



(12) **PATENT**

(11) **344366**

(13) **B1**

NORGE

(19) **NO**

(51) **Int Cl.**

A61K 31/704 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61K 51/10 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20070763	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.07.07 PCT/EP2005/07213
(22)	Inng.dag	2007.02.08	(85)	Videreføringsdag	2007.02.08
(24)	Løpedag	2005.07.07	(30)	Prioritet	2004.07.09, US, 60/586,414
(41)	Alm.tilgj	2007.02.08			
(45)	Meddelt	2019.11.18			
(73)	Innehaver	Schering AG, Müllerstrasse 178, 13353 BERLIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner	Werner Krause, Turmfalkenstrasse 39A, 13505 BERLIN, Tyskland Joachim Kalmus, Tauroggener Strasse 34, 10589 BERLIN, Tyskland Jens Kuhlmann, Dorfstrasse 21, 12621 BERLIN, Tyskland			
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av et radiomerket anti-CD20-antistoff for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient med B-celle-lymfom.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2003206903 A1, WO 0009160 A1, BRILLO-LOPEZ ANTONIO J., «A model for the breadth and depth of clinical effect observed with rituximab and zevalin in NHL patients.» Blood, vol. 100, no. 11, 2002, page Abstract No. 4780			
(57)	Sammendrag				

En fremgangsmåte for å behandle B-cellelymfom som omfatter å administrere til en pasient et kjemoterapeutisk regime, etterfulgt av behandling med et radiomerket anti-CD20antistoff, der nevnte pasient ikke er refraktorisk overfor nevnte kjemoterapeutiske regime, og ikke har hatt tilbakefall på tidspunktet for nevnte behandling med nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff.

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører behandlingen av pasienter som nylig er diagnostisert med B-cellelymfom og som ikke tidligere er behandlet eller som tidligere er behandlet og som responderte på kjemoterapi med eller uten tilsetning av anti-CD20-antistoff. Oppfinnelsen involverer å tilsette til kjemoterapi (med eller uten anti-CD20-antistoff) et radiomerket anti-CD20-antistoff.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Ikke-Hodgkins lymfomer (NHL) er en heterogen gruppe av lymfoproliferative maligniteter med ulike oppførselsmønstre og responser overfor behandling [NCI nettside; N Engl J Med 328 (14):1023-30, 1993].

Som for Hodgkins lymfom oppstår NHL vanligvis i lymfoide vev og kan spre seg til andre organer. Likevel er NHL mye mindre forutsigbart enn Hodgkins lymfom og har en mye større tilbøyelighet til å disseminere til ekstraknuteseter. Prognosen avhenger av den histologiske typen, stadium og behandling.

NHLene kan bli delt inn i 2 prognostiske grupper: de indolente lymfomene og de aggressive lymfomene. Indolente NHL-typer har en relativt god prognose, med gjennomsnittlig overlevelse på så mye som 10 år, men de er vanligvis ikke mulig å kurere i fremskredne, kliniske stadier. Tidligstadium (I og II) indolent NHL kan effektivt bli behandlet med strålingsterapi alene. De fleste av de indolente typene er nodulære (eller follikulære) i morfologi. Den aggressive typen av NHL har en kortere naturlig historie, men et vesentlig antall av disse pasientene kan bli kurert med intensive kombinasjonskjemoterapiregimer. Generelt er totaloverlevelse ved 5 år med moderne behandling av pasienter med NHL omtrent 50 % til 60 %. Tretti prosent til 60 % av pasienter med aggressiv NHL kan bli kurert. Hoveddelen av tilbakefall forekommer i løpet av de første to årene etter terapi. Risikoen for sent tilbakefall er høyere hos pasienter med en divergerende histologi med både indolent og aggressiv sykdom [Blood 79 (4): 1024-8, 1992].

Mens indolent NHL er responsiv overfor radioterapi og kjemoterapi blir en kontinuerlig tilbakefallsforekomst vanligvis sett ved fremskredne stadier. Pasienter kan imidlertid ofte bli behandlet på nytt med vesentlig suksess så lenge sykdomshistologien forblir laveregrads. Pasienter som har, eller som konverterer til aggressive former for NHL, kan ha vedvarende, fullstendige remisjoner med kombinasjonskjemoterapiregimer eller aggressiv konsolidering med marg- eller stamcellestøtte [J Clin Oncol 15 (4): 1587-94, 1997; J Clin Oncol 13 (7): 1726-33, 1995].

Stålingsteknikker er noe forskjellig fra de som blir benyttet i behandlingen av Hodgkins lymfom. Strålingsterapidosen varierer vanligvis fra 2.500 cGy til 5.000 cGy, og er avhengig av faktorer som inkluderer histologitypen for lymfom, pasientens stadium og totale tilstand, målet med behandling (kurerende eller lindrende), nærheten av sensitive

omkringliggende organer og hvorvidt pasienten blir behandlet med strålingsterapi alene eller i kombinasjon med kjemoterapi. Gitt mønstrene for sykdomspresentasjon og tilbakefall, så kan behandling være nødvendig å inkludere uvanlige steder, slik som Waldeyers ring, epitrokleare eller mesenteriske knuter. Imidlertid må den tilhørende sykkeligheten ved behandlingen bli overveid forsiktig. Hoveddelen av pasienter som mottar stråling blir vanligvis behandlet på kun én side av diafragma. Lokaliserte presentasjoner av ekstranodulær NHL kan bli behandlet med involveringsfeltteknikker med vesentlig (>50 %) suksess.

Hos asymptomatiske pasienter med indolente former av fremskreden NHL kan behandling bli utsatt, inntil pasienten blir symptomatisk etter hvert som sykdommen utvikles. Når behandling er utsatt, varierer den kliniske utviklingen for pasienten med indolent NHL; hyppig og nøyaktig observasjon er nødvendig, slik at effektiv behandling kan bli satt i gang når den kliniske utviklingen av sykdommen akselererer. Noen pasienter har en forlenget indolent utvikling, mens andre har sykdom som raskt utvikles til mer aggressive typer av NHL, som krever umiddelbar behandling.

Aggressive lymfomer blir i økende grad sett hos HIV-positive pasienter; behandling av disse pasientene krever spesiell overveielse.

Indolent (follikulært) lymfom omfatter 20 % av alle ikke-Hodgkins lymfomer og opp til 70 % av indolente lymfomer som er rapportert i amerikanske og europeiske kliniske utprøvnings [J Clin Oncol 16 (8): 2780-95, 1998, Blood 89 (11): 3909-18, 1997, Am J Surg Pathol 21 (1): 114-121, 1997]. De fleste pasienter med follikulært lymfom er mer enn 50 år gamle og viser vidt utbredt sykdom ved diagnostisering. Modulær involvering er mest vanlig, ofte fulgt av sykdom i milt og benmarg. Rearrangering av *bcl-2*-genet foreligger hos over 90 % av pasienter med follikulært lymfom; overekspressjon av *bcl-2*-proteinet assosiert med manglende evne til å utrydde lymfomet ved å inhibere apoptose [Blood 93 (9): 3081-7, 1999].

På tross av det fremskredne stadiet strekker den gjennomsnittlige overlevelsen seg fra 8 til 12 år, noe som fører til betegnelsen av å være "indolent" [Oncology 54 (6): 441-58, 1997, Brit. J Clin Oncol 21 (1): 5-15, 2003]. Likevel blir ikke den store hoveddelen av pasienter med fremskredet stadium follikulært lymfom kurert med nåværende terapeutiske muligheter. Hyppigheten av tilbakefall er ganske lik over tid, til og med hos pasienter som har oppnådd fullstendig respons på behandling. Årvåken venting, ved å utsette behandling til pasienten blir symptomatisk, er en mulighet for pasienter med fremskredent stadium [Lancet 362 (9383): 516-22, 2003].

Follikulært liten spaltet celle lymfom og follikulært blandet liten spaltet celle lymfom og storcelle lymfom har ikke reproducerbare ulike sykdomsfrie eller totale overlevelser [R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates 13 (3): 1-14, 1999]. Terapeutiske muligheter inkluderer årvåken venting, purinnukleosidanaloger, orale alkylende midler, kombinasjonskjemoterapi, interferon og

monoklonale antistoffer [Semin Oncol 26 (5 Suppl 14): 2-11, 1999]. Radiomerkede, monoklonale antistoffer, vaksiner og autolog eller allogen benmargsstamcelletransplantasjon eller perifer stamcelletransplantasjon er under klinisk evaluering [Semin Oncol 26 (5 Suppl 14): 2-11, 1999].

5 Aggressivt (diffust stor B-celle) lymfom er den mest vanlige av ikke-Hodgkins lymfomene, og står for 30 % av nylig diagnostiserte tilfeller [J Clin Oncol 16 (8): 2780-95, 1998]. De fleste pasienter viser raskt økende masse, ofte med symptomer både lokalt og systemisk (betegnet B-symptomer med feber, stadig nattsvetting, eller vekttap). Den store hoveddelen av pasienter med lokalisert sykdom er kurerbare med kombinert
10 modalitetsterapi [N Engl J Med 339 (1): 21-6, 1998]. For pasienter med fremskreden sykdom blir 40 % av presenterende pasienter kurert med doksorubicinbasert kombinasjonskjemoterapi [N Engl J Med 328 (14): 1002-6, 1993].

Behandling av ikke-Hodgkins lymfom (NHL) avhenger av den histologiske typen og stadiet. Mange av forbedringene i overlevelse har blitt gjort ved å benytte kliniske
15 utprøvnings (eksperimentell terapi) som har prøvd å forbedre den best tilgjengelige aksepterte terapi (konvensjonell terapi eller standard terapi).

Selv om standardbehandling av pasienter med lymfomer kan kurere en vesentlig fraksjon, er utallige kliniske utprøvnings som ser på forbedringer i behandling under utvikling. Hvis det er mulig, bør pasienter bli inkludert i disse undersøkelsene.
20 Standardiserte retningslinjer for responsvurdering har blitt foreslått for anvendelse ved kliniske utprøvnings [J Clin Oncol 17 (4): 1244, 1999].

Seneffekter av behandling av NHL har blitt observert. Pelvisstråling og store kumulative doser av syklofosamid har blitt assosiert med en høy risiko for permanent sterilitet [Clin Oncol 11 (2): 239-47, 1993]. I opp til 2 tiår etter diagnostisering har
25 pasienter en vesentlig forhøyet risiko for sekundære primærkreftformer, spesielt lunge-, hjerne-, nyre- og blærekreft og melanom, Hodgkins lymfom og akutt ikke-lymfocytteleukemi [J Natl Cancer Inst 85 (23): 1932-7, 1993]. Venstre ventrikkel-dysfunksjon var en vesentlig seneffekt som ble identifisert hos 8 av 57 langtids-overlevende med høyeregrads-NHL som mottok mer enn 200 mg pr. m² med
30 doksorubicin [J Clin Oncol 16 (6): 2070-9, 1998]. Myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi er senkomplikasjoner ved myeloablativ terapi med autolog benmargsstamcellestøtte eller perifer blodstamcellestøtte, i tillegg til konvensjonelle kjemoterapi-inneholdende alkylerende midler [J Clin Oncol 12 (12): 2527-34, 1994, J Clin Oncol 21 (5): 897-906. 2003, Blood 103 (4): 1222-8, 2004]: de fleste av disse pasientene viser
35 klonal hematopoiesis selv før transplantasjonen, noe som tyder på at den hematologiske skaden vanligvis forekommer i løpet av induksjon eller reinduksjon av kjemoterapi [J Clin Oncol 21 (5): 897-906. 2003, Blood 91 (12): 4496-503, 1998, J Clin Oncol 19 (9): 2472-81, 2001]. Vellykkede graviditeter med barn født uten abnormiteter har blitt rapportert

hos unge kvinner etter autolog benmargstransplantasjon [Leuk Lymphoma 28 (1-2): 127-32, 1997].

Selv om lokaliserte presentasjoner er uvanlige ved ikke-Hodgkins lymfom (NHL), bør målet for behandling være å kurere hos de som er vist å ha faktisk lokalisert sykdom etter å ha gjennomgått hensiktsmessige stadiumsprosedyrer. Langtidssykdomskontroll innenfor strålingsfelter kan bli oppnådd hos et vesentlig antall pasienter med indolent stadium-I- eller stadium-II-NHL, ved å benytte doser med stråling som vanligvis ligger i området fra 2.500 til 4.000 cGy på involverte steder eller på utvidede felter som dekker tilliggende modale seter [J Clin Oncol 21 (13): 2474-80, 2003]. Verdien av adjuvans-
10 kjemoterapi (enkeltmiddel klorambucil eller doksorubicinbasert kombinasjonskjemoterapi) i tillegg til stråling for å minske tilbakefall, har ikke blitt konkluderende bevist [J Clin Oncol 21 (11): 2115-22, 2003].

Tradisjonelt har strålingsterapi vært den primære behandlingen for pasienter med stadium-I eller tilgrensende stadium-II aggressiv ikke-Hodgkins lymfom (NHL).
15 Strålingsterapi alene kan oppnå sykdomskontroll over lang tid innenfor strålingsfelter hos omtrent 90 % av behandlede pasienter. Dosen med stråling strekker seg fra 3.500 til 5.000 cGy og krever anvendelse av mega-spenningsutstyr. Likevel er sykdomsfri overlevelse, ved å benytte strålingsterapi alene, kun 60 % til 70 % ved 5 år [Ann Intern Med 104 (6): 747-56, 1986]. Suksessen for kombinasjonskjemoterapi i tidligstadium sykdom har ført til kombinasjoner av kjemoterapi og strålingsterapi eller til anvendelsen av kjemoterapi alene [J Clin Oncol 11 (4): 720-5, 1993]. To store, randomiserte, prospektive utprøvinger dokumenterer et bedre resultat med en kombinasjon av CHOP (syklofosamid + doksorubicin + vincristin + prednison) og strålingsterapi i forhold til CHOP alene [N Engl J Med 339 (1): 21-6, 1998]. The Southwest Oncology Group
20 randomiserte 401 pasienter med lokalisert, aggressiv NHL (stadium-I eller -II) til 3 sykluser med CHOP pluss involveringsfeltsstrålingsterapi, eller til 8 sykluser med CHOP [N Engl J Med 339 (1): 21-6, 1998]. Total overlevelse ved 5 år begünstiget den kombinerte modaliteten (82 % mot 72 %, $P=0,02$). The Eastern Cooperative Oncology Group randomiserte 210 pasienter med massiv stadium-I- og alle stadium-II-sykdom som
30 hadde oppnådd fullstendig remisjon med 8 sykluser med CHOP til strålingsterapi eller til ingen ytterligere behandling. Med en gjennomsnittlig oppfølging på 6 år begünstiget den sykdomsfrie overlevelsen den kombinerte modaliteten (73 % mot 58 %, $P=0,03$) med kun marginal signifikans for total overlevelse (84 % mot 70 %, $P=0,06$). The British Columbia Cancer Agency behandlet 308 pasienter med tidlig-stadium, diffus, storcelle-
35 lymfom ved å benytte 3 sykluser med doksorubicinneholdende kjemoterapi etterfulgt av involveringsfeltstrålingsterapi, med en gjennomsnittlig oppfølging på 7 år, der total og progresjonsfri overlevelse ved 10 år var henholdsvis 80 % og 63 % [J Clin Oncol 20 (1): 197-204, 2002].

Optimal behandling av fremskredne stadier med laveregrads lymfom er kontroversielt, og utallige kliniske utprøvnings er på trappene for å bestemme behandling. Pasienter bør bli oppfordret til å delta. Grunnene til kontroversen har sammenheng med det faktumet at den store hoveddelen av pasienter med fremskredne stadier av laveregrads lymfom ikke blir kurert med nåværende terapeutiske muligheter. Tilbakefallshyppigheten er forholdsvis konstant over tid, til og med hos pasienter som har oppnådd fullstendig responser overfor behandling. Faktisk kan tilbakefall forekomme mange år etter behandling. I denne kategorien bør utsatt behandling (forsiktig observasjon og venting inntil pasienten blir symptomatisk, før behandling settes i gang) bli overveid [Oncology 54 (6): 441-58, 1997, Lancet 362 (9383): 516-22, 2003]. Utallige prospektive kliniske utprøvnings med interferon- α har ikke vist noen vedvarende fortrinn, og rollen til interferon hos pasienter med indolent lymfom forblir kontroversiell [J Clin Oncol 18 (10): 2007-9, 2000, J Immunother 24 (1): 58-65, 2001].

Standardterapi inkluderer purinnukleosidanaloger slik som fludarabin eller 2-klordeoksyadenosin [Blood 86 (5): 1710-6, 1995], orale alkyliserende midler (med eller uten steroider), eller kombinasjonskemoterapi. Siden ingen av disse terapiene er kurerende for sykdom i fremskredent stadium, så er innovative tilnærminger under klinisk evaluering. Disse inkluderer intensiv terapi med kemoterapi og stråling av hele kroppen etterfulgt av autolog eller allogene benmargstransplantasjon eller perifer stamcelletransplantasjon, anvendelsen av rituximab (anti-CD20-monoklonalt antistoff) og anvendelsen av radiomerkede, monoklonale antistoffer.

For pasienter med indolent, ikke-tilgrensende stadium-II- og stadium-III-lymfom, så har sentral, lymfatisk stråling blitt foreslått, men er ikke vanligvis anbefalt som en behandlingsform [J Clin Oncol 11 (2): 233-8, 1993. Am J Clin Oncol 12 (3): 190-4, 1989].

Behandlinger som kan velges for pasienter med fremskredne stadier av aggressivt ikke-Hodgkins lymfom (NHL) er kombinasjonskemoterapi, enten alene eller i tillegg til lokalfeltsstråling [N Engl J Med 328 (14): 1023-30, 1993]. Doksorubicinbasert kombinasjonskemoterapi fører til langtidssykdomsfri overlevelse i 35 % til 45 % av pasientene [N Engl J Med 328 (14): 1002-6, 1993]. Høyere kureringshyppigheter har blitt rapportert i enkeltinstitusjonsundersøkelser, enn i kooperative gruppeutprøvnings.

En prospektiv, randomisert utprøving av 4 regimer (CHOP, ProMACE CytaBOM, m-BACOD og MACOP-B) for pasienter med diffus, storcellelymfom viste ingen forskjell i total overlevelse eller tid til behandlingssvikt ved 3 år [N Engl J Med 328 (14): 1002-6, 1993]. Andre randomiserte utprøvnings har bekreftet at det ikke er noe fortrinn blant de doksorubicinbaserte standardkombinasjonene i forhold til CHOP [J Clin Oncol 12 (4): 769-78, 1994]. En randomisert, klinisk utprøving klarte ikke å vise en fordelaktig effekt ved adjuvansstrålingsterapi ved fremskredent stadium aggressiv NHL [J Clin Oncol 5 (9): 1329-39, 1987].

Kombinasjonen av rituximab og CHOP har vist forbedring i hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS) sammenlignet med CHOP alene hos 399 pasienter med fremskredent stadium over 60 år gamle (EFS 57 % mot 38 %, $P=0,002$, og OS 70 % mot 57 %, $P=0,0007$, ved 2 år) [N Engl J Med 346 (4): 235-42, 2002]. En utprøving med 635 pasienter i alderen 61 til 69 år med stadium-III/IV-sykdom, forhøyet LDH, eller utøvelsesstatus 2-4, randomiserte pasienter til CHOP eller til ACVBP (intensifisert syklofosamid, doksorubicin, vindesin, bleomycin, prednison med en konsolideringsfase). Med en gjennomsnittlig oppfølging på 68 måneder, hadde pasienter som mottok ACVBP en overlegen, hendelsesfri overlevelse (39 % mot 29 % ved 5 år, $P=0,005$) og total overlevelse (46 % mot 38 % ved 5 år, $P=0,036$) [Blood 102 (13): 4284-9, 2003]. To prospektive, randomiserte utprøvinger som sammenlignet CHOP og CNOP for pasienter i alderen 60 år og eldre med diffust, storcellecymfom viste et vesentlig fortrinn for CHOP i kraft av sykdomsfri og total overlevelse [Blood 101 (10): 3840-8, 2003]. To andre randomiserte utprøvinger for pasienter som var 70 år gamle og eldre, bekrefter overlegenheten av CHOP i forhold til andre mindre toksiske regimer når det gjelder progresjonsfri og total overlevelse [J Clin Oncol 16 (1): 27-34, 1998]. Selv om infusjonsregimer har blitt foreslått, viste ikke en randomisert utprøving av infusjonsmessig CHOP mot standard CHOP-terapi noen forbedring i tilbakefallsfri eller total overlevelse [J Clin Oncol 19 (3): 750-5, 2001]. Kliniske utprøvinger fortsetter å undersøke modifiseringer av CHOP og rituximab med CHOP ved å øke doser, redusere intervaller mellom sykluser og kombinere nye legemidler med nye virkningsmekanismer [Blood 102 (13): 4284-9, 2003, J Clin Oncol 21 (13): 2466-73, 2003, J Clin Oncol 21 (13):2457-9, 2003].

Selv om vesentlige fremskritt i behandlingen av B-cellelymfomer har blitt observert i det siste tiåret, er det fremdeles rom for store forbedringer.

Oppsummering av oppfinnelsen

Beskrevet her er en fremgangsmåte på å behandle B-cellelymfom som omfatter administrering til en pasient av et kjemoterapeutisk regime, etterfulgt av behandling med et radiomerket anti-CD20-antistoff, der nevnte pasient ikke er refraktorisk overfor nevnte kjemoterapeutiske regime og ikke har hatt tilbakefall på tidspunktet med nevnte behandling med nevnte radiomerkede antistoff; typisk, men ikke nødvendigvis, vil nevnte pasient på dette tidspunktet være en som har respondert på, eller som responderer på, nevnte regime.

Også diskutert er en fremgangsmåte der nevnte pasient ikke tidligere har blitt behandlet for nevnte sykdom ved tidspunktet for nevnte kjemoterapeutiske regime.

Ifølge oppfinnelsen er det tilveiebrakt anvendelse av et radiomerket anti-CD20-antistoff for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient med B-cellelymfom, kjennetegnet ved at, ved tidspunktet for nevnte behandling med nevnte radio-

merkede anti-CD20-antistoff har nevnte pasient allerede fått et kjemoterapeutisk regime, er ikke refraktorisk overfor nevnte kjemoterapeutiske regime og har ikke hatt tilbakefall.

Pasienter med B-celle-lymfom kan bli behandlet med opptil 6 eller flere omganger med konvensjonell kjemoterapi. Disse inkluderer for eksempel CHOP (og 5 modifiseringer derav), ICE, mitoksantron, cytarabin, DVP, ATRA, idarubicin, Hoelzer kjemoterapiregime, La La kjemoterapiregime, ABVD, CEOP, 2-CdA, FLAG & IDA (med eller uten påfølgende G-CSF-behandling), VAD, M & P, C-ukentlig, ABCM, MOPP, DHAP og så videre. I tillegg kan anti-CD20-antistoffer (vanligvis ikke-radiomerket) bli administrert som en del av disse regimene, selv om dette ikke er nødvendig. (Se også kolonne 3, linje 10 41-47, i USP 6.455.043.) Behandlingen som er foretrukket er den tidligere nevnte kombinasjon av rituximab og CHOP.

Etter den siste omgangen med kjemoterapibehandling blir et radiomerket anti-CD20-antistoff administrert. Tidspunktet for administrering, relativt i forhold til slutten på kjemoterapiregimet, kan variere fra en uke til to år, fortrinnsvis til ni måneder, mest 15 foretrukket til flere uker. I en foretrukket utførelsesform blir det radiomerkede antistoff for anvendelse i behandlingen av en pasient med B-Celle-lymfom gitt omtrent en uke etter slutten på kjemoterapi. Eksempler på radiomerkede antistoffer er de kommersielt tilgjengelige legemidlene ZEVALIN og BEXXAR. Imidlertid er fremgangsmåten ikke begrenset til anvendelse av disse antistoffene. Ethvert annet antistoff som binder CD20- 20 epitopen og som er merket med en isotop som utstråler α -, β - eller γ -stråler, kan bli benyttet. Dosene av de radiomerkede antistoffene tilsvarer vanligvis de som blir benyttet ved den konvensjonelle monoterapien med disse midlene. En dosemodifisering er ikke nødvendig. I spesielle tilfeller kan dosene bli justert til de spesielle behovene ved å benytte konvensjonelle overveielser.

25 For detaljer ved administreringsaspekter av terapiene som er involvert i denne oppfinnelsen, se f. eks. US 6.455.043.

Aspekter av denne oppfinnelsen som ikke er diskutert i detalj, er fullt ut konvensjonelle, slik som B-celle-lymfom-sykdomstilstands-definisjoner, konvensjonelle terapier for dette, bestemmelse av hvorvidt en pasient responderer eller er refraktorisk 30 overfor en terapi, eller har hatt tilbakefall og så videre. Se f. eks. US 6.455.043, blant andre. Kjente alternativer kan også bli benyttet, inkludert antistofffragmenter for ethvert antistoff, ethvert radioaktivt merke som er forskjellig fra de som er nevnt, og så videre. Varemerkeprodukter har definisjoner som er gitt i 2004 Physicians Desk Reference.

De nye regimene kan bli benyttet for alle typer av B-celle-lymfom, inkludert 35 indolent og spesielt aggressiv NHL, men er ikke begrenset til disse eksemplene.

Tilsetningen av radiomerket antistoff i overensstemmelse med denne oppfinnelsen vil øke responsraten og overlevelsen for pasientene utover omfanget som det allerede er mulig å oppnå med kjemoterapien (+/- umerket anti-CD20-antistoff) alene.

EKSEMPLER

Eksempel 1

5 Dette eksemplet viser en protokoll som benytter ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN) til behandlingen av førstelinje indolente NHL-pasienter.

Studie-design:

Fase III, randomisert, multisenterutprøving.

10 Pasientpopulasjon:

Pasienter med histologisk bekreftet, stadium-III eller -IV, follikulært, ikke-Hodgkins lymfom (REAL-klassifisering) i CR (fullstendig respons) eller PR (delvis respons) etter førstelinjekjemoterapi med eller uten rituximab, alder 18 år eller eldre.

15 Ekskluderingskriterier

- enhver annen antikreftbehandling for NHL, bortsett fra den foregående førstelinjekjemoterapien
- tidligere strålingsterapi
- tidligere myeloablativ terapi
- 20 • pasienter som ikke har hentet seg inn fra de toksiske effektene av førstelinjeterapi
- enhver annen malignitet eller historie med tidligere malignitet bortsett fra ikke-melanom-hudtumorer eller stadium 0 (in situ) cervixkarsinom
- tilstedeværelse av symptomatisk CNS-lymfom
- pasienter som er kjent HIV-positive
- 25 • pasienter med kjent seropositivitet for HCV, HbsAG eller annen aktiv infeksjon_som ikke er kontrollert ved behandling
- pasienter med plural effusjon eller ascites
- pasienter med unormal leverfunksjon: totalt bilirubin > 1,5 x ULN eller ALAT > 2,5 x ULN
- 30 • pasienter med unormal nyrefunksjon: serumkreatinin > 2,5 x ULN
- IgG < 3 g/l
- tilstedeværelse av anti-murinantistoff (HAMA)-reaktivitet
- kjent hypersensitivitet overfor murine antistoffer eller proteiner
- immunterapi i løpet av de foregående 6 måneder (inkludert antistoffer, interleukiner, interferonoppretholdelse – kombinasjon av førstelinjekjemoterapi med interferon er tillatt)
- 35 • kvinnelige pasienter som er gravide eller ammer, eller voksne med reproduktivt potensial som ikke benytter en effektiv prevensjonsmetode i løpet av studie-

behandling og i minst 12 måneder deretter. Kvinner i fruktbar alder må ha en negativ serumgraviditetstest ved inntreden i studien

- samtidig alvorlig og/eller ukontrollert medisinsk sykdom (f.eks. ukontrollert diabetes, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt i løpet av 6 måneder før studien, ustabil og ukontrollert hypertensjon, kronisk nyresykdom eller aktiv ukontrollert infeksjon) som kan kompromittere deltakelse i studien
- pasienter som har mottatt et hvilket som helst utprøvende legemiddel mindre enn 4 uker før inngang i denne studien eller som ikke foreløpig har kommet seg etter de toksiske effektene av slik terapi
- pasienter som gjennomgikk kirurgi i løpet av de siste 4 uker før inntreden i studien eller pasienter som fremdeles ikke har kommet seg fra bivirkningene av slik behandling
- pasienter med en historie med psykiatrisk sykdom eller tilstand som kan påvirke deres evne til å forstå betingelsene ved studien (dette inkluderer alkoholisme/-stoffmisbruk)
- pasienter som er uvillige eller som ikke er i stand til å følge protokollen

Endepunkter:

- progresjonsfri overlevelse, ved å benytte tosidet, stratifisert log-rank-test
- endring av responsstatus (PR går over i CR), beskrivende
- endring i molekylær responsstatus, beskrivende totaloverlevende, ved å benytte tosidet, stratifisert log-rank-test

Behandlings skjema:

Pasienter blir randomisert for å motta enten ingen behandling eller en infusjon med RITUXIMAB ved 250 mg/m² etterfulgt 1 uke senere med enkeltdose med ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) forutgått av 250 mg/m² RITUXIMAB.

Pasienter som er randomisert til ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan-delen av denne protokollen vil motta to infusjoner med 250 mg/m² RITUXIMAB med én uke imellom. Den første RITUXIMAB-infusjonen vil bli gitt alene eller i kombinasjon med 185 MBq (5 mCi) ¹¹¹In-ibritumomab-tiuxetan for dosimetri eller synliggjøring. Den andre infusjon av RITUXIMAB, som ble administrert en uke senere, vil bli fulgt umiddelbart av 14,8 MBq/kg (0,4 mCi/kg) med ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan (maksimalt 1184 MBq eller 32 mCi) gitt som en sakte, intravenøs push i løpet av 10 minutter.

RITUXIMAB bør bli administrert intravenøst gjennom en gitt linje ved en utgangshastighet på 50 mg/time. Hvis hypersensitivitet eller infusjonsrelaterte hendelser ikke forekommer, så bli infusjonshastigheten eskalert i trinn på 50 mg/time hvert 30. minutt til et maksimum på 400 mg/time. Hvis hypersensitivitet eller infusjonsrelaterte hendelser utvikles, bør infusjonen temporært bli bremset eller avbrutt. Pasienten bør bli behandlet i

overensstemmelse med den hensiktsmessige standarden for behandling. Infusjon kan bli fortsatt ved halvparten av den tidligere hastigheten etter at symptomer har opphørt. Påfølgende RITUXIMAB-infusjon kan bli administrert ved en utgangshastighet på 100 mg/time, og økt ved 30 minutters intervaller med 100 mg/time til et maksimum på 400 mg/time.

Når det er nødvendig vil 185 MBq/kg (5 mCi/kg) med ^{111}In -ibritumomab-tiuxetan bli benyttet til radiosynliggjøring. Synliggjøringsdosen av ^{111}In -ibritumomab-tiuxetan vil bli administrert ved hjelp av en 10-minutters, sakte, IV-pushinjeksjon straks etter den første infusjon av RITUXIMAB. ^{111}In -ibritumomab-tiuxetan kan bli direkte infusert ved å stoppe strømmingen fra IV-posen og injisere det radiomerkede antistoffet direkte inn i linjen. Et filter på 0,22 mikron må være koblet på linjen mellom pasienten og infusjonsporten. Skyll linjen med minst 10 ml normal fysiologisk saltløsning etter at ^{111}In -ibritumomab-tiuxetan har blitt infusert.

Straks etter den andre RITUXIMAB-infusjonen vil ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan bli administrert intravenøst som en sakte, intravenøs (i.v.) push i løpet av 10 minutter. ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan kan bli direkte infusert ved å stoppe strømmingen fra i.v.-posen og injisere det radiomerkede antistoffet direkte inn i linjen. Et filter på 0,22 mikron må være koblet på linjen mellom pasienten og infusjonsporten. Skyll linjen med minst 10 ml med normal fysiologisk saltløsning etter at ^{90}Y -ibritumomab-tiuxetan har blitt infusert.

Eksempel 2

Dette eksemplet viser skjema for førstelinjebehandlingen av pasienter med aggressiv NHL.

Studie-design:

Fase-III, randomisert, kontrollert multisenterutprøving

Pasientpopulasjon:

Pasienter med histologisk bekreftet, stadium-II, -III eller -IV, aggressivt, ikke-Hodgkins lymfom (REAL-klassifisering) i CR etter førstelinjekjemoterapi inkludert RITUXIMAB-behandling, alder 60 år eller eldre.

Eksklusjonskriterier:

Se eksempel 1.

Endepunkter:

- overlevelse, ved å benytte triangulær (sekvensiell) testing

Behandlingskjema:

Se eksempel 1.

De foregående eksemplene kan bli gjentatt med tilsvarende suksess ved å bytte
5 ut de generelle eller spesifikt beskrevne reaktantene og/eller operasjonsbetingelsene,
med de som er benyttet i de foregående eksemplene.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av et radiomerket anti-CD20-antistoff for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient med B-cellelymfom, karakterisert ved at, ved
5 tidspunktet for nevnte behandling med nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff nevnte pasient har allerede fått et kjemoterapeutisk regime, er ikke refraktorisk overfor nevnte kjemoterapeutiske regime og har ikke hatt tilbakefall.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte kjemoterapeutiske regime omfatter å
10 administrere et ikke-radiomerket anti-CD20-antistoff.

3. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte kjemoterapeutiske regime omfatter CHOP, ICE, mitoksantron, cytarabin, DVP, ATRA, idarubicin, Hoelzer-kjemoterapiregime, La La-kjemoterapi-regime, ABVD, CEOP, 2-CdA, FLAG & IDA (med eller uten påfølgende G-CSF-
15 behandling), VAD, M & P, C-ukentlig, ABCM, MOPP eller DHAP.

4. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff blir administrert fra omtrent én uke til omtrent to år etter nevnte kjemoterapeutiske regime.

- 20 5. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff blir administrert fra omtrent én uke til omtrent ni måneder etter nevnte kjemoterapeutiske regime.

6. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff blir
25 administrert fra omtrent én uke etter nevnte kjemoterapeutiske regime.

7. Anvendelse ifølge krav 2, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff er et kimært anti-CD20-antistoff.

- 30 8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte kimært anti-CD20-antistoff er rituximab.

9. Anvendelse ifølge krav 7, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff er radiomerkede ibritumomab-tiuxetan.

- 35 10. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte radiomerkede anti-CD20-antistoff er radiomerkede tositumomab.

11. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte B-celle-lymfom er laveregrads/follikulært ikke-Hodgkins lymfom (NHL), smålymfocyt (SL)-NHL, intermediærgrads/follikulært NHL,

intermediærgrads diffust NHL, kronisk lymfocytteleukemi (CLL), høyeregrads immunoblastisk NHL, høyeregrads lymfoblastisk NHL, høyeregrads ikke-spaltet småcellet NHL, bulky-sykdoms-NHL, mantelcellelymfom, AIDS-relatert lymfom eller Waldenstroms makroglobulinemi.

5

12. Anvendelse ifølge krav 1, hvor nevnte pasient ikke tidligere har blitt behandlet for nevnte B-celle-lymfom på tidspunktet for nevnte kjemoterapeutiske regime.

10

13. Anvendelse ifølge krav 1, hvor ved tidspunktet for nevnte behandlingen med nevnte radiomerkede antistoff nevnte pasient har respondert på, eller responderer på, nevnte regime.

14. Anvendelse ifølge krav 9, hvor nevnte radiomerkede ibritumomab-tiuxetan er ⁹⁰Y-ibritumomab-tiuxetan.

15