



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328111**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014852	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.06 PCT/US00/09129
(22)	Inng.dag	2001.10.05	(85)	Videreføringsdag	2001.10.05
(24)	Løpedag	2000.04.06	(30)	Prioritet	1999.04.08, US, 288366
(41)	Alm.tilgj	2001.12.06			
(45)	Meddelt	2009.12.07			
(73)	Innehaver	Schering Corp, 2000 Galloping Hill Road, NJ07033-0530 KENILWORTH, US			
(72)	Oppfinner	Mary Ellen Rybak, Warren, NJ, US Esther Helen Rose, Westfield, NJ, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av et pegylert interferon alfa-2b for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient som har melanom som er blitt kirurgisk fjernet.
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9848840 A1, KIRKWOOD, JOHN M. et al., TALPAZ, M. et al.
(57)	Sammendrag	

Det beskrives fremgangsmåter for behandling av ikke tidligere behandlede, så vel som behandlingserfarne pasienter med melanom for å forlenge den progresjonsfrie overlevelsestid, som omfatter tilførsel av en terapeutisk effektiv mengde av pegylert interferon alfa, f.eks. fortrinnsvis pegylert interferon alfa-2b, som adjuvansbehandling til definitiv kirurgisk behandling.

Oppfinnelsens bakgrunn

5 Foreliggende oppfinnelse gjelder anvendelse av et pegylert interferon alfa-2b for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient som har melanom som er blitt kirurgisk fjernet, ved tilførsel av en terapeutisk effektiv dose av pegylert interferon-alfa over et tidsrom som er tilstrekkelig til å øke den progresjonsfrie overlevelsestid.

10 Forekomsten av melanom øker med en hastighet som er høyere enn for alle andre faste tumorer. Pasienter med primært melanom større enn 4 mm eller metastatisk melanom som omfatter regionale lymfeknuter, har 50 til 90% risiko for å dø etter kirurgisk fjerning av de primære melanomer.

15 Nylig publiserte Eastern Cooperative Oncology Group ("ECOG") resultater vedrørende anvendelse av interferon alfa-2b i pasienter med kutant melanom i stadium III som adjuvansbehandling etter kirurgisk inngrep for dypt primært (T4) eller regionalt metastatisk (N1) melanom (Kirkwood, J.M. et al., J. Clin. Oncol., bind 14: (1996) s. 4-17). Interferon alfa-2b-
20 behandlingen som ble anvendt av ECOG, omfattet en induksjonsfase med 20 millioner IU interferon alfa-2b pr. kvadratmeter kropps-overflateareal (m²) tilført intravenøst ("IV") daglig i fem dager hver uke i fire uker, fulgt av opprettholdende interferon alfa-
25 behandling med 10 millioner IU/m² tilført subkutant ("SC") tre ganger i uken ("TIW") i 48 uker. En signifikant forbedring i medianverdien for sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse ble observert sammenlignet med kontrollgruppen (observasjon) trass i dosereduseringer eller doseringsforsinkelser grunnet toksisitet
30 for 50% av pasientene under den intravenøse induksjonsbehandlingsfase og for 48% av pasientene i den subkutane opprettholdelsesfase. Hematologisk, nevrologisk og konstitutiv toksisitet forekom blant disse pasientene, noe som krevde reduksjon av dosen eller avbrytning av interferon alfa-behandlingen. Pasientenes vilje til å akseptere dosen og doseringsskjemaet under
35 begge faser anses å være viktig for å oppnå maksimalt klinisk utbytte.

WO 9848840 (D1) gjør kjent en metode for å behandle virusinfeksjoner slik som kronisk hepatitt C vha. et PEG₁₂₀₀₀-IFN α -2b-

konjugat. Andre tilstander som kan behandles, omfatter celleproliferasjonsforstyrrelser og cancer. Spesielt er det nevnt multiple melanomer og ondartede melanomer, linje 21 til 22 på side 8.

5 Kirkwood, J.M. et al., Journal of Clinical Oncology, bind 14, nr. 1, 1996, s. 7-17 (D2) omhandler en studie av interferon α -2b og dets antitumoraktivitet i metastatiske melanomer. Interferonet ble evaluert som en adjuvansterapi etter kirurgiske operasjoner av primære (T4) eller lokale metastatiske (N1)
10 melanomer. Resultatene viste en signifikant forbedret overlevelsesgrad uten tilbakefall og en generelt forbedret overlevelsesgrad hos høyrisikopasienter med melanom.

Talpaz, M. et al., Blood, bind 92, nr. 10 Suppl. 1, Part 1-2, 1998, s. 251A (D3) gjengir en fase I-studie av pasienter med
15 kronisk myelogenisk leukemi (CML) som ble gitt pegylert interferon α -2b. Resultatene indikerer at PEG interferon- α tolereres bedre av pasienter, samt at dette konjugatet kan være virksomt selv hos pasienter med interferon α -resistens.

Ingen av de motholdte publikasjoner beskriver imidlertid
20 anvendelse av de spesifiserte doser av pegylert interferon alfa-2b for behandling av melanom. De mest effektive dosene av pegylert interferon alfa-2b for forhindring av sykdomsprogresjon og for pasienttoleranse, kunne ikke utledes fra kjent teknikk.

Følgelig foreligger det et behov for en forbedret behandlingsform som lettere kan aksepteres av pasientene for behandling
25 av pasienter med melanom.

Oppsummering av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av et pegylert
30 interferon alfa-2b for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient som har melanom som er blitt kirurgisk fjernet, hvori angitte medikament administreres til en slik pasient i en terapeutisk effektiv dose av det pegylerte interferon alfa-2b i et tidsrom tilstrekkelig til å øke progresjonsfri overlevelsestid, hvori den terapeutisk effektive dose,
35 basert på et ukentlig skjema, er 3,0 mikrogram/kg til 6,5 mikrogram/kg.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

En forbedret fremgangsmåte for behandling av pasienter med melanom, særlig pasienter i stadium IIB (lesjoner >4 mm, men uten positive knuter) og stadium III (lesjoner >4 mm og positive for knuter) primært kutant melanom, fortrinnsvis etter kirurgisk behandling av stadium IIB- eller stadium III-melanomet, gir en sikrere, mer effektiv og mer tolererbar adjuvansbehandling for melanom ved anvendelse av ukentlige injeksjoner av pegylert interferon. Melanompasientene som kan behandles i samsvar med den forbedrede fremgangsmåte, omfatter pasienter som nylig er blitt diagnostisert med denne sykdommen som var frie for sykdom 56 dager etter kirurgisk behandling, men med høy risiko for systemisk tilbakevending av sykdommen. Begrepet "høyrisikopasienter" som det anvendes heri, betyr melanompasienter med lesjoner med Breslow-tykkelse >4 mm, så vel som pasienter med lesjoner med enhver Breslow-tykkelse med primær eller tilbakevendende forekomst av knuter. Melanompasienter som er intolerante eller resistente overfor interferon alfa-behandling, omfattes også. Behandling med pegylert interferon alfa vil fortsette i minst tilnærmet 2 år (tilnærmet 100-104 uker) og opp til 5 år, dersom det ikke foreligger klinisk bevis for sykdomsprogresjon eller ikke akseptert toksisitet, eller med mindre pasienten krever at behandlingen skal avbrytes.

Det pegylerte interferon alfa som tilføres, er et pegylert interferon alfa-2b, og den terapeutisk effektive mengde av pegylert interferon alfa-2b som tilføres, ligger i området fra 3,0 til 6,5 µg pr. kg med pegylert interferon alfa-2b tilført én gang ukentlig (QW), fortrinnsvis i området fra 4,5 til 6,5 µg pr. kg med pegylert interferon alfa-2b QW, mer foretrukket i området fra 5,5 til 6,5 µg pr. kg med pegylert interferon alfa-2b QW, og mest foretrukket 6,0 µg pr. kg med pegylert interferon alfa-2b tilført QW.

I foretrukne utførelser doseres 6,0 µg pr. kg ukentlig til en pasient i 8 uker, hvoretter 3,0 µg pr. kg eller mindre doseres ukentlig til pasienten over et tidsrom på 5 år minus de 8 ukene med den innledende dosering.

Begrepet "pegylert interferon alfa" som det benyttes heri, betyr polyetylen glykolmodifiserte konjugater av interferon alfa, fortrinnsvis interferon alfa-2b. Det foretrukne polyetylen-

glykol-interferon alfa-2b-konjugat er PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b. Begrepene "polyetylen glykol med molekylvekt 12 000-konjugert interferon alfa" og "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" som anvendt heri, betyr konjugater som dem fremstilt ifølge fremgangsmåtene i internasjonal patentsøknad WO 95/13090 og med uretanbindinger mellom aminogrupeer i interferon alfa-2b og polyetylen glykol med en gjennomsnittsmolekylvekt på 12 000.

Det foretrukne PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b fremstilles ved å koble en PEG-polymer til epsilon-aminogruppen i en lysinrest i IFN alfa-2b-molekylet. Et enkelt PEG₁₂₀₀₀-molekyl konjugeres til frie aminogrupeer i et IFN alfa-2b-molekyl via en uretanbinding. Dette konjugatet karakteriseres ved molekylvekten av det tilkoblede PEG₁₂₀₀₀. PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b-konjugatet utformes som et frysetørket pulver for injeksjon. Formålet med å konjugere IFN alfa til PEG er å forbedre tilførselen av proteinet ved signifikant forlengelse av halveringstiden i plasma, hvorved det oppnås forlenget aktivitet av IFN alfa.

Begrepet "interferon alfa" som anvendt heri, betyr familien av svært homologe, artsspesifikke proteiner som inhiberer virusreplikasjon og cellulær proliferasjon og modulerer immunresponsen. Typiske egnede interferon alfa omfatter rekombinant interferon alfa-2b, som Intron-A-interferon tilgjengelig fra Schering Corporation, Kenilworth, N.J., rekombinant interferon alfa-2a, som Roferon-interferon, tilgjengelig fra Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., rekombinant interferon alfa-2C, som Beroferon alfa 2-interferon, tilgjengelig fra Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT, interferon alfa-n1, en rensset blanding av naturlige alfa-interferoner, som Sumiferon, tilgjengelig fra Sumitomo, Japan eller som Wellferon interferon alfa-n1 (INS), tilgjengelig fra Glaxo-Wellcome Ltd., London, Storbritannia, eller et konsensus-alfa-interferon som dem beskrevet i US patentskrifter nr. 4 897 471 og 4 695 623 (særlig eksemplene 7, 8 eller 9 i denne), og det spesifikke produkt tilgjengelig fra Amgen, Inc., Newbury Park, CA, eller interferon alfa-n3, en blanding av naturlige alfa-interferoner fremstilt av Interferon Sciences og tilgjengelig fra Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, under varemerket "Alferon". Anvendelse av interferon alfa-2a eller alfa-2b foretrekkes. Siden interferon alfa-2b på verdensbasis har den bredeste godkjennelse av alle inter-

feroner for behandling av kronisk hepatitt C-infeksjon, er dette foretrukket. Fremstilling av interferon alfa-2b er beskrevet i US patentskrift nr. 4 530 901.

Andre interferon alfa-konjugater kan fremstilles ved å
5 koble et interferon alfa til en vannløselig polymer. En liste over slike polymerer omfatter andre polyalkylenoksid-homopolymerer, f.eks. polypropylenglykoler, polyoksyetylenerte polyoler, kopolymerer av disse og blokk-kopolymerer av disse. Som et alternativ til polyalkylenoksidbaserte polymerer kan i praksis
10 ikke-antigene materialer som dekstran, polyvinylpyrrolidoner, polyakrylamider, polyvinylalkoholer, karbohydratbaserte polymerer og lignende anvendes. Slike interferon alfa-polymerkonjugater er beskrevet i US patentskrift nr. 4 766 106, US patentskrift nr. 4 917 888, europeisk patentsøknad nr.
15 0 236 987, europeiske patentsøknader nr. 0 510 356, 0 593 868 og 0 809 996 (pegylert interferon alfa-2a) og internasjonalt patentskrift WO 95/13090.

Et farmasøytisk preparat med pegylert interferon alfa egnet for parenteral tilførsel, kan utformes med en egnet buffer,
20 f.eks. Tris-HCl, acetat eller fosfat, f.eks. dibasisk natriumfosfat/monobasisk natriumfosfatbuffer, og farmasøytisk aksepterbare eksipienser (f.eks. sukrose), bærere (f.eks. humant serumalbumin), toksisitetmidler (f.eks. NaCl), konserveringsmidler (f.eks. thimerosol, kresol eller benzylalkohol), og overflate-
25 aktive midler (f.eks. tween eller polysorbater) i sterilt injeksjonsvann. Det pegylerte interferon alfa kan lagres som frysetørket pulver under avkjøling til 2-8 °C. Rekonstituerte, vandige løsninger er stabile ved lagring mellom 2 og 8 °C og anvendelse i løpet av 24 timer etter rekonstitusjonen. Se f.eks. US patent-
30 skrifter nr. 4 492 537, 5 762 923 og 5 766 582. Rekonstituerte, vandige løsninger kan også lagres i ferdigfylte flerdosesprøyter, f.eks. sprøyter anvendbare for tilførsel av medikamenter som insulin. Typiske egnede sprøyter omfatter systemer som omfatter en ferdigfylt ampulle koblet til en sprøyte av penntype, f.eks.
35 "NOVOLET Novo Pen" tilgjengelig fra Novo Nordisk, så vel som ferdigfylte sprøyter av penntype som tillater enkel injeksjon av brukeren selv. Andre sprøytesystemer omfatter en sprøyte av penntype som omfatter en glasspatron som inneholder et fortynn-

ingsmiddel og frysetørket, pegylert interferon alfa-pulver i en separat beholder.

Begrepet "pasienter med melanom" som det anvendes heri, betyr enhver pasient med melanom, og omfatter tidligere ubehandlede pasienter så vel som pasienter med behandlingserfaring, så vel som pasienter i stadium IIB eller stadium III av kutant melanom. Alle pasienter med melanom behandles fortrinnsvis med en omfattende utkutting av den primære melanomlesjon før innledning av den forbedrede behandling.

Begrepet "ikke tidligere behandlede pasienter" som anvendt heri, betyr pasienter med melanom, innbefattet nylig diagnostiserte melanom-pasienter, som aldri er blitt behandlet med noe kjemoterapeutisk medikament, f.eks. dacarbazin ("DTIC") eller immunbehandling, f.eks. IL-2, og heller ikke noe interferon, innbefattet, men ikke begrenset til, interferon alfa, eller pegylert interferon alfa. Alle ikke tidligere behandlede pasienter med melanom behandles fortrinnsvis med en omfattende utkutting av den primære melanomlesjon før innledning av den forbedrede behandling.

Begrepet "behandlingserfarne pasienter" som anvendt heri, betyr pasienter som har innledet en eller annen form for behandling med et kjemoterapeutisk medikament, f.eks. DTIC, eller immunbehandling, innbefattet interferon alfa, IL-2 og GMCSF. Alle pasienter med behandlingserfaring med melanom behandles fortrinnsvis med en omfattende utkutting av den primære melanomlesjon før innledning av den forbedrede behandling.

Begrepet "primært kutant melanom" som det anvendes heri, betyr histologisk bekreftet primært, kutant melanom som definert av den nåværende (1992) American Joint Committee on Cancer Staging Criteria ("AJCC"): i AJCC Manual for Strategy of Cancer (4. utgave), Philadelphia PA Lippincott Publishers 1992, og omfatter (a) knutenegativ sykdom i stadium IIB med dype primære melanomer med Breslow-dybde mer enn 4 mm, og (b) knutepositiv sykdom i stadium III, definert som følger: (1) dype primære melanomer med Breslow-dybde mer enn 4 mm (betegnet CS1 PS1: T4N0M0); (2) primære melanomer fra ethvert tumorstadium i nærvær av N1 regional lymfeknutemetastase, påvist ved selektiv lymfeknutedisseksjon med klinisk ikke åpenbar, regional lymfeknute-metastase (betegnet CS1 PS2: enhver Tpn1M0); (3) klinisk åpenbar

N1 regional lymfeknuteinnblanding, synkront med primært melanom av T1-4 (betegnet CS2 PS2: enhver TcN1M0); og (4) regional tilbakevendende lymfeknute med ethvert intervall etter egnet kirurgisk behandling av primært melanom av enhver tykkelse (betegnet CS2R: TxrN1M0 tilbakevendende). Pasienter i gruppene 1 til 3 måtte ta del i undersøkelsen i løpet av 56 dager etter den første primære melanombiopsi. Pasienter med regional knuterelaps i gruppe 4 måtte gå inn i undersøkelsen i løpet av 42 dager etter lymfadenektomi.

Alle pasienter med melanom i stadium III bør behandles med en omfattende utkutting av den primære melanomlesjon.

Pasienter med klinisk positive knuter i lyske, armhule eller hals bør ha en full lymfadenektomi for kirurgisk fjerning av disse setene.

Alle kirurgiske inngrep bør være avsluttet senest 56 dager før randomisert opptak i denne kliniske undersøkelse.

Begrepet "progresjonsfri overlevelsestid" ("PFST") som anvendt heri, betyr tiden fra innledning av melanombehandlingen til påvist sykdomsprogresjon eller tilbakevendelse, vist histologisk eller cytologisk.

Den progresjonsfrie overlevelsestid som forventes for behandlede melanompasienter, er minst tilnærmet 4 år etter innledning av melanombehandlingen, PFST er fortrinnsvis i området fra tilnærmet 30 til tilnærmet 43 måneder etter innledning av melanombehandlingen.

Forlengelsen av den progresjonsfrie overlevelsestid som forventes for behandlede melanompasienter, er mer enn fra tilnærmet 1,0 år til tilnærmet 1,5 år, sammenlignet med kontrollpasienter (observasjon).

Følgende kriterier for mislykket behandling utgjør det eneste aksepterbare bevis på tilbakevendende sykdom eller sykdomsprogresjon:

Lunge/lever:

Positiv cytologi eller biopsi i nærvær av en enkelt ny lesjon, eller fremkomst av flere lesjoner i samsvar med metastatisk sykdom.

Sentralnervesystemet:

Et positivt hjerne-CT- eller MRI-scan eller positiv cytologi i cerebrospinalvæske (CSF).

5 **Tilbakevendende kutan eller subkutan sykdom og sykdom i lymfeknuter:**

Positiv cytologi eller biopsi.

Ben og andre organer:

10 Positiv cytologi eller biopsi i nærvær av en enkelt ny lesjon eller fremkomst av flere lesjoner i samsvar med metastatisk sykdom identifisert ved to forskjellige radiologiske undersøkelser, dvs. positivt galliumscan og kontrast-GI-serie, eller ultralyd, røntgen eller CT av abdomen for sykdom i
15 abdomen.

Begrepet "forbudte medikamenter", som anvendt heri, omfatter følgende:

- a) Annen kjemoterapi, hormonbehandling, immunologisk behandling, biologisk behandling eller strålebehandling.
- 20 b) Kolonistimulerende faktorer, innbefattet erythropoietin og G-CSF.
- c) Andre eksperimentelle medikamenter.
- d) Kronisk systemisk kortikosteroidbehandling.

25 Melanompasienter som behandles i samsvar med fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, bør ikke motta noen av de ovenfor oppstilte, forbudte medikamenter under behandlingsperioden.

Preparater med pegylert interferon alfa er ikke effektive ved oral tilførsel, slik at den foretrukne fremgangsmåte for
30 tilførsel av pegylert interferon alfa er parenteralt, fortrinnsvis ved subkutan, IV, eller IM, injeksjon. Naturligvis omfattes andre tilførselsfremgangsmåter for begge medikamenter etter hvert som de blir tilgjengelige, f.eks. ved nasalspray, transdermalt, med stikkpiller, i doseringsformer for vedvarende
35 frigivelse og ved pulmonal inhalasjon. Enhver tilførselsform vil fungere så lenge som korrekte doser tilføres uten at den aktive bestanddel ødelegges.

Den påfølgende utforming av en klinisk undersøkelse kan anvendes for behandling av melanompasienter i samsvar med frem-

gangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse. Mange modifikasjoner av denne utformingsfremgangsmåte for den kliniske undersøkelse vil være åpenbare for den erfarne kliniker, og den påfølgende undersøkelsesutforming bør ikke tolkes som begrensende for omfanget av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse som er definert ved de vedlagte krav.

Utforming av klinisk undersøkelse

Dette er en fase II/III randomisert, kontrollert flersenterundersøkelse med åpen merking, utformet for å anslå sikkerhet, effektivitet og virkning på livskvaliteten av PEG Intron (pegylert interferon alfa-2b, dvs. PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b og "INTRON" A (interferon alfa-2b), som begge er tilgjengelige fra Schering Corporation, Kenilworth, NJ., og populasjonsfarmakokinetikken til PEG Intron gitt som adjuvansbehandling til pasienter med operativt fjernet kutant melanom i stadium III med positive knuter. Det forventes at tilnærmet 450 pasienter vil inngå, med 225 pasienter tilfeldig fordelt på hver behandlingsgruppe.

Pasientene vil gå inn i undersøkelsen i løpet av 56 dager etter definitiv kirurgisk behandling av stadium III-melanomet og vil tilfeldig fordeles på én av de to behandlingsgruppene vist nedenfor. Definitiv kirurgisk behandling omfatter omfattende kirurgisk fjerning av det primære melanom og lymfadenektomi av alle klinisk positive lymfeknuter i lyske, armhule og hals. Alle kirurgiske inngrep bør være avsluttet minst 56 dager før randomiseringen.

Gruppe A: "INTRON" A

20 MIU/m²/dag IV 5 dager/uke x 4 uker, fulgt av 10 MIU/m² SC TIW x 48 uker.

Induksjonsbehandling: 20 MIU/m²/dag IV 5 dager i uken i 4 uker

Alle pasienter som er blitt tilfeldig fordelt til behandlingsgruppe A, vil begynne induksjonsbehandlingen med intravenøst "INTRON" A, 20 millioner internasjonale enheter/m²/dag, 5 dager/uke i 4 uker. Acetaminofen (500-1 000 mg) kan gis klinisk 30 minutter før den første dose med "INTRON" A gis. Pasi-

entene bør observeres i 2 timer etter den første dose. Behandling med acetaminofen (500-650 mg PO hver 4.-6. time) bør fortsette etter behov og bør ikke overskride 3 000 mg/dag.

5 **Opprettholdelsesbehandling:** 10 MIU/m² SC TIW i 48 uker.

Etter induksjonsbehandlingen vil pasientene fortsette på opprettholdelsesbehandling og gis "INTRON" A, 10 millioner internasjonale enheter/m²/dag, SC tre ganger ukentlig i 48 uker.

10

Gruppe B: PEG Intron: PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6,0 µg/kg, SC én gang ukentlig i 2 år.

Pasienter som er tilfeldig fordelt til behandlingsgruppe B, vil gis PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6,0 µg/kg, SC én gang ukentlig i 2 år. Acetaminofen (500-1 000 mg) kan gis klinisk 30 minutter før den første dose med PEG Intron gis. Pasientene bør observeres i 2 timer etter den første dosen. Behandling med acetaminofen (500-650 mg PO hver 4.-6. time) bør fortsette etter behov og bør ikke overskride 3 000 mg/dag.

20

Varighet av undersøkelsen og besøksskjema

Behandling med enten PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b (tilnærmet 104 uker) eller "INTRON" A (52 uker) vil fortsette ifølge skjemaet med mindre det foreligger bevis for tilbakevendt sykdom eller ikke akseptert toksisitet, eller med mindre pasienten krever at behandlingen skal avbrytes. Tolererbarheten av de behandlingsformene som anvendes i undersøkelsen og livskvaliteten vil anslås ut fra klinisk observasjon, rutinemessig laboratorieanalyse og estimerer av livskvaliteten gjennom hele behandlingen. Etter avsluttet behandling vil pasientene fortsatt oppfølges for tegn på tilbakevending av sykdommen, og de vil fullføre vurderingene av livskvaliteten. Dersom melanomet vender tilbake, vil den videre behandling foregå ut fra den behandlende leges anbefaling. Alle pasienter vil følges opp for overlevelse, uavhengig av når de avbryter behandlingen. Analyse av tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse, uavhengig av når behandlingen avbrytes. Analyse av tilbakefallsfri overlevelse og totaloverlevelse vil være begivenhetsstyrt.

35

Undersøkelsens varighet er basert på å oppnå en terapeutisk respons og vil bestemmes individuelt for hver pasient.

Pasientene som inngår i undersøkelsen, vil omfatte menn og kvinner med kutant melanom, og pasientene vil få inngå i undersøkelsen dersom de oppfyller følgende inklusjons- og eksklusjonskriterier:

Pasientinklusionskriterier

En pasient er kvalifisert til å delta i denne undersøkelsen dersom han eller hun:

- a) Pasientene må ha histologisk dokumentert primært, kutant melanom som oppfyller ett av følgende stadiumkriterier:
 - Primært melanom i ethvert stadium i nærvær av N1 regionale lymfeknutemetastaser påvist ved selektiv lymfeknutedisseksjon eller undersøkende knutebiopsi, med klinisk ikke åpenbar regional lymfeknutemetastase (enhver p TN₁M₀).
 - Klinisk åpenbar N1 eller N2a regional lymfeknuteinnblanding, synkront med primært melanom av T₁₋₄ (enhver p TrN_{1-2a}M₀).
 - Regional tilbakevendende lymfeknute ved ethvert tidsintervall etter egnet kirurgisk behandling av primært melanom i enhver dybde (enhver p TrN_{1-2a}M₀).
- b) Pasientene må ha hatt enhver kjent sykdom fullstendig fjernet med adekvate kirurgiske marginer senest 56 dager før randomisert innføring i undersøkelsen.
- c) Pasientene må ha en ECOG-ytelsesstatus på 0 eller 2, som definert av Minna, J.D. et al., "Cancer of the Lung" i DeVita V. et al., red., Cancer: Principles and Practiced of Oncology, Lippincott, Philadelphia, PA 1989 på s. 536.
- d) Pasientene må være mellom 18 og 70 år gamle.
- e) Pasientene må ha adekvat leverfunksjon, nyrefunksjon og benmargsfunksjon, definert ved følgende parametre erholdt senest 14 dager før opptak i undersøkelsesbehandlingen.
 - 1) Hematologi:
 - Hvitt blodcelletall (WBC) ≥3 000 celler/µl.
 - Hemoglobinkonsentrasjon ≥9 g/dl.
 - 2) Nyrefunksjon og leverfunksjon:
 - Serumkreatinin ≤2,0 mg/dl, eller en beregnet

kreatininfjerning på ≥ 50 ml/minutt.

- Serumbilirubin < 2 ganger den øvre grense for det normale (ULN), med mindre det skyldes sykdomsinfiltrasjon.

5 - AST/ALT (SGOT/SGPT) < 2 ganger ULN.

f) har levert en skriftlig, frivillig, informert godkjenning før opptak i undersøkelsen, er villig til å delta i undersøkelsen og vil fullføre alle oppfølgingsvurderinger.

10 Pasienteksklusjonskriterier

En pasient er ikke kvalifisert til å delta i denne undersøkelsen dersom han eller hun:

- a) Pasienter som er blitt gitt enhver tidligere form for kjemoterapi, immunterapi, hormonbehandling eller strålebehandling for melanom.
- 15 b) Pasienter som viser tegn på fjerne eller ikke-regionale lymfeknutemetastaser, metastaser i transitt eller positive lymfeknuter med ukjent primærsykdom.
- c) Pasienter hvis sykdom ikke kan fjernes fullstendig kirurgisk grunnet omfattende ekstrakapsulær ekstensjon.
- 20 d) Pasienter som tidligere er blitt gitt interferon- α av hvilken som helst grunn. (Slike pasienter anses imidlertid fortsatt som å kunne behandles, men utelukkes bare fra denne registreringsundersøkelsen).
- 25 e) Pasienter som har alvorlig kardiovaskulær sykdom, dvs. arytmier som krever kronisk behandling, kongestiv hjertesvikt (NYHA-klasse III eller IV) eller symptomatisk iskemisk hjertesykdom som definert av Bruce R.A.: Evaluation of Functional Capacity and Exercise Tolerance of Cardiac Subjects" i Mod. Concepts Cardiovasc Dis 1956; 25-30 321.
- f) Pasienter som tidligere har hatt neuropsykiatriske forstyrrelser som har krevd hospitalisering.
- g) Pasienter med skjoldbruskkjerteldysfunksjon som ikke responderer på behandling.
- 35 h) Pasienter med ukontrollert diabetes mellitus.
- i) Pasienter som tidligere har hatt ondartede svulster i løpet av de siste 5 år, bortsett fra kirurgisk helbredet ikke-melanom hudkreft eller cervix-karsinom *in situ*.

- j) Pasienter som har vist seropositivitet overfor HIV.
- k) Pasienter som er gravide eller ammer, eller som er i reproduktiv alder og som ikke utøver noen effektiv form for befruktningshindring.
- 5 l) Pasienter med aktiv og/eller ukontrollert infeksjon, innbefattet aktiv hepatitt.
- m) Pasienter med en medisinsk tilstand som krever kronisk, systemisk behandling med kortikosteroider.
- n) Pasienter som vites å aktivt misbruke alkohol eller medika-
10 menter.
- o) Pasienter som er blitt gitt enhver form for eksperimentell behandling i løpet av de siste 30 dager før randomisert innføring i undersøkelsen.
- p) Pasienter som ikke er gjenvunnet fra virkningene av nylig
15 foretatte kirurgiske inngrep.

Pasientavbrytelseskriterier

Det er den kliniske undersøkers rett og plikt å avbryte behandlingen for enhver pasient hvis helse eller velbefinnende
20 kan trues av fortsatt deltakelse i undersøkelsen.

Pasienter kan fjernes fra undersøkelsen før den er fullført av enhver av følgende grunner:

- a) Utvikler dokumentert progresjon eller tilbakevending av sykdom, som definert heri ovenfor.
- 25 b) Har en klinisk signifikant uønsket begivenhet bestemt av den ansvarlige undersøker.
- c) Krever å bli fjernet fra undersøkelsen.
- d) Er ute av stand til å fullføre undersøkelseevalueringene/besøkene grunnet uforutsette omstendigheter.
- 30 e) Utvikler andre tilstander som ifølge undersøkerens mening tilsier at pasienten skal fjernes fra undersøkelsen.
- f) Utvikler alvorlig depresjon eller enhver annen psykiatrisk forstyrrelse som krever hospitalisering.
- g) Opplever en alvorlig allergisk respons på undersøkelses-
35 medikamentet, vist ved angioødem, bronkokonstriksjon eller anafylakse.
- h) Gis behandling med et forbudt medikament som angitt heri ovenfor.

1) Opplever tilbakevendende toksisitet trass i modifikasjoner av dosen som beskrevet heri nedenfor.

Alle pasienter vil oppfølges for overlevelse, uavhengig av når de forlater undersøkelsen. Pasienter som avbryter undersøkelsen av andre grunner enn tilbakevending av sykdommen, bør også
5 oppfølges for tilbakevending og overlevelse.

Analyse av primære og sekundære sluttpunkter

Det primære sluttpunkt vil være den progresjonsfrie overlevelsestid (PFS-tid), definert som tidsrommet fra randomisert
10 opptak i undersøkelsen til progresjon eller død. PFS vil anslås ved klinisk observasjon, med tilbakevendelse dokumentert ved egnede radiografiske eller histologiske fremgangsmåter og bekreftet av Independent Central Review.

15 De sekundære sluttpunkter vil være totaloverlevelse, sikkerhet, livskvalitet og populasjonsfarmakokinetikk (PK). Sikkerhet og tolererbarhet vil anslås ved klinisk observasjon og rutinemessig laboratorieanalyse over behandlingens varighet. Helseforbundet livskvalitet (HQL) vil anslås fra et HQL-spørreskjema.
20

Populasjonsfarmakokinetikken vil anslås fra periodemessig analyse av serum fra PEG Intron-gruppen.

Pasienter som opptas i gruppe A, men som ikke tolererer det
25 intravenøse induksjonsdoseskjema trass i dosemodifikasjoner, bør avslutte IV-skjemaet, men bør ikke fjernes fra undersøkelsen. Etter at toksisiteten har gitt seg, kan de gå inn i "INTRON" A-oppretholdelsesfasen med den fulle oppretholdelsesdose.

P a t e n t k r a v

- 5 1. Anvendelse av et pegylert interferon alfa-2b for fremstilling av et medikament for behandling av en pasient som har melanom som er blitt kirurgisk fjernet, hvori angitte medikament administreres til en slik pasient i en terapeutisk effektiv dose av det pegylerte interferon alfa-2b i et tidsrom tilstrekkelig
10 til å øke progresjonsfri overlevelsestid, hvori den terapeutisk effektive dose, basert på et ukentlig skjema, er 3,0 mikrogram/kg til 6,5 mikrogram/kg.
2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en ikke tid-
15 ligere behandlet pasient.
3. Anvendelse ifølge krav 2, hvori den ikke tidligere behandlede pasient er én som har et nylig diagnostisert melanom.
- 20 4. Anvendelse ifølge krav 1, hvori pasienten er en pasient med behandlingserfaring.
5. Anvendelse ifølge krav 4, hvori pasienten med behandlingserfaring er intolerant overfor interferon alfa eller resistent
25 overfor interferon alfa.
6. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori pasienten har en melanomlesjon med Breslow-tykkelse >4 mm og/eller har primær eller tilbakevendende forekomst av lymfeknuter.
30 knuter.
7. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori angitte melanom er kutant melanom.
- 35 8. Anvendelse ifølge krav 7, hvori angitte melanom er kutant melanom av trinn IIB eller trinn III.

9. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori pasienten har hatt kirurgisk fjerning av primærmelanomet innen 56 dager.
- 5 10. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori polyetylenglykolgruppen av det pegylerte interferon alfa-2b har en midlere molekylvekt på 12 000.
11. Anvendelse ifølge krav 10, hvori den terapeutisk effektive
10 dose er 4,5 mikrogram/kg til 6,5 mikrogram/kg én gang pr. uke.
12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori den terapeutisk effektive dose er 5,5 til 6,5 mikrogram/kg én gang pr. uke.
- 15 13. Anvendelse ifølge krav 12, hvori den terapeutisk effektive dose er 6,0 mikrogram/kg én gang pr. uke.
14. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 13, hvori tidsperioden er minst 24 måneder.
- 20 15. Anvendelse ifølge krav 14, hvori tidsperioden er opp til 5 år.
16. Anvendelse ifølge krav 10, hvori medikamentet administreres
25 i en dose av det pegylerte interferon alfa-2b på 6,0 µg/kg i en startperiode på 8 uker og 3,0 mikrogram/kg i en periode på 5 år minus startperioden.
17. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 10 til 16,
30 hvori polyetylenglykolgruppen er konjugert til interferon alfa-2b via en uretanbinding.
18. Anvendelse ifølge krav 17, hvori det pegylerte interferon alfa-2b er formulert som et lyofilisert pulver for rekonstituer-
35 ing som en injeksjonsløsning.
19. Anvendelse ifølge krav 18, hvori det pegylerte interferon alfa-2b er PEB_{12 000}-interferon alfa-2b.