

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pegilezett alfa-interferon alkalmazása~~Eljárás~~ melanóma kezelésére

A találmány kezelést nem kapott és kezelésben részesült melanómás paciensek kezelésére szolgáló ~~eljárásokra vonatkozik~~. A kezelést pegilezett alfa-interferon, előnyösen például pegilezett alfa-2b-interferon terápiásan hatásos mennyiségének alkalmazásával végzik. Az említett kezelésnek, mint a végleges (definitív) sebészi beavatkozás kiegészítő terápiájának, az a célja, hogy növelje a progresszió-mentes túlélési időt.

JK

P02 00775

Regilezett alfa-interferon alkalmazása
~~Eljárás melanóma kezelésére~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány melanómás betegek tökéletesített terápiával való kezelésére vonatkozik a léziók végleges (definitive) műtéti eltávolítása után. A kezelés abból áll, hogy pegilezett (PEG-gel kapcsolt) alfa-interferon terápiásan hatásos adagját alkalmazzuk annyi ideig, amennyi elégséges a progresszió-mentes túlélési idő meghosszabbításához.

A melanóma előfordulása oly mértékben növekszik, amely felülmúlja az összes többi szolid tumorét. Négy mm-nél nagyobb primer melanómát vagy környéki nyirokcsomókra áttért metasztatikus melanómát viselő pacienseknél 50 - 90% a mortalitási kockázat a primer melanómák sebészi kimetszését követően.

A legutóbb az Eastern Cooperative Oncology Group („ECOG”) számolt be azokról az eredményekről, amelyeket akkor kaptak, amikor III fokozatú kután melanómás pacienseknél alfa-2b-interferont használtak kiegészítő (adjuvant) terápiaként mély primer (T4) vagy környéki metasztatikus (N1) melanóma operációja után [J. M. Kirkwood et al., J. Clin. Oncol., 14, 4-17 (1996)]. Az ECOG által alkalmazott alfa-2b-interferon kezelés egy indukciós fázist tartalmazott, amikor is test-felület (m^2) négyzetméterenként naponta 20 millió NE alfa-2b-interferont alkalmaztak intravénásan („IV”) öt napig minden héten 4 héten át, majd az alfa-interferon terápia fenntartása végett 10 millió NE/ m^2 -t alkalmaztak szubkután („SC”) háromszor egy héten „TIW”) 48 héten át. Szignifikáns javulást észleltek az átlagos betegségmentes túlélésben és a teljes túlélésben a kontrollal szemben (megfigye-

lés) annak ellenére, hogy az IV indukciós terápiás fázis alatt a betegek 50 %-ánál és az SC fenntartó fázis alatt a betegek 48 %-ánál az adagolást csökkentették vagy elhalasztották toxicitás miatt. Ezeknél a pacienseknél hematológiai, neurológiai és általános szervezeti toxikus hatások jelentkeztek és ezért szükség volt a dózis csökkentésére vagy az alfa-interferon kezelésből való kivonásukra. Úgy véljük, hogy a beteg alkalmazkodása az adagoláshoz és az adagolási sémához mind a két fázis alatt fontos a maximális klinikai jó hatás elérése érdekében. Eszerint tehát igény van javított terápiára a melanómás betegek kezelésében, jobb paciens-alkalmazkodási készség mellett.

A találmány olyan beteg kezelésére szolgáló eljárásra vonatkozik, akiből a melanómát műtétiileg eltávolították. A kezelés abból áll, hogy egy ilyen paciensenél pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos dózisát alkalmazzuk annyi ideig, amennyi elégséges a progresszió-mentes túlélési idő növeléséhez.

A találmány olyan beteg kezelésére szolgáló eljárásra is vonatkozik, akiből a kután melanómát műtétiileg eltávolították. Az említett betegnél pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségét alkalmazzuk egyszer egy héten annyi ideig, amennyi elégséges a progresszió-mentes túlélési idő növeléséhez.

A találmány a továbbiakban eljárást ismertet egy olyan beteg kezelésére, akiből a kután melanómát műtétiileg eltávolították. Az eljárás szerint egy ilyen betegnek körülbelül 3,0-9,0 µg/kg pegilezett alfa-2b-interferont adunk egyszer egy héten annyi ideig, amennyi elégséges a progresszió-mentes túlélési idő növeléséhez. Előnyös kiviteli alakokban hetenként 6,0 µg/kg-ot adunk

egy betegnek nyolc hétig és hetenként $3,0 \mu\text{g/kg}$ -ot vagy kevesebbet adunk a betegnek 5 éven át, levonva belőle a kezdeti adagolás nyolc hetét. Ha $3,0 \mu\text{g/kg}$ -nál kisebb adagot adunk be a betegnek, akkor a $3,0 - 2,0 - 1,0 \mu\text{g/kg}$ csökkentési lépések a kedvezőek.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás, amely az alfa-interferon terápiásan hatásos dózisának forgalombahozatali lépését tartalmazza melanómás betegnél való alkalmazás céljából, és pedig a műtétet követő körülbelül 60 napon belül egy olyan protokoll (eljárásmód) szerint, amelynek az időtartama legalább körülbelül 100 hetet tesz ki.

A találmány tökéletesített eljárást bocsát rendelkezésre melanómás betegek kezelésére, különösen IIB állapotú ($> 4 \text{ mm}$ -es léziók, de pozitív nyirokcsomók nélkül) és III fokozatú ($> 4 \text{ mm}$ -es és nyirokcsomó-pozitív léziók) primer kután melanóma esetén, előnyösen IIB állapotú vagy III fokozatú melanómájuk műtétje után. A javított eljárás ártalmatlanabb, hatékonyabb és elviselhetőbb kiegészítő terápiás kezelést biztosít melanóma esetére hetente adott pegilezett interferon injekciók alkalmazásával. A találmány szerinti javított eljárás alapján kezelhető melanómás paciensek közé az ezzel a betegséggel újonnan diagnosztizált azok a betegek tartoznak, akik műtét után 56 napon át mentesek voltak a betegségtől, de nagy volt a kockázata a betegség szisztémás kiújulásának. A „paciensek nagy kockázattal” („high-risk patients”) kifejezés az itt használt értelemben olyan melanómás paciensekre vonatkozik, akiknél a léziók Breslow vastagsága $> 4 \text{ mm}$, valamint akiknél bármilyen Breslow vastagságú léziók mellett primer vagy kiújult nyirokcsomó folyamat áll fenn. Ide tartoznak

az alfa-interferon terápiát elviselni nem tudó vagy a terápiával szemben rezisztens melanómás betegek is. A pegilezett alfa-interferonnal való találmány szerinti kezelés minimum körülbelül két évig (körülbelül 100-104 hét) és egészen öt végig folytatódik, kivéve, ha klinikailag bizonyított a betegség progressziója, az elviselhetetlen toxicitás, vagy ha a paciens azt kívánja, hogy a terápiát ne folytassák.

Amennyiben az alkalmazott alfa-interferon egy pegilezett alfa-2b-interferon, úgy a hetenként egyszer (QW) bevitt pegilezett alfa-2b-interferon terápiásan hatékony mennyisége körülbelül 3,0-9,0 $\mu\text{g/kg}$ tartományban van. Előnyös, ha a QW beadott pegilezett alfa-2b-interferon körülbelül 4,5-6,5 $\mu\text{g/kg}$ tartományban van, előnyösebb, ha a QW bevitt pegilezett alfa-2b-interferon körülbelül 5,5-6,5 $\mu\text{g/kg}$ tartományban van és a legelőnyösebb, ha a QW bevitt pegilezett alfa-2b-interferon körülbelül 6,0 $\mu\text{g/kg}$.

Egy előnyös kiviteli alakban a 6,0 $\mu\text{g/kg}$ -ot hetenként adjuk be a pacienseknek nyolc hétig és a 3,0 $\mu\text{g/kg}$ -ot vagy kevesebbet hetenként adjuk be a pacienseknek öt éven át, mínusz a 8 heti kezdeti adagolás. Amennyiben 3,0 $\mu\text{g/kg}$ -nál kisebb adagot alkalmazunk a pacienseknél, akkor előnyös, ha a dózis csökkentés lépései 3,0-2,0-1,0 $\mu\text{g/kg}$ -nak felelnek meg.

Amennyiben alkalmazott alfa-interferon egy pegilezett alfa-2a-interferon, úgy a hetenként egyszer („QW”) beadott pegilezett alfa-2a-interferon terápiásan hatásos mennyisége körülbelül 50-500 μg , előnyösebben körülbelül 200-250 μg QW tartományban van.

A „pegilezett alfa-interferon” kifejezés az itt használt értelemben az alfa-interferon, előnyösen alfa-2a-interferon és al-

fa-2b-interferon polietilén-glikollal módosított konjugátumait jelenti. Az előnyösen polietilén-glikol-alfa-2b-interferon konjugátum a PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferon. A „12.000 molekulatömegű polietilén-glikollal konjugált alfa-interferon” és a „PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa” kifejezések az itt használt értelemben olyan konjugátumokra vonatkoznak, amelyeket a WO 95/13090 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés szerinti eljárásokkal állítottak elő és uretán kötéseket tartalmaznak az alfa-2a- vagy -2b-interferon aminocsoportjai és az átlag 12.000 molekulatömegű polietilénglikol között.

Az előnyös PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferont úgy állítják elő, hogy egy PEG polimert kapcsolnak az IFN-alfa-2b molekula egy lizin maradékának epszilon-aminocsoportjához. Egyetlen PEG₁₂₀₀₀ molekula konjugálódik uretán kötésen át egy IFN-alfa-2b molekula szabad aminocsoportjaihoz. Ezt a konjugátumot a hozzákapcsolt PEG₁₂₀₀₀ molekulatömege jellemzi. A PEG₁₂₀₀₀-IFN-alfa-2b konjugátumot injekcióhoz való liofilizált porként formulázzák. Az IFN-alfa PEG-gel való konjugálásának az a célja, hogy javítsa a protein átadást azáltal, hogy meghosszabbítja plazma felezési idejét és ezzel az IFN-alfa elnyújtott aktivitását biztosítja.

Az „alfa-interferon” kifejezés - ahogyan itt használjuk - nagymértékben homológ, faj-specifikus proteinekre vonatkozik, amelyek gátolják a virális replikációt és a celluláris proliferációt, továbbá modulálják az immunválaszt. Jellemzően alkalmas alfa-interferonok például - de nem kizárólag - a következők: rekombináns alfa-2b-interferon, ilyen az Intron A interferon, beszerezhető a Schering Corporation-tól (Kenilworth, N.J.); rekombináns alfa-2a-interferon, ilyen a Roferon interferon, be-

szerezhető a Hoffmann-La Roche cégtől (Nutley, N.J.); rekombináns alfa-2C-interferon, beszerezhető a Boehringer Ingelheim Pharmaceutical Inc. cégtől (Ridgefield, CT.); interferon alpha-n1, természetes alfa-interferonok egy tisztított keveréke, ilyen a Sumiferon, forgalmazza a Sumimoto (Japán), vagy a Welferon interferon alpha-n1 (INS), forgalmazza a Glaxo-Wellcome Ltd. (London, Nagybritannia), vagy egy konszenzus alfa-interferon, mint amilyeneket a 4,897,471 számú és 4,695,623 számú (főképpen ennek 7., 8. vagy 9. példája) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet és az Amgen Inc., cégtől (Newbury Park, CA.) kapható speciális termék, vagy, mint az interferon alfa-n3, a természetes alfa-interferonok egy keveréke, előállítja az Interferon Sciences és beszerezhető a Purdue Frederick Co.-tól (Norwalk, CT.) Alferon márkanév alatt. Az alfa-2a vagy alfa-2b-interferon alkalmazása előnyös. Minthogy az interferonok közül az alfa-2b-interferon kapott a legszélesebb körben szerte a világon jóváhagyást a krónikus hepatitis C fertőzés kezelésére, ez a legelőnyösebb. Az alfa-2b-interferon előállítását az U.S. 4,530,901 számú szabadalmi irat ismerteti.

Egyéb alfa-interferon konjugátumokat úgy állíthatunk elő, hogy egy alfa-interferont egy vízoldható polimerhez kapcsolunk. Ilyen polimerek például - de nem kizárólag - a következők: polialkilén-oxid homopolimerek, mint a polipropilénglikolok, poli-oxietilénezett poliolkok, ezek kopolimerei és blokk kopolimerei. A polialkilén-oxid alapú polimerek alternatíváiként felhasználhatók a ténylegesen nem antigén hatású anyagok, mint a dextrán, poli(vinil-pirrolidon)-ok, poli(akril-amid)-ok,

poli(vinil-alkohol)-ok, szénhidrát alapú polimerek és hasonlóak. Ilyen alfa-interferon konjugátumokat írnak le a következő szabadalmi leírások: 4,766,106 számú, és 4,917,888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, a 0 236 987, 0 510 356, 0 593 868 és 0 809 996 (pegilezett alfa-2a-interferon) számú európai szabadalmi bejelentések és a WO 95/13090 számon közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés.

Parenterális beadásra alkalmas pegilezett alfa-interferon tartalmú gyógyszerkészítményeket megfelelő pufferrel, például trisz-HCl, acetát vagy foszfát - ilyen a dinátrium-hidrogén-foszfát/nátrium-dihidrogén-foszfát puffer - pufferrel és gyógyszerészetileg elfogadott töltőanyagokkal (például szacharózzal), vivőanyaggal (például humán albuminnal), tonizáló ágensekkel (például: NaCl), konzerváló szerekkel (ilyen például a timerozal, krezol vagy benzil-alkohol) és felületaktív anyagokkal (például Tween-nel vagy poliszorbátokkal) formulázhatjuk, injekcióhoz való steril vízben. A pegilezett alfa-interferont liofilizált porként tárolhatjuk 2-8°C-on, hűtőben. A visszaoldott vizes oldatok, amennyiben 2-8°C-on tároljuk, és ha a visszaoldást követően 24 órán belül felhasználjuk, stabilak. Lásd például a 4,492,537, 5,762,923 és 5,766,582 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokat. A visszaoldott vizes oldatokat letöltve, több-adagos olyan fecskendőben is tárolhatjuk, amelyeket bizonyos gyógyszerek - mint az inzulin - beadására alkalmaznak. A tipikusan alkalmas fecskendők olyan rendszereket képeznek, amelyek egy toll típusú fecskendőhöz kapcsolt, előzőleg letöltött fiolát tartalmaznak. Ilyen a NOVOLET Novo Pen (besze-

rezhető a Novo Nordisk cégtől), valamint az olyan előre letöltött toll típusú fecskendők, amelyek lehetővé teszik, hogy a felhasználó könnyen adhasson önmagának injekciót. Egyéb rendszerekben egy üveg patront tartalmazó toll típusú fecskendő az oldószert és a liofilizált pegilezett alfa-interferon port külön rekeszekben, elválasztva tartalmazza.

A „melanómás paciens” kifejezés - ahogyan itt használjuk - minden olyan paciensekre vonatkozik, akiknek melanómájuk van és magába foglalja a kezelést nem kapott, valamint a kezelésben részesített betegeket, továbbá a IIB fokozatú vagy III fokozatú kután melanómás betegeket. Előnyös, ha a találmány szerinti javított terápia előtt minden melanómás beteget a primer melanómás lézió kimetszésével kezelnek.

A „kezelést nem kapott paciensek” („treatment-naive patients”) kifejezés az itt használt értelemben olyan melanómás paciensekre vonatkozik - beleértve az újonnan diagnosztizált melanómás pacienseket - akiket soha nem kezeltek semmiféle kemoterapeutikummal, például dekarbazinnal („DTIC”) vagy immunterápiával, például IL-2-vel, valamint bármilyen interferonnal, beleértve - de nem kizárólag - az alfa-interferont vagy a pegilezett alfa-interferont. Előnyös, ha a találmány szerinti tökéletesített terápia előtt minden olyan kezelésben nem részesült melanómás beteget a primer melanóma lézió széles kimetszésével kezelnek.

A „kezelésben részesült paciensek” („treatment-experienced patients”) kifejezés az itt használt értelemben azokra a paciensekre vonatkozik, akiknél elkezdték egy kemoterápiás gyógyszer bizonyos formájának, például a DTIC-nek az adását, vagy elkezd-



ték az immunterápiát, beleértve - de nem kizárólag - az alfa-interferon, IL-2 és GM-CSF adását. Előnyös, ha a találmány szerinti javított terápia előtt minden olyan melanómás beteget, akik kaptak kezelést, a primer melanóma lézió széles kimetszésével kezelnek.

A „primer kután melanóma” kifejezés az itt használt értelemben az American Joint Committee on Cancer Staging Criteria („AJCC”) érvényes (1992) meghatározása szerinti szövettanilag bizonyított primer kután melanómát jelent. Az AJCC kézikönyve [Manual for Strategy of Cancer (4. kiadás, Philadelphia PA., Lippincott Publishers, 1992)] a következőket tartalmazza: (a) nyirokcsomó negatív IIB betegség fokozat 4 mm-nél nagyobb Breslow mélységű, mély primer melanómákkal és (b) nyirokcsomó pozitív III betegségfokozat a következő definíciókkal: (1) több mint 4 mm Breslow mélységű mély primer melanómák (jele: CS1 PS1: T4N0M0); (2) bármilyen tumor fokozatú primer melanómák N1 környéki nyirokcsomó metasztázis - amely effektív nyirokcsomó szekciónál észlelhető - jelenlétében klinikailag nem látható (inapparent) környéki nyirokcsomó metasztázissal (jele CS1 PS2: valamennyi T_pN1M0); (3) klinikailag látható N1 környéki nyirokcsomó folyamat egyidejű T1-4 primer melanómával (jele CS2 PS2: valamennyi T_cN1M0); és (4) környéki nyirokcsomó kiújulás bármilyen mélységű primer melanóma megfelelő műtétje után bármikor (jele CS2R: T_{xr}N1M0 kiújult). Az 1-3 csoporthoz tartozó betegektől azt kívántuk, hogy az első primer melanóma biopsziát követő 56 napon belül lépjenek be a vizsgálatba. A negyedik csoportban a környéki nyirokcsomó kiújulást mutató betegektől azt kívántuk,

hogy a lymphadenectomiát követő 42 napon belül lépjenek be a vizsgálatba.

Minden olyan beteget, akiknél III fokozatú melanóma áll fenn, a primer melanóma lézió nagykiterjedésű kimetszésével kell kezelni.

Az ágyékban, hónaljban vagy nyakon lévő klinikailag pozitív nyirokcsomókat mutató pacienseknél teljes lymphadenectomiát kell végezni ezeknek a helyeknek a sebészeti úton való eltávolítására.

A klinikai vizsgálatba való randomizálás előtti 56 napon belül minden sebészeti beavatkozást be kell fejezni.

A „progresszió-mentes túlélési idő” [„progression-free survival time” („PFST”)] kifejezés - ahogyan itt használjuk - azt az időt jelenti, amely a találmány szerinti melanóma kezelés megkezdésétől a betegség progressziójának vagy kiújulásának szövettani vagy citológiai lelettel való dokumentálásáig terjed.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően kezelt melanóma pacienseknél a várt progresszió-mentes túlélési idő legalább 4 év a találmány szerinti melanóma terápia megkezdésétől számítva; a PFST előnyösen a találmány szerinti melanóma terápia megkezdésétől számított körülbelül 30-43 hónap közé esik.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően kezelt melanóma pacienseknél a várt progresszió-mentes túlélési idő növekedése nagyobb, mint körülbelül 1,0 - 1,5 év a kontrollhoz viszonyítva (megfigyelés).

A betegség kiújulásának vagy progressziójának egyedül elfogadható bizonyítékát a kezelési eredménytelenség következő kritériumai alkotják:

Tüdő/máj:

Pozitív citológia vagy biopszia egyetlen új lézió jelenlétében vagy sok lézió megjelenése metasztatikus betegséggel egyezően.

Központi idegrendszer:

Pozitív agyi CT vagy MRI scan vagy gerincvelői folyadék (cerebrospinal fluid = CSF) citológia.

Kután, szubkután és nyirokcsomó kiújulás:

Pozitív citológia vagy biopszia.

Csont és egyéb szervek:

Pozitív citológia vagy biopszia egyetlen új lézió jelenlétében vagy sok lézió megjelenése két különböző radiológiai vizsgálattal azonosított metasztatikus betegséggel egyezően, azaz pozitív gallium scan és kontraszt GI sorozatok vagy hasi ultrahang, röntgen vagy CT abdominális betegségre.

A „tiltott gyógyszerelés” - ahogyan itt használjuk - a következőket jelenti:

(a) Egyéb kemoterápia, hormon-, immunológiai, biológiai vagy besugárzásos terápia.

(b) Telep stimuláló faktorok, beleértve az eritropoietint és a G-CSF-et.

(c) Egyéb kutatási gyógyszerek.

(d) Krónikus szisztémás kortikoszteroid terápia.

A találmány szerinti eljárásnak megfelelően kezelt melanómás betegek nem kaphatják meg a a fent felsorolt tiltott gyógyszerelést a kezelési periódus alatt.

A pegilezett alfa-interferon készítmények orális alkalmazá-

suk esetén nem hatásosak, vagyis a pegilezett alfa-interferon alkalmazásának előnyös módszere a parenterális bevitel, előnyösen SC IV vagy IM injekcióban. Természetesen mind a két gyógyszer alkalmazásának más típusait - ahogy hozzáférhetővé válnak - is fontolóra vesszük. Ilyen az orr-spray, transzdermális és kúp forma, továbbá a késleltetett leadást biztosító adagolási forma és a tüdőbe való belégzés. Az alkalmazás bármilyen formája akkor hat, ha a megfelelő adagokat az aktív hatóanyag károsítása nélkül adjuk be.

A következő Klinikai Vizsgálati Tervezet használható melanómás paciensek kezelésére a találmány szerinti eljárásnak megfelelően. A gyakorlott klinikus számára nyilvánvaló, hogy a Klinikai Vizsgálati Tervezet szerinti protokollnak több módosított változata lehet és hogy az alábbi Vizsgálati Tervezetet nem szabad úgy tekinteni, mintha ezzel korlátoznánk a találmány - amelyet az alább felsorolt igénypontok határoznak meg - szerinti eljárás oltalmi körét.

Klinikai vizsgálati tervezet

Az említett Tervezet egy II/III fázisú, randomizált, ellenőrzött, több központú, nyílt-jelzésű (open-label) vizsgálat, amelyet arra terveztünk, hogy megállapítsuk a PEG Intron (pegilezett alfa-2b-interferon, azaz PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferon) és az Intron A (alfa-2b-interferon) ártalmatlanságát, hatékonyságát és az élet minőségére gyakorolt hatását - mindkét készítmény a Schering Corporation-tól (Kenilworth, NJ) beszerezhető - továbbá a PEG Intron populációs farmakokinetikáját, amikor kiegészítő terápiaként alkalmazzuk rezekált III fokozatú nyirokcsomó-

pozitív melanómás betegeknel. Előreláthatólag mintegy 450 személyt vonunk be és mindegyik kezelési csoportba 225 beteget randomizálunk.

A betegek III fokozatú melanómájuk végleges (defenitive) műtéti eltávolítása után 56 napon belül lépnek be a vizsgálatba és randomizáljuk őket az alább ismertetett két kezelési csoportba. A végleges műtét magába foglalja a primer melanóma nagy kiterjedésű sebészeti kimetszését és az összes klinikailag pozitív nyirokcsomó lymphadenectomiáját az ágyékban, hónaljban és nyakban. Minden műtétnek be kell fejeződnie legalább 56 nappal a randomizálás előtt.

A csoport: Intron A

20 MNE/m²/nap IV 5 nap/hét x 4 hét, ezt követően 10 MNE/m² SC TIW x 48 hét. (TIW = total in week).

Indukciós terápia:

20 MNE/m²/nap IV 5 nap egy héten 4 héten át.

Az A kezelési csoportba randomizált betegek az indukciós terápiát intravénás Intron A-val kezdik: 20 millió nemzetközi egység (MNE)/m²/nap, 5 nap/hét 4 héten át. Acetaminofen (500-1000 mg) adható ambulanter 30 perccel az első Intron A dózis beadása előtt. Az acetaminofen (500 - 650 mg PO 4-6 óránként) adását folytatni kell szükség esetén, de nem haladhatja meg a napi 3000 mg-ot.

Fenntartó terápia: 10 MNE/m² SC TIW 48 hétig.

Az indukciós terápia után a betegek fenntartó terápiával folytatják a kezelést. Intron A-t kapnak: 10 millió nemzetközi egység/m²/nap, SC hetenként háromszor 48 héten át.

B csoport: PEG Intron: PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferon, 6 µg/kg SC hetenként egyszer két évig.

A B kezelési csoportba randomizált betegek 6 µg/kg PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferont kapnak SC hetenként egyszer 2 éven át. Acetaminofen (500 - 1000 mg) adható ambulanter 30 perccel a PEG Intron első dózisának beadása előtt. Az első dózis után 2 órán át meg kell figyelni a beteget. Az acetaminofen (500 - 600 mg PO 4-6 óránként) adását, amennyiben szükséges, folytatni kell, de nem haladhatja meg a napi 3000 mg-ot.

A vizsgálat időtartama és vizit beosztás

A PEG₁₂₀₀₀-alfa-2b-interferonnal (körülbelül 104 hét) vagy az Intron A-val (52 hét) való kezelés program szerint folytatódik, ameddig nincs bizonyíték a betegség kiújulására, elviselhetetlen toxicitásra vagy ameddig a beteg nem kéri a terápia beszüntetését. A szóban forgó vizsgálat szerinti kezelés elviselhetősége és az élet minősége klinikai megfigyelés, rutin laboratóriumi vizsgálatok és a terápia folyamán végzett élet-minőség értékelések alapján kerül megállapításra. A terápia befejezése után a betegeket a betegség bizonyított kiújulására nézve követjük és az életminőséggel kapcsolatos értékeléseket befejezzük. Ha a melanóma kiújul, a további kezelés az orvos megítélésétől függ. Minden beteget követünk túlélés szempontjából, tekintet nélkül arra, hogy mikor szakították meg a terápiát. A visszaesés-mentes és teljes túlélés analíziseit, tekintet nélkül arra, hogy mikor szakították meg a terápiát, elvégezzük.

Ennek a vizsgálatnak az időtartama a terápiára adott válasz elérésén alapul és minden betegre individuálisan állapítjuk meg.



A vizsgált populáció után melanómás férfi és nő betegeket foglal magába, és a vizsgálatba való felvételük a következő felvételi és kizárási kritériumoknak megfelelően történik:

Beteg felvételi kritériumok

Egy beteg akkor alkalmas a vizsgálatban való részvételre, ha

- (a) A betegeknek szövettanilag dokumentált olyan primer után melanómájuk van, amely a következő fokozati kritériumok egyikének eleget tesz:
- Bármilyen fokozatú primer melanóma N1 környéki nyirokcsomó metasztázisok - elektív nyirokcsomó szekció vagy sentinel (őrszem) nyirokcsomó biopszia alapján kimutatva - jelenlétében, klinikailag nem látható nyirokcsomó metasztázissal (valamennyi pTN1MO).
 - Klinikailag látható N1 vagy N2a környéki nyirokcsomó folyamat egyidejű T1-4 primer melanómával (valamennyi pTrN1-2aMO).
 - Környéki nyirokcsomó kiújulás bármilyen mélységű primer melanóma megfelelő műtétje után bármikor (valamennyi pTrN1-2aMO).
- (b) A betegekből minden ismert kóros részt megfelelő műtéti széllal teljesen ki kell metszeni a vizsgálatba való randomizálásuk előtt 56 napon belül.
- (c) A betegeknek 0 vagy 1 ECOG teljesítmény státusszal (performance status) kell rendelkezniük Minna és munkatársai definíciója szerint [J.D.Minna et al.: „Cancer of the Lung” című közleménye a „Cancer: Principles and Practices of Oncology” című kiadványban (536. oldal) szerk.: V. DeVita, Lippincott, Philadelphia, PA (1989)].

- (d) A betegek kora 18-70 év között legyen.
- (e) A betegeknek megfelelő máj-, vese- és csontvelő funkcióval kell rendelkezniük, amelyet a vizsgálat szerinti kezelés megkezdése előtti 14 napon belül megállapított következő paraméterek határoznak meg:
- 1) Hematológia.
Fehérvérsejt szám (white blood count = WBC) ≥ 3000 sejt/ μ l
Hemoglobin koncentráció ≥ 9 g/dl
 - 2) Vese- és máj-funkció:
Szérum kreatinin $\leq 2,0$ mg/dl vagy számított kreatinin clearance ≥ 50 ml/perc;
Szérum bilirubin < 2 -szer a normál felső határ, hacsak nem betegségtől származó infiltrációnak tudható be;
AST/ALT (SGOT/SGPT) < 2 -szer a normál felső határ.
- (f) A vizsgálatba való belépés előtt a beteg benyújtott egy írott, önkéntes tájékoztató beleegyezést, hogy hajlandó résztvenni ebben a vizsgálatban és minden követési értékelést teljesít.

Beteg kizárási kritériumok

Egy beteg akkor nem alkalmas a vizsgálatban való részvételre, ha:

- (a) Azok a betegek, akik bármilyen előzetes kemoterápiát, immunterápiát, hormon- vagy besugárzásos terápiát kaptak melanóma miatt.
- (b) Azok a betegek, akiknél bizonyíték van távol eső vagy nem-környéki nyirokcsomó metasztázisokra, intranzit metasztázisokra, vagy akiknél ismeretlen primer folyamat miatt pozitív

nyirokcsomók találhatók.

- (c) Azok a betegek, akiknél a kóros részt műtéttel nem lehet teljesen kimetszeni nagy extrakapszuláris kiterjedése miatt.
- (d) Azok a betegek, akik előzőleg alfa-interferont kaptak bármilyen okból. (Az ilyen betegeket azonban még kezelhetőnek tartjuk a találmány szerinti eljárással, csak ebből a regisztrációs vizsgálatból vannak kizárva.)
- (e) Azok a betegek, akiknek súlyos szív-érrendszeri betegségük van, ilyenek a krónikus kezelést igénylő aritmiák, a szív-szélhűdés (III vagy IV NYHA osztály) vagy a tüneti isémiás szívbetegség a Bruce féle meghatározás szerint [R.A.Bruce: „Evaluation of Funktional Capicity and Exercise Tolerance of Cardiac Subjects”, Mod.Concepts Cardiovasc.Dis., 25-321 (1956)] .
- (f) Betegek, akiknek az anamnézise kórházi ápolást igénylő neuropszichiátriai rendellenességet mutat.
- (g) Betegek rendellenes működésű, terápiára nem válaszoló pajzsmiriggyel.
- (h) Betegek ellenőrizhetetlen cukorbetegséggel.
- (i) Betegek, akiknek az elmúlt 5 éven belül egy korábbi rosszindulatú betegség - más, mint egy sebészetileg nem kezelt nem-melanóma bőr rák vagy in situ méhnyakrák - szerepel az anamnézisében.
- (j) Betegek, akiknek HIV szeropozitivitás van kórtörténetében.
- (k) Betegek, akik terhesek, szoptatnak vagy reprodukcióra képesek és nem használnak hatékony fogamzásgátlási eszközöket.
- (l) Betegek aktív és/vagy ellenőrizetlen fertőzéssel, beleértve

az aktív hepatitiszt.

- (n) Betegek, akikről tudott, hogy aktív alkohol és kábítószer fogyasztók.
- (m) Betegek, akiknek az egészségi állapota tartós szisztémás kortikoszteroidok adását igényli.
- (o) Betegek, akik bármilyen kísérleti kezelést kaptak a vizsgálatba való randomizálást megelőző 30 napon belül.
- (p) Betegek, akik a legutóbbi műtét hatásaiból nem gyógyultak fel.

A kezelés megszakításának kritériumai

A klinikai vizsgálatot végző személy joga és kötelessége, hogy minden olyan betegnél megszakítsa a kezelést, akinek az egészségét vagy jó közérzetét fenyegetné a vizsgálatban való folytatólagos részvétel.

A vizsgálat befejezése előtt bármely következő indok alapján megszakítható a betegek kezelése:

- (a) A betegség fenti meghatározás szerinti dokumentált progresszióját vagy kiújulását mutatja a beteg.
- (b) Klinikailag szignifikáns kedvezőtlen esemény fordul elő a betegnél a Vizsgálat-vezető Személy (Principal Investigator) megállapítása szerint.
- (c) A beteg kéri, hogy vonják ki a vizsgálatból.
- (d) A beteg nem képes teljesíteni a vizsgálati kiértékeléseket/viziteket előre nem látott körülmények miatt.
- (e) A betegnél más olyan körülmények merülnek fel, amelyek miatt a vizsgálatot végző személy véleménye indokolja a vizsgálatból való visszavonást.

- (f) A betegnél súlyos depresszió vagy bármilyen más pszichiátriai rendellenesség alakul ki, amely kórházi ápolást igényel.
- (g) A vizsgálatban használt gyógyszerrel szemben súlyos allergiás választól szenved, amely angioödémában, bronchokonstrikcióban vagy anafilaxiában nyilvánul meg.
- (h) Tiltott gyógyszeres kezelést kap, mint megemlítettük.
- (i) A beteg visszatérő toxicitásoktól szenved a dózis módosítások ellenére is, mint alább leírjuk.

Minden beteget követünk túlélésre nézve, tekintet nélkül arra, hogy mikor hagyta abba a vizsgálatot. Azokat a betegeket, akik nem a betegség kiújulása miatt, hanem más okokból nem folytatták a vizsgálatot, szintén követni kell kiújulásra és túlélésre nézve.

Elsődleges és másodlagos végeredmények analízise

Elsődleges végeredmény (endpoint) a progresszió-mentes túlélési (progression-free survival = PFS) idő, amelyet a randomizációtól a progresszióig vagy a halálig eltelt idő határoz meg. A PFS-t klinikai megfigyelés állapítja meg, a kiújulást megfelelő radiográfiai és szövettani módszerek dokumentálják, amelyeket Független Központi Felülvizsgálat (Independent Central Review) erősít meg.

Másodlagos végeredmény a teljes túlélés, az ártalmatlanság, életminőség és a populációs farmakokinetika (PK). Az ártalmatlanságot és elviselhetőséget a vizsgálat folyamán végzett klinikai megfigyeléssel és rutin laboratóriumi teszteléssel állapítjuk meg. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget (Health-Related Quality of Life = HQL) egy HQL kérdőív alapján állapítjuk meg.

A populációs farmakokinetikát a PEG Intron csoportban időszakos szérumból értékeljük ki.

Az A csoportba felvett betegeknél, akik nem képesek elviselni az IV indukciós dózis formát a dózis módosítás ellenére sem, be kell szüntetni az IV adást, de nem kell őket kivenni a vizsgálatból. A toxicitás oldódása után beléphetnek az Intron A fenntartó fázisba a teljes fenntartó dózissal.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás melanómás beteg - akiből a melanómát műtéttel eltávolították - kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen betegnél pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos dózist alkalmazzuk elégséges ideig ahhoz, hogy növelje a progressziómentes túlélési időtartamot.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett interferon pegilezett alfa-2a-interferon vagy pegilezett alfa-2b-interferon.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, amelyben a paciens kezelésben nem részesült paciens.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, amelyben a kezelésben nem részesült paciensnek újonnan diagnosztizált melanómája van.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a paciens kezelésben részesült paciens.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, amelyben a kezelésben részesült paciens nem tűri az alfa-interferont, vagy rezisztens az alfa-interferonnal szemben.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben az alkalmazás időtartama legalább körülbelül 24 hónap.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferont a primer melanóma sebészeti kimetszése után alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2b-interferon és hatásos mennyisége körülbelül 3,0-9,0 µg/kg tartományban van, hetenként egyszer

alkalmazva.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2a-interferon és hatásos mennyisége körülbelül 200-250 μg tartományban van, hetenként egyszer alkalmazva.

11. Eljárás után melanómás beteg - akiből a után melanómát műtéttel eltávolították - kezelésére, azzal jellemezve, hogy az említett paciensenél pegilezett alfa-interferon hatásos mennyiségét alkalmazzuk hetenként egyszer annyi ideig, amennyi elégséges egy progresszió-mentes túlélési idő növeléséhez.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2b-interferon és hatásos mennyisége körülbelül 3,0-9,0 $\mu\text{g/kg}$ tartományban van, hetenként egyszer alkalmazva.

13. A 11. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2a-interferon és hatásos mennyisége körülbelül 200-250 μg tartományban van, hetenként egyszer alkalmazva.

14. A 11. igénypont szerinti eljárás, amelyben az alkalmazás időtartama legalább körülbelül 100 hét.

15. Eljárás után melanómás paciens kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen paciensenél körülbelül 3,0-9,0 $\mu\text{g/kg}$ pegilezett alfa-2b-interferont alkalmazunk hetenként egyszer annyi ideig, amennyi elégséges egy progresszió-mentes túlélési idő meghosszabbításához.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, amelyben az alkalmazás időtartama legalább körülbelül 100 hét.

17. A 15. igénypont szerinti eljárás, amelyben körülbelül 4,5-6,5 µg/kg pegilezett alfa-2b-interferont alkalmazunk hetenként egyszer.

18. Eljárás, azzal jellemezve, hogy pegilezett alfa-interferon terápiásan hatásos dózist hozzuk forgalomba egy olyan paciens számára, aki körülbelül 60 napon belül melanóma műtéten esett át, és a dózis alkalmazását olyan protokoll szerint végezzük, amely legalább 100 hét időtartamot foglal magába.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2b-interferon, és hatásos mennyisége körülbelül 3,0-9,0 µg/kg tartományban van, hetenként egyszer alkalmazva.

20. A 18. igénypont szerinti eljárás, amelyben a pegilezett alfa-interferon pegilezett alfa-2a-interferon, és hatásos mennyisége körülbelül 200-250 µg tartományban van, hetenként egyszer alkalmazva.

10/2 2002. 05. 04. GK

A meghatalmazott:

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099