

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 396**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 39/193 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03740312 .8**
96 Fecha de presentación: **23.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1524995**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

54 Título: **Coadministración de CG250 e IL-2 o IFN-alfa para tratar cáncer tal como carcinomas de células renales**

30 Prioridad:
01.07.2002 US 392311 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.03.2012

73 Titular/es:
**WILEX AG
GRILLPARZERSTRASSE 10
81675 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:
**WARNAAR, Sven, Ole y
ULLRICH, Stefan**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 377 396 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Coadministración de CG250 e IL-2 o IFN-alfa para tratar cáncer tal como carcinomas de células renales

La invención se refiere a un método para el tratamiento de trastornos cancerosos, particularmente carcinoma de células renales (RCC), que comprende la coadministración de citocina de dosis baja, particularmente IFN- α , y un anticuerpo antitumoral.

Se estima que se diagnosticaron 30.000 nuevos casos de carcinoma de células renales (RCC) en los Estados Unidos de América en 1999, resultando 11.900 muertes por la enfermedad (1). Las estimaciones de nuevos casos que tienen enfermedad metastásica manifiesta en el momento del diagnóstico oscila desde 25% hasta 40% (2; 3). El pronóstico de estos pacientes es poco prometedor, con una supervivencia media de 10 meses. Para el resto de los casos en los que la enfermedad parece estar localizada, el tratamiento de elección es la nefrectomía radical. Sin embargo, un tercio de estos pacientes manifestarán mas tarde enfermedad metastásica, y finalmente morirán por culpa de su cáncer.

Hasta la fecha, la quimioterapia no ha demostrado suficiente actividad antitumoral para prolongar la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica (4; 5). La quimioterapia con un solo agente o con múltiples agentes no ha demostrado una tasa de respuesta mayor que 10-15%. Debido a las respuestas menos que satisfactorias a la quimioterapia y a la cirugía, y debido a la prueba indirecta de que los mecanismos inmunitarios del hospedante juegan un papel significativo en la historia natural de RCC, existe una exploración continuada de inmunoterapia en esta enfermedad (6-8). Interferón-alfa (IFN- α) e interleucina-2 (IL-2) han mostrado de hecho actividad antitumoral en aprox. 20% de pacientes (9-13), pero esto estaba asociado a menudo a toxicidad severa. La interleucina-2 (IL-2) es un agente que estimula el sistema inmunitario que puede potenciar la proliferación y activación de células T, células NK y células LAK, y puede inducir la secreción de una variedad de citocinas, incluyendo IL-6 e interferón alfa (IFN- α) y gamma (IFN- γ). La administración inicial de IL-2 provoca una desaparición transitoria de linfocitos del compartimiento vascular, con un rebote después de 24-48 h. Después de la administración prolongada, se observa una expansión de diversos tipos de glóbulos blancos. IL-2 se ha investigado ampliamente como un tratamiento inmunitario para el cáncer, y se demostró que tiene actividad frente a melanoma y cáncer renal. (6, 8). La terapia de IL-2 de dosis alta ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales. El esquema de dosificación consiste en un bolo intravenoso de 0,6-0,7 MUI/kg cada 8 h, repetido hasta que la terapia adicional esté limitada por la toxicidad (18). Un curso de tratamiento consiste en dos ciclos de terapia, separados por 7-10 días. En cada ciclo, los pacientes pueden recibir 10-14 dosis de IL-2. La tasa de respuesta global es 15%, con 5% de respuestas completas.

Existe una considerable toxicidad relacionada con este tratamiento de IL-2 de dosis alta, requiriendo la administración en una unidad de cuidados intensivos. Se puede producir un síndrome semejante a septicemia con hipotensión, necesitando apoyo con un agente hipertensor, así como una fuga vascular sistémica que conduce a disnea. Otras toxicidades/efectos secundarios son arritmia cardíaca, retención de fluidos, fiebre, cefalea y confusión mental, aumento de las enzimas hepáticas, náusea y vómito, trombocitopenia, hiper/hipotiroidismo, y prurito (18). Debido al perfil de toxicidad elevada, se han desarrollado esquemas de dosificación alternativos, tales como un tratamiento iv y sc de dosis baja, dirigidos a reducir la toxicidad a la vez que retener la eficacia. En general, se puede afirmar que estos tratamientos de dosis bajas son de hecho mucho menos tóxicos (19-22). Generalmente, estos tratamientos de IL-2 de dosis baja, sin embargo, no muestran ninguna eficacia sustancial.

El anticuerpo G250 reconoce el antígeno asociado a tumores anhidrasa carbónica IX (CAIX/G250/MN), presente en más del 75% de cánceres renales. La reactividad con tejidos normales está restringida al epitelio gástrico y a los conductos biliares en el hígado (14; 15). Se ha completado un ensayo de fase I/II del anticuerpo G250 murino con marcaje de ^{131}I para radioinmunoterapia, y se han publicado los resultados (16). Se ha mostrado que un anticuerpo G250 quimérico construido a partir de una región de Fv de ratón con una región de Fc kappa de IgG1 humana (15) es equivalente al anticuerpo G250 murino en ensayos de unión competitiva. El anticuerpo quimérico se marcó con ^{131}I y se usó para estudio de diagnóstico en pacientes con RCC (17).

Se ha descrito la administración de una combinación de citocinas y anticuerpos terapéuticos (24, 25, 26, 27, 28; documentos US 5.104.652 y WO 01/87336). Ha habido diferentes esquemas para la administración de combinaciones de anticuerpos y citocinas que, sin embargo, generalmente no han mostrado los efectos sinérgicos deseados, y finalmente siguieron siendo no exitosos. La mayoría de los protocolos de tratamiento de IL-2 comprenden una administración a corto plazo intermitente de IL-2 a fin de alcanzar una reducción de los efectos secundarios.

Liu et al. (Cáncer Immunol Immunother 51 (2002), 171-177) describe una mejora de ADCC mediante citocinas por la administración de anticuerpo G250 quimérico *in vitro*. Según los autores, estos resultados sugieren que una inmunoterapia de combinación de anticuerpo G250 quimérico con citocinas tales como IL-2 puede ser prometedora en el tratamiento de RCC.

Un resumen de Beck et al., Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 43, (marzo 2002), describe un ensayo de fase I/II con anticuerpo monoclonal G250 en combinación con IL-2 de dosis baja en RCC

5 metastásico. En fase I, los pacientes recibieron G250 una vez a la semana i.v. e IL-2 s.c. según un esquema de tratamiento pulsante periódico y de dosis baja alternante durante 6 semanas (1,8 MIU o 5,4 MIU de IL-2 por día, dosis única). Durante la fase II, seis pacientes continuaron recibiendo tratamiento durante otras 6 semanas, y nueve pacientes adicionales se enrolaron para un tratamiento de 12 semanas. Aunque el tratamiento fue bien tolerado, 4 de 14 pacientes mostraron una estabilización de la enfermedad inicialmente progresiva. Uno de estos cuatro mostró una remisión parcial cuando se entrevistó para el seguimiento en la semana 34. Un paciente adicional tuvo una remisión parcial observada primeramente en la semana 16; esta respuesta se confirmó más tarde en la semana 34.

10 El objeto subyacente de la presente invención fue proporcionar un protocolo de tratamiento para coadministrar un anticuerpo antitumoral y una citocina de dosis baja que sea más eficiente que los protocolos previos, sin provocar efectos secundarios sustantivos.

15 La presente invención se define mediante las reivindicaciones como siguen. En particular, el objeto de la presente invención es un anticuerpo-tumoral dirigido contra el antígeno MN (G250) en combinación con IFN- α de dosis baja para tratar carcinoma de células renales, en el que el IFN- α de dosis baja es para la administración en una primera etapa del tratamiento, y en el que el anticuerpo antitumoral y el IFN- α de dosis baja son para la coadministración en una segunda etapa del tratamiento, y en el que la dosis de IFN- α está en el intervalo de 1-10 MIU tres veces a la semana.

Se describe un nuevo método para el tratamiento de un trastorno canceroso, que comprende coadministrar un anticuerpo antitumoral y una citocina, en el que la citocina se administra continúa o repetidamente, preferiblemente diariamente, en una forma de dosis baja.

20 Además, se describe un método para el tratamiento de un trastorno canceroso, que comprende:

a) una primera etapa del tratamiento que comprende administrar una citocina de dosis baja, preferiblemente una administración continua o repetida de una citocina de dosis baja, y

b) una segunda etapa del tratamiento que comprende coadministrar un anticuerpo antitumoral y una citocina de dosis baja, en el que la citocina se administra preferiblemente de forma continua o repetidamente.

25 Según la presente invención, la citocina se administra en una forma de dosis baja, en la que la administración se produce preferiblemente de forma continua o repetidamente a lo largo de todo el intervalo de la terapia. La administración es preferiblemente diaria cada segundo día, y/o tres veces a la semana. Por medio de esta administración continua/repetida de dosis baja, el nivel de citocina es suficientemente elevado para incrementar la actividad del anticuerpo antitumoral, por ejemplo incrementando ADCC, y/o para activar el sistema inmunitario del paciente, por ejemplo las células NK, sin provocar efectos secundarios sustanciales, particularmente toxicidad relacionada con citocinas. Comparada con una administración del anticuerpo antitumoral o la citocina solos, la eficacia terapéutica de la administración combinada aumenta en más de 15%.

30 La administración de "citocina de dosis baja" significa que la citocina se administra en una dosis que es farmacéuticamente efectiva mejorando la eficacia de una terapia de anticuerpo en ausencia sustancial de efectos secundarios tóxicos, por ejemplo en ausencia sustancial de grado 3 o mayor de los Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0, abril de 1999, del National Cancer Institute (NCI), más preferiblemente en ausencia sustancial de grado 2 o mayor, y muy preferiblemente en ausencia sustancial de grado 1 o mayor.

35 La citocina se puede seleccionar del grupo que consiste en interleucinas, por ejemplo IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, interferones, por ejemplo IFN- α , IFN- β e IFN- γ , TNF- α , TNF- β , factor de crecimiento de nervios (NGF), ligandos de CD 40, FAS, CD 27 y CD 30, proteína inhibidora de macrófagos, Rantes, fragmentos activos y análogos farmacéuticamente aceptables y sus derivados y sus mezclas. Según la presente invención, la citocina es IFN- α . Una dosis preferida de IL-2 esta en el intervalo de 1 MIU a 10 MIU diariamente, particularmente en el intervalo de 1,5 MIU a 6 MIU diariamente. La dosis preferida de IFN- α es 1 a 10 MIU tres veces a la semana, particularmente en el intervalo de 1 a 4 MIU tres veces a la semana.

40 La dosis de citocina puede ser constante durante todo el tratamiento. Como alternativa, la dosis puede ser una dosis variable, particularmente en la segunda etapa del tratamiento de un protocolo de dos etapas, es decir, la dosis se puede alterar durante el tratamiento entre una primera dosis baja y una segunda dosis baja, en el que la segunda dosis baja puede ser hasta cinco veces mayor que la primera dosis baja. Por ejemplo, la primera dosis baja se puede administrar en la primera semana de tratamiento, por ejemplo en la segunda etapa del tratamiento de un protocolo de dos etapas, y en la segunda semana se da alternativamente la primera y segunda dosis. En la tercera semana, la administración es como en la primera semana; en la cuarta semana, la administración es como la segunda semana, etc.

45 La citocina se puede administrar subcutánea o intravenosamente, o en cualquier combinación de las mismas. La administración preferida es subcutáneamente.

55 El segundo ingrediente activo de la terapia puede ser un anticuerpo antitumoral. La expresión "anticuerpo antitumoral" se refiere a cualquier anticuerpo que tiene eficacia frente a un trastorno canceroso, particularmente

carcinoma de células renales. Preferiblemente, el anticuerpo antitumoral está dirigido contra un antígeno denominado tumoral, es decir, un antígeno, particularmente un polipéptido o una estructura de hidrato de carbono, que está asociado con un trastorno canceroso como se especifica anteriormente.

5 Según la invención, el anticuerpo antitumoral se selecciona de anticuerpos dirigidos contra el antígeno MN (G250). Los anticuerpos contra el antígeno MN se describen, por ejemplo, en el documento EP-B-0 637 336. Especialmente preferible, el anticuerpo antitumoral es un anticuerpo G250 quimérico o humanizado, o un fragmento del mismo. Estos anticuerpos se pueden producir mediante métodos como se describen en los documentos PCT/EP/02/01282 y PCT/EP/02/01283.

10 El anticuerpo antitumoral se administra preferiblemente de forma intravenosa, por ejemplo mediante infusión o inyección intravenosa. La administración del anticuerpo antitumoral es preferiblemente en intervalos de 5-20 días, por ejemplo en intervalos de alrededor de 1 semana. Todo el protocolo de tratamiento de la invención comprende preferiblemente un intervalo de tiempo de 50-200 días. Si el tratamiento comprende un tratamiento de dos etapas, la primera etapa del tratamiento comprende preferiblemente 5-20 días, por ejemplo alrededor de una semana, y la segunda etapa del tratamiento comprende preferiblemente 5-200 días, por ejemplo alrededor de 70-120 días.

15 Adicionalmente, la invención se debería explicar mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1 (Ejemplo Comparativo)

ENSAYO CLÍNICO QUE COMPRENDE LA COADMINISTRACIÓN DEL ANTICUERPO G250 QUIMÉRICO (cG250) E IL-2

1.1 Criterios de punto final

Puntos finales primarios	Toxicidad
	Respuesta tumoral objetiva
Puntos finales secundarios	ADCC
	HACA
	Tiempo hasta progresión
	Supervivencia global

20 1.2 Diseño

Se llevó a cabo un ensayo multicéntrico de fase I/II no aleatorizado, de una sola rama, de etiqueta abierta, prospectivo, en pacientes con cáncer avanzado de células renales. En la parte de la fase I del estudio, los primeros 6 pacientes recibieron cG250 una vez a la semana intravenosamente e IL-2 subcutáneamente según un esquema de tratamiento pulsante periódico y de dosis baja (diaria) alternante durante 6 semanas. Después de que se mostró 25 que la toxicidad relacionada con el fármaco fue aceptable según los criterios definidos, estos 6 pacientes se trataron durante otras 6 semanas durante un total de 12 semanas, y se enrolaron 9 pacientes adicionales (comienzo de la parte de la fase II) durante un tratamiento de 12 semanas. A los pacientes que muestran una respuesta objetiva (CR, PR) o enfermedad estable se les ofreció un ciclo de tratamiento adicional de 6 semanas.

30 El cierre de la base de datos para el análisis final de todos los parámetros excepto para el tiempo de progresión fue la evaluación en la semana 22 para todos los pacientes. Además, se evaluaron los resultados del seguimiento a largo plazo para definir el tiempo hasta la progresión de los respondedores objetivos y los pacientes con enfermedad estable.

1.3 Tratamiento, dosificación y régimen/administración de la dosis del estudio

35 cG250 se administró según el programa de tratamiento en la Tabla 1. Por dosis, se administraron 20 mg del anticuerpo monoclonal quimérico cG250 una vez a la semana (mas o menos dos días) mediante infusión intravenosa en 50-100 ml de disolución salina normal durante 11 semanas consecutivas en total, precedido de una semana de IL-2 sola. La infusión se administró durante un periodo de 30 minutos.

40 IL-2 se administró subcutáneamente según el programa de tratamiento en la Tabla 1. Los sujetos recibieron o se autoadministraban en casa una única inyección diaria de IL-2 humana recombinante, comercialmente disponible, durante 12 semanas consecutivas. Comenzando en la semana 1, los pacientes recibieron una única dosis de 1,8 MIU de IL-2 sc diariamente. En la semana 2, en el día 1, se administró la misma cantidad de IL-2, precedida de cG250. Los días restantes de la semana 2, el paciente recibió 1,8 MIU sc por día. En la semana 3, desde el día 1 al 3, los pacientes recibieron IL-2 sc pulsando con 5,4 MIU por día. En los días restantes, se administró IL-2 a 1,8 MIU. El tratamiento de IL-2 de la semana 3 se repitió en las semanas 5, 7, 9 y 11, y el esquema de la semana 2 en las 45 semanas 4, 6, 8, 10 y 12.

En general, las inyecciones de IL-2 se inyectaron temprano en la mañana por el paciente en casa. Sólo los días de la administración de cG250 esta inyección se retrasó hasta que el paciente estaba en el ambulatorio. En el día de aplicación de cG250, los pacientes recibieron IL-2 (independientemente de la dosis) una hora después de la terapia de G250.

5 1.4 Programa y procedimientos de ensayo/diagrama de flujo del estudio

En esta sección se describen con detalle los procedimientos del estudio. En el esquema de aplicación de G250/IL-2 se da un repaso general de los ensayos y procedimientos de este protocolo (Tabla 1).

10 Los pacientes se monitorizaron con detalle por razones de seguridad durante el periodo de tratamiento mediante controles semanales de los signos vitales, evaluación de la toxicidad, estado de comportamiento y ensayos de laboratorio, por ejemplo CBC, análisis bioquímico de la sangre y ensayos radiológicos, si es necesario. Todas las extracciones de sangre se llevaron a cabo antes de la administración de IL-2 y G250, respectivamente. El volumen total de las extracciones de sangre por paciente en 5 meses fue alrededor de 300 ml.

En la siguiente Tabla 1 se dan las investigaciones/evaluaciones que se llevaron a cabo:

Tabla 1: esquema de aplicación de cG250/IL-2

cG250: infusión iv una vez a la semana, administrada en el día 1 de cada semana, ambulatorio		
IL-2: inyección sc siete días/semana, el día 1 debería ser lunes o martes, ambulatorio y en casa		
	cG250	IL-2
Semana 1	No administrado	Día 1-7: 1,8 MIU por día, dosis única
Semana 2	Día 1: dosis única de 20 mg	Día 1-7: 1,8 MIU por día
Semana 3	“	Día 1-3: 5,4 MIU por día (esquema pulsante) Día 4-7 : 1,8 MIU por día
Semana 4	“	Como la semana 2
Semana 5	“	Como la semana 3
Semana 6	“	Como la semana 2
Semana 7	“	Como la semana 3
Semana 8	“	Como la semana 2
Semana 9	“	Como la semana 3
Semana 10	“	Como la semana 2
Semana 11	“	Como la semana 3
Semana 12	“	Como la semana 2

15 1.5 Clasificación de la toxicidad

Reacciones alérgicas: Los pacientes se retiraron del estudio para cualquier toxicidad alérgica de grado ≥ 2 según la escala de toxicidad de CTC de NCI.

20 Fiebre: los pacientes con fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ (grado 2), pero sin síntomas alérgicos en el día de la infusión programada de cG250, no recibieron cG250 hasta que la fiebre cayó por debajo de 38°C (grado 0). Si la fiebre no cayó en 2 días, la infusión de cG250 se canceló, y el tratamiento se reanudó en la siguiente fecha de infusión de G250 programada.

25 Las inyecciones sc de IL-2 fueron en los días con fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$. Las inyecciones diarias de IL-2 se cancelaron hasta que la fiebre cayó por debajo de 38°C . En caso de que el uso de 500 mg de paracetamol no disminuyó la temperatura por debajo de 38°C , la inyección se suspendió hasta que la temperatura está nuevamente por debajo de 38°C .

El dolor, picazón, eritema, hinchazón, inflamación, flebitis y ulceración en el sitio de la inyección se consideraron como “reacción local en el sitio” según los criterios de CTC de NCI; la urticaria se diagnosticó como parte de “reacción alérgica/hipersensibilidad”.

1.6 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

1.6.1 Parámetros de eficacia

5 La respuesta objetiva del tumor fue el parámetro principal de la eficacia. La evaluación tumoral se realizó basándose en las Directrices para la Evaluación de Tumores de la OMS con 1) requisitos de tamaño mínimo para lesiones diana medibles, y 2) masas tumorales con medidas bidimensionales claramente definidas.

Las medidas tumorales para lesiones diana se realizaron con un escáner de CT o un escáner de MRI. Para todas las lesiones indicadoras, el tamaño mínimo del diámetro tumoral más grande fue 1,0 cm.

10 Todas las lesiones medibles $\geq 1,0$ cm hasta un máximo de 5 lesiones por órgano y 10 lesiones en total, representativas de todos los órganos implicados, se identificaron como lesiones diana, y se registraron y midieron al comienzo.

1.6.2 Métodos de evaluaciones (por ejemplo, respuesta tumoral, ensayos específicos)

15 La evaluación tumoral se basó en tomografía computerizada (CT) espiral potenciada por medio de contraste, o en la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI). A lo largo del estudio se usaron los mismos procedimientos. Todas las medidas se registraron en notación métrica, usando una regla o calibres. Todas las evaluaciones iniciales se llevaron a cabo tan próximo como sea posible al comienzo del tratamiento, y no más de 4 semanas antes del comienzo del tratamiento.

Las respuestas tumorales se evaluaron según los criterios de la OMS según lo siguiente: respuesta completa (CR): La desaparición de toda la enfermedad conocida, determinada por dos evaluaciones no separadas menos de cuatro semanas.

20 Respuesta parcial (PR): disminución de 50% o más en la suma de productos de los diámetros más largo y perpendicular de las lesiones que se han medido para determinar el efecto de la terapia mediante dos evaluaciones no separadas menos de cuatro semanas.. Además, no puede haber aparición de nuevas lesiones, o progresión de ninguna lesión.

25 Sin cambio (NC) = enfermedad estable (SD): no se puede establecer una disminución mayor de 50% en el tamaño tumoral total, ni se ha demostrado un incremento del 25% en el tamaño de una o más lesiones medibles.

Enfermedad en progreso (PD): un incremento de 25% o más en el tamaño de una o más lesiones medibles, o la aparición de nuevas lesiones.

1.6.3 Cronometraje de las evaluaciones tumorales

30 Las evaluaciones tumorales se llevaron a cabo antes de la entrada en el estudio, en la semana 12 y 22, y, para abandonos, en el momento del abandono. La evaluación en la semana 22 sirvió para confirmar el resultado radiológico observado en la semana 16.

Se hizo un esfuerzo para hacer un seguimiento de todos los pacientes que no progresaron durante los cursos de tratamiento llevando a cabo CTs cada 3 meses después del final del tratamiento de cG250. Esto sirvió para evaluar la duración de la respuesta objetiva o de la enfermedad estable.

35 1.6.4 Ensayo de ADCC

40 La citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) aisladas procedentes de pacientes se analizó usando un ensayo de liberación de ^{51}Cr , según Lamers et al. (29). Las células diana fueron SKRC MW1-cl4 (estirpe celular de RCC que sobreexpresa el antígeno G250). Los controles fueron SKRC PJB-cl1 (estirpe celular de RCC negativa al antígeno G250) y P815 (control positivo con suero anti-P815). Después de la incubación con G250 y diluciones en serie de PBMC de los pacientes, se midió en el sobrenadante el ^{51}Cr liberado por células diana lisadas. Se calculó la media ponderada de lisis específica de las células diana.

1.7 ESTADISTICA

1.7.1 Métodos/análisis

45 El estudio se basó en un enrolamiento secuencial de dos grupos de pacientes con un máximo de 30 pacientes evaluables enrolados. Después de enrolar 15 pacientes (etapa 1), el estudio se continuó enrolando el segundo grupo de 15 pacientes.

En el número máximo de enrolamiento de 30 pacientes, el ensayo se potenció a 81% para detectar una tasa de respuesta objetiva de 15% frente a una tasa de respuesta espontánea asumida de 5%.

Este diseño de ensayo se escogió para minimizar el enrolamiento esperado de pacientes bajo tasas de respuestas objetiva y espontánea, a la vez que se maximizan las ocasiones de una detención prematura en el análisis inconcluso. El método de cálculo fue la Prueba Secuencial de la Razón de Probabilidades modificada según Wald (30, 31).

5 El tamaño del estudio se basó en $\alpha \leq 0,05$ y $1-\beta \geq 0,80$ para detectar una diferencia entre una tasa de respuesta espontánea de 5% frente a una tasa de respuesta verdadera subyacente de 15%.

1.8 RESULTADOS

10 Según una definición aceptada internacionalmente (32), una respuesta objetiva o una estabilización de la enfermedad durante aproximadamente al menos seis meses después de que la enfermedad sea progresiva en el momento de la entrada en el estudio se acepta generalmente como un “beneficio clínico”.

15 En el presente estudio, aproximadamente 30% de los pacientes mostraron una respuesta objetiva o una estabilización de la enfermedad durante 22 semanas o más, y por lo tanto el programa de tratamiento anterior representa un “beneficio clínico” para el grupo de pacientes tratados. Un beneficio clínico en tal grado no se ha observado para este grupo de pacientes muy problemáticos (pacientes con RCC metastásico, a menudo en la etapa terminal de la enfermedad).

Además, el tratamiento es seguro. El tratamiento de combinación de cG250 administrado i.v. e IL-2 administrado sc fue bien tolerado. No se observaron sucesos adversos graves frente a cG250. Se observaron sucesos adversos moderados típicos para el tratamiento de IL-2 (y en la mayoría de los casos tolerables debido a la administración de dosis baja), y no se observaron reacciones alérgicas ni reacciones anti-anticuerpos quiméricos humanos (HACA).

20 EJEMPLO 2

ENSAYO CLINICO QUE COMPRENDE LA COADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPO G250 QUIMÉRICO (cG250) E IFN- α

El ensayo clínico se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 1, excepto por las alteraciones en el protocolo de administración como se muestra en la Tabla 2:

25 Tabla 2: esquema de aplicación de cG250/ IFN- α

cG250: infusión iv una vez a la semana, dada en el día 1 de cada semana, ambulatorio		
IFN- α : inyección sc 3 veces por semana, ambulatorio y en casa		
	cG250	IFN- α
Semana 1	No administrado	Día 1/3/5: dosis única de 3 MIU cada una
Semana 2-12	Día 1: dosis única de 20 mg	Día 1/3/5: dosis única de 3 MIU cada una
Para todos los pacientes con extensión aprobada de tratamiento		
Semana 17-22	Día 1: dosis única de 20 mg	Día 1/3/5: dosis única de 3 MIU cada una

30 El tratamiento de combinación de cG250 i.v. e IFN- α s.c. fue bien tolerado. No se observaron efectos adversos graves relacionados con cG250. Solo se encontraron sucesos adversos moderados, típicos para el tratamiento de IFN- α . Estos sucesos adversos fueron muy tolerables debido al protocolo de administración de dosis baja. Además, no se observaron reacciones alérgicas ni reacciones HACA.

Los resultados preliminares muestran la presencia de un beneficio clínico para el grupo de pacientes tratado.

7. REFERENCIAS

35 1. Landis SH et al. Cancer statistics, 1999. Cancer Journal for Clinicians 1999, 49:8-31.
 2. DeKernion JB et al. The natural history of metastatic renal cell carcinoma: a computer analysis. Journal of Urology 1978; 120:148-152.

3. Waters WB et al. Aggressive surgical approach to renal cell carcinoma: review of 130 cases. *Journal of Urology* 1979; 122:306-309.
4. Yagoda A et al. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Seminars in Oncology* 1995; 22:42-60.
- 5 5. De Kernion JB et al. Selection of initial therapy for renal cell carcinoma. *Cancer* 1987; 60:539-546.
6. Bukowski RM et al. Phase II trial of high-dose intermittent interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Journal of the National Cancer Institute* 1990; 82:143-146.
7. Debruyne FM et al. New prospects in the management of metastatic renal cell carcinoma. Experimental and clinical data. *Progress in Clinical & Biological Research* 1990; 350:243-255.
- 10 8. Rosenberg SA. Clinical immunotherapy studies in the Surgery Branch of the U.S. National Cancer Institute: brief review. *Cancer Treatment Reviews* 1989; 16 Supl. A: 115-121.
9. Hercend T et al. Immunotherapy with lymphokine-activated natural killer cells and recombinant interleukin-2: a feasibility trial in metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Biological Response Modifiers* 1990; 9:546-555.
- 15 10. Kelloumpu-Lehtinen P et al. Recombinant interferon-alpha 2a and vinblastine in advanced renal cell cancer: a clinical phase I-II study. *Journal of Biological Response Modifiers* 1990; 9:439-444.
11. Neidhart JA et al. Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon (-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9:832-837.
12. Otto U et al. Recombinant alpha-2 or gamma interferon in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: results of two phase II/III trials. *Progress in Clinical & Biological Research* 1990; 350:275-282.
- 20 13. Quesada JR et al. Recombinant interferon (2 and (in combination as treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Biological Response Modifiers* 1988; 7:234-239.
14. Oosterwijk E et al. Antibody localization in human renal cell carcinoma: a phase I study of monoclonal antibody G250. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 11:738-750.
- 25 15. Oosterwijk E et al. Monoclonal antibody G250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *International Journal of Cancer* 1986; 38:489-494.
16. Divgi CR et al. Phase I/II radioimmunotherapy with iodine-131 labeled monoclonal antibody (mAb) in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2729-2739.
17. Steffens MG et al. Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131 -labeled chimeric monoclonal antibody G250. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15:1529-1537.
- 30 18. Parkinson DR et al. High-dose Interleukin-2 in the therapy of metastatic renal-cell carcinoma. *Seminars in Oncology* 1995;22:61-66.
19. Stadler WM et al. Low-dose Interleukin-2 in the treatment of metastatic renal-cell carcinoma. *Seminars in Oncology* 1995; 22: 67-73.
- 35 20. Lissoni P et al. Second line therapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 alone in advanced renal cancer patients resistant to interferon-alpha. *Eur.J.Cancer* 1992; 28: 92-96.
21. Meropol NJ et al. Daily subcutaneous injection of low-dose interleukin-2 expands natural killer cells in vivo without significant toxicity. *Clin. Cane. Res.* 1996; 2: 669-677.
22. Meropol NJ. et al. Evaluation of natural killer cell expansion and activation in vivo with daily subcutaneous low-dose interleukin-2 plus periodic intermediate-dose pulsing. *Cane. Immunol Immunother* 1998; 46: 318-326.
- 40 23. Surfus JE et al. Anti-renal-cell carcinoma chimeric antibody G250 facilitates antibody-dependent cellular cytotoxicity with in vitro and in vivo interleukin-2-activated effectors. *Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology* 1996; 19:184-191.
24. Ziegler LD et al. Phase I trial of murine monoclonal antibody L6 in combination with subcutaneous interleukin-2 in patients with advanced carcinoma of the breast, colorectum and lung. *J.Clin Oncol* 1992; 10: 1470-1478.
- 45 25. Soiffer RJ et al. Administration of R24 monoclonal antibody and low-dose interleukin-2 for malignant melanoma. *Clin Cane Res* 1997; 3: 17-24.

26. Vlasveld LT et al. Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with continuous infusion of low-dose recombinant interleukin-2 in combination with the B-cell-specific monoclonal antibody CLB-CD19. *Cane Immunol Immunother* 1995; 40:37-47.
- 5 27. Riethmiiller et al. Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes'C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994; 343: 1177-1183.
28. Albertini MR et al. Phase IB trial of chimeric antidisialoganglioside antibody plus irterleukin 2 for melanoma. *Clin Cane Res* 1997; 3: 1277-1288.
29. Lamers C.H.J, et al. Exogenous Interleukin 2 recruits in vitro lymphokine.activated killer activity by in vivo activated lymphocytes. *Cane Res* 1991; 51: 2324-2328.
- 10 30. Wald A y Wolfowitz J. Optimum character of the sequential probability ratio test. *Ann. Math. Stat.* 1948. Vol 19, 326-339.
31. Wald A y Wolfowitz J. Bayes solutions of sequential decision problems. *Ann. Math. Stat.* 1950. Vol 21, 82-99.
32. Motzer RJ et al., *J.Clin.Oncol.* 2002; 20, 302-306

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo antitumoral dirigido contra el antígeno MN (G250) en combinación con IFN- α de dosis baja para tratar carcinoma de células renales, en el que el IFN- α de dosis baja es para la administración en una primera etapa del tratamiento, y en el que el anticuerpo antitumoral y el IFN- α de dosis baja son para la coadministración en una segunda etapa del tratamiento, y en el que la dosis de IFN- α está en el intervalo de 1-10 MIU tres veces a la semana.
2. La combinación de la reivindicación 1, en la que el IFN- α de dosis baja comprende una dosis que es farmacéuticamente efectiva en ausencia sustancial de grado 3 o superior de toxicidad según CTC de NIC.
3. La combinación de la reivindicación 1 ó 2, en la que el IFN- α de dosis baja es para la administración diaria.
- 10 4. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que IFN- α es para la administración en una dosis constante durante el tratamiento.
- 5 5. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que IFN- α es para la administración en una dosis variable durante el tratamiento.
- 15 6. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que IFN- α es para la administración subcutánea.
7. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el anticuerpo antitumoral es un anticuerpo G250 quimérico o humanizado, o un fragmento del mismo.
8. La combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el anticuerpo antitumoral es para administración en intervalos de 5-20 días.
- 20 9. La combinación de la reivindicación 1, en la que la primera etapa del tratamiento comprende 5-20 días.
10. La combinación de la reivindicación 1, en la que la segunda etapa del tratamiento comprende 50-200 días.