

P 0 1 0 3 4 8 4

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

03484

AZ

**Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása B-sejtes limfómák
kombinációs terápiájára**

K I V O N A T

A találmány tárgyát anti-CD20 ellenanyagoknak vagy azok fragmenseinek B-sejtes limfómák kezelésében történő alkalmazása, közelebbről az ilyen ellenanyagok vagy ellenanyag-fragmensek kombinációs gyógyászati eljárásokban történő alkalmazása képezi.

A találmány szerinti megoldás alkalmas B-sejtes limfómák - elsősorban a non-Hodgkins limfóma - kezelésére.

ellenőrzés

R

**Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása B-sejtes limfómák
kombinációs terápiájára**

A találmány tárgyát anti-CD20 ellenanyagoknak vagy azok fragmenseinek B-sejtes limfómák kezelésében történő alkalmazása, közelebbről az ilyen ellenanyagok vagy ellenanyag-fragmensek kombinációs gyógyászati eljárásokban történő alkalmazása képezi.

A találmány szerinti megoldás alkalmas B-sejtes limfómák - elsősorban a non-Hodgkins limfóma - kezelésére.

A CD20 antigén elleni ellenanyagok B-sejtes limfómával kapcsolatos diagnosztikai és/vagy gyógyászati hatóanyagként történő alkalmazását már korábban leírták. A CD20 a B-sejtes limfómák esetében jól alkalmazható marker vagy célmolekula, mivel a malignus B-sejtek (olyan B-sejtek, amelyek folyamatos proliferációja B-sejtes limfóma kialakulásához vezethet) felszínén nagyon magas koncentrációban expresszálódik.

A CD20 vagy Bp35 B-limfocita-korlátozott differenciálódási antigén, amely már a B-sejtek fejlődésének korai szakaszában expresszálódik, és a plazmasejtté történő differenciálódásig megmarad. Egyesek szerint a CD20 molekula a sejtciklus megkezdéséhez és a differenciálódáshoz szükséges B-sejt aktiválódási folyamat egy lépését szabályozhatja. Mindemellett, amint azt már megjegyeztük, a CD20 rendszerint nagyon nagy mennyiségben expresszálódik a daganatos B-

sejtek felszínén. A CD20 antigén célzott terápia céljára megfelelőnek tűnik, mivel nem lökődik le, nem változik meg és nem kerül a sejt belsejébe.

A CD20 ellenanyagokat alkalmazó gyógykezelési eljárások korábbi leírásaiban a gyógyászati anti-CD20 ellenanyag önmagában vagy egy második, radioaktívan jelölt anti-CD20 ellenanyaggal vagy gyógyászati hatóanyaggal együttesen történő beadása szerepel.

Az FDA ("Food and Drug Administration") engedélyezte egy ilyen anti-CD20 ellenanyag, a Rituxan® terápiai célú alkalmazását kiújult és korábban kezelt low grade nem-Hodgkin limfóma ("non-Hodgkin limfóma", NHL) esetében. Emellett B-sejtes limfóma terápiájára a Rituxan® radioaktívan jelölt egér anti-CD20 ellenanyaggal kombináltan történő alkalmazását javasolták.

Míg azonban az anti-CD20 ellenanyagok és különösen a Rituxan® (USA-beli készítménynév, az Egyesült Királyságban MabThera®, máshol Rituximab®) B-sejtes limfómák, pl. nem-Hodgkin limfóma gyógykezelésében történő sikeres alkalmazásáról számoltak be, a kezelt betegeknél sok esetben a betegség kiújulása volt megfigyelhető. Emiatt hatékonyabb gyógykezelési eljárások kifejlesztésére lenne szükség.

Közelebbről, előnyös lenne, ha az anti-CD20 ellenanyagok más limfóma-kezelési eljárásokkal együtt alkalmazva kedvező hatást fejtenének ki, valamint ha mód nyílna a kiújulás esélyét vagy gyakoriságát csökkentő kombinált gyógykezelési eljárások kifejlesztésére. Előnyös lenne a jelenleg alkalmazott limfóma-kezelési protokollok olyan tovább-

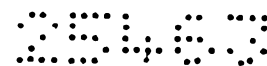


fejlesztése is, amelynek eredményeként a más kezelési eljárásokra nem reagáló páciensek gyógykezelhetők lennének kiméra- vagy radioaktívan jelölt anti-CD20 ellenanyagokkal. Hasznos lenne továbbá, ha az anti-CD20 ellenanyagokkal, és különösen azok egyéb kezelési módokkal történő kombinációjával végzett terápiás beavatkozás a low grade follicularis nem-Hodgkin limfóma mellett egyéb típusú limfómák kezelésére is alkalmazható lenne.

A találmány tárgyát B-sejtes limfómák kombinációs terápiái képezik, továbbá kiújult vagy terápiareszisztens B-sejtes limfómák kiméra- és radioaktívan jelölt anti-CD20 ellenanyagokkal történt gyógykezelésének előnyeiről számol be. Kimutattuk, hogy az anti-CD20 ellenanyaggal végzett kezelés citokinekkal, radioterápiával, myeloablációs terápiával vagy kemoterápiával együttesen alkalmazva előnyös szinergista hatást fejt ki. Meglepő módon, a korábban csontvelő- vagy őssejt-transzplantáción átesett páciensek a korábban nem kezelt betegekhez képest fokozott mértékben reagáltak a kezelésre.

Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány szerinti megoldást.

A találmány tárgyát B-sejtes limfómák terápiájára szolgáló kombinált eljárások képezik. Általánosságban ezek kiújult B-sejtes limfóma terápiájára szolgáló eljárások, amelyekben egy korábban limfómaellenes kezelésben részesült, de visszaesett beteg kiméra anti-CD20-ellenanyag gyógyászati szempontból hatékony adagjával történő kezelésére kerül sor. A korábbi limfómaellenes kezelés lehet pl. anti-



CD20 ellenanyagokkal végzett kezelés, csontvelő- vagy őssejt-transzplantáció, radio- vagy kemoterápia. A korábbi kemoterápia különböző kemoterápiás hatóanyagokkal és kombinált gyógykezelési protokollokkal végzett kezelést jelölhet, amilyenek pl. a CHOP-, az ICE-, a mitozantron-, a citarabin-, a DVP-, az ATRA-, az idarubicin-terápia, a "hoelzer" kemoterápiás kezelési előirat, a "La La" kemoterápiás kezelési előirat, az ABVD-, a CEOP-, a 2-CdA-, a kísérő G-CSF kezeléssel vagy anélkül végzett FLAG & IDA-, a VAD-, az M & P-, a heti C-, az ABCM-, a MOPP- és a DHAP-terápia.

A találmány tárgyát képezik továbbá a többek között a fentiekben felsorolt kezelésekre (vagyis anti-CD20 ellenanyagokkal végzett kezelésre, csontvelő- vagy őssejt-transzplantációra, radio- vagy kemoterápiára) nem reagáló B-sejtes limfómás betegek gyógykezelésére szolgáló eljárások is. Közelebbről, a találmány tárgyát képezik a kiméra anti-CD20-ellenanyag alkalmazását követően észlelhető daganat-visszaalakulást nem mutató páciensek radioaktívan jelölt anti-CD20 ellenanyaggal történő kezelésének eljárásai.

Részleteiben, a páciens radioaktívan jelölt anti-CD20-ellenanyaggal végzett kezelésére a kiméra anti-CD20-ellenanyaggal történő kezelést követően mintegy egy hét és két év közötti időszak elteltével kerül sor. Még közelebbről, a radioaktívan jelölt anti-CD20-ellenanyaggal végzett kezelésére a kiméra anti-CD20-ellenanyaggal történő kezelést követően mintegy egy hét és kilenc hónap közötti időszak elteltével kerül sor.

Bár a találmány szerinti eljárásokban bármely anti-CD20 ellenanyag igénybevehető, előnyösnek tekintendő a C2B8 (IDEC Pharmaceuticals, Rituximab®) alkalmazása. Egy előnyös, 90-es ittriumizotóppal (^{90}Y) radioaktívan jelölt egér eredetű ellenanyag az Y2B8. A találmány szerinti megoldásban ugyanakkor más, különösen β - vagy α -sugárzó izotóppal jelölt radioaktív jelzőanyagot tartalmazó ellenanyagok is igénybevehetőek. Alkalmazhatók emellett anti-CD19 ellenanyagok is.

Szakember számára ismertek az anti-CD20 ellenanyag bizonyos típusának kiválasztásához szükséges ismérvek. Például a kiméra és a humanizált ellenanyagok előnyösek csökkent immunogén hatásuk miatt valamint azért, mert a humán konstans régió doménjain keresztül elősegítik az ellenanyagközvetített immunreakciókat. Az egér- vagy egyéb emlőseredetű ellenanyagok ezzel szemben azért előnyösek a radioaktív jelzőanyag daganatsejthez juttatására, mert általában rövid *in vivo* felezési idővel rendelkeznek.

A páciensek javulását nem eredményező vagy visszaeséssel kísért, kezdeti ellenanyag-kezelések kiméra vagy emlős ellenanyagokkal történhetnek. Ideértendők továbbá a más ellenanyagokkal, pl. az anti-CD19-cel és az anti-Lym ellenanyagokkal, valamint a citotoxikus gyökökkel, pl. toxinokkal és radioaktív jelzőanyagokkal jelzett ellenanyagokkal [pl. Oncolym® (Techniclone) vagy Bexxar (Coulter)] végzett kezdeti kezelések is.

A találmány szerinti kombinált kezelési előiratok megvalósíthatók úgy, hogy az említett gyógykezeléseket egyide-

jűleg végezzük, vagyis az anti-CD20-ellenanyag beadására a további hatóanyagokkal azonos időben, vagy azokkal megegyező időszakaszban kerül sor (a gyógykezelések egymás mellett, de nem pontosan ugyanabban az időpontban történnek). A találmány tárgyát képező anti-CD20 ellenanyagok a további kezeléseket megelőzően vagy azokat követően is alkalmazhatók. Az átmeneti javulás vagy visszaesés esélyének csökkentése érdekében alkalmazásukra attól függetlenül sor kerülhet, hogy a páciens reagál-e a kezdeti kezelésre vagy sem.

A találmány tárgyát képező kombinált kezelések B-sejtes limfóma kezelésére szolgáló, legalább egy kiméra anti-CD20 ellenanyag és legalább egy citokin beadását magában foglaló eljárást tartalmaznak. Közelebbről, a találmány tárgyát B-sejtes limfóma kezelésére szolgáló, legalább egy anti-CD20 ellenanyagot és legalább egy citokint tartalmazó, szinergista hatású terápiás kombináció beadását magában foglaló eljárás képezi, amelynek terápiás hatása kifejezettebb, mint a külön-külön alkalmazott kezelésekre összesen. Előnyösen alkalmazható citokinek az α -interferon, a γ -interferon, az IL-2, a GM-CSF és a G-CSF. Ismételten hangsúlyozzuk, hogy az anti-CD20-ellenanyag és a citokin(ek) bármilyen sorrendben, egymást követően, vagy kombináltan is beadhatók.

A találmány tárgyát képezi továbbá B-sejtes limfóma kezelésére alkalmas eljárás, amelyben egy páciensnek egy kemoterápiás kezelési előírat megelőzően, azzal egyidőben vagy azt követően egy kiméra anti-CD20-ellenanyag gyógyszerileg hatékony adagjának beadására kerül sor. A kemote-

rápiás kezelési előirat a minimálisan a következőket tartalmazó csoportból kerülhet ki: CHOP-, ICE-, mitozantron-, citarabin-, DVP-, ATRA-, idarubicin-kezelés, "hoelzer" kemoterápiás kezelési előirat, "La La" kemoterápiás kezelési előirat, ABVD-, CEOP-, 2-CdA-, kísérő G-CSF kezeléssel vagy anélkül végzett FLAG & IDA-, VAD-, M & P-, heti C-, ABCM-, MOPP- és DHAP-kezelés.

A találmány tárgyát képezi továbbá B-sejtes limfóma kezelésére alkalmas eljárás, amelyben egy páciensnek csontvelő- vagy perifériás őssejt-transzplantációt megelőzően, azzal egyidőben vagy azt követően egy kiméra anti-CD20-ellenanyag gyógyászatilag hatékony adagjának beadására kerül sor. A csontvelő-transzplantáció más kezelési előiratokkal, pl. kemoterápiával együtt is alkalmazható. A találmány szerinti ellenanyagok myeloablációs terápiát megelőzően vagy azt követően a csontvelőben vagy az őssejtekben megmaradt CD20+ daganatsejtek számának kiméra anti-CD20 ellenanyagok beadásával végzett csökkentésére is alkalmasak. Az ellenanyagok a daganatsejtek apoptózisának indukálásával a csontvelő- vagy őssejt-preparátumok páciensbe történő visszajuttatását megelőzően a bennük található maradék daganatsejtek elpusztítására vagy számuk csökkentésére *in vitro* is alkalmazhatók.

Az őssejt-transzplantátumok allogének vagy autológok egyaránt lehetnek. Az allogén, vagyis másik személyből származó transzplantátum esetén a találmány szerinti kezelési előiratok az anti-CD20-ellenanyagok alkalmazását megelőzően immunszuppresszív hatóanyaggal történő kezeléseket

is tartalmazhatnak. A transzplantátum befogadását, valamint az immunsejtek termelését és differenciálódását elősegítő egyéb hatóanyagok egyidejű beadása is a találmány tárgyát képezi. Bebizonyosodott például, hogy a csontvelő-átültetésben részesült betegek GM-CSF-kezelése elősegítette a cirkuláló fertőzésellenes neutrophil granulocyták képződését eredményező specifikus csontvelősejtek kialakulását, ami javította túlélési arányukat.

A találmány tárgyát képező eljárások számos B-sejtes limfóma kezelésére alkalmasak, ideértve az alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfómát (NHL-t), a kis limfocitás ("small limfocitic") NHL-t, a közepes malignitási fokú/follicularis NHL-t, a közepes malignitási fokú diffúz NHL-t, a magas malignitási fokú immunoblastos NHL-t, a magas malignitási fokú lymphoblastos NHL-t, a magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL-t, a terjedelmes daganatszövet képződésével kísért ("bulky disease") NHL-t és a Waldenstrom-macroglobulinaemiát. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a felsorolt limfómák elnevezése az osztályozási rendszer változásával gyakran módosul, ugyanakkor a találmány szerinti kombinált kezelési előíratok eredményesen alkalmazhatók a különféle megnevezésű limfómákban szenvedő páciensek gyógykezelése során.

Például európai és amerikai patológusok nemrégiben egy REAL-nak ("Revised European American Limfóma Classification") nevezett limfóma-besorolási rendszer alkalmazását javasolták. Ez a rendszer a többi perifériás B-sejtes daganattól elkülöníti a köpenysejtes és a marginális

sejtes limfómákat valamint citológiai vizsgálatok alapján egyes besorolásokon belül malignitási fokokat különböztet meg (pl. kis sejtes, kevert kis és nagy sejtes, valamint nagy sejtes daganatok). A találmány szerinti kombinált kezelési előiratok az összes, ilyen besorolású limfóma gyógykezelésében is eredményesen alkalmazhatók.

Az U. S. National Cancer Institute (NCI) a REAL-osztályok egy részét klinikailag jobban alkalmazható "indolens" vagy "agresszív" kategóriákba sorolta. Eszerint indolens limfómák pl. a citológiai malignitási foka alapján tovább osztályozott follicularis sejtes limfóma, a diffúz kis limfocitás limfóma/idült limfocitás leukémia (CLL), a lymphoplasmocytoid/Waldenstrom-macroglobulinaemia, a marginális zóna limfóma és a tüskés sejtes leukémia. Az agresszív limfómák közé tartozik pl. a diffúz kevert és nagy sejtes limfóma, a Burkitt-limfóma/diffúz kis nem hasadt sejtes limfóma, a lymphoblastos limfóma, a köpenysejtes limfóma és az AIDS-hez társult limfóma. A találmány szerinti kombinált kezelési előiratok ezen limfómák gyógykezelésében is eredményesen alkalmazhatók.

A nem-Hodgkin-limfómákat a megbetegedés jellegzetességei alapján alacsony, közepes vagy magas malignitási fokú kategóriákba sorolják. Az alacsony malignitási fokú limfóma rendszerint gócos jellegű, indolens vagy lassú növekedésű kórforma. A közepes vagy magas malignitási fokú limfóma általában sokkal agresszívebb megbetegedés, amelyet nagymértű, extranodalis daganatok megjelenése jellemez. A találmány szerinti kombinált kezelési előiratok az alacsony, a



közepes és a magas malignitási fokú NHL-ek gyógykezelésében egyaránt eredményesen alkalmazhatók.

Az NHL-ben megbetegedett páciensek esetében gyakran alkalmazzák az "Ann Arbor" osztályozási rendszert is. Ebben a rendszerben az I., II., III. vagy IV. stádiumba sorolt felnőttkori NHL eseteket bizonyos jól meghatározott általános tünetek megléte vagy hiánya alapján B valamint A kategóriákba sorolják. A B kategóriába tartoznak a következő tüneteket mutató betegek: a diagnózist megelőző 6 hónapban 10%-ot meghaladó, ismeretlen eredetű testtömegvesztés, 38°C-ot meghaladó, ismeretlen eredetű láz és átáztható éjszakai izzadás. Esetenként a következő stádiumokba történő sorolást alkalmazzák.

I. stádium: egy nyirokcsomó-terület vagy egy extralymphaticus szerv vagy terület körülírt érintettsége.

II. stádium: a rekesz ugyanazon oldalán található két vagy több nyirokcsomó-területre kiterjedő folyamat vagy egy extralymphaticus szervre vagy területre és regionális nyirokcsomójára kiterjedő körülírt folyamat a rekesz ugyanazon oldalán elhelyezkedő más nyirokcsomó-területek érintettségével vagy anélkül.

III. stádium: nyirokcsomó-területek érintettsége a rekesz mindkét oldalán, ami együtt járhat egy extralymphaticus szervre vagy helyre, a lépére, vagy mindkettőre kiterjedő elváltozással.

IV. stádium: egy vagy több extralymphaticus helyre kiterjedő disseminált (multifocalis) folyamat a regionális nyirokcsomó érintettségével vagy anélkül, vagy extralymphaticus



ticus szervbeli izolált folyamat, amelyet távoli (nem regionális) nyirokcsomó-elváltozás kísér. További részletekért ld.: "The International Non-Hodgkin's Limfóma Prognostic Factor Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's limfóma. New England J. Med. 329(14): 987-994 (1993).

Az előnyös ellenanyagokat, adagolási összeállításokat és meghatározott kombinációs kezeléseket a következő példaértékű adatokkal kívánjuk illusztrálni.

Rituximab® és Y2B8

Az Egyesült Államokban a nem-Hodgkin-limfóma megközelítőleg 250000 embert érint. Az NHL-betegek túlnyomó többségénél a kemo- vagy radioterápiás kezelés, valamint az autológ csontvelő ("autologous bone marrow", ABMT) vagy perifériás vér őssejt ("peripheral blood stem cell", PBSC) nagy adagjával végzett kezelés nem jár eredménnyel.

Az NHL-ek megközelítőleg 80%-a B-sejtes eredetű rosszindulatú daganat, amelyek több, mint 95%-a sejtfelületén CD20 antigént expresszál. Ez az antigén előnyös immunterápiai célpontnak számít, mivel csak a B-sejteken fordul elő, a vérképző őssejteken, a B-sejtek előalakjain, az ép plazmasejteken vagy egyéb ép szövetekben nem. A sejtfelszínről nem válik le és nem változik meg ellenanyag-kötődés hatására [Press és mtsai.: Blood 69, 584 (1987)].

A Rituximab® az egér eredetű ellenanyagok hátrányai (pl. rövid felezési idejük, a humán effektor funkció korlátozott mértékű stimulálása és immunogenitásuk) kiküszöbölésére létrehozott új monoklonális ellenanyag-generáció egyik



tagja [Dillman: Journal of Clinical Oncology 12, 1497 (1994); Grossbard és mtsai.: Blood 80, 863 (1992)].

A Rituximab® génszabványi úton létrehozott monoklonális ellenanyag, amely egér eredetű könnyű és nehéz lánc variábilis régiókat és humán gamma I nehéz lánc és kappa könnyű lánc konstans régiókat tartalmaz. Ez a kiméra ellenanyag két, egyenként 451 aminosavból álló nehéz láncból és két, egyenként 213 aminosavból álló könnyű láncból tevődik össze, molekulatömege megközelítően 145 kD. A Rituximab® az eredetétől szolgáló egerből származó molekulához képest hatékonyabban köti meg a komplementet és közvetíti az ADCC-t, humán komplement jelenlétében pedig CDC-t közvetít [Reff és mtsai.: Blood 83, 435 (1994)]. Ez az ellenanyag meggátolja az FL-18-as, a "Ramos" és a "Raji" jelzésű B-sejtvonalak növekedését, szenzitizálja a kemorezisztens humán limfóma sejtvonalakat diftériatoxinnal, ricinnel, CDDP-vel, doxorubicinnel és etopoziddal szemben, valamint dóziszfüggő módon apoptosist indukál a DHL-4 humán B-sejtes limfóma sejtvonal sejteiben [Demidem és mtsai.: Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals 12, 177 (1997)]. Emberben az ellenanyag felezési ideje az első infúziót követően megközelítőleg 60 óra, ami a negyedik infúziót követően megfigyelhető 174 óráig fokozatosan emelkedik. Az ellenanyag immunogén hatása csekély: hét klinikai kísérletben vizsgált, összesen 355 beteg közül mindössze háromban (< 1%) volt kimutatható anti-kiméra ellenanyag elleni válaszreakció (HACA).

A Rituximab®-ot az egér eredetű 2B8 ellenanyagból, génszabványi úton állították elő. A 2B8-at különböző diag-

nosztikai és terápiás alkalmazások érdekében különféle radioaktív jelzőanyagokkal is összekapcsolták. Mostanáig a függőben lévő, teljes egészükben a kitanítás részét képező 08/475813-as, 08/475815-ös és 08/478967-es szabadalmi bejelentések ismertettek a terápiás ellenanyag beadása előtt a B-sejtes limfómák diagnosztikai leképezését lehetővé tevő, radioaktívan jelzett anti-CD20 konjugátumokat. Az "In2B8" jelzésű konjugátum kétfunkciós kelátképző anyaggal, pl. MX-DTPA-val (dietilén-triamin-pentaecetsavval) indium[111]-hez (^{111}In) kapcsolt, a humán CD20 antigénre specifikus, 2B8 jelű egér eredetű monoklonális ellenanyagot tartalmaz. Az MX-DTPA 1-izotiocianatobenzil-3-metil-DTPA és 1-metil-3-izotiocianatobenzil-DTPA 1:1 arányú keveréke. Az indium[111] diagnosztikai radionuklidként történő alkalmazását az indokolja, hogy gamma-sugárzást bocsát ki és már alkalmazzák leképező anyagként.

Szakember számára ismertek a kelátképző anyagokat és kelát-konjugátumokat leíró szabadalmi iratok. Így pl. Gansow a 4831175 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi iratban poliszubsztituált dietilén-triamin-pentaecetsav-kelátokat, az azokat tartalmazó protein-konjugátumokat, valamint az előállításukra szolgáló eljárásokat ismertet. Gansow 5099069, 5246692, 5286850 valamint 5124471 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi iratai szintén poliszubsztituált DTPA-kelátokkal kapcsolatosak. Mindezen szabadalmi iratok teljes egészükben a kitanítás részét képezik.

Azért esett a választás MX-DTPA specifikus kétfunkciós kelátképző anyagra, mert trivalens fémekkel szemben fokozott affinitású, magasabb daganat:ép szövet arányt biztosít, alacsony a csontbeépülése és *in vitro* a célszövetben, pl. a B-sejtes limfómákban a radionuklid fokozott retencióját teszi lehetővé. Szakember számára ugyanakkor olyan további kétfunkciós kelátképző anyagok is ismertek, amelyek a daganatterápia során szintén előnyösen alkalmazhatók.

Az 5736137 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi iratban is B-sejtes limfómák és daganatsejtek felkeresését és elpusztítását szolgáló, radioaktívan jelölt terápiás célú ellenanyagokat tettek közzé. Közelebbről, az Y2B8 jelű konjugátum a fentivel megegyező kelátképző anyaggal ittrium[90]-hez (^{90}Y) kötve ugyanazt a 2B8 jelű egér eredetű anti-humán CD20 monoklonális ellenanyagot tartalmazza. E radionuklid terápiás alkalmazását számos kedvező tulajdonsága indokolja. A ^{90}Y 64 órás felezési ideje elegendő hosszúságú az ellenanyag daganatbeli feldúsulásához és a ^{131}I -vel ellentétben ez 100-1000 sejtátmérőnyi hatósugarú, tisztán nagyenergiájú β -sugárzást bocsát ki, bomlása során pedig nem keletkezik egyidejű gamma-sugárzás. A minimális mértékű penetráló sugárzás lehetővé teszi a ^{90}Y -mal jelzett ellenanyagok járóbeteg-kezelésben történő alkalmazását. Mindezekén túl a sejt elpusztításához nincs szükség a jelzett ellenanyagok felvételére, a helyileg kibocsátott ionizáló sugárzás a célantigént nem tartalmazó szomszédos daganatsejtekre is végzetes hatású.

Mivel a ^{90}Y radionuklid 2B8 ellenanyaghoz kötése az MX-DTPA bifunkciós kelátképző molekulával történt, az Y2B8 molekula is rendelkezik a fentiekben ismertetett előnyös tulajdonságokkal, amilyen pl. a célpontban megfigyelhető fokozott radionuklid-retenció. A ^{111}In -mal ellentétben ugyanakkor nem alkalmazható leképezésre, mivel nem bocsát ki gamma sugárzást. Mindezek alapján a találmány szerinti kombinált kezelési előiratokban a terápiás hatású kiméra vagy ^{90}Y -mal jelzett ellenanyagok beadását megelőzően és/vagy azt követően egy daganat helyeződése és viszonylagos mérete diagnosztikai leképezésre alkalmas radionukliddal, pl. ^{111}In -mal állapítható meg. Az indiummal jelzett ellenanyag alkalmazása emellett dozimetriai becslésre is lehetőséget biztosít.

Az ellenanyag kívánt (diagnosztikai vagy terápiás) felhasználásától függően szakember számára más radioaktív jelzőanyagok alkalmazása is ismert. A klinikai diagnosztikában alkalmazott radioaktív jelzőanyagok pl. a ^{131}I , a ^{125}I , a ^{123}I , a ^{99}Tc , a ^{67}Ga valamint a ^{111}In . A célzott immunterápia során is számos radioaktív jelzőanyaggal jelzett ellenanyag nyerhet potenciálisan alkalmazást [Peirersz és mtsai.: Immunol. Cell Biol. 65, 111 (1987)]. Ilyen radionuklidok pl. a ^{188}Re , a ^{186}Re , valamint a ^{90}Y és kisebb mértékben a ^{199}Au és a ^{67}Cu . A I-[131]-et is alkalmazzák terápiás célból. A teljes egészében a kitanítás részét képező, 5460785 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi irat ilyen radioaktív izotópokat sorol fel.

Az 5736137 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi iratban közzétettek szerint a radioaktívan jelzett Y2B8 konjugátum valamint a nem jelzett kiméra anti-CD20 ellenanyag B-sejtes lymphoblastos daganatot hordozó egerekben történő alkalmazása lényeges mértékű daganatszövet-regressziót okozott. Emellett az ugyanott ismertetett humán klinikai kísérletekben a kiméra anti-CD20 ellenanyag-infúzióban részesült limfómás betegekben lényeges mértékű B-sejtszám csökkenés volt megfigyelhető. A kiméra 2B8-at Rituxan® néven az USA-ban elérhető első FDA által engedélyezett daganatellenes monoklonális ellenanyagként hirdették a közelmúltban. Mindezek alapján már legalább egy kiméra anti-CD20 ellenanyagról bebizonyosodott, hogy hatékonyan alkalmazható a B-sejtes limfóma terápiájára.

A kitanítás részét képező 5736137 számú Amerikai Egyesült államokbeli szabadalmi irat ezen felül a kiméra anti-CD20 Rituxan® és indiummal- vagy ittriummal-jelölt, vagy mindkét típusú, egér eredetű monoklonális ellenanyag egymást követő beadásáról is beszámolt. Bár az ebben a kombinációs terápiában alkalmazott radioaktívan jelölt ellenanyagok egér eredetűek, a kiméra anti-CD20-szal végzett kezdeti kezelés miatt kialakuló B-sejtszám csökkenés gyengébb HAMA-válaszreakciót eredményez, ami elősegíti egy kombinált gyógyászati vagy diagnosztikai kezelési előirat alkalmazását.

A kombinált immunterápiával összefüggésben az egér eredetű ellenanyagok tehát diagnosztikai reagensként alkalmazhatók. Emellett az 5736137 számú Amerikai Egyesült ál-

lamokbeli szabadalmi iratban bemutatták, hogy a Rituxan® kezelést követően alkalmazott ittriummal jelölt anti-CD20 ellenanyag gyógyászatilag hatékony adagja alkalmas (a) a kiméra anti-CD20 ellenanyag által el nem pusztított, perifériás vérben lévő összes B-sejt eltávolítására; (b) a nyirokcsomóbeli vagy (c) az egyéb szövetekbeni B-sejt depléciónak megindítására.

Mindezek alapján a daganatterápiás ellenanyagok radioaktív jelzőanyagokkal történő kombinálása értékes klinikai eszközt jelent, ami az ilyen ellenanyagok potenciális terápiás hatásának értékelésére, a kezelés eredményességének monitorozására szolgáló diagnosztikai reagensek készítésére és a kiméra ellenanyag daganatsejt-pusztító hatását fokozó további gyógyászati reagensek kialakítására alkalmazható. Az anti-CD20 ellenanyag nem-Hodgkin-limfóma kezelésében bizonyítottan kifejtett hatékonyságát és a limfociták radioaktivitással szembeni közismert érzékenységét alapul véve nagymértékben előnyös lenne az ilyen kiméra és radioaktívan jelölt gyógyászati ellenanyagok alkalmazása a kiújult vagy terápiareszisztens nem-Hodgkin-limfómás esetek gyakoriságát csökkentő terápiás kezelési előiratokban. Emellett az is előnyös lenne, ha ezek a kombinált kezelési előiratok egyéb B-sejtes limfómák gyógykezelésében is alkalmazást nyernének.

Alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL

Egy hatóanyagot kísérletek kiújult vagy terápiareszisztens NHL kezelésére

A Rituximab® FDA-engedélyezése elsődlegesen alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-es pácienseken végzett öt, egy hatóanyagot kísérleten alapult. Az egyszeri, 10-500 mg/m² dózisú Rituximab® infúziókat tartalmazó korai I. fázisú kísérletben a maximális tolerálható dózist nem sikerült elérni; ugyanakkor az infúzió legmagasabb adagnál szükséges időtartama nem tette lehetővé a járóbeteg-kezelésben történő alkalmazást. A 15 beteg esetében megállapított ORR 13% volt (1. táblázat) [Maloney és mtsai.: Blood 84, 2457 (1994)].

1. táblázat

A Rituximab® hatékonyságvizsgálatok összefoglalása

Kísérlet leírása	Indikáció	*N	ORR	CR	PR	Medián DR (hó- nap)	Medián TTP (hónap)	Refere- nciá k
I./II. fázisú, egy adagos, egy hatóanyag	kiújult B-sejtes limfóma	15	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)	NA	8,1	6
I./II. fázisú, több adagos, dó- zisbeállító	kiújult alacsony-, közepes- és magas malignitási fokú limfóma	34	17 (50%)	3 (9%)	14 (41%)	8,6	10,2	7
II. fázisú, CHOP-val kombi- nált	újonnan diagnosztizált vagy kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B- sejtes limfóma	38	38 (100%)	22 (58%)	16 (42%)	35,3+	36,7+	21,22
III. fázisú, több adagos, egy hatóanyag	kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B- sejtes limfóma	151	76 (50%)	9 (6%)	67 (44%)	11,6	13,2	8,9

II. fázisú, több adagos, egy hatóanyag	kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes limfóma	35	21 (60%)	5 (14%)	16 (46%)	13,4+	19,4+	13
II. fázisú, több adagos, interferonnal kombinált	kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes limfóma	38	17 (45%)	4 (11%)	13 (34%)	22,3+	25,2+	29
II. fázisú, több adagos, egy hatóanyag	kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes limfóma, terjedelmes daganatszövet-képződés	28	12 (43%)	1 (4%)	11 (39%)	5,9	8,1	14

Kísérlet leírása	Indikáció	*N	ORR	CR	PR	Medián DR (hónap)	Medián TIP (hónap)	Referencia
II. fázisú, több adagos, egy hatóanyag	kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes limfóma, ismételt kezelés	57	23 (40%)	6 (11%)	17 (29%)	15,0+	16,7+	19,20

2023.09.01.

II. fázisú, több adagos, CHOP-val kombinált módó- zat	korábban nem kezelt közepes- vagy magas malignitási fokú limfóma	30	29 (96%)	19 (63%)	10 (33%)	11+	17+	34
II. fázisú, al- ternatív több adagos	közepes- vagy magas malignitási fokú B-sejtes limfóma	54	17 (32%)	5 (9%)	12 (22%)	NA	8,2+	33

*N = értékelt betegek száma

NA = Nincs adat

Az I./II. fázisú dózisbeállító kísérlet első fázisában a betegek 125-375 mg/m² hatóanyagot kaptak heti egy infúziós kezelés során, összesen négy alkalommal. Dózisfüggő toxikus hatás nem volt megfigyelhető, így a II. fázisban a 375 mg/m²-es adagot alkalmazták. Az ezzel a dózissal kezelt 37 beteg közül 17-ben (46%) a daganat regressziója volt megfigyelhető, ami 3 (8%) betegnél teljes ("complete response", CR), míg 14 (38%) betegnél részleges ("partial response", PR) volt [Maloney és mtsai.: Blood 90, 2188 (1997)].

Ezt követően egy egy-csoportos, döntő jelentőségű kísérletsorozatra került sor, amely során négy alkalommal hetente 375 mg/m² Rituximab®-ot adtak be 166, kiújult vagy terápiaerezisztens, alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-ben beteg páciensnek [International Working Formulation (IWF) A-D típus, REAL-osztályozás szerint kis limfocitás limfóma, follicularis centrum limfóma, I., II., III. malignitási fokú follicularis limfóma] [McLaughlin és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 16, 2825 (1998)]. A 10 cm-nél nagyobb daganattal vagy perifériás vérükben μ l-enként 5000-nél több limfocitával rendelkező pácienseket kizárták a vizsgálatból. A betegek (105 férfi és 61) életkorának középértéke ("median") 58 év, korábban kapott kezeléseik középértéke 3 volt. Az értékelt 149 beteg 56%-ának csontveleje is érintett volt. 45%-uknál 2 vagy annál több extranodalis daganatgóc volt megfigyelhető, 41%-uknak terjedelmes (≥ 5 cm) daganatszövet képződésével járó megbetegedése volt.

Az értékelés során a teljes visszaalakulás kritériumai a következők voltak: a két alkalommal, legalább 28 napos időközzel készített nyaki-, mellkasi-, hasi- és medencei CT-felvételek alapján az összes nyirokcsomó $1 \times 1 \text{ cm}^2$ -esnél kisebb méretét eredményező regresszió, az összes limfómás eredetű szimptóma és tünet megszűnése, valamint a csontvelő, a máj és a lép elváltozásainak rendeződése. Részleges visszaalakulást állapítottak meg, ha az elváltozások merőlegesen mért kiterjedései szorzatának összege legalább 50%-kal csökkent és a betegség progressziójának semmi jele nem volt megfigyelhető legalább 28 napja. A CR vagy PR kategóriákba nem sorolható betegeket a terápiára nem reagálónak tekintették, akkor is, ha betegségük mérhető jellemzői összességében ($> 50\%$ -kal) csökkentek. A betegség súlyosbodásáig eltelt időt az első infúziótól a súlyosbodásig számolták.

Az általános javulási arány ("overall response rate", ORR) 48%, ebből a CR 6%, a PR 42% volt [McLaughlin és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 16, 2825 (1998)]. A kezelésre reagáló betegeknél a betegség súlyosbodásáig eltelt idő középértéke ("time to progression", TPP) 13,2 hónap, a javulás időtartamának ("duration of response", DR) középértéke pedig 11,6 hónap volt. A 80 terápiára reagáló beteg közül 22 (28%) 20,9-32,9 hónapja folyamatosan tünetmentes [McLaughlin és mtsai.: Blood 92, 414a (1998)].

A Rituximab® alkalmazása a keringő B-sejtek számának gyors és hosszan tartó csökkenését eredményezte. A keringő B-sejtek mennyiségének az első három adag beadásáig kiala-



kult csökkenése a betegek 83%-ánál a kezelést követő 6-9 hónapig is fennmaradt. A kezelést követően a B-sejtek számának közéértéke visszatért az élettani szintre. Bár a natural killer (NK) sejtek számának közéértéke nem változott, pozitív összefüggés volt megfigyelhető a Rituximab®-terápia eredményessége és az NK-sejtek alapszinten magasabb mennyisége között [Janakiraman és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1.), 337a (1998)].

A javulással való összefüggésük megállapítása érdekében számos alapvető prognosztikus faktor vizsgálatára került sor. Az ABMT- vagy PBSC-kezelést követően visszaesett 23 beteg esetében az ORR 78% volt, míg a korábban nagy dózisú terápiában nem részesült betegeknél lényegesen alacsonyabb, csupán 43% ($p < 0,01$). Többváltozós elemzés eredményeként megállapítást nyert, hogy a follicularis NHL-es betegek esetében az ORR lényegesen magasabb volt, mint a kis limfocitás limfómás betegeknél (58% és 12%, $p < 0,01$), ugyanez volt megfigyelhető a kemoszenzitív és kemorezisztens visszaesést mutató betegek összehasonlításakor (53% és 36%, $p < 0,06$). A javulási arányra nem volt hatással a 60 év feletti életkor, az extranodális kórfolyamat jelenléte, a megelőző antraciklin-terápia vagy a csontvelő érintettsége.

A kezelés és az utókövetés során több alkalommal végzett vizsgálattal statisztikailag szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a szérumbeli ellenanyag-koncentráció közéértéke és a javulás között [Berinstein és mtsai.: Annals of Oncology 9, 995 (1998)].



A follicularis NHL-ben beteg páciensek szérumbeli ellenanyag-koncentrációja magasabb volt, mint a kis limfocitás limfómában szenvedőké. A szérumbeli ellenanyagok átlagos mennyisége fordított arányban állt a daganatszövet kiterjedésével és a keringő B-sejtek alapértékével. Az alacsonyabb szérumbeli ellenanyag-koncentráció és a keringő NHL-sejtek magasabb száma valamint a nagyobb kiterjedésű daganatszövet közötti összefüggés arra utal, hogy az ellenanyagok kiürülése a daganatsejtekhez kötődik. A magas szérumbeli ellenanyag-koncentráció mellett megfigyelhető javulás, kisebb daganatszövet-kiterjedés és kevesebb keringő sejtszám alapján arra lehet következtetni, hogy bizonyos betegcsoportokban, pl. terjedelmes daganatszövet-képződéssel érintett pácienseknél a javulás eléréséhez magasabb dózisú vagy többszöri Rituximab® adagolásra lehet szükség.

Mindemellett a Rituximab®-bal kezelt, 5 cm-esnél nagyobb daganatszövettel rendelkező páciensek 43%-ánál és a 7 cm-esnél nagyobb daganatszövettel rendelkezők 35%-ánál javulás volt tapasztalható, ami a Rituximab® terjedelmes daganatszövet képződéssel járó kórkép kezelésében való alkalmazhatóságára utal. Ez meglepő abból a szempontból, hogy korábban a szövetszaporulat tömött jellege miatt az ellenanyag-terápiát a terjedelmes daganatszövet képződéssel járó kórkép kezelésére alkalmatlannak tartották.

Egy Japánban végzett kísérletben kiújult B-sejtes limfómában szenvedő pácienseket heti gyakorisággal, összesen négy alkalommal Rituximab® 250 mg/m²-es (N = 4) vagy 375 mg/m²-es (N = 8) adagjával kezelték [Tobinai és mtsai.:

Annals of Oncology 9, 527 (1998)]. A 11 értékelhető beteg közül 8 follicularis NHL-ben, 2 diffúz nagysejtes NHL-ben, egy pedig köpenysejtes limfómában szenvedett. A csoport ORR 64% volt, ebből 2 beteg teljes gyógyulást, 5 részleges javulást mutatott, mindegyiküknek follicularis típusú elváltozásai voltak.

Mivel a Rituximab® szérumbeli koncentrációja és a javulás között korábbi vizsgálatokban pozitív összefüggés mutatkozott, alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-ben beteg páciensek nyolc héten át heti 375 mg/m² adagú Rituximab® kezelésével egy II. fázisú vizsgálatot kezdtünk. Az értékelhető betegek esetében az ORR 60% volt, amiből a CR 14%-ot a PR pedig 46%-ot tett ki. A javulást mutató betegek esetében a TTP középértéke 13,4 hónap feletti, a DR középértéke 19,4 hónap feletti volt [Piro és mtsai.: közlésre benyújtva (1999)]. Bár a különböző kísérletek eredményeinek összehasonlítása nehéz feladat, úgy tűnik, hogy a TTP és a DR javíthatók a dózisszám emelésével.

A korábbi feltételezésekkel ellentétben, amelyek szerint az ellenanyag-terápia csupán mikroméretű áttétképződéssel járó folyamatok kezelésére alkalmas, a Rituximab® a terjedelmes daganatszövet képződésével járó kórkép esetében is meglehetősen hatékornak bizonyult. Egy további kísérletben terjedelmes (> 10 cm átmérőjű, különálló) daganatszövet képződésével járó, alacsony malignitási fokú, kiújult vagy terápiaerezisztens NHL-ben szenvedő 31 beteget négy héten át heti 375 mg/m² dózisú Rituximab®-kezelésben részesítettünk. A 28 értékelhető beteg közül 12 (43%) ese-

tében CR (1 beteg, azaz 4% esetében) vagy PR (11 beteg, azaz 39% esetében) volt megfigyelhető [Davis és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1.), 414a (1998)].

Waldenstrom-macroglobulinaemia

A Waldenstrom-macroglobulinaemia (WM) olyan rosszindulatú daganat, amelyben a daganatos B-limfociták rendellenesen nagy mennyiségű IgM ellenanyagot termelnek. A WM általában hatvan éves kor feletti páciensekben jelentkezik, de leírták már harmincas éveik elején járó felnőttekben is. A WM-et jelenleg ritka, gyógyíthatatlan, indolens daganattípusnak tekintik, kezelésére korábban a szérum viszkozitásának csökkentése érdekében plazmaferézist alkalmaztak. Kemo-terápiájára rendszerint egy alkilező vegyület és kortikoszteroid alkalmazását javasolják. A WM kezelésére leggyakrabban igénybevett vegyület a Leustatin (2CdA).

Egy vizsgálat során hét Waldenstrom-macroglobulinaemiás, négy héten át heti egyszer 375 mg/m² Rituximab®-bal kezelt beteg közül 4 (57%) esetében javulást lehetett megállapítani [Byrd és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1.), 106a (1998)]. A rosszabbodás-mentes túlélési idő középértéke 8 hónap (szélső értékek: 3-27+ hónap) volt. Ennek megfelelően a Rituximab® alkalmas lehet kombinált kezelési protokollokban kemoterápiás hatóanyagokkal, pl. 2CdA-val együtt történő felhasználásra.

Idült limfocitás leukémia ("Chronic limfocitic leukemia", CLL)

A CLL a kis sejtes limfocitás limfóma "folyékony" (leukémiás) megfelelője. A Rituximab® standard adagjával ke-

zelt SLL-es betegekben az egyéb alacsony malignitási fokú NHL-altípusokban szenvedőkhöz képest alacsonyabb szérumkoncentráció és javulási arány volt tapasztalható. Ez feltehetően a CLL-ben rendkívül magas keringő daganatsejt-koncentrációval magyarázható, valamint azzal, hogy ismereteink szerint a CLL-beli rosszindulatú daganatsejtekre a csökkent mértékű sejtfelszíni CD20-expresszió jellemző.

Kimutattuk ugyanakkor, hogy a Rituximab® hematológiai rosszindulatú folyamatok, pl. CLL terápiájára is igénybevehető. Egy nemrégiben lefolytatott klinikai vizsgálat CLL-betegek magas dózisú Rituximab®-kezelésének hatását értékelte [O'Brien és mtsai.: Blood 92, 105a #431 (1998)]. Az infúzió utáni mellékhatások minimális mértékűre csökkentése érdekében minden egyes páciens 375 mg/m³-es kezdeti dózisban részesült. Ezt követően heti gyakorisággal, három alkalommal emelt gyógyszeradagokat alkalmaztunk, 16 beteget 500-1500 mg/m³-es dózisokkal kezeltünk. A betegek életkorának középértéke 66 év volt (szélső értékek: 25-78 év). A kezelt páciensek 81%-a végső, III.-IV. stádiumú betegségben szenvedett. Fehérvérsejt-számuk középértéke $40 \times 10^9/L$ (szélső értékek: 4-200), hemoglobin-koncentrációjuk 11,6 g/dl (szélső értékek: 7,7-14,7), thrombocytaszámuk $75 \times 10^9/L$ (szélső értékek 16-160), B₂-immunglobulin-koncentrációjuk középértéke 4,5 mg/L volt (szélső értékek 3,1-9,2). A korábbi gyógykezelések számának középértéke 2,5 volt (szélső értékek: 1-9). A betegek 60%-a nem reagált a kezelésre. Két betegben az első kezelést (375 mg/m³) követően súlyos fokú vérnyomás-fokozódás alakult ki, egy további pá-

ciens kiegészítő kezelésben részesült. Az egymást követő emelt adagok csak enyhe fokú toxicitást váltottak ki, bár az 1500 mg/m³-es adagot kapott betegek adatait egy esetben sem tudtuk értékelni. Nyolc betegnél végeztük el a gyógykezelést (négyenél 500 mg/m³, háromnál 650 mg/m³, egynél 825 mg/m³ adagnál fejeztük be). Az egyik, 560 mg/m³ adaggal kezelt betegnél teljes gyógyulást sikerült elérni. Egy beteg progresszív limfocitosis elleni kezelésben részesül, a többi beteg perifériás limfocitosisa csökkent, de a kezelés kevésbé hatott a nyirokcsomókra. A terápiás gyógyszeradag emelésével folytatott kísérleteink jelenleg is folyamatban vannak.

Más megközelítés szerint CLL-páciensek esetében a terápia eredményessége tovább javítható a CD20 antigén-expresszió citokinek segítségével történő fokozásával. Egy *in vitro* vizsgálatban CLL-betegekből származó mononukleáris sejteket 24 órán keresztül különböző citokinekkal inkubáltak. Az áramlás-citometriai vizsgálatok eredményei alapján az IL-4, a GM-CSF és a TNF- α lényeges mértékű expressziófokozódást eredményezett [Venugopal és mtsai.: Blood 10, 247a (1998)]. Egyes újabb kísérleti eredmények ezeken túl arra utalnak, hogy a CLL-sejtek esetében megfigyelhető CD20-expresszió fokozódás a daganatsejtekre szorítkozik [Venugopal és mtsai.: "Cytokine-induced upregulation of CD20 antigen expression in chronic limfocitic leukemia (CLL) cells may be limited to tumor cells" poszter, PanPacific Limfóma Meeting (1999)]. Előzetes kísérletes eredmények alapján az α -interferon 500-1000 E/ml koncentrá-

cióban már 24 óra elteltével fokozza a CLL-sejteken megfigyelhető CD20 expressziót.

Mindezek alapján Rituximab® kezelésüket megelőzően vagy azzal egyidőben CLL-betegeknek bizonyos citokineket adva fokozható a CD20 rosszindulatú B-sejtek felszínén történő expressziója, ami a CD20-at valamint az egyéb sejtfelületi markereket, pl. a CD19-et az immunterápia szempontjából előnyösebb célponttá teszi. Az *in vivo* CD20 expresszió fokozás szempontjából optimális citokin-adagok meghatározására kísérleti együttműködést alakítottunk ki. A kísérleti protokoll kezdetén 10 beteget 250 mcg/m^2 MG-CSF-el, 10 beteget mcg/kg IL-4-gyel, 10 beteget pedig 5 mcg/kg G-CSF-fel kezelünk, SQ QD X 3. Annak megállapítására, hogy a CD20 expressziójának fokozása maga után vonja-e a daganatsejtek Rituximab®-kezelés okozta fokozott pusztulását, apoptózis-vizsgálatokat végzünk. Erre a célra a betegekből "Ficon Hypaque" centrifugálással mononuclearis sejteket nyerünk.

A CLL ellenanyag-terápiája más hagyományos, a CLL ellen ismertén hatékony kemoterápiás kezelési eljárásokkal is kombinálható. Az erre a célra önmagában a leggyakrabban használt vegyület a klórambucil (Leukeran), amelyet vagy naponta $0,1 \text{ mg/kg}$ vagy négy hetente $0,4\text{-}1,0 \text{ mg/kg}$ adagban alkalmaznak. A klórambucilt gyakran kombinálják szájon át adott prednizolonnal ($30\text{-}100 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$), ami előnyösen alkalmazható autoimmun citopéniák kezelésére. A klórambucil egy lehetséges alternatívája a ciklofoszfamid, amelyet jellemzően 3-4 hetente $1\text{-}2 \text{ g/m}^2$ adagban, vinkrisztinnel és

szteroidokkal kombinálva alkalmazzuk (pl. COP kezelési előírat).

A CLL gyógykezelésére számos hatóanyag-kombinációt igénybe vesznek, ilyenek pl. a COP (ciklofoszfamid, Oncovin és prednizolon) valamint a CHOP (az előző három hatóanyag doxorubicinnel kiegészítve) kezelési előíratok. A fludarabin bizonyos fokú hatékonyságot mutatott a CLL gyógykezelésében, egy betegcsoportban 3-4 hetente 25-30 mg/m²/nap adagban alkalmazva 50%-os ORR volt vele elérhető. Egyes betegek ugyanakkor nem reagáltak a fludarabin-kezelésre. Ezek a páciensek a 2-CdA-terápiára is hasonlóan reagálhatnak, mivel a fludarabinra rezisztens kórképek általában a 2-CdA-kezelésre is azok [O'Brien és mtsai.: N. Engl. J. Med. 330, 319 (1994)].

Mindezek alapján az anti-CD20 ellenanyag-terápia különösen azon betegek esetében előnyös, akik a kemoterápiás hatóanyagokkal történt kezelésre nem reagáltak, vagy azt követően kiújult a megbetegedésük. Esetükben a Rituximab®-kezelés radioterápiával is kombinálható. Az alacsony egyszeri adagú (15 cGy), 75-150 cGy összes dózisban alkalmazott teljes test-besugárzás (TBI) a betegek mintegy harmada esetében hatékonynak bizonyult.

CLL-betegek II. fázisú, a CALGB által végrehajtott vizsgálata jelenleg is folyamatban van. Ennek során egy csoportban Rituximab®-ot és fludarabint adunk egyidőben, amelyet Rituximab®-kezelés követ, egy másikban fludarabin-indukciót követ Rituximab®-terápia.

Rituximab® és myeloablatiós terápia kombinált alkalmazása

A myeloablatiós terápia indolens limfómák esetében eredményeket hozott, bár a nagydózisú kezelés ellenére daganatsejtek maradhatnak vissza, valamint a visszajuttatott PBSC is tartalmazhat daganatsejteket. A Rituximab®-ot a reziduális CD20+ daganatsejtek számának csökkentése és a kinyert csontvelő- vagy őssejtek kontaminációjának elkerülése érdekében az őssejtek eltávolítása előtt és a transzplantáció után alkalmazzák. Az előzetes adatok arra utalnak, hogy a kinyert sejtek között nem voltak CD20+ sejtek. 24 beteg közül 18 részesült transzplantációban, akik a kezelést jól tolerálták. A visszamaradt daganatsejtek kimutatását célzó PCR-vizsgálatok jelenleg folyamatban vannak [Flinn és mtsai.: Blood 92, 648a #2673 (1998)].

Kiújult alacsony malignitási fokú NHL ismételt Rituximab®-kezelése

Egy vizsgálatban 53, Rituximab®-kezelésre kezdetben reagáló, majd kiújuló daganatos megbetegedésben szenvedő páciens ismételt kezelésének hatását vizsgáltuk [Davis, T.: Blood 92 (10 suppl. 1), 414a (1998)]. Az 56 értékelhető páciens közül 7 (13%) esetében CR, 16-nál (29%) PR volt megfigyelhető (42% ORR). Négy, a második kezelésre reagáló páciens egy harmadik kezelésben is részesült, ezek közül három esetében lehetett javulást megfigyelni.

A Rituximab®-bal végzett két kezelést követően egy beteg előzetesen follicularis, kis hasadt sejtes NHL-ként diagnosztizált daganata nem expresszálta tovább a CD20 anti-

gént és diffúz, nagysejtes NHL-lé történő alakulásával egyidőben nem reagált tovább a Rituximab®-kezelésre [Davis és mtsai.: Clinical Cancer Research, kiadás alatt (1999)].

Ennek megfelelően, míg az előzetes Rituximab®-terápiát követően kiújult daganat által érintett betegek esetében hatékony az ismételt Rituximab®-kezelés, a második kezelést követően megemelkedhet a CD20- daganatsejtek előfordulási gyakorisága. Ez a megfigyelés is a találmány szerinti kombinált kezelési előíratok alkalmazásának lehetőségét támasztja alá.

Alacsony malignitási fokú NHL kezelése Rituximab® és CHOP-kemoterápia kombinált alkalmazásával

A ciklofoszfamidot, doxorubicint, vinkrisztint és prednizolont alkalmazó kemoterápia (CHOP) az alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL esetében hatékony elsődleges kezelési eljárás. Bár a terápia hatására a kezdeti javulási arány magas, a daganat később kiújul és az ezt követő kemoterápiás kezelésekkal csak rövidebb tünetmentes időszakok érhetők el. Egy II. fázisú vizsgálatban a CHOP-kemoterápia és a Rituximab® kombinált alkalmazásának hatását vizsgáltuk újonnan diagnosztizált és kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL eseteiben [Czuczman és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 17, 268 (1999)]. A két kezelési mód eltérő hatásmechanizmusa miatt keresztrezisztenciával nem kell számolni, emellett a Rituximab®-ot bizonyos citotoxikus hatóanyagokkal, pl. doxorubicinnel együtt adagolva szinergizmus figyelhető meg

[Demidem és mtsai.: Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 12, 177 (1997)].

A 38 beteg közül 29 korábban nem részesült daganatellenes terápiában. A CHOP-kezelést standard adagolással, három hetente, hat cikluson keresztül végeztük, hat Rituximab®-infúzió (375 mg/m²) beadása mellett. Az 1. és 2. Rituximab® infúziót a 8. napon megkezdett első CHOP-ciklust megelőzően, az 1. és a 6. napon alkalmaztuk. A 3. és 4. Rituximab® infúziót a 3. valamint az 5. CHOP-ciklust megelőzően két nappal, az 5. és 6. infúziót pedig a 6. CHOP-ciklust követően 134 és 141 nappal adtuk be.

Ebben a kombinált kezelést alkalmazó vizsgálatban a 38 beteg mindegyike javulást mutatott (58% CR, 42% PR). A kezelést befejezett 35 beteg közül 63% esetében CR, 37%-nál PR volt megfigyelhető [Czuczman és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 17, 268 (1999)]. A DR középértéke 35,3 hónap feletti, a 36,7 hónapon túli megfigyelési idő alatt nem lehetett a visszaesésmentes túlélés középértékét megállapítani. A betegek közül 22 már több, mint 36 - 53,4 hónapja tünetmentes [White és mtsai.: Proceedings of ASCO, kiadás alatt (1999)]. Ez a DR-érték már elsődleges kezelés esetében is figyelmet érdemlő lenne, itt pedig a vizsgált betegpopuláció 24%-ának korábbi kemoterápiát követően kiújult megbetegedése volt.

Egy tervezett CALGB-vizsgálatban 40, alacsony malignitási fokú NHL-es páciens nyolc héten keresztül heti egyszer Rituximab®-ot, valamint a nyolcadik naptól per os napi egyszer ciklofoszfamidot fog kapni. Húsz beteg csak

Rituximab®-kezelésben fog részesülni nyolc héten keresztül, heti egy alkalommal.

Egy ECOG által végzett III. fázisú vizsgálat alacsony malignitási fokú betegek esetében a ciklofoszfamid- és fludarabin-kezelés (A csoport) valamint a standard CVP-terápia (B csoport) hatását hasonlítja össze. A betegek A vagy B csoportba történő véletlenszerű besorolását a kor, a daganatos betegség kiterjedtsége, a kórszövettani kép és a B tünetek figyelembevételével kialakított "mintarétegek" alapján végzik. Mindkét csoportból a javulást mutató betegek egy második csoportosításon esnek át, ami alapján fenntartó Rituximab®-terápiában (C csoport, két éven keresztül hathavonta négy alkalommal heti 375 mg/m²) vagy csupán megfigyelésben részesülnek (D csoport).

Rituximab® és citokinek kombinált alkalmazása

Rituximab® és α -interferon kombinált alkalmazása

Az interferon az immunrendszer működését befolyásoló citokin [Wadler és mtsai.: Seminars in Oncology 19, 45 (1992)]. Az interferon az antigénexpresszió elősegítésével [Nakamura és mtsai.: Oncology 50, 35 (1993)], az ellenanyagok daganatszövet-célzásának fokozásával [Greiner és mtsai.: Science 235, 895 (1987); Murray és mtsai.: Journal of Biological Response Modifiers 9, 556 (1990)] valamint az immunotoxinok citotoxicitásának felerősítésével [Yokota és mtsai.: Cancer Research 50, 32 (1990)]. növelheti az ellenanyagok hatékonyságát.

Egy kombinált kezelési vizsgálatban kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-es pácienseknek az

NHL esetében egy hatóanyagos klinikai aktivitású citokin [Grillo-López és mtsai.: Antibody Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 8, 60 (1995)] α -interferont (Roferon-A) valamint Rituximab®-ot adtunk. Az α -interferont (2,5 vagy 5 MIU szubkután) 12 héten át, hetente három alkalommal adagoltuk. A Rituximab®-ot a kezelés ötödik hetétől kezdődően négy alkalommal, heti egyszer, 375 mg/m² adagú intravénás infúzióban kapták a betegek. Az ORR 45% volt (a 38 beteg közül 17), a betegek 11%-ánál CR-t, 34%-ánál PR-t lehetett megfigyelni. A javulást mutató betegek esetében a DR és TPP középértékeinek Kaplan-Meier-féle becsült értéke 22,3 valamint 25,2 hónap feletti volt [Davis és mtsai.: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17, 11a (1998)]. Az α -interferon és az antraciklineket tartalmazó kezelési előiratok kombinációjának hatását tanulmányozó korábbi vizsgálatokban a betegség súlyosbodásáig eltelt idő megnőtt ugyan, de a túlélési vagy javulási arány nem változott lényeges mértékben [Smalley és mtsai.: New England Journal of Medicine 327, 1336 (1992); Hagenbeek és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 16, 41 (1998); Solal-Céligny és mtsai.: Journal of Clinical Oncology 16, 2332 (1998)]. Ezek az előzetes eredmények arra utalnak, hogy az α -interferon és a Rituximab® kombinációja az önmagában adott Rituximab®-hoz képest meghosszabbíthatja a betegség súlyosbodásáig eltelt időt.

Rituximab® és G-CSF kombinált alkalmazása

Egy további, jelenleg is folyó kísérletben a Rituximab® és a G-CSF kombinált alkalmazásának kiújult,

alacsony malignitási fokú NHL-re gyakorolt hatását vizsgáljuk. *In vitro* és egészséges önkéntesekben *in vivo* egyaránt megállapítást nyert, hogy a G-CSF a myeloid prekursor sejtekre gyakorolt hatásán keresztül az ADCC-ben effektor sejtként működő FcRI-pozitív neutrophil granulocyták képződését indukálja. Erre alapozva a kombinált kezelés toxicitását és hatékonyságát vizsgáló I./II. fázisú kísérletet kezdtünk.

A betegeket mind az I., mind a II. fázisban két nappal a Rituximab®-kezelés kezdetét megelőzően kezdve, három napon át a G-CSF standard adagjával (5 µg/kg/nap) kezeltük. Az I. fázis a Rituximab®-adag emelését tartalmazta (125, 250 vagy 375 mg/m², négy alkalommal, heti egyszer). Az eddig értékelt 9 beteg adatai alapján az ORR 67% (CR 44%, PR 22%), nyolc betegnél kisfokú toxikus mellékhatásokat lehetett megfigyelni [van der Kolk és mtsai.: Blood 92, 241b #4037 (1998)]. A leggyakoribb mellékhatások a láz (nyolc betegből négy esetében), a rhinitis (4/8), a hidegrázás (3/8) és a fejfájás (3/8) voltak, amelyek megfelelnek a korábban a csak Rituximab®-adagoláskor megfigyelteknek. A kísérlet már megkezdett II. fázisa a G-CSF és a négyszeri, 375 mg/m²-es Rituximab®-adagolás kombinációjának hatékonyságát hivatott megállapítani.

Rituximab® és IL-2 kombinált alkalmazása

A NHL kezelésére autológ perifériás vérből származó vér-össejtek ("peripheral blood stem cells", PBSC) vagy túlélő csontvelő ("bone marrow", BM) nagy adagjával végzett gyógykezelést is alkalmaztak, de e kezelés sikeressége kor-

látozott, esetében a betegség kiújulásának esélye magas (50-80%). A transzplantációt követő tartós tünetmentesség érdekében több intézetben végeztek pl. magas vagy alacsony dózisú IL-2-kezelést alkalmazó immunterápiát. Ezek eredményei arra utalnak, hogy az IL-2-terápia a transzplantációt követő korai időszakban valóban daganatellenes hatású.

Az autológ transzplantációt követően a páciensek immunválasz-képességének helyreállása elhúzódik, aminek az immunválasz-közvetített daganatpusztulás mértékének csökkenése lehet az eredménye [Witherspoon és mtsai.: Semin. Hematol. 21, 2 (1984); Anderson és mtsai.: Blood 69, 597 (1987)]. Valóban kimutatták, hogy ekkor mind a CD δ +, mind a citotoxikus CD8+ T-sejtek száma alacsony [Lum: Blood 69, 369 (1987); Azogui és mtsai.: J. Immunol. 131, 1205 (1983); Welte és mtsai.: Blood 64, 380 (1984); Cayeau és mtsai.: Blood 74, 2270 (1989); Bosley és mtsai.: Nouv. Rev. Fr. Hematol. 32, 13 (1990)]. *In vitro* vizsgálatokkal a T-sejtek citolitikus és proliferatív válaszreakcióinak nagymértékű szuppresszióját, valamint a mitogének és oldható antigének hatására bekövetkező IL-2 termelés mértékének csökkenését tapasztalták. Az oldható IL-2 ugyanakkor képes helyreállítani ezeket az immunválasz-folyamatokat, ami alapján az autológ transzplantációban részesült betegek immunsejtjei képesek reagálni az exogén IL-2-re [Welte és mtsai.: Blood 64, 380 (1984)]. A csontvelő-transzplantációt követően a perifériás vér natural killer aktivitása is a kontroll értékek alatt marad, ami IL-2 hozzáadására szintén rendeződik [Bosley és mtsai.: Nouv. Rev. Fr. Hematol. 32, 13 (1990)].

Mindezek arra utalnak, hogy az őssejt-traszplantáció után rövid időn belül adott IL-2 a minimális mértékű daganatszövet-jelenléttel és az IL-2 hiánya miatti immunválaszképtelenséggel jellemezhető kritikus periódusban fokozhatja az immunválasz-képességet.

Caligiuri és mtsai. például kimutatták, hogy a 12 héten át 24 órás CIV-ben adott $0,45 \times 10^6$ E/m²/nap mennyiségű IL-2 (Hoffman-LaRoche) képes volt növelni a CD56+ NK sejtek mennyiségét [Caligiuri és mtsai.: J. Clin. Oncol. 9, 2110 (1991); Caligiuri és mtsai.: J. Clin. Invest. 91, 123 (1993); Caligiuri: SEM in Oncol. 20, 3 (1993)]. Ezt a kezelési előírt transzplantációban nem részesült betegek ambuláns kezelésében csekély toxicitás jelentkezése mellett lehetett alkalmazni.

Állati modellkísérletekben kimutatták, hogy az IL-2 nem LAK-indukáló alacsony dózisa daganat-specifikus effektor T-sejtekkel együtt adva rendkívüli mértékben fokozták a daganatellenes hatást [Klarnet és mtsai.: J. Immunol. 138, 4012 (1987)]. Soiffer és mtsai. 13 kiújult leukémia vagy limfóma elleni kezelésben részesülő, csökkent autológ csontvelő- vagy T-sejt mennyiséggel rendelkező csontvelő-transzplantátum recipienst IL-2 alacsony dózisaival kezelték [Soiffer és mtsai.: Blood 79, 517 (1992)]. A laboratóriumi eredmények fokozott immunválasz-képességre utaltak, amit a keringő CD56+, CD16+ és CD3- NK-sejtek számának 5-40-szeres növekedése jelzett. Emellett ez az alacsony IL-2 dózisú terápiás összeállítás a K562-es NK-célsejtek fokozott mértékű *in vitro* elpusztítását eredményezte. 29

allogén csontvelő-transzplantátum-recipiens esetében a kezelés kimenetelét értékelve Soiffer és mtsai. kimutatták, hogy ezeknek a betegeknek az azonos szövettani diagnózisú kontrollokhoz képest magasabb volt a túlélési aránya (70% a 30%-kal szemben, $p = 0,41$) [Soiffer és mtsai.: Blood 84, 964 (1994)].

Lauria és mtsai. 11 magas malignitási fokú NHL-es beteget autológ csontvelő-transzplantációt követően 2×10^6 NE/m² IL-2-vel kezelték naponta négyszer két héten keresztül, majd egy éven át hetente kétszer 3×10^6 NE/m² adagban [Lauria és mtsai.: BMT 18, 79 (1996)]. A fenotípus-elemzés a kezelést követően 6 hónappal a limfociták arányának és abszolút mennyiségének lényeges mértékű ($p = 0,001$) és hosszan tartó emelkedésére utalt, különösen az egyidejűleg CD16+ és CD56+ NK-sejtek esetében. A kezdeti terápiát követően 22 hónappal (szélső értékek: 10-42 hónap) egyik betegnél sem figyelhető meg a folyamat rosszabbodása. Emellett az autológ csontvelő-transzplantációt követően két betegnél fennmaradt máj valamint nyirokcsomó-elváltozások a 7 és 10 hónapos IL-2 kezelés hatására nyomtalanul gyógyultak.

Vey és mtsai. terápiarezisztens vagy kiújult HD-s (11 eset) és NHL-es (14 eset) betegeket IL-2 alacsony adagjával kezelték [Vey és mtsai.: Leukemia & Limfóma 21, 107 (1996)]. A betegek 48%-ánál a kórkép az autológ csontvelő-transzplantációkor terápiarezisztens volt, azt követően 84%-uknál CR volt megfigyelhető. A transzplantáció és az IL-2 kezelés kezdete között átlagosan 54 nap telt el, a kezelés egy 5 napos első ciklusból, majd további 4, kétheten-

te két-két napos ciklusból állt. A betegek átlagosan 160×10^6 NE/m² IL-2-t kaptak. Öt éves utókövetés adatai alapján a túlélés és a betegségmentes túlélés (DFS) valószínűsége 72% (HD: 73%, NHL: 70%) valamint 45% (HD: 36%, NHL: 48%).

A Fred Hutchinson Cancer Research Center-ben (FHCRC) dolgozó egyik kutatócsoport nemrégiben arra a megállapításra jutott, hogy az alacsony dózisú IL-2-terápia jól tolerálható az ambuláns ellátás során, valamint az alacsony dózisú IL-2-kezelés a kezelés hiányával összehasonlítva hosszabb javulási időszakokat eredményezett. Az IL-2-terápia bizonyos-immunsejt csoportok számának növekedését eredményezte, ez volt megfigyelhető pl. a CD8+ és CD69+, a CD16+ és CD8+, a CD16+ és CD69+, a CD16+ és CD56+, a CD16+ és CD122+, a CD16+ és Dr+, valamint a CD8+ és CD56+ sejtek esetében. A K562-es és a "Daudi" elnevezésű daganatcélpontok elleni lítikus aktivitás középértékben 5,9-szeres valamint 6,5-szörös fokozódását szintén meg lehetett figyelni. A transzplantáció és a megbetegedés esetleges kiújulása között eltelt idő középértéke átlagosan 17,8 hónap volt, ez az IL-2-kezelést nem kapott transzplantátum-recipientek esetében korábban megfigyelteknél jóval hosszabb idejű javulásnak számít.

Az autológ csontvelő-transzplantációban részesült betegek csak IL-2-vel végzett kezelésének kedvező tapasztalataiból kiindulva logikusnak tűnt a transzplantációt követően az IL-2-kezelés Rituximab®-terápiával történő kombinálása, mivel utóbbi biológiai hatása feltehetően ADCC-n és komplement-közvetített lítikus aktivitáson keresztül érvé-



nyesül. Ennek megfelelően az említett kombinált kezelési előírat biztonságának és potenciális hatékonyságának kiderítése érdekében az FHCRC-vel együttműködésben I. fázisú vizsgálatot kezdtünk.

Egy másik, II. fázisú vizsgálatban az alacsony dózisú IL-2 és Rituxan®-kezelésben részesülő betegek esetében a HACA-képződés hatékonyságát és előfordulási gyakoriságát kívánjuk megállapítani. E vizsgálat egyik célja annak megállapítása, hogy fokozza-e az IL-2 *in vivo* jelenléte az ADCC-t, valamint az, hogy az ADCC-aktivitás összefügg-e a terápiára adott klinikai válaszreakcióval. A betegek kísérletbe kerülésének kritériuma a II-IV stádiumú, alacsony malignitási fokú, follicularis B-sejtes vagy köpenysejtes limfóma kórszövettanilag megállapított diagnózisa. E klinikai vizsgálat szempontjából az immunhisztokémiai vizsgálat alapján CD5+, CD23- (ha alkalmazható) és/vagy bcl-1+ daganatot tekintjük köpenysejtes limfómának. Azok a betegek is bekerülhetnek a vizsgálatba, akik standard eljárással (pl. kemoterápiával, radioterápiával, autológ csontvelő-transzplantációval és/vagy immunterápiával) történt gyógykezelésükre nem reagáltak, vagy azokat követően betegségük kiújult.

Rituximab® és GM-CSF kombinált alkalmazása kiújult, alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes limfóma kezelésében

A Rituximab® és a GM-CSF kombinált alkalmazása hatékonyságának elbírálására két további különálló, II. fázisú vizsgálatot kezdtünk. Az egyik 40, kiújult, alacsony



malignitási fokú B-sejtes limfómában beteg páciensre terjed ki és heti egyszer, összesen négy alkalommal (az 1., a 8., a 15. és a 22. napon) 375 mg/m^2 Rituximab®, valamint nyolc héten át heti három alkalommal 250 µg GM-CSF (Leukine, Immunex) a Rituximab® első dózisa előtt egy órával szubkután történő beadását tartalmazza. Ez a vizsgálat a kombinált kezelési előírat klinikai hatékonyságának [ORR; össz teljes tünetmentességi arány ("overall complete response rate", OCRR); TTP; visszaesésmentes túlélés ("failure free survival")], biztonságosságának (mennyiségének, minőségének, a mellékhatások időtartamának és visszafordíthatóságának), valamint a kérdéses limfocita alcsoportokra és citokinekre gyakorolt hatásának elbírálására szolgál. A második vizsgálat során a sejtpusztítás mechanizmusának tisztázása érdekében immunológiai paraméterek monitorozására kerül sor (C3 és C4 komplement-meghatározás, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 és CD56 meghatározására szolgáló áramlás-citometria, ADCC-vizsgálati eljárás).

Rituximab® és γ -interferon kombinált alkalmazása

Alacsony vagy magasabb malignitási fokú limfómák kezelése során a Rituximab®-kezelés hasznosan egészíthető ki γ -interferon-terápiával is. Nemrégiben mutatták ki, hogy a γ -interferon fokozza a többgócós myelomában ("multiple myeloma", MM) szenvedő betegek plazmasejtjeinek, B-sejtjeinek valamint egészséges donorok B-sejtjeinek CD20-expresszióját [Treon és mtsai.: Lugano (1999)]. Treon és mtsai. azt is kimutatták, hogy a γ -interferon elősegíti az említett sejtek Rituximab®-hoz kötődését. A plazmasejtek CD20-



expressziójának indukciója dóziszfüggő módon történt, az expresszió fokozódása már 1 E/ml γ -interferon koncentrációnál is megfigyelhető volt. Az expressziós görbe 100 E/ml-es adagnál 48 óra alatt érte el a platót. Mindezek alapján a γ -interferon Rituximab®-bal történő együttes adagolása is előnyös lehet.

Közepes- és magas malignitási fokú nem-Hodgkin-limfóma **Egy hatóanyagos vizsgálatok**

Egy Európában és Ausztráliában elvégzett vizsgálatban 54 kiújult vagy terápiareszisztens, közepes vagy magas malignitási fokú NHL-ben szenvedő páciens esetében alternatív adagolási protokollok értékelésére került sor [Coiffier és mtsai.: Blood 92, 1927 (1998)]. A kezelések során a Rituximab®-ot 375 mg/m² heti adagban, összesen nyolc alkalommal adták vagy csak egyszer, amit hét további alkalommal 500 mg/m²-es kezelés követett. A terápia 31%-os ORR-t eredményezett (9% CR, 22% PR), a két kezelési mód eredményessége között nem tapasztaltak különbséget. A diffúz nagysejtes limfómás betegek (N = 30) ORR-je 37%, a köpenysejtes limfómás betegeké (N = 12) pedig 33% volt.

A Rituximab®-kezelés és a CHOP-kemoterápia kombinált alkalmazása

Egy további vizsgálatban 31 közepes- vagy magas malignitási fokú NHL-es beteg (19 nő, 12 férfi, életkor-középtértek 49) hat 21 napos CHOP-ciklus mindegyikének első napján Rituximab®-kezelésben részesült [Link és mtsai.: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 17, 3a (1998)]. A 30 értékelhető páciens közül 19-nél CR



(63%), 10-nél PR (33%) volt megfigyelhető (ORR = 96%). A kezelést a betegek jól tolerálták, eredményessége jobb lehet, mint a Rituximab®- vagy CHOP-terápiáé önmagában.

Az NCI Cancer Treatment and Diagnosis csoportja és az IDEC Pharmaceuticals Corporation közötti együttműködésben a Rituximab®-kezelés további indikációs lehetőségeinek felderítését célzó kutatásokat végzünk. Az ECOG, a CALGB és a SWOG szervezésében idősebb (60 év feletti), kevert sejtes, diffúz nagysejtes és immunoblastos nagy sejtes NHL-ben szenvedő páciensek bevonásával a CHOP és a CHOP + Rituximab®-terápia hatását összehasonlító vizsgálatokat folytatunk (tervezett N = 630). A kísérletben egy második véletlenszerű csoportbeosztással Rituximab® fenntartó terápiában részesülő és nem részesülő csoportok kialakítására is sor kerül.

A Dane Farber Intézetben 40, korábban kezelésben nem részesült köpenysejtes limfómás páciens Rituximab® + CHOP-kezelésének III. fázisú vizsgálata is folyamatban van. A Rituximab®-ot a hat 21 napos kezelési ciklus első, a CHOP-t az első és harmadik napján kapják a betegek. E kísérlet értékelése elkészült. Az SWOG-nál elvégeztek egy újonnan diagnosztizált follicularis limfómás betegek CHOP- majd Rituximab®-kezelését tartalmazó II. fázisú vizsgálatot is. E két utóbbi vizsgálat eredményeinek kiértékelése folyamatban van.

Az AIDS Malignancy Consortium jelenleg egy, a Rituximab® + CHOP valamint a kizárólag CHOP-kezelés hatását

értékelő II. fázisú vizsgálatot folytat a tervek szerint 120, HIV-vel összefüggő NHL-ben szenvedő betegen.

Rituximab® alkalmazása myeloablatiós terápiát követő daganatkiújulás esetében

A Rituximab®-kezelés autológ PBSC-támogatással végzett nagy dózisú kezelés után kiújult, közepes malignitási fokú NHL-es betegek esetében kedvező előzetes eredményeket hozott. A hét beteg közül hat reagált a terápiára (1 CR és 5 PR), egy esetében a kórkép stabilizálódott; a kezelést mindannyian jól tolerálták [Tsai és mtsai.: Blood 92, 415a #1713 (1998)].

A biztonságossággal kapcsolatos tapasztalatok

Az öt, USA-beli egy hatóanyagos vizsgálatban 315 betegről nyert, mellékhatásokkal kapcsolatos adatok és klinikai laborértékek összegyűjtésével a Rituximab® alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-es betegekre vonatkozó biztonságossági jellemzőit tartalmazó adatbázist hoztunk létre. A kedvezőtlen mellékhatások túlnyomó többsége az infundálással függött össze, előfordulásuk az infúziós kezelések ismétlésével csökkent. A leggyakoribb ilyen elváltozások a következők voltak: láz (49%), hidegrázás (32%), émelygés (18%), ájulás (16%), fejfájás (14%), vizenyős beszűrődés (13%), viszketés (10%) és esetenként alacsony vérnyomás (10%) valamint bronchusgörcs (8%). A kezelés alatt (az utolsó adag beadását követő 30 napon belül) a betegek 10%-a szenvedett 3. vagy 4. stádiumú, elsősorban infúzióval kapcsolatos vagy hematológiai eredetű mellékhatásoktól. Thrombocytopaenia (< 50000 vérlemezke/mm³) a be-

tegek 1,3%-ánál, neutropaenia ($< 1000/\text{mm}^3$) 1,9%-uknál, anémia ($< 8 \text{ g/dL}$) 1,0%-uk esetében volt megfigyelhető. Bár a Rituximab® a páciensek 70-80%-ánál B-sejtszám csökkenést okozott, a szérumbeli immunglobulinok számának rendellenes csökkenése csupán néhányuk esetében volt megfigyelhető és a fertőzések gyakorisága sem nőtt.

A Rituximab® infúzió megszakítását szükségessé tevő alacsony vérnyomás a betegek 10%-ában jelentkezett, 1%-uk esetében ez 3. vagy 4. stádiumú volt. Vizenyős beszűrődést a páciensek 13%-a esetében írtak le, közülük egynél számított súlyos fokúnak ez az elváltozás. A betegek 8%-ánál jelentkezett bronchusgörcs, 2%-ukat bronchustágító anyagokkal kezelték. Egy esetben bronchiolitis obliterans állapítottak meg. A betegek többsége a második vagy az azt követő infúziók hatására nem szenvedett további, infúzióval kapcsolatos toxikus mellékhatásokról. Az újbóli kezelés alkalmával jelentkező mellékhatások által érintett betegek aránya hasonló volt az első kezelés esetében tapasztalthoz [Davis és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1) 414a (1998)].

A Rituximab®-infúzió beadásakor négy betegnél aritmia jelentkezett. Egyikük kezelését ventricularis és supraventricularis tachycardia miatt meg kellett szakítani. A további három betegnél trigeminiát ($N = 1$) valamint egyenetlen pulzust ($N = 2$) tapasztaltak, náluk nem volt szükség a kezelés félbehagyására. Egy korábban szívinfarktuson átesett betegnél az infúzió alatt anginás tünetek jelentkeztek, majd négy nappal azt követően szívinfarktus alakult ki.

A kedvezőtlen mellékhatások és a 3. 4. stádiumú mellékhatások előfordulási gyakorisága a terjedelmes daganatszövet képződéssel járó megbetegedésben szenvedő betegek esetében magasabb volt. A szédülés, a neutropaenia, a thrombocytopaenia, az izomfájdalmak, az anémia és a mellkasi fájdalom gyakrabban fordult elő a 10 cm-nél nagyobb daganatgócokkal rendelkező betegeknél. A 3. vagy 4. stádiumú neutropaenia, az anémia, az alacsony vérnyomás és a nehezített légzés előfordulása gyakoribb volt a terjedelmes daganatszövet képződéssel járó megbetegedésben szenvedő betegeknél mint azoknál, akik 10 cm-esnél kisebb daganatgócokkal rendelkeztek [Davis és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1) 414a (1998)].

Körülbelül 17 000 beteg kezelésére került sor amióta 1997-ben az FDA engedélyezte a Rituximab® kiújult vagy terápiarezisztens, alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL terápiájára történő alkalmazását. 1998 májusában összefoglalták a Rituximab®-alkalmazással összefüggő végzetes kimenetű mellékhatásokról beszámoló 8 poszt-marketing közleményt. A nyolc haláleset közül hétnél az első infúzió beadásakor súlyos tünetek léptek fel. A nyolcból két esetben a halál okát nem derítették ki vagy nem közölték. Hat halálesetért hypoxiával, tüdővizenyővel vagy ún. felnőttkori légzőszervi vészhelyzet szindrómával ("adult respiratory distress syndrome", ARDS) járó súlyos fokú légzési elégtelenség volt felelős. Egy beteg kezelés előtti limfocitaszáma $600\,000/\text{mm}^3$, egy másik kreatinin-értéke 8 volt, egy harmadiknál 40/perc légzésszámot tapasztaltak, a negyediknél

pancytopenia volt megfigyelhető. A kiterjedt daganatos folyamat által érintett vagy a nagyszámú keringő daganatos sejttel rendelkező betegek nagyobb eséllyel lehetnek a mellékhatások veszélyének kitéve, az ő megfigyelésükre minden egyes infundálás során nagyobb figyelmet kell fordítani.

Az itt leírt kedvezőtlen mellékhatások nagy része a Rituximab®-bal kapcsolatos korábbi klinikai vizsgálatokból már ismert volt. Kivétel ez alól a daganatszövet gyors lízise által kiváltott, infundálással összefüggő tünetegyüttes, amit hat, nagyszámú keringő daganatsejttel rendelkező betegnél figyeltek meg [Byrd és mtsai.: Blood 92 (10 suppl. 1), 106a (1998); Jensen és mtsai.: Annals of Hematology 77, 89 (1998)]. Ezt a tünetegyüttest láz, borzongás, hypoxaemiával járó bronchusgörcs, a perifériás limfociták számának gyors csökkenése, a daganatszövet-pusztulásra jellemző laboratóriumi értékek és átmeneti, súlyos fokú thrombocytopaenia jellemezte. Az általa érintett betegek közül kettő B-prolimfocitás leukémiában, kettő idült limfocitás leukémiában, egy-egy pedig köpenysejtes limfómában vagy transzformált NHL-ben szenvedett, mindegyiküknél a keringő limfociták számának megemelkedése, jelentős méretű nyirokcsomó- valamint szervmegnagyobbzás volt megfigyelhető. Bár a hat közül öt beteg kórházi ellátást igényelt, tüneteik később megszűntek és az ezt követő Rituximab®-kezeléseket már jól tolerálták. Egy beteg visszautasította a további kezelést és betegségének súlyosbodása következtében két hét múlva meghalt.

Egy másik közleményben arról számoltak be, hogy hét CLL-es és egy köpenysejtes limfómás páciens közül a $10 \times 10^9/L$ -nél magasabb limfocitaszámmal rendelkezőknél az első Rituximab®-infúziót követően daganatlízis-szindrómát tapasztaltak [Winkler és mtsai.: Blood 92, 285b #4228 (1998)].

⁹⁰Ittriummal jelzett anti-CD20 ellenanyag és Rituximab® kombinált alkalmazásával végzett radioimmun-terápia

A nem-Hodgkin-limfóma terápiájának egy további, kipróbálás alatt lévő változata egy radioaktívan jelzett anti-CD20 ellenanyag (IDEC-Y2B8) és a Rituximab® kombinált alkalmazása. Az IDEC-Y2B8 ("⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan") a hozzá kovalensen kötődő MX-DTPA kelátképző anyagon keresztül ⁹⁰Y-hoz kapcsolt, egér eredetű IgG₁ kappa anti-CD20 ellenanyag. A (250 mg/m²) Rituximab®-ot a perifériás B-limfociták számának csökkentése és a radioaktívan jelzett ellenanyag biológiai megoszlásának javítása érdekében az IDEC-Y2B8 beadása előtt adják be.

Egy nemrégiben közzétett I./II. fázisú vizsgálatban alacsony- (N = 34) vagy közepes malignitási fokú NHL-es (N = 14) vagy köpenysejtes limfómás (N = 3) betegeket IDEC-Y2B8-cal kezeltek [Witzig és mtsai.: Journal of Clinical Oncology, közlésre benyújtva (1999); Wiseman és mtsai.: Blood 92, 417a (1998); Witzig és mtsai.: Blood 92, 417a (1998)]. A kezelt páciensek életkorának középértéke 60 év volt, 71%-uk férfi, 96%-uk fehér bőrű volt. Az 51 kiújult vagy terápiarezisztens NHL-ben beteg személy közül 34 (67%)

reagált az IDEC-Y2B8 egyszeri, 0,2, 0,3 vagy 0,4 mCi/kg-os adagjára. Az alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-es betegeknél az ORR 82% (24/32), a közepes malignitási fokú limfómában beteg páciensek esetében 43% (6/14) volt. A köpenysejtes limfómás betegek nem reagáltak a kezelésre.

Alacsony malignitási fokú follicularis vagy transzformált NHL-es betegeknél az IDEC-Y2B8 és a Rituximab® (heti egyszer 375 mg/m², összesen négy alkalommal) kezelésének eredményét összehasonlító randomizált III. fázisú vizsgálat jelenleg folyamatban van. Szintén folyamatban van egy III. fázisú, Rituximab®-ra rezisztens, kiújult NHL-ben szenvedő betegeken végzett vizsgálat is.

Összefoglalás

A nem-Hodgkin-limfóma gyógyhatású terápiájának hiányában kezelésének célja a megfelelő ideig való viasszaszorítása és a vele kapcsolatos tünetek túlzott mértékű toxikus mellékhatások nélküli enyhítése. A Rituximab®-kezelés rövid időtartamú, 21 napos ambuláns beavatkozás, ami a betegek nagy részénél csupán korlátozott mértékű kedvezőtlen mellékhatásokkal jár. A klinikai vizsgálatok során értékelhető adatokkal rendelkező kiújult, vagy kemoterápia-rezisztens, alacsony malignitási fokú vagy follicularis NHL-es betegek 50%-ánál teljes vagy részleges javulás volt elérhető. Ez a javulás fenntartó kezelés hiányában is megmaradt, az előzetes vizsgálatok eredményei szerint a kezelésre reagáló betegek TTP-jének középértéke 13,2 hónap, DR-jük középértéke 11,6 hónap volt.

A Rituximab® a kiújult alacsony malignitási fokú vagy follicularis B-sejtes NHL-ben szenvedő betegek kezelésére engedélyezett, biztonságos és hatékony készítmény. Jelentős klinikai aktivitással rendelkezik, új hatásmechanizmusú, a reagáló betegek arányát és a javulás időtartamát tekintve a többi lehetséges kezelési módhoz képest előnyös eredményt biztosít. A jelenleg folyamatban lévő vizsgálatok fogják igazolni az alternatív Rituximab® kezelési előíratok létjogosultságát és a Rituximab® más CD20+ B-limfocita-eredetű rosszindulatú daganatok kezelésében való alkalmazhatóságát.

REFERENCIALISTA

1. Press O, Appelbaum F, Ledbetter J, Martín P, Zarling J, Kidd P, Thomas E. Monoclonal antibody IF5 (anti-CD20) serotherapy of human B-cell lymphomas. *Blood* 1987; 69:584-591.
2. Dillman R. Antibodies as cytotoxic therapy. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12:1497-1515.
3. Grossbard M, Press O, Appelbaum F, Bernstein I, Nadler L. Monoclonal antibody-based therapies of leukemia and lymphoma. *Blood* 1992; 80:863-878.
4. Reff M, Camer K, Chambers K, Chinn P, Leonard J, Raab R, Newman R, Hanna N, Anderson D. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435-445.
5. Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, Bonavida B. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1997; 12:177-186.
6. Maloney D, Liles T, Czerwinski D, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-López A, Levy R. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84:2457-2466.
7. Maloney D, Grillo-López A, White C, Bodkin D, Schilder R, Neidhart J, Janakiraman N, Foon K, Liles T-M, Dallaire B, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab®) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
8. McLaughlin P, Grillo-López A, Link B, Levy R, Czuczman M, Williams M, Heyman M, Bence-Bruckler I, White C, Cabanillas F, Jain V, Ho A,

- Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire B. Rituximab® chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a 4-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:2825-2833.
9. McLaughlin P, Grillo-López A, Maloney D, Link B, Levy R, Czuczman M, Cabanillas F, Dallaire B, White C. Efficacy controls in long-term follow-up of patients treated with rituximab for relapsed or refractory, low-grade or follicular NHL. *Blood* 1998; 92:414a-415a.
 10. Janakiraman N, McLaughlin P, White C, Maloney D, Shen D, Grillo-López A. Rituximab: Correlation between effector cells and clinical activity in NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):337a.
 11. Berinstein N, Grillo-López A, White C, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, Green D, Rosenberg J, McLaughlin P, Shen D. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9:995-1001.
 12. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y, Ohtsu T, Igarashi T, Sasaki Y, Kinoshita T, Murate T. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9:527-534.
 13. Piro L, White C, Grillo-López A, Janakiraman N, Saven A, Beck T, Varns C, Shuey S, Czuczman M, Lynch J, Kolitz J, Jain V. Extended Rituxan (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. 1999; Submitted
 14. Davis T, White C, Grillo-López A, Velasquez W, Link B, Maloney D, Dillman R, Williams M, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R.

- Rituximab: First report of a Phase II (PII) trial in NHL patients (pts) with bulky disease. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):414a.
15. Byrd J, White C, Thomas S, Veldsquez W, Rosenberg J, Grillo-López A. Rituximab therapy in previously treated Waldenstrom's Macroglobulinemia: Preliminary evidence of activity. *Blood* 1998; 92 (IO Suppl 1): 106(a).
 16. O'Brien S, Freireich E, Andreeff M, Lemer S, Keating M. Phase I/III Study of Rituxan in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 1998; 92:105a, #431.
 17. Venugopal P, Sivaraman S, Huang X, Chopra H, O'Brein T, Jajeh A, Preisler H. Upregulation of CD20 expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells by *in vitro* exposure to cytokines. *Blood* 1998; 10:247a.
 18. Flinn I, O'Donnell P, Noga S, Vogelsang G, Grever M, Goodrich A, Abrams R, Marcellus D, Miller C, Jones R, Ambinder R. *In vivo* purging and adjuvant immunotherapy with Rituximab PBSC transplant for NHL. *Blood* 1998; 92:648a, #2673.
 19. Davis T, Levy R, White C, Czuczman M, McLaughlin P, Link B, Varns C, Weaver R, Grillo-López A. Rituximab: Phase II (PII) retreatment (ReRx) study in patients (pts) with low-grade or follicular (LG/F) NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):414a.
 20. Davis T, Czerwinski D, Levy R. Therapy of B cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: In press.
 21. Czuczman M, Grillo-López A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio F, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20



- monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17:268-276.
22. White C, Czuczman M, Grillo-López A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio A, Jonas C, Alkuzweny B, Dowen S. Rituximab/CHOP chemoimmunotherapy in patients (pts) with low grade lymphoma (LG/F NHL): Progression free survival (PFS) after three years (median) follow-up. *Proceedings of ASCO* 1999, In press.
 23. Wadler S, Schwartz E. Principles in the biomodulation of cytotoxic drugs by interferons. *Seminars in Oncology* 1992; 19:45-48.
 24. Nakamura K, Kubo A, Hosokawa S, Nagaike K, Hashimoto S. Effect of alpha-interferon on anti-alpha-fetoprotein-monoclonal-antibody targeting of hepatoma. *Oncology* 1993; 50:35-40.
 25. Greiner J, Guadagni F, Noguchi P, Pestka S, Colcher D, Fisher P, Schlom J. Recombinant interferon enhances monoclonal antibody-targeting of carcinoma lesions in vivo. *Science* 1987; 235:895-898.
 26. Murray J, Zukiwski A, Mujoo K, Rosenblum M. Recombinant alpha-interferon enhances tumor targeting of an antimelanoma monoclonal antibody in vivo. *Journal of Biological Response Modifiers* 1990; 9:556-563.
 27. Yokota S, Hara H, Luo Y, Seon B. Synergistic potentiation of in vivo antitumor activity of anti-human T-leukemia immunotoxins by recombinant alpha-interferon and daunorubicin. *Cancer Research* 1990; 50:32-37.
 28. Grillo-López A, Dallaire B, Shen C, Varns C, McClure A, Caralli V. Treatment options for patients with relapsed low-grade or follicular lymphoma: The role of IDEC-C2B8. *Antibody Imunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 1995; 8:60.



29. Davis T, Maloney D, White C, Grillo-López A, Williams M, Weiner G, Sklenar T, Levy R. Combination immunotherapy of low grade or follicular (LG/F) non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with Rituximab and alpha interferon: Interim analysis. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 17:11a.
30. Smalley R, Andersen J, Hawkins M, Bhide V, O'Connell M, Oken M, Borden E. Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1336-1341.
31. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, Somers R, Thomas J, De Bock R, Raemaekers JM, van Hoof A, De Wolf-Peeters C, van Glabbeke M. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages In and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:41-47.
32. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tendler C, Brice P, Haioun C, Gabarre J, Pignon B, Tertian G, Bouabdallah R, Rossi J-F, Doyen C, Coiffier B. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the groupe d'etude des lymphomes folliculaires 86 trial. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:2332-2338.
33. van der Kolk L, Grillo-López A, Gerritsen W, Jonkhoff A, Baars J, van Oers M. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) plus G-CSF in relapsed B-cell lymphoma: A phase I/II clinical trial. *Blood* 1998; 92:241b, #4037.



34. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase H study. *Blood* 1998; 92:1927-1932.
35. Link B, Grossbard M, Fisher R, Czuczman M, Gilman P, Lowe A, Vose J. Phase II pilot study of the safety and efficacy of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated- or high-grade NHL. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 17:3a.
36. Tsai, D, Moore H, Porter D, Vaughn D, Luger S, Loh R, Schuster S, Stadtmauer E. Progressive intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma after high dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation (PSCT) has a high response rate to Rituximab. *Blood* 1998; 92:415a, #1713.
37. Byrd J, Waselenko J, Mancatis T, Murphy T, Weickum R, Ward F, White C. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: Association with increased infusion-related side effects and rapid tumor lysis. *Blood* 1998; 92 (IO Suppl 1): 106a.
38. Jensen M, Winkler U, Manzke O, Diehl V, Engert A. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC- C2B8, rituximab). *Annals of Hematology* 1998; 77:89-91.
39. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Tesch H, Bohlen H, Diehl V, Engert A. Severe side effects in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) and lymphocytosis treated with the monoclonal antibody Rituximab. *Blood* 1998; 92:285b, #4228.



40. Witzig T, White C, Wiseman G, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Spies S, Silverman D, Parker E, Grillo-López A. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20 positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999; Submitted.
41. Wiseman G, White C, Witzig T, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Spies S, Silverman D, Gutheil J, Schilder R, Parker E, Rosenberg J, Grillo-López A. IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy: Baseline bone marrow involvement and platelet count are better predictors of hematologic toxicity than dosimetry. *Blood* 1998; 92:417a.
42. Witzig T, White C, Wiseman G, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Spies S, Silverman D, Gutheil J, Schilder R, Ding E, Shen D, Grillo-López A. IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy: Responses in patients with splenomegaly. *Blood* 1998; 92:417(a).
43. Witherspoon RP, Lum LG, Storb R. Immunologic reconstitution after bone marrow grafting. *Semin Hematol* 21:2, 1984.
44. Anderson, KC et al. Hematological engraftment and immune reconstitution posttransplant with anti-B1 purged autologous bone marrow. *Blood* 69:597, 1987.
45. Lum LG. Kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 69:369, 1987.
46. Azogui O., Gluckman E., Fradelizi, D., Inhibition of IL-2 production after human allogeneic bone marrow transplantation. *J. Immunol.* 131:1205, 1983
47. Welte, K. et al, Defective Interleukin-2 production in patients after bone marrow transplantation and in vitro restoration of defective T lymphocyte proliferation by highly purified Interleukin. *Blood* 64:380, 1984.

48. Cayeau, S. et al., T-cell ontogeny after bone marrow transplantation: failure to synthesize Interleukin-2 (IL-2) and lack of CD2- and CD3-mediated proliferation by both CD4+ and CD8+ cells even in the presence of exogenous IL-2. *Blood* 74:2270, 1989.
49. Bosley, A. et al., Interleukin-2 as consolidative immuotherapy against minimal residual disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 32:13, 1990.
50. Caligiuri, M.A. et al, Extended continuous infusion low-dose recombinant Interleukin-2 in advanced cancer. Prolonged immunomodulation without significant toxicity. *J Clin Oncol* 9:2110, 1991.
51. Caligiuri, M.A. et al, Selective immune modulation of NK cells following prolonged infusions of low dose recombinant IL-2. *J.Clin Invest* 91:123, 1993.
52. Caligiuri, M.A., Low-dose reocmbinant Interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. *SEM in Oncol* 20:3, 1993.
53. Klarnet, J.P. et al, Antigen-driven T cell clones can proliferate in vivo, eradicate disseminated leukemia and provide specific immunologic memory. *J Immunol.* 138:4012, 1987.
54. Soiffer, R.J. et al, Clinical and immunologic effects of prolonged infusion of low-doe recombinant Interleukin-2 after autologous and T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 79:517, 1992.
55. Soiffer, R.J. et al, Effect of low-dose Interleukin-2 on disease relapse after T-cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84:964, 1994.
56. Lauria, F. et al, Immunologic and clinical modifications following low-dose subcutaneous administration of rIL-2 in non-Hodgkin's lymphoma patients after autologous bone marrow transplantation. *BMT* 18:79, 1996.

57. Vey, N. et al, A pilot study of autologous bone marrow transplantation followed by recombinant Interleukin-2 in malignant lymphomas. *Leukemia & Lymphoma* 21:107, 1996.
58. Venugopal, P. et al, Upregulation of CD20 expression in CLL cells by cytokines. Submitted to ASH Meeting, December 1998.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása kiújult B-sejtes limfómás beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, előzőleg anti-CD20-ellenanyaggal kezelt beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

3. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, előzőleg csontvelő- vagy őssejt-transzplantáción átesett beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

4. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, előzőleg radiotherápián átesett beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, előzőleg kemoterápián átesett beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, kemoterápiaként következők bármelyikén átesett beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására:

CHOP-, ICE-, mitozantron-, citarabin-, DVP-, ATRA-, idarubicin-kezelés, "hoelzer" kemoterápiás kezelési előírat, "La La" kemoterápiás kezelési előírat, ABVD-, CEOP-, 2-CdA-kezelés, kísérő G-CSF kezeléssel vagy anélkül végzett FLAG & IDA-, VAD-, M & P-, heti C-, ABCM-, MOPP- vagy DHAP-kezelés.

7. Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása olyan B-sejtes limfómás beteg kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

ra, akinél egy kiméra anti-CD20-ellenanyag korábbi alkalmazása nem eredményezett észlelhető mértékű daganatremissziót vagy -visszaalakulást.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, a kiméra anti-CD20-ellenanyag beadását követő mintegy 1 héttől mintegy két évig terjedő időszakban történő kezelésre szolgáló készítmény előállítására.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, a kiméra anti-CD20-ellenanyag beadását követő mintegy 1 héttől mintegy kilenc hónapig terjedő időszakban történő kezelésre szolgáló készítmény előállítására.

10. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az anti-CD20-ellenanyag kiméra anti-CD20-ellenanyag.

11. A 10. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kiméra anti-CD20-ellenanyag C2B8 (Rituximab®).

12. Legalább egy anti-CD20-ellenanyag és legalább egy citokin alkalmazása B-sejtes limfóma szinergista hatású kezelésére szolgáló készítmény vagy készítmények előállítására.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a citokin a következők bármelyike: α -interferon, γ -interferon, IL-2, GM-CSF, vagy C-CSF.

14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amely szerint egy citokint tartalmazó első és egy anti-CD20-ellenanyagot tartalmazó második készítményt alkalmazunk, vagy egy anti-CD20-ellenanyagot és egy citokint együttesen tartalmazó készítmény alkalmazása.



15. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az anti-CD20-ellenanyag kiméra ellenanyag.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kiméra anti-CD20-ellenanyag C2B8 (Rituximab®).

17. Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása B-sejtes limfóma kemoterápiás kezelési előirat végrehajtását megelőzően, azaz egy időben vagy azt követően végzett kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kemoterápiás kezelési előirat a következők bármelyike: CHOP-, ICE-, mitozantron-, citarabin-, DVP-, ATRA-, idarubicin-kezelés, "hoelzer" kemoterápiás kezelési előirat, "La La" kemoterápiás kezelési előirat, ABVD-, CEOP-, 2-CdA-kezelés, kísérő G-CSF kezeléssel vagy anélkül végzett FLAG & IDA-, VAD-, M & P-, heti C-, ABCM-, MOPP- vagy DHAP-kezelés.

19. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az anti-CD20-ellenanyag kiméra ellenanyag.

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kiméra anti-CD20-ellenanyag C2B8 (Rituximab®).

21. Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása B-sejtes limfóma csontvelő- vagy őssejt-transzplantációt megelőzően, azzal egy időben vagy azt követően végzett kezelésére szolgáló készítmény előállítására.

22. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az anti-CD20-ellenanyag kiméra ellenanyag.

23. A 22. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kiméra anti-CD20-ellenanyag C2B8 (Rituximab®).

24. Anti-CD20-ellenanyag alkalmazása a csontvelőbeli vagy őssejtek közötti CD20+ daganatsejtek számának myeloablációs terápiát megelőző vagy azt követő csökkentésére szolgáló készítmény előállítására.

25. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az anti-CD20-ellenanyag kiméra ellenanyag.

26. A 25. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kiméra anti-CD20-ellenanyag C2B8 (Rituximab®).

27. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a B-sejtes limfóma a következők bármelyike: alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfóma (NHL), kis limfocitás (SL) NHL, közepes malignitási fokú/follicularis NHL, közepes malignitási fokú diffúz NHL, idült limfocitás leukémia (CLL), magas malignitási fokú immunoblastos NHL, magas malignitási fokú lymphoblastos NHL, magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL, terjedelmes daganatszövet képződéssel kísért NHL, köpenysejtes limfóma, AIDS-hez társuló limfóma vagy Waldenstrom-macroglobulinaemia.

28. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a B-sejtes limfóma a következők bármelyike: alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfóma (NHL), kis limfocitás (SL) NHL, közepes malignitási fokú/follicularis NHL, közepes malignitási fokú diffúz NHL, idült limfocitás leukémia (CLL), magas malignitási fokú immunoblastos NHL, magas malignitási fokú lymphoblastos NHL, magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL, terjedelmes daganatszövet képződéssel kísért NHL, köpenysejtes limfóma, AIDS-hez társuló limfóma vagy Waldenstrom-macroglobulinaemia.

29. A 17. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a B-sejtes limfóma a következők bármelyike: alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfóma (NHL), kis limfocitás (SL) NHL, közepes malignitási fokú/follicularis NHL, közepes malignitási fokú diffúz NHL, idült limfocitás leukémia (CLL), magas malignitási fokú immunoblastos NHL, magas malignitási fokú lymphoblastos NHL, magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL, terjedelmes daganatszövet képződéssel kísért NHL, köpenysejtes limfóma, AIDS-hez társuló limfóma vagy Waldenstrom-macroglobulinaemia.

30. A 21. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a B-sejtes limfóma a következők bármelyike: alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfóma (NHL), kis limfocitás (SL) NHL, közepes malignitási fokú/follicularis NHL, közepes malignitási fokú diffúz NHL, idült limfocitás leukémia (CLL), magas malignitási fokú immunoblastos NHL, magas malignitási fokú lymphoblastos NHL, magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL, terjedelmes daganatszövet képződéssel kísért NHL, köpenysejtes limfóma, AIDS-hez társuló limfóma vagy Waldenstrom-macroglobulinaemia.

31. A 24. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a B-sejtes limfóma a következők bármelyike: alacsony malignitási fokú/follicularis nem-Hodgkin-limfóma (NHL), kis limfocitás (SL) NHL, közepes malignitási fokú/follicularis NHL, közepes malignitási fokú diffúz NHL, idült limfocitás leukémia (CLL), magas malignitási fokú immunoblastos NHL, magas malignitási fokú lymphoblastos NHL, magas malignitási fokú kis nem hasadt sejtes NHL, terjedelmes daganatszövet

25463

képződéssel kísért NHL, köpenysejtes limfóma, AIDS-hez társuló limfóma vagy Waldenstrom-macroglobulinaemia.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

67 oldal beírás
0 oldal rajz



dr. Pethő Árpád
szabadalmi ügyvivő

67 oldal