

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.11.09	(73) Titular(es): BIOGEN IDEC INC. 11011 TORREY ANA ROAD SAN DIEGO, CA 92121 US
(30) Prioridade(s): 1998.11.09 US 107658	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.05.06	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.04.29 165/2015	(72) Inventor(es): ANTONIO J. GRILLO-LOPEZ US CHRISTINE A. WHITE US
	(74) Mandatário: FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º 1200-195 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TRATAMENTO DE MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS A CÉLULAS TUMORAIS EM CIRCULAÇÃO UTILIZANDO ANTICORPO QUIMÉRICO ANTI-CD20**

(57) Resumo:

MÉTODO DE TRATAMENTO DE MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS ASSOCIADAS A UM NÚMERO ELEVADO DE CÉLULAS TUMORAIS EM CIRCULAÇÃO PELA ADMINISTRAÇÃO DE UM ANTICORPO ANTI-CD20 QUIMÉRICO TERAPÊUTICO. ESTAS MALIGNIDADES INCLUEM EM PARTICULAR LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA B (B-PLL), LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (CLL) E LINFOMA NÃO HODGKINIANO TRANSFORMADO.

RESUMO

"Tratamento de malignidades hematológicas associadas a células tumorais em circulação utilizando anticorpo quimérico anti-CD20"

Método de tratamento de malignidades hematológicas associadas a um número elevado de células tumorais em circulação pela administração de um anticorpo anti-CD20 quimérico terapêutico. Estas malignidades incluem em particular leucemia prolinfocítica B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) e linfoma não hodgkiniano transformado.

DESCRIÇÃO

"Tratamento de malignidades hematológicas associadas a células tumorais em circulação utilizando anticorpo quimérico anti-CD20"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção dirige-se à utilização de um anticorpo anti-CD20 compreendendo regiões constantes gama 1 humanas no fabrico de um medicamento para o tratamento de leucemia linfocítica crónica (CLL) num paciente humano, em que o medicamento se destina a administração ao paciente humano a uma dosagem de 500 a 1500 mg/m².

ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

A utilização de anticorpos contra CD20 como agentes de diagnóstico e/ou terapêuticos para o linfoma de células B foi anteriormente relatada. O CD20 é um marcador ou alvo útil para linfomas de células B pois este antigénio é expresso em densidades muito elevadas sobre a superfície de células B malignas, *i.e.*, as células B em que a proliferação intensa pode conduzir a linfomas de células B.

O CD20, ou Bp35, é um antigénio de diferenciação restrito a linfócitos B que é expresso durante o desenvolvimento precoce de pré-células B e permanece até à diferenciação de células plasmáticas. Crê-se que a molécula de CD20 pode regular um passo no processo de ativação de células B que é necessário para a iniciação e diferenciação do ciclo celular. Adicionalmente, como notado, o CD20 é expresso em níveis muito elevados em células B neoplásicas ("tumorais").

Terapias anteriormente relatadas envolvendo anticorpos anti-CD20 envolviam a administração de um anticorpo anti-CD20 terapêutico, quer isoladamente, quer em conjunto com um segundo anticorpo anti-CD20 radiomarcado, ou um agente quimioterapêutico.

De facto, a Food and Drug Administration aprovou a utilização terapêutica de um destes anticorpos anti-CD20 terapêuticos, o RITUXAN®, para utilização no tratamento de linfoma não hodgkiniano (NHL) de grau baixo recidivado e previamente tratado. Igualmente, a utilização de RITUXAN® em combinação com um anticorpo anti-CD20 murino radiomarcado foi sugerida para o tratamento de linfoma de células B.

Contudo, embora os anticorpos anti-CD20 e, em particular o RITUXAN®, tenham sido relatados como sendo eficazes para o tratamento de linfomas de células B, tais como o linfoma não hodgkiniano, seria benéfico se pudessem ser desenvolvidos tratamentos eficazes com o anticorpo para outras malignidades. Mais especificamente, seria benéfico se os anticorpos anti-CD20 pudessem ser utilizados para o tratamento de outros tipos de malignidades.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A invenção é estabelecida nas reivindicações. A divulgação refere-se a um novo tratamento para malignidades hematológicas caracterizadas por um número elevado de células tumorais no sangue envolvendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-CD20. Nas concretizações preferidas, esse anticorpo anti-CD20 compreenderá um anticorpo anti-CD20 humano quimérico, humanizado ou humano. Os exemplos destas malignidades hematológicas incluem leucemia prolinfocítica B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) e linfoma não hodgkiniano transformado.

Assim, é um objeto da divulgação proporcionar um novo tratamento para malignidades hematológicas compreendendo a administração de um anticorpo anti-CD20.

É um objeto mais específico da divulgação proporcionar um novo tratamento para leucemia prolinfocítica B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) ou linfoma não hodgkiniano transformado compreendendo a administração de um anticorpo anti-CD20.

É um objeto ainda mais específico da divulgação tratar leucemia prolinfocítica B (B-PLL) ou leucemia linfocítica crónica (CLL) compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de RITUXAN®.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente divulgação refere-se à determinação de que malignidades hematológicas e, em particular, as que são caracterizadas por números elevados de células tumorais no sangue, podem ser tratadas eficazmente pela administração de um anticorpo anti-CD20 terapêutico. Estas malignidades incluem, em particular, CLL, B-PLL e linfoma não hodgkiniano transformado.

Esta determinação é surpreendente não obstante o grande sucesso relatado do RITUXAN® para o tratamento de linfoma não hodgkiniano de grau baixo recidivado e previamente tratado. Em particular, esta verificação é surpreendente dados os muito elevados números de células tumorais observados nestes pacientes e também dado o facto de que estas células malignas, e.g., células de CLL, tipicamente não expressam o antigénio CD20 nas elevadas densidades que são características de alguns linfomas de células B, tais como os linfomas não hodgkinianos de grau baixo recidivados e previamente tratados. Consequentemente, não podia ser razoavelmente previsto que o antigénio CD20 pudesse constituir um alvo apropriado para terapia com o anticorpo terapêutico destas malignidades.

O tratamento de malignidades hematológicas, tais como CLL, B-PLL e linfoma não hodgkiniano transformado, de acordo com a divulgação compreenderá a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um anticorpo anti-CD20, administração essa que pode ser efetuada individualmente ou em conjunto com outro(s) tratamento(s), e.g., quimioterapia, radioterapia (e.g., irradiação do corpo inteiro, ou tratamento com anticorpos radiomarcados). Em adição, a terapia de combinação com citoquinas pode ser útil para supra-regular o CD20 na superfície das células de linfoma.

Na concretização preferida, o anticorpo anti-CD20 ligará CD20 com elevada afinidade, i.e., na gama de 10^{-5} a 10^{-9} M. Preferivelmente, o anticorpo anti-CD20 compreenderá um anticorpo quimérico, de primata, primatized®, humano ou humanizado. Também, a divulgação abrange a utilização de fragmentos de anticorpo, e.g., Fab's, Fv's, Fab's, F(ab)₂ e seus agregados.

A expressão um anticorpo quimérico pretende-se que refira um anticorpo com regiões variáveis não humanas e regiões constantes humanas, mais tipicamente regiões variáveis de roedor e regiões constantes humanas.

Um anticorpo primatized® refere-se a um anticorpo com regiões variáveis de primata, e.g., CDR's, e regiões constantes humanas. Preferivelmente, essas regiões variáveis de primata são derivadas de um Macaco do Velho Mundo.

Um anticorpo humanizado refere-se a um anticorpo com regiões *framework* e constantes substancialmente humanas, e regiões determinantes de complementaridade (CDRs) não humanas. "Substancialmente" refere-se ao facto de os anticorpos humanizados reterem tipicamente pelo menos vários resíduos *framework* do dador (de anticorpo progenitor não humano de que são derivados as CDRs).

Os métodos para a produção de anticorpos quiméricos, de primata, primatized®, humanizados e humanos, são bem conhecidos na especialidade. Veja-se, e.g., a patente U.S. 5530101, concedida a Queen *et al.*, a patente U.S. 5225539, concedida a Winter *et al.*, as patentes U.S. 4816397 e 4816567, concedidas a Boss *et al.*, e Cabilly *et al.*, respetivamente.

A seleção das regiões constantes humanas pode ser significativa para a eficácia terapêutica do anticorpo anti-CD20 em questão. Na concretização preferida, o anticorpo anti-CD20 em questão compreenderá regiões constantes humanas, gama 1 ou gama 3 e, mais preferivelmente, regiões constantes humanas gama 1. A utilização de anticorpos anti-CD20 gama 1 como agentes terapêuticos é divulgada na Patente U.S. 5500362, concedida a Robinson *et al.*.

Os métodos para fazer anticorpos humanos também são conhecidos e incluem, por exemplo, produção em ratinhos com IDCG (Imunodeficiência Combinada Grave) e imunização *in vitro*.

Como notado, um anticorpo anti-CD20 quimérico particularmente preferido é o RITUXAN®, que é um anticorpo anti-CD20 humano quimérico gama 1. A sequência de aminoácidos completa e a corresponde sequência de ácido nucleico para este anticorpo podem ser encontradas na Patente U.S. 5736137. Este anticorpo, que é produzido num sistema de expressão de células CHO patenteado comercializado pela IDEC Pharmaceuticals Corporation, é preparado através de um transfectoma de células CHO que foi depositado em 4 de Novembro, 1992, ao abrigo das disposições do Tratado de Budapeste na American Type Culture Collection, localizada em 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852. Esta linha celular foi determinada como sendo viável e será substituída se se tornar não viável durante o prazo de depósito. Esta linha celular foi tornado irrevogavelmente disponível após a concessão da patente 5736137 e está disponível sem restrição na ATCC. Esta linha celular estará também disponível sem restrição durante o tempo de vigência de qualquer patente que possa ser concedida com base neste pedido.

O anticorpo anti-CD20 em questão será administrado por várias vias de administração, tipicamente a parentérica. Nesta pretende-se incluir as vias intravenosa, intramuscular, subcutânea, rectal, vaginal, sendo a administração com infusão intravenosa a preferida.

O anticorpo anti-CD20 será formulado para utilização terapêutica por métodos padrão, e.g., por adição de tampões farmacêuticamente aceitáveis, e.g., solução salina estéril, água tamponada estéril, propilenoglicol e suas combinações.

As dosagens eficazes dependerão do anticorpo específico, da condição do paciente, idade, peso, ou quaisquer outros tratamentos, entre outros factores. Tipicamente, dosagens eficazes variarão entre cerca de 0,001 e cerca de 30 mg/kg de peso corporal, mais preferivelmente de cerca de 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal, e com maior preferência de cerca de 0,1 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal.

Esta administração pode ser efetuada através de vários protocolos, e.g., semanalmente, bissemanalmente ou mensalmente, dependendo da dosagem administrada e da resposta do paciente. Igualmente, pode ser desejável combinar esta administração com outros tratamentos, e.g., terapia radioativa, direcionada e não direcionada, quimioterapias e administração de linfoquinas e citoquinas, e.g., interleucinas, interferões, TNF, factores estimulantes de colónias, etc.

Tipicamente, o tratamento será efetuado semanalmente, durante cerca de 2 a 10 semanas, mais tipicamente cerca de 4 semanas. Um regime de dosagem particularmente preferido compreenderá a administração de cerca de .375 mg/kg semanalmente num total de quatro infusões. Igualmente, programas de dosagem de etapas crescentes podem ser ainda mais preferíveis.

Se for utilizada radiação em conjunção com o anticorpo anti-CD20 terapêutico, é preferível que seja utilizado anticorpo anti-CD20 marcado com ítrio, tal como divulgado na patente U.S. 5736137. Este anticorpo, 2B8-MX-DTPA, tem eficácia reportada no tratamento de linfoma das células B. A linha celular que produz o anticorpo 2B8 também foi depositada no American Type Culture Collection em 22 de Junho de 1993 de acordo com as disposições do Tratado de Budapeste, e ficou irrevogavelmente acessível após concessão da patente US 5736137, sem quaisquer restrições. Esta linha celular mostrou ser viável e de modo semelhante será substituída durante a duração de qualquer patente que seja concedida com base neste pedido, caso se torne não viável.

Um regime quimioterapêutico particularmente preferido que pode ser utilizado em conjunto com a imunoterapia com o presente anticorpo compreende imunoterapia de CHOP, que compreende a administração de uma combinação de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona. Outros quimioterapêuticos conhecidos incluem metotrexato, cisplatina, toremifeno e tamoxifeno.

Os Exemplos que se seguem não se pretendem, nem devem ser entendidos como, limitantes da divulgação. Os Exemplos

destinam-se a proporcionar evidências clínicas em suporte da eficácia da divulgação.

EXEMPLO 1

Estudaram-se dois pacientes em que notámos uma rápida redução de células tumorais no sangue, que estava associada com grave toxicidade relacionada com infusão pulmonar e trombocitopenia. Igualmente, acolheram-se dois pacientes adicionais de relatórios submetidos pelo médico de eventos adversos relacionados com o tratamento com RITUXAN®. A caracterização do pré-tratamento destes pacientes incluía uma idade mediana de 60 anos (gama de 26-73) com o diagnóstico de leucemia prolinfocítica B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) ou linfoma não hodgkiniano transformado. Todos estes pacientes tinham elevadas contagens de leucócitos em consequência de envolvimento tumoral sanguíneo, adenopatia volumosa e organomegalia. Todos os quatro pacientes desenvolveram uma síndrome única de reacções graves relacionadas com a infusão caracterizada por febre, arrepios, broncospasmo com hipoxemia associada, requerendo cessação temporária da terapia com RITUXAN®. Concorrentemente com estes sintomas, uma rápida diminuição da carga de células tumorais em circulação (média pré-tratamento de $98 \times 10^3/L$; gama de 73-132 vs. Média pós-tratamento de $11 \times 10^3/L$; gama de 37-24,6) com evidência eletrolítica moderada de lise tumoral rápida. Trombocitopenia, uma observação não vulgarmente associada a terapia com RITUXAN®, foi notada em todos os quatro pacientes (média pré-tratamento de $145 \times 10^3/L$; gama de 57-277 vs. Média pós-tratamento de $50 \times 10^3/L$; gama de 2-120), requerendo, num caso, transfusão. Os sintomas desta síndrome requereram hospitalização mas foram resolvidos com cuidados de suporte. Subsequentes tratamentos com RITUXAN® foram bem tolerados em todos os pacientes. Dois pacientes subsequentes com CLL foram tratados com elevadas contagens tumorais sanguíneas utilizando dosagem em etapas crescentes (100 mg no dia 1 seguidos pelo resto da terapia no dia 1) com eficácia demonstrada, trombocitopenia mas mínimo de toxicidade relacionada com a administração por infusão de RITUXAN® em pacientes com malignidades hematológicas que têm envolvimento celular tumoral sanguíneo podem estar associadas com uma mais elevada frequência de reacções graves iniciais relacionadas com

infusão e trombocitopenia que exigiram cuidadosa monitorização clínica. Dada a actividade preliminar de RITUXAN® nestes pacientes, devem-se conduzir estudos futuros de CLL e PLL, utilizando um programa de dosagem por etapas crescentes.

EXEMPLO 2

As imunoglobulinas (MAb) não marcadas são atrativas para o tratamento de NHL pois podem: mediar a citotoxicidade com complemento (CDC) ou células efetoras (ADCC); ter efeito de apoptose; ser menos tóxicas, menos imunogénicas e possivelmente mais eficazes do que MAb conjugados com toxinas ou fármacos; não requerer os procedimentos complexos necessários para terapia com MAb radiomarcados (RIT), e não produzir a mielossupressão típica de RIT de dose elevada. Até recentemente, a utilização dos MAb no tratamento de malignidades hematológicas tem sido limitada. Contudo, o MAb quimérico anti-CD20, RITUXAN®, tem um perfil de baixa toxicidade e eficácia clínica significativa e está agora aprovado pela Food and Drug Administration (US FDA 11/97; EU 6/98) para o tratamento de NHL recidiva ou refratária, de baixo grau ou folicular (R=LG/F). Num ensaio clínico de agente único (PIII), de 166 pacientes com NHL R-LG/F tratados com RITUXAN® a 375 mg/m² semanalmente durante quatro infusões (estudo 102-05), a taxa de resposta global (TRG) foi de 48% (6% RC e 42% RP). O tempo mediano até à progressão para respondedores foi de 13,1 meses e a duração de resposta de 11,2 meses. As contagens medianas de linfócitos B em circulação caíram para zero após a primeira dose. As contagens de células CD3, CD4, CD8 e NK permaneceram inalteradas. A recuperação de células B em sangue periférico começou a 6-9 meses e ficou completa em 9-12 meses. Não se notaram alterações significativas nos níveis séricos de complemento. O mecanismo de ação permanece por resolver, estando considerados CDC, ADCC, apoptose e/ou outros. Apesar da ausência de uma correlação clínica/laboratorial, a contribuição de CDC não pode ser desconsiderada. Observámos uma correlação entre uma superior contagem absoluta de células NK na linha de base e resposta ao MAb.

Tipo celular	# Pacientes RC+RP	Cont. Abs.	# Pacientes NR	Cont. Abs.	Valor P
NK	98	180	15	98	0,02
MK+ANC	98	185	15	102	0,02
ANC	101	3,7	15	3,4	0,40
CD3+	98	761	15	576	0,37
Plaquetas	101	187	15	206	0,32
Nota: N = 166 pacientes do estudo 102-05, e 37 do 102-06. Cont. Abs.: NK, CD3 = células/mm ³ ; ANC, Pts. = células x 10e3/mm ³ . Valor P para a diferença entre Conts. Abs.					

ADCC pode ser um mecanismo importante para a actividade clínica observada em pacientes tratados com RITUXAN®. Os agentes que aumentam o número de células efectoras e a actividade podem ser sinérgicos com o MAb. Estão também a decorrer estudos de RITUXAN® em combinação com citocinas, e.g., IL-2, G-CSF, GM-CSF, INF.

EXEMPLO 3

Estudo de Fase I/II de RITUXAN® em CLL

O RITUXAN® é um anticorpo monoclonal dirigido para CD20 que tem actividade significativa no tratamento de linfoma de baixo grau (LGL). Quando dado numa dosagem de 375 mg/m² semanalmente/ quatro a taxa de resposta em pacientes (PTS) recidivados foi de 43% (McCloughlin et al., KOO, Vol. 14, 1998). Os pacientes com linfoma linfocítico pequeno tinham menores taxas de resposta (13%) do que pacientes com outros subtipos de LGL e menores níveis séricos de RITUXAN®. A reduzida resposta observada em SLL podia estar relacionada com a menor densidade de antigénio CD20 e/ou maiores contagens de células B em circulação. Seria de esperar que ambos os factores tivessem impacto (negativamente) sobre a resposta observada em CLL. Numa tentativa de maximizar as actividades em CLL conduzimos um estudo de Fase I/II. Todos os pacientes recebem uma primeira dose de 375 mg/m² a m² para minimizar os efeitos secundários relacionados com a infusão.

As dosagens subsequentes semanais (3) permanecem as mesmas mas são dadas a um nível de dose aumentada. Dezasseis pacientes foram tratados com dosagens de 500-1500 mg/m². A idade média era de 66 anos (gama de 25-78). Oitenta e um por cento tinham doença em fase terminal III-IV. A contagem média de glóbulos brancos era de 40 x 10⁹/L (gama, 4-200), Hgb 11,6 g/dl (gama, 7,7-14,7), plaquetas 75 x 10⁹/L (gama, 16-160), imunoglobulina ₂ mediana era de 4,5 mg/L (gama, 3,1-9,2). Os números medianos de terapias anteriores eram de 2,5 (gama 1-9). Sessenta por cento dos pacientes foram refratários ao tratamento. Dois pacientes desenvolveram hipertensão grave com a primeira dose (375 mg/m²); outro recebeu terapia adicional. A toxicidade em dosagens escaladas subsequentes foi moderada embora nenhum paciente com o nível de dose de 1500 mg/m² tenha sido completamente avaliado. Oito pacientes completaram a terapia (4 a 500 mg/m², 3 a 650 mg/m², 1 a 825 mg/m²). Um paciente tratado com 560 mg/m² atingiu remissão completa. Um paciente tem linfocitose progressiva em tratamento e todos os outros pacientes tiveram redução de linfocitose no sangue periférico mas menos efeito nos nódulos linfáticos. Estão a decorrer estudos de escalação de doses.

EXEMPLO 4

Utilização de citocinas para supra-regular a expressão de CD20

Outra abordagem para melhorar a resposta em pacientes de CLL consiste em supra-regular o antigénio CD20 utilizando citocinas. Num estudo *in vitro*, células mononucleares de pacientes de CLL foram incubadas durante 24 horas com várias citocinas. Os resultados de citometria de fluxo mostraram uma significativa supra-regulação por IL-4, GM-CSF e TNF-alfa. Venugopal P, Sivararnan S, Huang X, Chopra H, O'Brein T, Jajeh A, Preisler H. A supra-regulação da expressão de CD20 em células de leucemia linfocítica crónica (CLL) por exposição *in vitro* a citocinas. *Blood* 1998; 10:247a. De facto, dados recentes sugerem que a supra-regulação de CD20 observada em células de CLL pode estar limitada a células tumorais (Venugopal *et al.* Poster - PanPacific Lymphoma meeting, Junho 1999. A supra-regulação induzida por citocinas da expressão de antigénio CD20 em células de leucemia linfocítica crónica

(CLL) pode estar limitada a células tumorais). Dados preliminares sugerem que o interferão alfa também supra-regula CD20 em células de CLL após apenas 24 horas quando aplicado numa concentração de 500 a 1000 U/ml.

Assim, por administração de determinadas citocinas a pacientes de CLL antes de, ou simultaneamente com a administração de Rituximab, a expressão de CD20 na superfície de células B malignas pode ser supra-regulada, desse modo tornando CD20, assim como outros marcadores da superfície celular tais como CD19, um alvo mais atrativo para imunoterapia.

Um estudo em colaboração foi iniciado para testar as doses ótimas de citocinas para supra-regulação *in vivo* de CD20. O protocolo do estudo envolve o tratamento de dez pacientes inicialmente com GM-CSF a 250 mcg/m² SQ QD X 3, dez pacientes com IL-4 mcg/kg SQ QD X 3, e dez pacientes com G-CSF a 5 mcg/kg SQ QD X 3. As células mononucleares serão separadas por centrifugação em Ficon Hypaque para estudos apoptóticos para determinar se a supra-regulação de CD20 se traduz no aumento da morte de células tumorais pelo Rituximab.

EXEMPLO 5

Protocolo de Combinação de Anticorpo e Quimioterapia

O tratamento com anticorpo de CLL pode ser combinado com outros tratamentos quimioterapêuticos convencionais que se sabe serem úteis para o tratamento de CLL. O agente individual mais frequentemente utilizado para CLL é o clorambucilo (Leukeran), dado a 0,1 mg/kg diariamente ou 0,4 a 1,0 mg/kg de 4 em 4 semanas. O clorambucilo é frequentemente combinado com prednisona oral (30 a 100 mg/m²/d), que é útil na gestão de citopenias autoimunes. A ciclofosfamida é uma alternativa ao clorambucilo, sendo a dose usual de 1-2 g/m² a cada 3-4 semanas juntamente com vincristina e esteroides (*e.g.*, regime COP).

Várias combinações de fármacos foram utilizadas para a CLL, incluindo COP (ciclofosfamida, Oncovin, e prednisona), e CHOP (estes três fármacos mais doxorubicina). A fludarabina mostrou efeito no tratamento de CLL, e originou uma TRG de 50%

num grupo de pacientes tratados com 25-30 mg/m²/d a cada 3-4 semanas. <http://www.cancernetwork.com>. Embora alguns pacientes tenham mostrado ser refratários à fludarabina. Estes pacientes podem também ser resistentes a 2-CdA porque frequentemente, pacientes que são refratários a fludarabina são também refratários a 2-CdA (O'Brien et al. N. Engl. J. Med. 330: 319-322 (1994)).

Portanto, a terapia com anticorpo anti-CD20 será particularmente útil para pacientes que são refratários ou que recidivaram após tratamento com fármacos quimioterapêuticos. A terapia com Rituximab pode também ser combinada com radioterapia nestes pacientes. A TBI (irradiação de corpo inteiro) com uma dimensão de fração baixa de 15 cGy para doses totais de 75 a 150 cGy mostrou ser eficaz em cerca de um terço dos pacientes.

Um ensaio de Fase II está presentemente a decorrer por CALGB em pacientes de CLL. O Rituximab e a fludarabina são administrados simultaneamente, seguidos de consolidação com Rituximab *versus* indução com fludarabina seguida por Rituximab.

Os objectivos do estudo são (1) determinar em pacientes de CLL tratados com fludarabina a taxa de resposta completa (RC) e o perfil de toxicidade de terapia simultânea e consolidativa com Rituximab (Braço I) e de terapia consolidativa com Rituximab (Braço II); (2) avaliar a taxa de RC em pacientes que recebem terapia simultânea com Rituximab e fludarabina (a fase indutiva do Braço I); (3) avaliar a frequência de conversão de uma resposta parcial (RP) numa RC ou doença estável em RP ou RC em pacientes de CLL que recebem terapia consolidativa com Rituximab; (4) seguir os efeitos de terapia com Rituximab e fludarabina nos marcadores imunológicos CD4, CD8, IgG, IgA e IgM; e (5) examinar a sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global nos Braços I e II.

Lisboa, 2015-07-29

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um anticorpo anti-CD20 compreendendo regiões constantes humanas gama 1 no fabrico de um medicamento para tratamento de leucemia linfocítica crónica (CLL) num paciente humano, em que o medicamento se destina a administração ao paciente humano numa dosagem de 500 a 1500 mg/m².

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento se destina a utilização em combinação com quimioterapia.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo quimérico.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo humanizado.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo humano.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o anticorpo anti-CD20 compreende um fragmento de anticorpo ligante de CD20.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o anticorpo anti-CD20 é rituximab.

8. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que o paciente é refratário a um tratamento previamente administrado para a leucemia linfocítica crónica.

9. Anticorpo anti-CD20 compreendendo regiões constantes humanas gama 1 para utilização num método para tratamento de leucemia linfocítica crónica (CLL) num paciente humano, o método compreendendo a administração do anticorpo ao paciente humano numa dosagem de 500 a 1500 mg/m².

10. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 9, em que o método compreende a administração do anticorpo em combinação com quimioterapia.

11. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 9 ou a reivindicação 10, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo quimérico.

12. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 9 ou a reivindicação 10, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo humanizado.

13. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 9 ou a reivindicação 10, em que o anticorpo anti-CD20 é um anticorpo humano.

14. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 9 ou a reivindicação 10, em que o anticorpo anti-CD20 compreende um fragmento de anticorpo ligante de CD20.

15. Anticorpo para utilização de acordo com a reivindicação 11, em que o anticorpo anti-CD20 é rituximab.

16. Anticorpo para utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, em que o paciente é refratário a um tratamento previamente administrado para a leucemia linfocítica crónica.

Lisboa, 2015-07-29