoneses después de la administración mediante ICD en el estudio GATS frente a la infusión regular en el estudio GOYA. Las concentraciones de obinutuzumab en suero de los pacientes en transición a ICD en el estudio GATS siguieron un curso temporal similar al de los pacientes bajo infusión regular en el estudio GOYA.

15 [Fig. 11] La Figura 11 muestra la PK de obinutuzumab en pacientes con ICD del estudio GATS y del estudio de GATHER. No se observó ninguna diferencia étnica considerando la variabilidad individual, incluso aunque el tiempo de muestreo de sangre fuera diferente entre los estudios GATS y GATHER. La concentración en suero justo después del ciclo 2 bajo ICD fue similar a la del ciclo 8, por lo tanto, la PK alcanzó un estado estacionario en el ciclo 2 y no se vio afectada por la ICD.

20 [Fig. 12] La Figura 12 muestra la liberación de IL-6 después de la administración de obinutuzumab en el estudio GATS. Los picos de aumento de citocinas estaban en infusión en el día 1 del ciclo 1 y disminuyeron rápidamente 2-5 horas después de la infusión. No se encontraron cambios marcados después de empezar la ICD. Se observaron tendencias similares en TNF α , IFN γ , IL-8 e IL-10.

[Fig. 13] La Figura 13 muestra la eficacia del tratamiento de obinutuzumab para LDCBG y LF en el estudio GATAS.

25 [Fig. 14] La Figura 14 muestra la aceptabilidad para ICD de obinutuzumab basándose en el estudio GATS. No se produjo RRI \geq Grado 3 en los pacientes en transición a ICD. La RRI ocurrió más comúnmente el día 1 del ciclo 1 bajo infusión regular, pero todas fueron de Grado 1 o 2. Se observaron 3 RRI bajo ICD en los ciclos 6, 7 y 8, pero todos se clasificaron como Grado 1. Se observó una tendencia similar en el estudio GATHER. El tiempo de administración y las diferencias étnicas no parecen tener ningún efecto sobre la PK de obinutuzumab. Se observó elevación de citocinas durante la primera infusión de obinutuzumab, pero disminuyó inmediatamente al final de la infusión. En conjunto, se demostró que la ICD de obinutuzumab era aceptable.

[Descripción detallada de la invención]

Descripción de las realizaciones

I. Compendio con respecto a la dosificación y administración de obinutuzumab.

35 En la presente solicitud, obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 glicomodificado mediante ingeniería genética, recombinado genéticamente y humanizado, una glicoproteína que presenta las características de un anticuerpo anti-CD20 de tipo II y comprende dos cadenas pesadas de 449 restos de aminoácidos y dos cadenas ligeras de 219 restos de aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148.000-150.000. Específicamente, obinutuzumab en la presente solicitud incluye no solo los especificados bajo "Obinutuzumab (Genetic Recombination)" en los Nombres Aceptados Japoneses para Productos Farmacéuticos (JAN), sino también

40 productos biosimilares y BioBetter de los mismos.

A continuación, una composición farmacéutica que comprende obinutuzumab se denominará "presente formulación".

<Efectos y Eficacia>

- 45 - Los ejemplos de los "efectos y eficacia" de la presente formulación se proporcionan a continuación como una realización.
- Una enfermedad elegida como diana por la presente formulación es el linfoma de células B positivas para CD20. Es decir, la presente formulación es una composición farmacéutica para tratar linfoma de células B positivas para CD20 que comprende obinutuzumab. Los ejemplos de linfoma de células B positivas para CD20 incluyen linfoma folicular, linfoma de bajo grado, linfoma de grado intermedio y linfoma de alto grado. El linfoma de células B
- 50 positivas para CD20 es preferiblemente linfoma folicular de células B positivas para CD20.

<Dosificación y Administración>

- Los ejemplos de la "dosificación y administración" de la formulación como se describe en el presente documento se proporcionan a continuación como una realización. La dosificación y tolerabilidad de administración, incluyendo la velocidad de administración, ilustrada a continuación, se ha demostrado mediante el estudio GATS.
 - Normalmente, obinutuzumab se infunde por goteo por vía intravenosa a 1000 mg por administración en adultos.
- 5 - Para la terapia de inducción, cada ciclo es de tres semanas, y la administración se realiza los días 1, 8 y 15 en el ciclo 1, y el día 1 en los ciclos 2 a 8. Cuando se utiliza un agente antitumoral combinado y se administra a intervalos de cuatro semanas, cada ciclo es de cuatro semanas, y la administración se realiza los días 1, 8 y 15 en el ciclo 1, y el día 1 en los ciclos 2 a 6.
- 10 - Después de 24 semanas de terapia de inducción, la terapia de mantenimiento se lleva a cabo administrando la presente formulación sola cada dos meses durante dos años.
- La presente formulación se administra a la siguiente velocidad de administración. Por otra parte, los criterios de clasificación están de acuerdo con la NCI-CTCAE ver. 4.03.

(En la primera administración)

La infusión por goteo intravenoso se inicia a una velocidad de 50 mg/hora. La velocidad se aumenta en 50 mg/hora cada 30 minutos mientras el estado del paciente se controla adecuadamente, y puede elevarse hasta un máximo de 400 mg/hora.

(En o después de la segunda administración en el ciclo 1)

Si no apareció reacción a la infusión de Grado 2 o superior con la administración previa, la administración se inició a 100 mg/hora, y si no se observó reacción a la infusión, la velocidad se puede aumentar en 100 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

(En o después del ciclo 2)

Si no apareció reacción a la infusión de Grado 3 o superior con las últimas tres administraciones, y el número de linfocitos en sangre periférica antes de la administración es menor de 5000/ μ L, la administración se lleva a cabo a 100 mg/hora durante 30 minutos. Si no se observa reacción a la infusión, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora. Dependiendo del estado del paciente, la velocidad disminuye, por ejemplo, a la velocidad de administración en el ciclo 1, según sea apropiado. Si aparece una reacción a la infusión, se toma la siguiente respuesta.

(Si aparecía una reacción a la infusión de Grado 2 o inferior)

Se detiene la administración o la velocidad de administración disminuye.

(Si aparecía una reacción a la infusión de Grado 3)

Se detiene la administración y se toman las medidas apropiadas.

Si se detenía la administración, después de que el paciente se hubiera recuperado/hubiera habido remisión de la reacción a la infusión, se ajusta la velocidad de administración y se reinicia la administración como se describe a continuación.

(Si aparecía una reacción a la infusión de Grado 4)

La administración de la presente formulación se detiene inmediatamente, y se toman las medidas apropiadas.

(Si reaparecía una reacción a la infusión de Grado 3 y si aparecía una reacción a la infusión de Grado 4)

La presente formulación no se administrará de nuevo.

- Cuando se reinicia la administración después de que se detuvo la administración después de una reacción a la infusión, la velocidad de administración en el momento del reinicio se maneja de la siguiente manera.

(En la primera administración y en o después de la segunda administración en el ciclo 1)

La administración se reinicia a la mitad de la velocidad antes de que se detuviera la administración. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar en 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

(Si aparecía una reacción a la infusión de Grado 1/2 en o después del ciclo 2)

La administración se reinicia a la mitad de la velocidad antes de que se detuviera la administración. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora.

(Si aparecía una reacción a la infusión de Grado 3 en o después del ciclo 2)

La administración se reinicia a 200 mg/hora o menos. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar en 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.

II. Composición farmacéutica

5 La composición farmacéutica en la presente invención comprende obinutuzumab. En una realización, la composición farmacéutica comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de obinutuzumab. Obinutuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado, recombinado genéticamente y glicosilado mediante ingeniería genética, una glicoproteína que presenta las características de un anticuerpo anti-CD20 de tipo II y comprende dos cadenas pesadas de 449 restos de aminoácidos y dos cadenas ligeras de 219 restos de aminoácidos, y tiene un peso molecular de
10 aproximadamente 148.000-150.000. Específicamente, obinutuzumab en la presente solicitud incluye no solo los especificados bajo "Obinutuzumab (Genetical Recombination)" en los nombres aceptados japoneses para productos farmacéuticos (JAN), sino también biosimilares en los que la secuencia de aminoácidos de una cadena pesada se revela en SEQ No. 1 y la secuencia de aminoácidos de una cadena ligera se revela en SEQ No. 2, y productos BioBetter de los mismos que se originan a partir de esas secuencias de aminoácidos.

15 La composición farmacéutica se utiliza para tratar linfoma de células B positivas para CD20 que comprende. Los ejemplos del linfoma de células B positivas para CD20 incluyen linfoma folicular, linfoma de bajo grado, linfoma de grado intermedio y linfoma de alto grado. El linfoma de células B positivas para CD20 es preferiblemente linfoma folicular de células B positivas para CD20.

20 En una realización, la concentración de obinutuzumab en la composición farmacéutica como fluido de infusión cuando se infunde por goteo intravenoso es normalmente de 10 a 40 mg/ml. En otra realización, la concentración es de 20 a 30 mg/ml. En otra realización, la concentración es de 25 mg/ml. En una realización preferida, la concentración es de 20 a 30 mg/ml. En una realización más preferida, la concentración es de 25 mg/ml.

25 En una realización, la composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos un aditivo seleccionado entre un hidrato de trehalosa, L-histidina, hidrato de hidrócloruro de L-histidina o polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol. En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende un hidrato de trehalosa, L-histidina, hidrato de hidrócloruro de L-histidina y polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol como aditivos.

30 La composición farmacéutica de la invención se administra en dos o más ciclos. Un experto en la técnica puede decidir un período de ciclo de 3 a 5 semanas. El ejemplo del período es de 3 semanas o 4 semanas. En caso de que la composición farmacéutica se administre como monoterapia, el período es preferiblemente de 3 semanas. En caso de que la composición farmacéutica se administre combinada con al menos un agente antitumoral, el período es preferiblemente de 4 semanas. Cuando la composición farmacéutica se combina con tales agentes antitumorales, los ciclos de administración de la composición farmacéutica se sincronizan preferiblemente con los ciclos de dosificación de los agentes antitumorales.

35 En una realización, la frecuencia de administración de la composición farmacéutica es normalmente una o más veces por ciclo. La frecuencia se altera en cada ciclo. En otra realización, la composición farmacéutica se administra 3 veces en el primer ciclo. En otra realización, la composición farmacéutica se administra una vez en un ciclo en el segundo ciclo o ciclo posterior. En una realización preferida, la composición farmacéutica se administra 3 veces en el primer ciclo, y una vez en el segundo ciclo o ciclo posterior.

40 En una realización, la fecha de administración en un ciclo la organiza un experto en la técnica. En otra realización, la fecha es los días 1, 8 y 15 en el primer ciclo, y el día 1 en el segundo ciclo o ciclo posterior.

En la presente invención, la composición farmacéutica se infunde por goteo por vía intravenosa a 1000 mg de obinutuzumab por administración.

En una realización, la composición farmacéutica se administra según las velocidades de administración de los siguientes puntos (a) y (b) en dos o más ciclos.

45 (a) la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es igual o superior a 200 mg de obinutuzumab en una hora, preferiblemente igual o superior a 300 mg de obinutuzumab en una hora, o más preferiblemente igual o superior a 400 mg de obinutuzumab en una hora.

(b) la velocidad de administración máxima en el segundo ciclo o ciclo posterior es igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora, o preferiblemente igual o superior a 900 mg de obinutuzumab en una hora.

50 En otra realización del punto (a) anterior, la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es preferiblemente igual a o superior que 300 mg de obinutuzumab en una hora, o más preferiblemente igual a o superior que 400 mg de obinutuzumab en una hora.

En otra realización del punto (b) anterior, la velocidad de administración máxima en el segundo ciclo o ciclo posterior es preferiblemente igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora, o más preferiblemente igual o superior a

900 mg de obinutuzumab en una hora. En la realización, la duración por administración en el segundo ciclo o ciclo posterior se encuentra preferiblemente en el plazo de 180 minutos. La duración se encuentra preferiblemente en el plazo de 150 minutos, más preferiblemente en el plazo de 120 minutos, o lo más preferiblemente en el plazo de 90 minutos.

- 5 En una realización, la primera administración en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 50 mg de obinutuzumab en una hora. La segunda administración o administración posterior en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 100 mg de obinutuzumab en una hora.

En una realización, la velocidad de administración en el segundo ciclo o ciclo posterior se aumenta hasta 800 mg de obinutuzumab en una hora o más rápido, preferiblemente hasta 900 mg de obinutuzumab en una hora.

- 10 En otra realización, cuando la composición farmacéutica se combina con uno o varios agentes antitumorales, al menos un agente se elige apropiadamente entre los agentes conocidos hasta ahora. El otro agente antitumoral es al menos uno seleccionado entre CHOP, CVP, bendamustina, fludarabina, lenalidomida, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.

- 15 En una realización, la monoterapia de mantenimiento mediante obinutuzumab se realiza como una terapia adicional. La monoterapia de mantenimiento se realiza cada dos meses durante dos años después del tratamiento con la composición farmacéutica, el tratamiento se denomina "terapia de inducción" en este caso.

III. Método de producción

- 20 El obinutuzumab se puede fabricar por un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica de acuerdo con métodos conocidos como se muestra en el documento WO2005/044859. La composición farmacéutica también se fabrica mezclando obinutuzumab con otros ingredientes por un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica.

Esta divulgación también proporciona el uso de obinutuzumab en una fabricación de una composición farmacéutica para tratar linfoma de células B positivas para CD20. La composición farmacéutica se administra de la misma manera que se menciona en 'II. Composición farmacéutica'.

25 IV. Método de tratamiento

- Con fines ilustrativos solamente pero que no forman parte de la invención, la presente divulgación también proporciona un método para tratar linfoma de células B positivas para CD20 mediante una composición farmacéutica que comprende obinutuzumab. En el método, la composición farmacéutica se infunde mediante goteo por vía intravenosa a 1000 mg de obinutuzumab por administración, y se administra según las velocidades de administración de los siguientes puntos (a) y (b) en dos o más ciclos:

- (a) la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es igual o superior a 200 mg de obinutuzumab en una hora, preferiblemente igual o superior a 300 mg de obinutuzumab en una hora, más preferiblemente igual o superior a 400 mg de obinutuzumab en una hora;

- 35 (b) la velocidad de administración máxima en el segundo ciclo o ciclo posterior es igual o superior a 700 mg de obinutuzumab en una hora, preferiblemente igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora, más preferiblemente igual o superior a 900 mg de obinutuzumab en una hora.

Un método para utilizar la composición farmacéutica es el mismo que se menciona en 'II. Composición farmacéutica'.

- 40 No se ha aclarado si la ICD es adecuada o no para la administración de obinutuzumab en seres humanos antes de la presente invención, ya que no se pudo rechazar la posibilidad de que la glicoingeniería en obinutuzumab cause ninguna reacción inmunológica anormal. En general, se ha encontrado basándose en el estudio GATS que la composición farmacéutica mencionada anteriormente se administra de manera segura y tolerable, y puede reducir la carga de tratamiento en pacientes y profesiones médicas que sufren una administración de larga duración en infusión regular.

Ejemplos

45 <Visión general del estudio clínico GATS>

Título: Seguridad y tolerabilidad de ICD de obinutuzumab (GA101) en pacientes japoneses con linfoma no hodgkin

- 50 Antecedentes: El obinutuzumab (GA101, G) es un nuevo anticuerpo monoclonal anti-CD20. La inmunoterapia basada en G dio como resultado una mejora clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes (pts) con linfoma folicular (LF) (ASH 2016, #6). La infusión regular (IR) de G lleva aprox. 3-4 horas. Acortar la duración de la administración puede ser más conveniente para los pts.

Métodos: El estudio GATS (JapicCTI-152848) incluyó pts con linfoma no Hodgkin de células B positivas para CD20 previamente no tratado. El tratamiento consistió en 8 ciclos (C) de G, más CHOP en C1-C6 (con G adicional en los Días 8 y 15 de C1). Se realizó ICD a partir de C2, con infusión de G durante 90 minutos. Los criterios de valoración primarios fueron la tolerabilidad de ICD, farmacocinética (PK) y liberación de citocinas. La tolerabilidad se evaluó por incidencia de reacciones relacionadas con infusión (RRI).

Resultados: De 36 pts inscritos, se trataron 35 pts, incluyendo 19 con linfoma difuso de células B grandes, 13 con LF y 3 con otras histologías. En general, 17/35 pts (49%) experimentaron RRI. Todos eran de grado 1/2 y sucedieron más comúnmente el día 1 (IR) de C1. Dos pts comenzaron la ICD desde C3 o C4 debido a la desviación o EA. Bajo ICD, se observaron 3 RRI, pero todas eran de Grado 1. El nivel de G en suero justo después de C2 bajo ICD fue similar al de C8. Esto muestra que PK alcanzó un estado estacionario en C2 y no se vio afectada por el acortamiento de la administración. Se observó elevación de citocinas durante la primera infusión de G, pero disminuyó inmediatamente al final de la infusión.

Conclusiones: La ICD de G durante 90 minutos fue aceptable en pacientes japoneses. Los perfiles de PK y citocinas séricas fueron comparables a los de IR.

<Descripción detallada del estudio clínico GATS>

Diseño del estudio y tratamientos

Este fue un estudio de un solo brazo, abierto, multicéntrico, de fase II realizado en Japón. Los pacientes elegibles tenían edades ≥ 20 años con LNH de células B positivas para CD20 previamente no tratado y confirmado histológicamente (LDCBG, LF o linfoma de zona marginal); estado de rendimiento del Grupo Oncológico Cooperativo Oriental de 0-2; expectativa de vida ≥ 12 meses desde la fecha de inscripción; función cardiovascular adecuada definida como fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 50\%$; función orgánica adecuada definida como hemoglobina ≥ 9 g/dl, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9$ células/l, linfocitos periféricos $< 5,0 \times 10^9$ y recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9$ células/l; bilirrubina sérica, creatinina sérica y tiempo de protrombina o tiempo de tromboplastina parcial activada $\leq 1,5$ veces el límite superior específico de sitio y enzimas hepáticas $\leq 2,5$ veces el límite superior específico de sitio. También se necesitó que los pacientes no se hubieran sometido a cirugía mayor o que hubieran recibido terapia de supresión inmunitaria, vacuna viva u otros fármacos de estudio en las 4 semanas anteriores a la inscripción; no se permitió tratamiento con anticuerpos monoclonales en las 12 semanas anteriores.

Los criterios de exclusión incluyeron terapia previa para LNH (excepto para biopsia nodal o irradiación local); linfoma del sistema nervioso central (SNC) primario, implicación del SNC secundario o linfoma leptomeníngeo; historial reciente (≤ 4 semanas) de infección significativa, otra neoplasia maligna o historial de enfermedad autoinmunitaria que podría afectar a los resultados del presente estudio; tratamiento con corticosteroides en curso con el equivalente de prednisolona > 30 mg/día para cualquier afección distinta del linfoma; cualquier uso previo de agentes citotóxicos o rituximab o cualquier otro anticuerpo anti-CD20; pruebas positivas para antígeno de la superficie de la hepatitis B (HBs), anticuerpo contra HBs, anticuerpo contra el núcleo de la hepatitis B (HBc), o anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC); VIH o virus linfotrópico de células T humanas de tipo I y diabetes mellitus no controlada. Se permitió que se inscribieran pacientes con anticuerpos contra HBs claramente atribuibles a la vacunación y que no dieron positivo para el ADN del virus de la hepatitis B independientemente del estado de los anticuerpos, como lo fueron aquellos que dieron positivo para anticuerpos contra VHC pero que tenían estado negativo para el ARN de VHC. El estudio fue aprobado por las Juntas de Revisión Institucionales locales y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Buena Práctica Clínica. Todos los pacientes dieron su consentimiento escrito e informado.

El tratamiento consistió en ocho ciclos de 21 días de obinutuzumab, administrados como 1000 mg IV los Días 1, 8 y 15 del Ciclo 1 más CHOP convencional el Día 1 de los Ciclos 1-6 (Figura 4). Se administró obinutuzumab como IR en el Ciclo 1 (3-4 h), y después como una ICD de 90 min del Ciclo 2 en pacientes que cumplieron los criterios de ICD (Figura 5). Los criterios de ICD fueron confirmar la seguridad del paciente a la tasa de IR y no incluyeron RRI de grado ≥ 3 con una relación causal con el tratamiento con obinutuzumab durante cualquiera de los tres IR en el ciclo 1 y un recuento de linfocitos periféricos $< 5,0 \times 10^9$ células/l antes de iniciar la ICD. Los pacientes que no cumplieron estos criterios antes del Ciclo 2 aún podían pasar de IR a ICD si cumplían los criterios en cualquier ciclo posterior.

El CHOP convencional consistía en 750 mg/m² de ciclofosfamida, 50 mg/m² de doxorubicina y 1,4 mg/m² de vincristina IV el Día 1, y 100 mg/día de prednisolona por vía oral o IV los Días 1-5. Cuando se programaron obinutuzumab y CHOP para administrarse el mismo día, se administró prednisolona antes de la infusión de obinutuzumab. Se permitieron reducciones de dosis para adaptarse al estado del paciente.

Criterios de valoración del estudio

Los criterios de valoración primarios del estudio fueron la incidencia de RRI de grado ≥ 3 en el Ciclo 2 en pacientes que iniciaron ICD en el Ciclo 2, concentraciones en suero y parámetros PK de obinutuzumab después de ICD hasta el Día 12 del Ciclo 2, y los cursos temporales de la liberación de citocinas para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón gamma (IFN γ) e interleucinas 6, 8 y 10 (IL6, IL8 e IL10). Las RRI se definieron como eventos

adversos (EA) que el investigador determinó que estaban relacionados con obinutuzumab y que se notificaron durante o en el plazo de las 24 h de una infusión.

Los criterios de valoración secundarios incluyeron todos los demás EA (independientemente de la relación con el tratamiento con obinutuzumab), las RRI notificadas durante la ICD, la respuesta tumoral al final del tratamiento y la mejor respuesta (en cualquier momento durante el seguimiento).

La población de análisis PK incluía todos los pacientes que recibieron obinutuzumab mediante ICD en el Ciclo 2. Los parámetros PK de obinutuzumab para cada paciente se estimaron utilizando análisis no compartimental (NCA; Phoenix WinNonlin^(R) versión 6.4; Certara^(R) USA, Inc.). Se calcularon los siguientes parámetros PK: concentración sérica máxima observada (C_{max}), área bajo la curva de concentración sérica frente al tiempo desde el día 0 hasta el día 7 (AUC_{0-7}), semivida de eliminación ($t_{1/2}$) y AUC de 0 al último punto medible ($AUC_{último}$).

Métodos estadísticos y analíticos

El tamaño de la muestra se basó en estimaciones de la probabilidad real de que la incidencia de RRI de grado ≥ 3 en el Ciclo 2 superara 5%. De acuerdo con las estimaciones utilizadas, suponiendo que hubo una RRI de grado ≥ 3 en 1 paciente, si se reclutaban 30 pacientes, la verosimilitud de que la probabilidad de una RRI superara 5% sería de 2,2%. Esta cifra se aumentó a 36 suponiendo que 20% de los pacientes no fuera capaz de realizar la transición a ICD. El tamaño de la muestra se fijó por lo tanto en 36 pacientes.

La tasa de incidencia de RRI de grado ≥ 3 en el Ciclo 2 se obtuvo dividiendo el número de pacientes que desarrollaron tales reacciones entre el número de pacientes en transición a ICD. La probabilidad de que se produzca una RRI de grado ≥ 3 se determinó de acuerdo con el enfoque bayesiano, utilizando la incidencia de RRI de grado ≥ 3 en el ciclo 2 del estudio GATHER como la distribución anterior. Se supuso que no había diferencias entre pacientes japoneses y no japoneses en la probabilidad de desarrollar una RRI de grado ≥ 3 , independientemente de la tasa de infusión. Los autores de la presente invención supusieron que la ICD se toleraba adecuadamente si la probabilidad real de desarrollar una RRI de grado ≥ 3 era $\leq 5\%$.

El compendio estadístico, incluyendo media aritmética, media geométrica, desviación típica, coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo, se calculó para concentraciones de citocinas en cada visita de estudio utilizando concentraciones de citocinas séricas de pacientes en transición a ICD hasta el ciclo 2. También se evaluaron los cursos temporales de las concentraciones de citocinas. Se generaron los mismos datos del resumen para los parámetros PK basándose en las concentraciones de obinutuzumab en suero en pacientes en transición a ICD hasta el día 12 del ciclo 2. Se utilizó NCA. Las concentraciones en suero del Ciclo 2 se compararon con muestras adicionales obtenidas antes y después de la dosificación en el Ciclo 8.

Población de pacientes

En total, se inscribieron 36 pacientes japoneses, de los cuales se trataron 35 (población de seguridad; Figura 6); 28 (80%) completaron los ocho ciclos de tratamiento. Treinta y un pacientes comenzaron la ICD en el Ciclo 2 (pacientes en transición a ICD), y 2 pacientes adicionales comenzaron la ICD en ciclos posteriores (1 en el Ciclo 3 y 1 en el Ciclo 4) para completar un total de 33 pacientes tratados con ICD. Dos pacientes abandonaron antes de comenzar la ICD. Se logró suficiente intensidad de tratamiento; la mediana de la intensidad de dosis de obinutuzumab fue de 100%.

La mediana de edad de los pacientes fue de 66 años, con solo poco más de la mitad de la población del estudio entre 60 y 70 años (Figura 7). Aproximadamente dos tercios eran hombres, y la mayoría de los pacientes tenían LDCBG (54%) o LF (37%). Una quinta parte de los pacientes (20%) tenía afectación de médula ósea.

Reacciones relacionadas con la infusión

En general, 17/35 pacientes (49% de la población de seguridad) experimentaron un total de 21 RRI; todas fueron de grado 1 o 2, y la mayoría [18/21 de las RRI (86 %)] se produjeron durante el ciclo 1 (en el que se utilizó IR). No se produjeron RRI asociadas con ICD en pacientes en transición a ICD en el Ciclo 2, por lo que no fue posible estimar la verosimilitud de que la probabilidad verdadera de una RRI de grado ≥ 3 en pacientes en transición a ICD en el Ciclo 2 superara el nivel de 5 % inferido utilizando los datos del estudio GATHER como la distribución anterior. Además, la verosimilitud de que la probabilidad verdadera de una RRI de grado ≥ 3 en pacientes en transición a ICD en el Ciclo 2 excediera el nivel de 5% inferido utilizando la distribución previa no informativa fue de 0,05%. Hubo informes de dos pacientes con RRI durante la ICD en los ciclos 6, 7 y 8; todas eran de gravedad de grado 1 (1 paciente experimentó nasofaringitis en el ciclo 6, y otro experimentó dolor de cabeza en los ciclos 7 y 8 y palpitaciones en el ciclo 7).

Otros criterios de valoración de seguridad y tolerabilidad

Se observaron EA en los 35 pacientes (Figura 8). Todos los pacientes tenían al menos un EA que el investigador consideró que estaba relacionado con el tratamiento. Se observaron EA de grado ≥ 3 en 30 pacientes (86%) y se consideraron relacionados con el tratamiento en 29 pacientes (83%). Los trastornos del sistema sanguíneo y linfático (neutropenia, leucopenia y trombocitopenia) estaban entre los EA de grado ≥ 3 relacionados con el tratamiento más

frecuentemente notificados. Se informó de EA graves en nueve pacientes (26%). Todos se consideraron relacionados con el tratamiento.

No hubo EA que condujeran a muerte (grado 5) durante el estudio. El tratamiento con obinutuzumab se detuvo en tres pacientes debido a los EA: un caso cada uno de quiste dérmico infectado, bronquiolitis y neumonía por aspiración. La neumonía por aspiración no estaba relacionada con el tratamiento. Los EA que condujeron a la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con obinutuzumab se produjeron en tres pacientes, mientras que los EA que condujeron a la reducción de la dosis o la interrupción de cualquier fármaco del estudio se produjeron en nueve pacientes. Los EA que condujeron a la interrupción de cualquier medicación del estudio ($n = 4$) fueron neutropenia, celulitis, RRI, infarto cerebral o neumonitis (1 de cada uno). La reducción de la dosis de cualquier medicación del estudio ($n = 7$) se debió a la neutropenia/disminución del recuento de neutrófilos ($n = 4$), leucopenia/disminución del recuento de glóbulos blancos ($n = 3$), trombocitopenia/disminución del recuento de plaquetas ($n = 3$), aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica o síndrome de abstinencia de esteroides (1 de cada uno).

Farmacocinética

Las concentraciones de obinutuzumab en suero de los pacientes en transición a ICD en el estudio GATS siguieron un curso temporal similar al de los pacientes bajo infusión regular en el estudio GOYA (Figura 10).

La concentración media de obinutuzumab en suero en el Ciclo 8 fue similar a la del Ciclo 2 en 17 pacientes en transición a ICD evaluables. Esto indica que la PK en estado estacionario se alcanzó en el Ciclo 2 y no se vio afectada por la duración reducida de la infusión. La media \pm desviación típica $AUC_{\text{último}}$ ($AUC_{7\text{días}}$) fue 4770 ± 898 $\mu\text{g día/ml}$ en el Ciclo 2 (frente a 3590 ± 1060 $\mu\text{g día/ml}$ en el Ciclo 8 en GATHER) (Figura 11). La media $t_{1/2}$ fue de $15,4 \pm 7,55$ días (basándose en 17 pacientes con ICD evaluables; frente a $23,0 \pm 15$ días en GATHER). El valor de $AUC_{\text{último}}$ ($AUC_{11\text{días}}$) en el día 1 del Ciclo 2 fue de 6790 ± 1450 $\mu\text{g día/ml}$, con una $C_{\text{máx}}$ de 925 ± 221 $\mu\text{g/ml}$.

Citocinas

Para los 35 pacientes (incluyendo los 31 pacientes en transición a ICD), se observaron elevaciones de citocinas durante la primera infusión de obinutuzumab, pero fueron seguidas de una disminución inmediata 2-5 h después del final de la infusión (la Figura 12 muestra el caso de IL-6). No se observaron cambios relevantes después de empezar la ICD. También hubo un agotamiento rápido de células B positivas para CD19 después de la primera infusión de obinutuzumab. Los recuentos disminuyeron a $<0,07 \times 10^9$ células/l y permanecieron a este nivel durante la duración del estudio.

Eficacia

La tasa de respuesta global en la evaluación basada en tomografía computarizada al final del tratamiento fue de 77% (10/13) en pacientes con LF y de 68% (13/19) en pacientes con LDCBG (incluyendo respuestas completas y parciales; Figura 13). Las mejores respuestas globales fueron 92% (12/13) y 79% (15/19), respectivamente. Se obtuvieron respuestas completas, RC, (sin exploración mediante tomografía por emisión de positrones) en 8 de 13 pacientes con LF (62%) y 11 de 19 pacientes con LDCBG (58%) al final del tratamiento, y en 8 de 13 pacientes con LF (62%) y 12 de 19 pacientes con LDCBG (63%) en la mejor evaluación de la respuesta completa.

El estudio actual tiene como objetivo investigar la tolerabilidad (en particular la tasa de RRI), PK y el perfil de liberación de citocinas de ICD de obinutuzumab más quimioterapia con CHOP en pacientes con LNH de células B positivas para CD20 no tratado. La gran mayoría de las RRI con obinutuzumab más CHOP se observaron en el Ciclo 1 de tratamiento, durante el cual se utilizó IR. No se observaron RRI de ningún grado durante el ciclo 2, y solo dos pacientes experimentaron RRI en ciclos posteriores durante el tratamiento con obinutuzumab mediante ICD, que eran todos de grado 1.

La tasa observada de RRI (49%) es concordante con otros informes de obinutuzumab proporcionados por IR.

Aunque esto no es una comparación directa, sugiere que no hay un mayor riesgo de RRI en pacientes tratados con ICD de obinutuzumab. En el ensayo GALLIUM de fase III de inmunquimioterapia basada en obinutuzumab frente a rituximab en 1202 pacientes previamente no tratados con LF, las RRI fueron los EA de cualquier grado más comunes (68% de los pacientes tratados con quimioterapia con obinutuzumab) y los EA de grado ≥ 3 (12% de los pacientes tratados con quimioterapia con obinutuzumab) y se produjeron típicamente durante la primera infusión. De manera similar, en el estudio GOYA de fase III de 1418 pacientes con LDCBG no tratado, las RRI se produjeron en 45% (cualquier grado) y 10 % (grado ≥ 3) de pacientes que recibieron obinutuzumab con CHOP. En el estudio GAUDI de fase Ib, las RRI se produjeron en 18 de 28 pacientes (64%) que recibieron obinutuzumab más CHOP; aunque esta aparición es más común que en el estudio actual, las RRI también se restringieron principalmente a la primera infusión, y las RRI de grado 3-4 fueron infrecuentes, produciéndose en dos pacientes (7%). Las RRI también han predominado en estudios en pacientes con tumores malignos de células B en los que se ha probado obinutuzumab como monoterapia, siendo la mayoría de las reacciones de grado 1 o 2. Notablemente, en el estudio GATHER en 100 pacientes principalmente no asiáticos con LDCBG que recibieron obinutuzumab más CHOP, no se observaron RRI de grado ≥ 3 en pacientes que recibieron ICD durante 120 o 90 minutos. El patrón de RRI observado en GATHER fue

similar a GATS, produciéndose la mayoría de las reacciones (77%) durante el Ciclo 1 (durante el cual se administró IR) (Figura 9). Otros hallazgos de seguridad y tolerabilidad fueron similares entre las poblaciones GATHER y GATS. No se identificaron nuevas señales de seguridad en el estudio actual.

- 5 También se encontró que los datos de PK y citocinas séricas eran comparables con los resultados del estudio GATHER. La exposición a obinutuzumab después de ICD también fue del mismo orden en el estudio actual que en GATHER, con valores de AUC_{0-7} y $t_{1/2}$ similares. El valor de $AUC_{último}$ notificado en el presente estudio del día 1 del ciclo 2 (4770 ± 885 $\mu\text{g día/ml}$) también es del mismo orden el $AUC_{último}$ notificado por Ogura et al. el Día 8 del Ciclo 1 en pacientes que recibieron 800 mg (4190 ± 1190 $\mu\text{g día/ml}$) o 1200 mg (6540 ± 1070 $\mu\text{g día/ml}$) de obinutuzumab en su estudio de fase I de búsqueda de dosis en 12 pacientes japoneses con LNH de linfocitos B en recaída o refractario.
- 10 Los patrones de liberación de citocinas inflamatorias, con un pico rápido durante la primera infusión seguido de una reducción y estabilización rápidas a niveles basales, también fueron similares a los informes previos. El estudio GAUSS de fase II en 175 pacientes con LNH de células B indolentes en recaída mostró niveles pico de citocinas de IL6, IL8, IL10, TNF α e IFN γ que se elevaron notablemente durante la primera infusión de obinutuzumab, pero luego volvieron a la línea base sin ningún aumento durante las infusiones posteriores. Se informó del mismo patrón en el
- 15 estudio GAUGUIN de fase I/II en la cohorte de 33 pacientes con LLC en recaída o refractario. Los autores de la presente invención observaron, como lo hicieron los autores de GAUGUIN, que estas elevaciones tempranas en los niveles de citocinas inflamatorias coinciden con las mayores tasas de información de RRI durante el primer ciclo de tratamiento en GATS y los otros estudios mencionados. El patrón de respuesta de células B positivas para CD19 también fue similar a los informes previos. Ogura et al. mostraron una reducción rápida después de la primera infusión
- 20 de obinutuzumab, con el nadir conseguido en la mayoría de los pacientes después de la infusión el Día 1. Se informó del mismo agotamiento rápido de células B en el Ciclo 1 de GAUGUIN en la cohorte de LLC y la cohorte de LNH de células B indolente.

- 25 Las tasas de respuesta global y completa al final del tratamiento en pacientes con LDCBG (68 y 58%, respectivamente) fueron del mismo orden que las obtenidas en GATHER (82 y 55%, respectivamente), en el que también se utilizó ICD para pacientes con LDCBG. No hay datos disponibles todavía para las tasas de respuesta en pacientes con LF tratados con obinutuzumab utilizando ICD para comparación.

- 30 Una limitación del estudio actual reside en la pequeña población de pacientes; se requeriría una muestra mucho más grande para la evaluación definitiva de la seguridad de ICD con obinutuzumab, aunque los resultados obtenidos parecen concordantes con los hallazgos previos tanto en pacientes japoneses como en aquellos que se someten a tratamiento con ICD. Los autores de la presente invención también observaron que el estudio GATS carecía de un brazo de control en el que, por ejemplo, los pacientes podían haber recibido un conjunto completo convencional de ciclos de obinutuzumab por IR además de CHOP.

- 35 En conclusión, el obinutuzumab administrado mediante ICD fue bien tolerado en esta cohorte de pacientes japoneses (Figura 14). No se observaron RRI asociadas a ICD en el segundo ciclo de tratamiento (es decir, el primer ciclo de ICD); se observó un pequeño número de RRI con ICD en ciclos posteriores, pero eran tolerables y manejables. La tasa de RRI estaba en línea con los hallazgos de otros estudios de obinutuzumab proporcionados por IR, lo que indica que no hay un mayor riesgo de RRI cuando obinutuzumab se proporciona mediante ICD. En conjunto, los hallazgos sugieren que obinutuzumab se puede administrar de manera segura mediante ICD.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de linfoma de células B positivas para CD20 que comprende obinutuzumab, que se infunde por goteo por vía intravenosa a 1000 mg de obinutuzumab por administración, y se administra según las velocidades de administración de los siguientes puntos (a) y (b) en dos o más ciclos:
- 5 (a) la velocidad de administración máxima en el primer ciclo es igual o superior a 200 mg de obinutuzumab en una hora, igual o superior a 300 mg de obinutuzumab en una hora, o igual o superior a 400 mg de obinutuzumab en una hora;
- (b) la velocidad de administración inicial es de 100 mg de obinutuzumab en una hora y la velocidad de administración máxima es igual o superior a 800 mg de obinutuzumab en una hora en el segundo ciclo o ciclo posterior.
- 10 2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde la duración por administración en el segundo ciclo o ciclo posterior se realiza en el plazo de 180 minutos, 150 minutos, 120 minutos o 90 minutos.
3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, que se administra 3 veces en el primer ciclo, y una vez por ciclo en el segundo ciclo o ciclo posterior.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la primera administración en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 50 mg de obinutuzumab en una hora, y la segunda o posterior administración en el primer ciclo se inicia a una velocidad de 100 mg de obinutuzumab en una hora.
5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la velocidad de administración en el segundo ciclo o ciclo posterior se aumenta hasta 900 mg de obinutuzumab en una hora.
- 20 6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde, en (b), la composición farmacéutica se proporciona según al menos una de las siguientes condiciones (c) a (e):
- (c) si no aparece reacción a la infusión de Grado 3 o superior con las últimas tres administraciones, y el número de linfocitos en sangre periférica antes de la administración es menor que 5000/ μ l, la administración se lleva a cabo a 100 mg/hora durante 30 minutos. Si no se observa ninguna reacción a la infusión todo ese tiempo, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora. Dependiendo del estado del paciente, la velocidad disminuye, por ejemplo, a la velocidad de administración en el ciclo 1, según sea apropiado.
- 25 (d) si aparece una reacción a la infusión de Grado 1/2, la administración se reinicia a la mitad de la velocidad antes de que se detenga la administración. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar a 900 mg/hora.
- (e) si una reacción a la infusión de Grado 3, la administración se reinicia a 200 mg/hora o menos. Si no se observa reacción a la infusión en 30 minutos, la velocidad se puede aumentar en 50 mg/hora cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora.
- 30 7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se administra los días 1, 8 y 15 en el primer ciclo, y el día 1 en el segundo ciclo o ciclo posterior.
- 35 8. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde cada ciclo es de 3 semanas.
9. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que se utiliza combinada con al menos uno de otros agentes antitumorales, y cuyo ciclo de administración está sincronizado con un ciclo de dosificación de dicho al menos uno de otros agentes antitumorales, en donde el ciclo de dosificación es de 4 semanas por ciclo.
- 40 10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en donde dicho al menos uno de otros agentes antitumorales se selecciona entre CHOP, CVP, bendamustina, fludarabina, lenalidomida, un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-PD-L1.
- 45 11. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la composición farmacéutica se administra cada dos meses durante dos años como monoterapia de mantenimiento después de dichos dos o más ciclos.
12. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la concentración de obinutuzumab en el fluido de infusión cuando se infunde por goteo intravenoso es de 10 a 40 mg/ml, de 20 a 30 mg/ml o de 25 mg/ml.
- 50 13. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende adicionalmente un hidrato de trehalosa, L-histidina, hidrato de hidrocloreto de L-histidina o polioxietilen (160) polioxipropilen (30) glicol como aditivo.

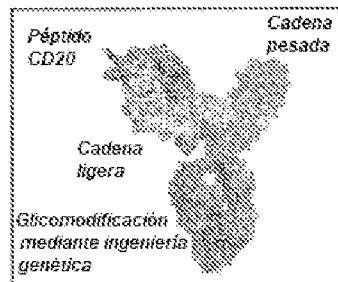
[Fig. 1]

FIG 1

Obinutuzumab (GA101; G)

● Obinutuzumab (GA101; G)

- mAb anti-CD20 de tipo II glicomodificado mediante ingeniería genética
- Mayor inducción de muerte celular directa y actividad ADCC/ADCP que R^{1,2}



| | ADCC / ADCP | CDC | Muerte celular directa |
|---|----------------|-----|------------------------------|
| mAb tipo I (rituximab) | + | + | + |
| mAb tipo II glicomodificado mediante ingeniería genética (obinutuzumab) | +++ | ~ | +++ |

K. Riess, et al. 19/04/2017

ADCC, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.
ADCP, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos

1. S. Haver, et al. *Int J Cancer Ther* 2013
2. L. Moller, et al. *Blood* 2010

[Fig. 2]

FIG 2

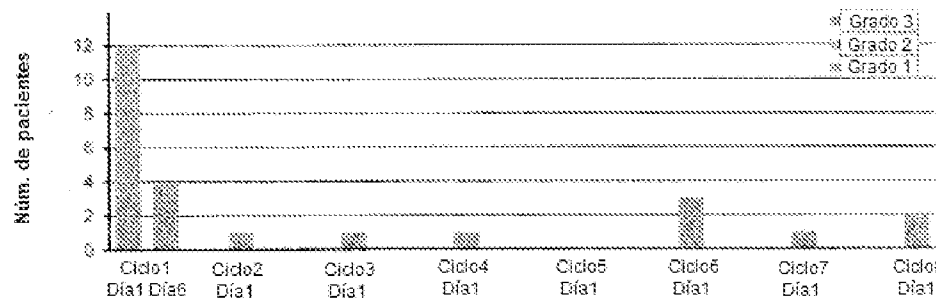
Duración del tiempo de administración y riesgo de RRI

Considerando una fuerte presión sobre los pacientes, una duración más corta de la infusión (ICD) (infusiones posteriores 3,25 horas \Rightarrow 1,5 horas) puede incrementar la utilidad clínica de obinutuzumab

<Duración del tiempo de administración>

| | Primera infusión | Infusiones posteriores |
|--------------|------------------|------------------------|
| Obinutuzumab | 4-26 hrs | 3-4 hrs |

Estudio de fase 1 (estudio JO21900), que evaluó la seguridad, tolerabilidad, PK y eficacia preliminar de obinutuzumab en pacientes japoneses, los 12 pacientes a los que se administró obinutuzumab experimentaron reacción relacionada con la infusión (RRI) en el Ciclo 1 Día 1.



K. Riess, JSM 2016 2

[Fig. 3]

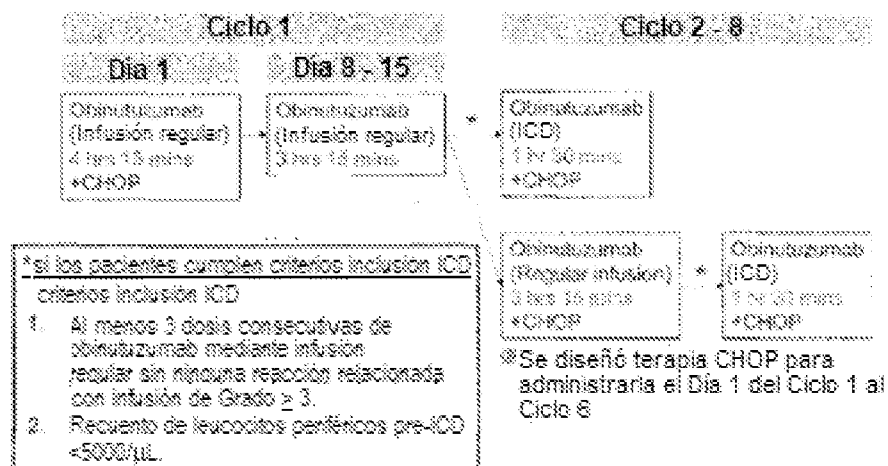
FIG 3

Compendio del estudio GATS

| | |
|--|---|
| Objetivo | Confirmar la aceptabilidad de la duración más corta de la infusión (ICD) de obinutuzumab en pacientes Japoneses |
| Población diana | Pacientes no tratados previamente con LNH de células B positivas para CD20 (LDCBG, LF, MZL) |
| Diseño estudio | • Fase II, Multicéntrico, Abierto, de Brazo Único, G-CHOP x 8 Ciclo |
| Criterio de valoración primario | • Tasa de incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de Grado ≥ 3 en Ciclo 2 • Concentraciones séricas y parámetros farmacocinéticos de obinutuzumab • Transcurso en el tiempo de citocinas (TNF α , IFN γ , IL-6, IL-8, IL-10) |
| Número definido de pacientes | 38 pacientes |

[Fig. 4]

FIG 4

Diseño del estudio GATS

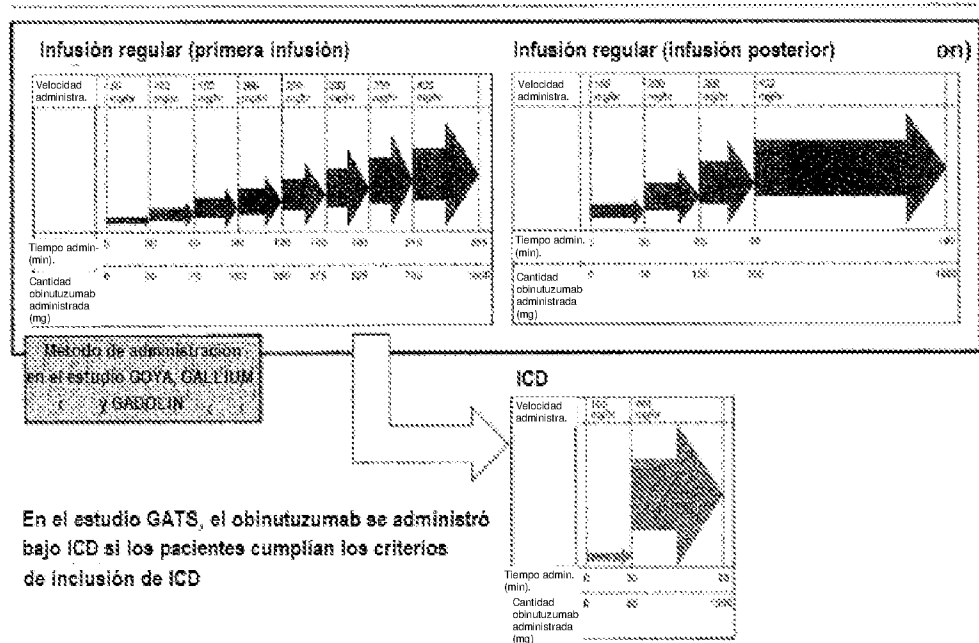
La administración de fármaco del estudio y los criterios de inclusión se diseñaron basándose en el estudio GATHER¹⁾, que evaluó la seguridad y eficacia de G-CHOP.

11-4, December 2008 2012

11/28/2011

FIG 5

Velocidad de administración



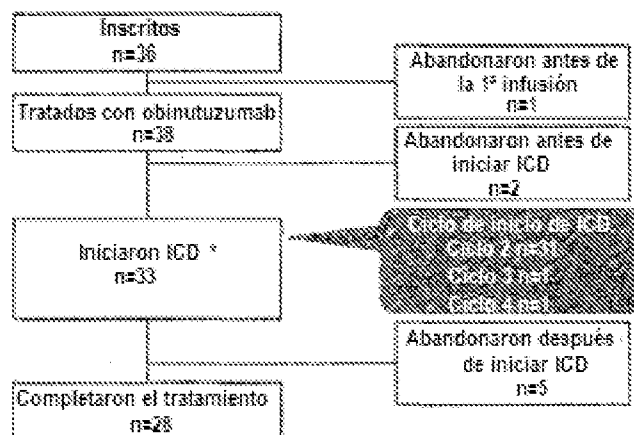
55

Ex: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$

Fig. 61

FIG 6

Disposición de pacientes



*pacientes que inician CO inmediatamente del día

[Fig. 7]

FIG 7

Características de los pacientes (n=35)

| Edad | Mediana | 66.9 | |
|-------------------|---------|------|-------|
| Rango | 35-78 | | |
| Sexo | Varón | 23 | (66%) |
| | Mujer | 12 | (34%) |
| PS | 0 | 23 | (66%) |
| | 1 | 8 | (17%) |
| | 2 | 1 | (3%) |
| Histología | LBCBG | 19 | (54%) |
| | LF | 13 | (37%) |
| | MZL | 1 | (3%) |
| | Otro | 2 | (6%) |
| Estadio Ann Arbor | I | 4 | (11%) |
| | II | 4 | (24%) |
| | III | 7 | (20%) |
| | IV | 15 | (43%) |

[Fig. 8]

FIG 8

Perfil de seguridad (n=35)

| | n | % |
|--|----|--------|
| Num. total de pacientes con al menos un evento adverso | 35 | (100%) |
| Grado 3-5 | 28 | (80%) |
| Relacionado con obinituzumab | 28 | (80%) |
| EA grave | 9 | (26%) |
| - relacionado con obinituzumab | 9 | (26%) |
| Reacciones relacionadas con la infusión | 17 | (49%) |
| - Ciclo 1 Día 1 | 15 | (43%) |
| - Ciclo 1 Día 5 | 1 | (3%) |
| - Ciclo 1 Día 15 | 2 | (6%) |
| - después del Ciclo 2 (incl ICD) | 2 | (6%) |
| Reacciones relacionadas con infusión (Grado 3-5) | 0 | (0%) |

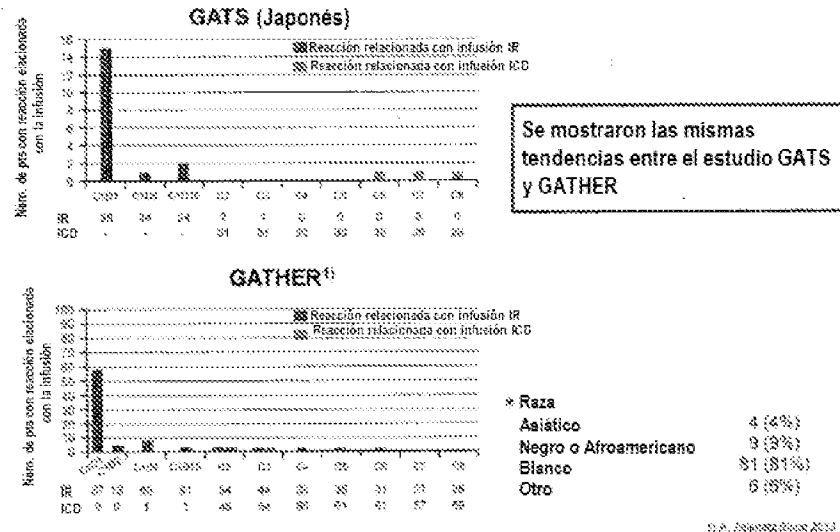
No ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión de Grado 3-5 en pacientes en transición a ICD.

El perfil de seguridad bajo ICD fue comparable al de la infusión regular.

[Fig. 9]

FIG 9

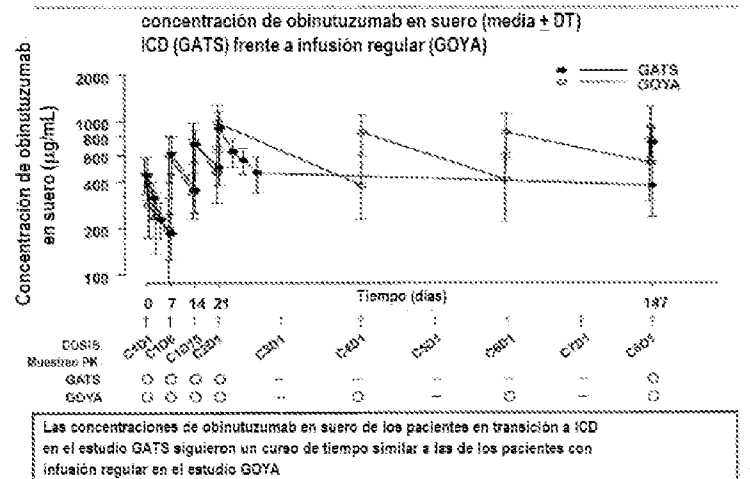
RRI de todos los grados en infusión irregular e ICD



[Fig. 10]

FIG 10

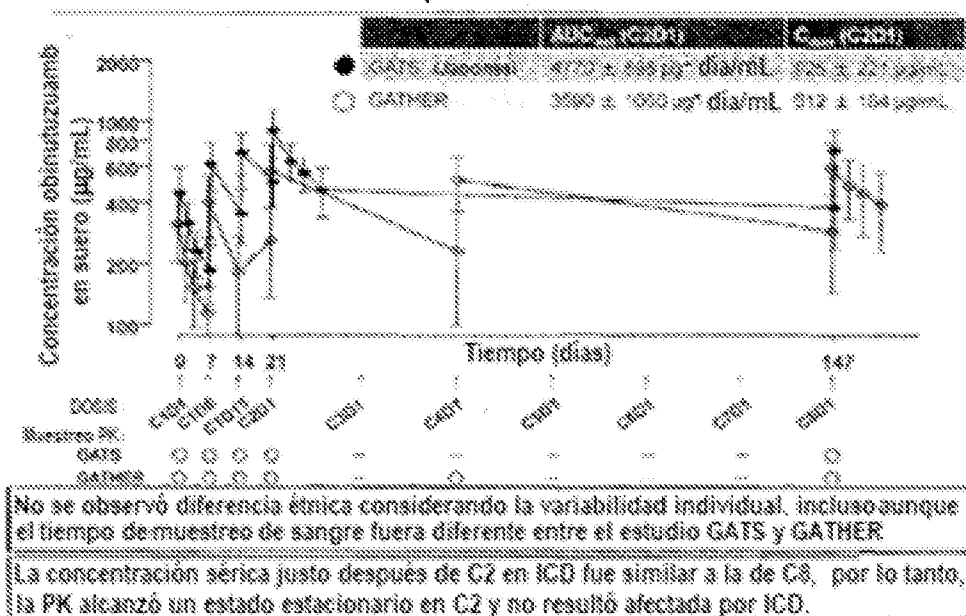
PK de obinutuzumab en pacientes Japoneses ICD frente a infusión regular



11/11/11

FIG. 1

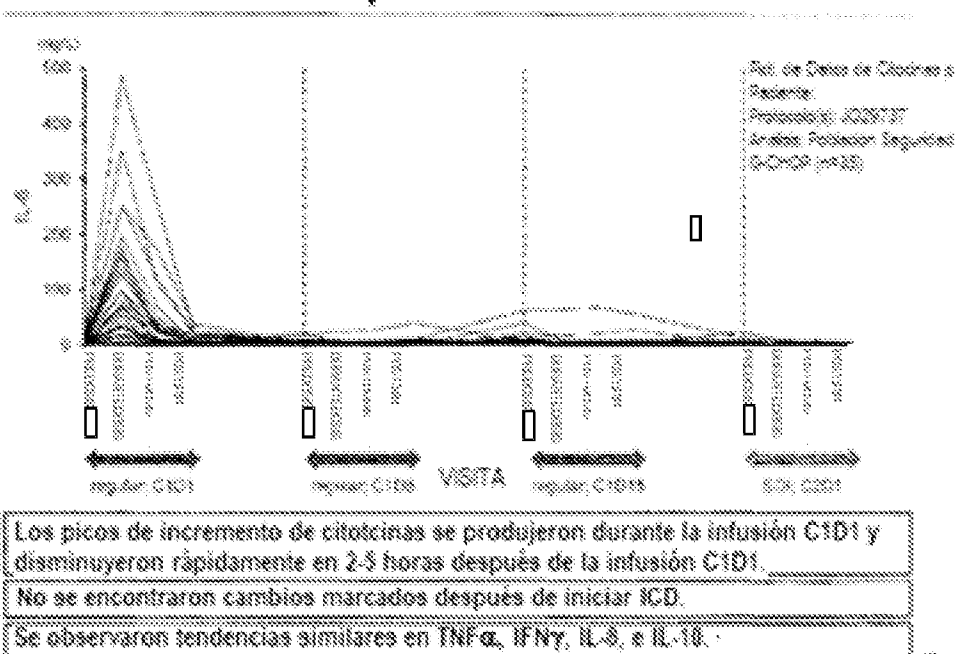
PK de obinutuzumab en pacientes con ICD



11/15/2011

FIG. 12

Transcursos de tiempo de IL-6



[Fig. 13]

FIG 13

Eficacia (evaluada sin PET)

| Al final del tratamiento* | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|
| | LDCBG (n=19) | LF (n=13) |
| | (num. de pacientes) | (num. de pacientes) |
| TRO | 13 (68%) | 10 (77%) |
| RC | 11 (58%) | 8 (62%) |
| RP | 2 (11%) | 2 (15%) |
| EE | 0 (0%) | 1 (8%) |
| EP | 4 (21%) | 2 (15%) |
| NE | 2 (11%) | 0 (0%) |

*Evaluado utilizando los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson BD, et al J Clin Oncol 2007)

[Fig. 14]

FIG 14

Conclusión

- No se produjo RRI de Grado ≥ 3 en los pacientes en transición a ICD
 - Se produjeron RRI muy comúnmente en C1D1 con infusión regular, pero todas fueron de Grado 1 o 2.
 - Se observaron 3 RRI con ICD en el Ciclo 6, 7, y 8, pero todas se clasificaron como Grado 1
 - Se observó una tendencia similar en el estudio GATHER.
- El tiempo de administración y las diferencias étnicas no parecen tener efecto sobre la PK de obinutuzumab
- Se observó elevación de citocinas durante la primera infusión de obinutuzumab, pero disminuyeron inmediatamente al final de la infusión.

Se demostró que la ICD de obinutuzumab a lo largo de 90 min. era aceptable

18