

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 893**

51 Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08005921 .5**
96 Fecha de presentación: **11.08.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1974747**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **Terapias de combinación para linfomas de células B que comprenden la administración de anticuerpos anti-CD20**

30 Prioridad:
11.08.1998 US 96180 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
**BIAGEN IDEC INC.
14 CAMBRIDGE CENTER
CAMBRIDGE, MA 02142, US**

72 Inventor/es:
Grillo-Lopez, Antonio

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

ES 2 388 893 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

Terapias de combinación para linfomas de células B que comprenden la administración de anticuerpos anti-CD20

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere al uso de Rituximab en el tratamiento de linfomas de células B.

5 Antecedentes de la invención

[0002] El uso de anticuerpos contra el antígeno CD20 como agentes diagnósticos y/o terapéuticos para el linfoma de células B se ha descrito previamente. El CD20 es un marcador o diana útil para los linfomas de células B, puesto que este antígeno se expresa en densidades muy elevadas sobre la superficie de las células B malignas, es decir, células B cuya proliferación sin disminución puede conducir a linfomas de células B.

10 [0003] El CD20 o Bp35 es un antígeno de diferenciación restringido a los linfocitos-B que se expresa durante el desarrollo temprano de las pre-células B, y que permanece hasta la diferenciación de las células plasmáticas. Algunos opinan que la molécula CD20 puede regular un paso en el proceso de activación de la célula B, el cual es necesario para la iniciación del ciclo celular y la diferenciación. Además, como se ha apuntado, el CD20 se expresa usualmente en niveles muy elevados sobre células B neoplásicas ("tumoraes"). El antígeno CD20 es atractivo para
15 la terapia dirigida, porque no se desprende, modula, o internaliza.

[0004] Las terapias previas descritas que implicaban anticuerpos anti-CD20 han implicado la administración de un anticuerpo terapéutico anti-CD20, bien solo o conjuntamente con un segundo anticuerpo anti-CD20 marcado radiactivamente o con un agente quimioterapéutico.

20 [0005] De hecho, el Departamento de Control de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. ha aprobado el uso terapéutico de uno de tales anticuerpos anti-CD20, el Rituxan®, para su uso en el linfoma no-Hodgkin (LNH) de bajo grado previamente tratado y recurrente. También se ha sugerido el uso del Rituxan®, en combinación con un anticuerpo murino anti-CD20 marcado radiactivamente, para el tratamiento del linfoma de célula B.

25 [0006] Sin embargo, mientras que los anticuerpos anti-CD20 y, en particular, el Rituxan® (EE.UU.; en Gran Bretaña, MabThera®; en general, Rituximab), se ha descrito que son efectivos para el tratamiento de los linfomas de células B, tales como el linfoma de no-Hodgkin, los pacientes tratados a menudo experimentan una recaída de la enfermedad. Por tanto, será beneficioso si pueden desarrollarse regímenes de tratamientos más efectivos.

Resumen de la invención

[0007] La presente invención da a conocer rituximab para utilizar en el tratamiento de linfoma.

Descripción detallada de la invención

30 [0008] La presente invención proporciona rituximab para utilizar en un método de tratamiento de linfoma de no Hodgkin de células B de bajo grado en un paciente humano que responde a un tratamiento previo para el linfoma que comprende terapia CVP, comprendiendo el método la administración al paciente de una terapia de mantenimiento de rituximab proporcionada durante 2 años en que el rituximab se administra en una dosis de 375 mg/m².

35 [0009] Existe una variedad de linfomas de células B, incluyendo el linfoma de no-Hodgkin (LNH) folicular/de bajo grado, el LNH linfocítico pequeño (SL), el LNH folicular de grado intermedio, el LNH difuso de grado intermedio, el LNH inmunoblástico de grado elevado, el LNH linfoblástico de grado elevado, el LNH de célula no separada de grado elevado, el LNH de enfermedad masiva, y la macroglobulinemia de Waldenstrom. Debe estar claro para los especialistas en el campo que estos linfomas a menudo tienen nombres diferentes debido a sistemas de
40 clasificación cambiantes, y que los pacientes que tienen linfomas clasificados bajo nombres diferentes pueden beneficiarse también de los regímenes terapéuticos combinados de la presente invención.

[00010] Por ejemplo, un reciente sistema de clasificación propuesto por anatomopatólogos europeos y americanos se denomina "Clasificación Revisada Europea-Americana de Linfomas (Clasificación REAL)". Este sistema de clasificación reconoce el linfoma de células de manto y el linfoma de células de zona marginal entre los neoplasmas de células B periféricas, y separa algunas clasificaciones en grado basados en la citología, es decir, células pequeñas, mezcla de células pequeñas y grandes, y células grandes. Debe entenderse que todos esos linfomas clasificados pueden beneficiarse de las terapias combinadas de la presente invención.

50 [00011] El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los EE.UU. ha dividido a su vez algunas de las clases de REAL en las denominaciones clínicamente más útiles "indolente" o "agresiva". Los linfomas indolentes incluyen los linfomas de células foliculares, separados en "grados" citológicos, el linfoma linfocítico pequeño difuso/leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, el linfoma de células de zona marginal, y la leucemia de células pilosas. Los linfomas agresivos incluyen los linfomas difusos de células grandes y de células mezcladas, el linfoma de Burkitt/linfoma difuso de células pequeñas no hendidas, el linfoma linfoblástico,

el linfoma de células del manto, y el linfoma relacionado con el SIDA. Estos linfomas también pueden beneficiarse de los regímenes terapéuticos combinados de la presente invención.

[00012] El linfoma no-Hodgkin también se ha clasificado en base al "grado", basado en otras características de la enfermedad, incluyendo los linfomas de bajo grado, de grado intermedio, y de alto grado. El linfoma de bajo grado usualmente se presenta como una enfermedad nodular, y a menudo es indolente o de crecimiento lento. La enfermedad de grado intermedio o de alto grado usualmente se presenta como una enfermedad mucho más agresiva con grandes tumores masivos extranodulares. La enfermedad de grado intermedio y de alto grado, así como el LNH de bajo grado, pueden beneficiarse de los regímenes terapéuticos combinados de la presente invención.

[00013] El sistema de clasificación de Ann Arbor también se usa comúnmente para pacientes con LNH. En este sistema, los estadios I, II, III, y IV del LNH adulto pueden clasificarse en las categorías A y B dependiendo de si el paciente tiene los síntomas generalizados y bien definidos (B) y no (A). La denominación B se asigna a los pacientes con los siguientes síntomas: pérdida inexplicada de más del 10% del peso corporal en los 6 meses anteriores al diagnóstico, fiebre inexplicada con temperaturas superiores a 38°C, y sudoración nocturna abundante. Ocasionalmente, se usan sistemas de estadificación especializados:

Estadio I - implicación de una única región nodular linfática o implicación localizada de un único órgano o sitio extralinfático.

Estadio II - implicación de dos o más regiones nodulares linfáticas en el mismo lado del diafragma, o implicación localizada de un único órgano o sitio extralinfático y sus nódulos linfáticos regionales con o sin otras regiones nodulares linfáticas en el mismo lado del diafragma.

Estadio II - implicación de regiones nodulares linfáticas en ambos lados del diafragma, con el posible acompañamiento de la implicación localizada de un órgano o sitio extralinfático, la implicación del bazo, o ambos.

Estadio IV - implicación diseminada (multifocal) de 1 o más sitios extralinfáticos, con o sin implicación de nódulo linfático asociado u implicación de órgano extralinfático asociado, con implicación nodular distante (no regional). Para más detalles, consultar "The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma." New England J. Med. 329(14):987-994 (1993).

Rituximab y Y2B8

[00014] El linfoma no-Hodgkin (LNH) afecta aproximadamente a 250.000 personas en los Estados Unidos. La mayoría de los pacientes con LNH no se curan mediante quimioterapia, radioterapia, o tratamiento de dosis elevada con trasplante de médula ósea autóloga (ABMT) o apoyo de células madre de la sangre periférica (PBSC).

[00015] Aproximadamente el 80% de los linfomas no-Hodgkin son cánceres de células B, y >95% de éstas expresan el antígeno CD20 sobre la superficie celular. Este antígeno es una diana atractiva para la inmunoterapia porque se halla exclusivamente sobre células B, y no sobre células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales, u otros tejidos normales. No se desprende de la superficie celular, y no se modula a partir de la unión del anticuerpo (1).

[00016] El Rituximab es un anticuerpo de una nueva generación de anticuerpos monoclonales desarrollados para superar las limitaciones encontradas con los anticuerpos murinos, incluyendo la vida media corta, la capacidad limitada para estimular las funciones efectoras humanas, y la inmunogenicidad (2, 3).

[00017] El Rituximab es un anticuerpo monoclonal genéticamente diseñado con regiones variables de cadena ligera y pesada murina, y regiones constantes de cadena pesada de gamma y cadena ligera de kappa inmunoglobulinas humanas. El anticuerpo quimérico está compuesto por dos cadenas pesadas de 451 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 213 aminoácidos, y tiene un peso molecular aproximado de 145 kD. El Rituximab es más efectivo que su contrapartida murina para fijar el complemento y mediar la ADCC, y mediar la CDC en presencia del complemento humano (4). El anticuerpo inhibe el crecimiento celular en las líneas de células B FL-18, Ramos, y Raji; sensibiliza las líneas celulares de linfoma humano quimiorresistentes a la toxina diftérica, la ricina, el CDDP, la Doxorubicina, y el Etopósido; e induce la apoptosis en la línea de linfoma de célula B DHL-4 de manera dependiente de la dosis (5). En los humanos, la vida media del anticuerpo es de aproximadamente 60 horas después de la primera infusión, e incrementa con cada dosis hasta las 174 horas después de la cuarta infusión. La inmunogenicidad del anticuerpo es baja; de 355 pacientes en estudios clínicos, sólo tres (<1%) tenían una respuesta anti-anticuerpo quimérico (HACA) detectable.

[00018] El Rituximab se diseñó genéticamente usando el anticuerpo 2B8 murino.

LNH FOLICULAR O DE BAJO GRADO

Estudios con agente único con LNH con recaída o resistentes

[00019] La aprobación de la FDA del Rituximab se basó en cinco estudios con agente único, principalmente en pacientes con LNH de bajo grado o folicular. Un estudio clínico en fase I inicial de infusiones únicas de Rituximab que oscilaban entre 10 - 500 mg/m² demostró que no se había alcanzado la dosis máxima tolerada; sin embargo, la duración del período de infusión a la dosis más elevada no se consideró apropiada para la terapia ambulatoria. El ORR en 15 pacientes fue del 13% (TABLA 1)(6).

5

TABLA 1								
Rituximab: Resumen de los resultados de eficacia								
Descripción del estudio	Indicación	N*	ORR	CR	PR	Mediana del DR (meses)	Mediana del TIP (meses)	Referencias
Fase VII, dosis única, agente único	Linfoma de célula B con recaída	15	2 (13%)	0 (0%)	2(13%)	NA†	8,1	6
Fase I/II, múltiples dosis, dosis variable	Linfoma de grado bajo, intermedio y elevado, con recaída	34	17 (50%)	3(9%)	14 (41%)	8,6	10,2	7
Fase II, múltiples dosis combinadas con CHOP	Linfoma de células B folicular recién diagnosticado y con recaída	38	38 (100%)	22 (58%)	16 (42%)	35,3	36,7	21,22
Fase III, múltiples dosis, agente único	Linfoma de células B de bajo grado o folicular con recaída	151	76 (50%)	9 (6%)	67 (44%)	11,6	13,2	8,9
Fase II, múltiples dosis, agente único	Linfoma de células B de bajo grado o folicular con recaída	35	21 (60%)	5 (14%)	16 (46%)	13,4	19,4	13
Fase II, Múltiples dosis combinadas con interferón	Linfoma de células B de bajo grado o folicular con recaída	38	17 (45%)	4 (11%)	13 (34%)	22,3	25,2+	29
Fase II, Múltiples dosis, agente único	Enfermedad masiva, linfoma de células B de bajo grado o folicular con recaída	28	12 (43%)	1 (4%)	11 (39%)	5,9	8,1	14

TABLA 1								
Rituximab: Resumen de los resultados de eficacia								
Descripción del estudio	Indicación	N*	ORR	CR	PR	Mediana del DR (meses)	Mediana del TIP (meses)	Referencias
Fase II, Múltiples dosis, agente único	Linfoma de células B de bajo grado o folicular con recaída, tratamiento de nuevo	57	23 (40%)	6 (11%)	17 (29%)	15,0	16,7	19,20
Fase II, Múltiples dosis combinadas con la modalidad CHOP	Linfoma de grado intermedio o alto, previamente no tratado	30	29 (96%)	19 (63%)	10 (33%)	11+	17+	34
Fase II, Múltiples dosis alternativa	Linfoma de células B de grado intermedio o alto	54	17 (32%)	5 (9%)	12 (22%)	NA†	8,2+	33
*N = número de paciente que se pudieron evaluar								
†no disponible								

5 [00020] En la Fase I de un estudio clínico de rango de dosis de Fase I/II, los pacientes recibieron 125 - 375 mg/m² administrados como cuatro infusiones semanales. No se demostraron toxicidades relacionadas con la dosis, y se escogió 375 mg/m² como la dosis de la Fase II. Se observaron regresiones del tumor en 17 de 37 (46%) pacientes que recibieron esta dosis, incluyendo 3 (8%) respuestas completas (CR) y 14 (38%) respuestas parciales (PR) (7).

10 [00021] A continuación se llevó a cabo un estudio clave de grupo único de Rituximab infundido a 375 mg/m² cuatro veces por semana en 166 pacientes con LNH folicular o de bajo grado, con recaída o resistente (International Working Formulation [IWF] Tipos A-D, y Clasificación REAL, linfoma linfocítico pequeño, centro folicular, grados foliculares I, II, III (8)). Los pacientes con masas tumorales > 10 cm o con > 5000 linfocitos/μL en la sangre periférica se excluyeron de este estudio. La mediana de edad era 58 años (105 hombres y 61 mujeres), y la mediana del número de tratamientos previos era tres. La implicación de la médula ósea estaba presente en el 56% de los 149 pacientes evaluados. El cuarenta y cinco por ciento tenía ≥ 2 sitios extranodulares, y el 41% tenía una enfermedad masiva (≥ 5 cm).

15 [00022] La respuesta completa requería la regresión de todos los nódulos linfáticos a < 1 × 1 cm², probada en dos ocasiones, al menos con 28 días de diferencia, en placas de CT del cuello, pecho, abdomen, y pelvis, con la resolución de todos los síntomas y signos del linfoma, y la normalización de la médula ósea, del hígado y del bazo. La respuesta parcial requería una disminución de ≥ 50% en la suma de los productos de mediciones perpendiculares de lesiones, sin ninguna evidencia de enfermedad progresiva durante al menos 28 días. Los pacientes que no consiguieron un CR o una R se consideraron no respondedores, incluso si se observada una disminución neta (> 50%) medible de la enfermedad. El tiempo hasta la progresión se midió desde la primera infusión hasta la progresión.

25 [00023] La tasa de respuesta global (ORR) fue del 48%, con una tasa del 6% de CR y del 42% de PR (8). La mediana del tiempo hasta la progresión (TTP) para los respondedores fue de 13,2 meses, y la mediana de la duración de la respuesta (DR) fue de 11,6 meses. Veintidós de los 80 (28%) respondedores permanecían en remisión en progreso a los 20,9+ a 32,9+ meses (9).

[00024] La administración de Rituximab resultó en una reducción rápida y sostenida de células B. Las células B circulantes se eliminaron con las tres primeras dosis, con una eliminación sostenida durante hasta de seis a nueve meses después del tratamiento en el 83% de los pacientes. La mediana de los niveles de células B volvió a la normalidad hacia los 12 meses después del tratamiento. Aunque la mediana del recuento de células NK permaneció inalterada, se observó una correlación positiva entre conteos mayores absolutos de células NK al inicio del estudio y la respuesta al Rituximab (10).

[00025] Se analizaron varios factores pronósticos iniciales para determinar su correlación con la respuesta. Significativamente, en 23 pacientes con recaída después del ABMT o PBSC, el ORR era del 78% en comparación con el 43% en pacientes que no experimentaron un terapia de dosis elevada previa ($p < 0,01$). En un análisis multivariado, el ORR era mayor en pacientes con LNH folicular en comparación con el linfoma linfocítico pequeño (58% vs. 12%, $p < 0,01$), y era mayor en pacientes con recaída quimiosensible en comparación con la recaída quimiorresistentes (53% vs. 36%, $p = 0,06$). No se asoció ningún efecto sobre la tasa de respuesta con: edad > 60 años, enfermedad extranodular, terapia previa con antraciclina, o con la implicación de la médula ósea.

[00026] Se halló una correlación estadísticamente significativamente entre la mediana de la concentración de anticuerpo en suero y la respuesta en múltiples puntos de verificación durante el tratamiento y el seguimiento (11).

[00027] Los niveles en suero del anticuerpo eran superiores en pacientes con LNH folicular en comparación con el linfoma linfocítico pequeño. El promedio del anticuerpo en suero también estaba correlacionado inversamente con las mediciones del volumen del tumor y con el número de células B circulantes al inicio del estudio. La asociación de concentraciones inferiores de anticuerpo en suero con números más elevados de células de LNH circulantes y con una mayor masa tumoral sugiere que las células tumorales son el principal modo de eliminación del anticuerpo. La asociación de concentraciones elevadas de anticuerpo en suero con la respuesta, y con una menor masa tumoral o de células circulantes, sugiere que pueden ser necesarias dosis más elevadas o más dosis de Rituximab para inducir respuestas en algunos subconjuntos de pacientes, tales como aquellos con enfermedad masiva.

[00028] Sin embargo, se observaron respuestas con Rituximab en el 43% de los pacientes con tumores > 5 cm y en el 35% de los pacientes con tumores > 7 cm, lo que sugiere que es factible el tratamiento con Rituximab de pacientes con enfermedad masiva. Esto es sorprendente si se considera que durante mucho tiempo se creyó que la terapia con anticuerpos no es apropiada para tratar la enfermedad masiva debido a la naturaleza compacta de los tumores.

[00029] En un estudio realizado en Japón (12), los pacientes con linfoma de células B con recaída se trataron con 250 mg/m^2 ($N = 4$) o 375 mg/m^2 ($N = 8$) de Rituximab cuatro veces por semana. De los 11 pacientes evaluables, 8 tenían LNH folicular, 2 tenían LNH de células grandes difuso, y uno tenía un linfoma de células de manto. Dos de los 11 tuvieron una CR y 5 tuvieron una PR para una ORR del 64%; todos los respondedores tenían histología folicular.

[00030] Puesto que los niveles en suero de Rituximab y la respuesta se correlacionaron positivamente en estudios previos, se realizó un estudio clínico en Fase II con ocho dosis semanales de 375 mg/m^2 de Rituximab, en pacientes con LNH folicular o de bajo grado. El ORR fue del 60% en los pacientes evaluables, con una tasa del 14% de CR y del 46% de PR. Los valores de la mediana del TTP en los respondedores y de la DR fueron respectivamente de 13,4+ meses y 19,4+ meses (13). Aunque la comparación entre estudios es difícil, parece ser que el TTP y la DR pueden mejorarse usando más dosis.

[00031] Contrariamente a las suposiciones iniciales de que la terapia de anticuerpos era útil sólo en la enfermedad micrometastática, el Rituximab es bastante activo en la enfermedad muy masiva. En un estudio separado, 31 pacientes con LNH masivo, de grado bajo, con recaída o resistente (única lesión de > 10 cm de diámetro) recibieron 375 mg/m^2 de Rituximab como cuatro infusiones semanales. Doce de los 28 pacientes evaluables (43%) demostraron una CR (1, 4%) o una PR (11, 39%) (14).

Tratamiento de nuevo de LNH de bajo grado con recaída con Rituximab

[00032] Se ha descrito un ensayo que evaluaba el tratamiento de nuevo de 53 pacientes que habían respondido al Rituximab y más tarde habían recaído (19). Siete de 56 pacientes evaluables (13%) obtuvieron una CR y 16 una PR (29%), para una ORR de 42%. Cuatro pacientes que habían tenido una segunda respuesta recibieron un tercer tratamiento; 3 de estos respondieron.

[00033] Después del tratamiento con dos cursos de Rituximab, el tumor de un paciente, inicialmente clasificado como LNH folicular de células pequeñas hendidas, ya no expresó el antígeno CD20, y fue insensible al Rituximab en el momento de su transformación en LNH difuso de células grandes (20).

[00034] Por tanto, mientras que el tratamiento de nuevo con Rituximab es efectivo para tratar pacientes que han recaído después de un tratamiento previo con Rituximab, puede haber una incidencia incrementada de células tumorales CD20- después del tratamiento secundario. Esta observación respalda la utilidad de los regímenes de tratamiento terapéutico combinado descritos más arriba.

Combinación del Rituximab y de la quimioterapia CHOP para el LNH de bajo grado

5 [00035] La quimioterapia con Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona (CHOP) es una terapia primaria efectiva para el LNH folicular o de bajo grado. Aunque las tasas de respuesta inicial son elevadas, eventualmente se presenta la recaída, y los regímenes de quimioterapia subsiguientes producen remisiones con duraciones más cortas. Se inició un estudio clínico en Fase II para evaluar la combinación de CHOP y Rituximab (21) en LNH foliculares o de bajo grado recién diagnosticados y con recaída, porque sus mecanismos de acción no presentan resistencia cruzada, y el Rituximab presenta sinergia con ciertos fármacos citotóxicos, incluyendo la Doxorubicina (5).

10 [00036] Veintinueve de 38 pacientes no recibieron terapia anticáncer previa. El CHOP se administró en las dosis estándares, cada tres semanas, durante seis ciclos, con seis infusiones de Rituximab (375 mg/m²). Las infusiones de Rituximab 1 y 2 se administraron en los Días 1 y 6 antes del primer ciclo de CHOP, el cual se inició el Día 8. La infusión de Rituximab 3 y 4 se administraron respectivamente 2 días antes del tercer y quinto ciclos de CHOP, y las infusiones 5 y 6 se administraron respectivamente los días 134 y 141, después del sexto ciclo de CHOP.

15 [00037] En este estudio de combinación, respondieron el 100% de los 38 pacientes tratados (CR, 58%; PR, 42%). De los 35 pacientes evaluables que completaron el tratamiento, hubieron un 63% de CR, y un 37% de PR(21). La mediana de DR es 35,3+ meses, sin que se alcanzara la mediana de la supervivencia libre de progresión transcurrida una mediana de tiempo de observación de 36,7+ meses. Veinte pacientes están todavía en remisión después de 36+ meses a 53,4+ meses (22). Esta DR es impresionante incluso para un tratamiento primario, y el 24% de esta población de ensayo había recaído después de la quimioterapia.

20 [00038] En un estudio a realizar por el CALGB, 40 pacientes con LNH de bajo grado recibirán Rituximab 8 veces por semana y Ciclofosfamida a diario empezando el Día 8. Veinte pacientes recibirán Rituximab solo durante 8 dosis semanales.

25 [00039] Un estudio clínico en Fase III, realizado por el ECOG en pacientes con LNH de bajo grado, está comparando la combinación de Ciclofosfamida y Fludarabina (Grupo A) con la terapia de CVP estándar (Grupo B). En la distribución aleatoria al Grupo A o Grupo B, los pacientes se estratifican por edad, incidencia del tumor, histología, y síntomas B. Los respondedores en ambos brazos experimentarán una segunda distribución aleatoria entre terapia de mantenimiento con Rituximab (375 mg/m² 4 veces por semana, cada 6 meses, durante 2 años (Grupo C), u observación (Grupo D).

EXPERIENCIA DE SEGURIDAD

30 [00040] Los sucesos adversos y los datos de laboratorio clínico de 315 pacientes en los cinco estudios en EE.UU. con un único agente se combinaron para proporcionar un perfil de seguridad del Rituximab en pacientes con LNH folicular o de bajo grado. La mayoría de los efectos adversos estaban relacionados con la infusión, y ocurrieron con frecuencia decreciente después de la primera infusión. Los sucesos más comunes relacionados con la infusión fueron la fiebre (49%), los resfriados (32%), las náuseas (18%), la fatiga (16%), el dolor de cabeza (14%), el angioedema (13%), el prurito (10%), y ocasionalmente la hipotensión (10%) y el broncoespasmo (8%). Durante el período de tratamiento (hasta 30 días después de la última dosis), el 10% de los pacientes experimentaron sucesos adversos de Grado 3 ó 4, los cuales estaban principalmente relacionados con la infusión o eran hematológicos. La trombocitopenia (< 50.000 plaquetas/mm³) ocurrió en el 1,3% de los pacientes, la neutropenia (< 1000/mm³) sucedió en el 1,9%, y la anemia (< 8 gm/dL) ocurrió en el 1,0%. Aunque el Rituximab indujo la eliminación de células B en el 70% - 80% de los pacientes, en una minoría de pacientes se observaron inmunoglobulinas del suero anormalmente disminuidas, y la incidencia de infecciones no parece estar incrementada.

35 [00041] La hipotensión con necesidad de interrumpir la infusión de Rituximab ocurrió en el 10% de los pacientes, y fue de Grado 3 ó 4 en el 1%. El angioedema se mencionó en el 13% de los pacientes, y se consideró serio en un paciente. El broncoespasmo ocurrió en el 8% de los pacientes; el 2% se trataron con broncodilatador. Se mencionó un único informe de broncolitis obliterante. La mayoría de los pacientes no experimentaron toxicidades adicionales relacionadas con la infusión con la segunda y subsiguientes infusiones. El porcentaje de pacientes que mencionaron sucesos adversos a partir del tratamiento de nuevo fue similar al mencionado a partir del primer curso de tratamiento (14).

40 [00042] Cuatro pacientes desarrollaron arritmias durante la infusión con Rituximab. En uno de los cuatro se interrumpió el tratamiento a causa de taquicardia ventricular y taquicardia supraventricular. Los otros tres pacientes experimentaron trigeminia (N = 1) y pulso irregular (N = 2), y no precisaron de interrupción de la terapia. Se informó de una angina durante la infusión, y cuatro días después de la infusión ocurrió un infarto de miocardio en un sujeto con una historia previa de infarto de miocardio.

45 [00043] La incidencia global de sucesos adversos y de sucesos adversos de Grado 3 y 4 fue mayor en paciente con enfermedad masiva que en pacientes con enfermedad no masiva. La incidencia de mareos, neutropenia, trombocitopenia, mialgia, anemia, y dolor torácico fue más elevada en pacientes con lesiones > 10 cm. La incidencia de neutropenia de Grado 3 ó 4, de anemia, de hipotensión, y de disnea fue también mayor en pacientes con enfermedad masiva en comparación con pacientes con lesiones de 10 cm (19).

[00044] Desde la aprobación en 1997 del Rituximab por parte de la FDA para el tratamiento de LNH de bajo grado o folicular resistente o con recaída, se han tratado un número estimado de 17.000 pacientes. En mayo de 1998, se resumieron las descripciones de ocho informes posteriores a la comercialización sobre sucesos adversos graves relacionados con la infusión, asociados con el uso de Rituximab, los cuales resultaron en desenlaces fatales cuando se resumieron. En siete de los ocho fallecidos, los síntomas graves ocurrieron durante la primera infusión de Rituximab. La causa de la muerte no se mencionó o permanece desconocida en dos de los ocho casos. Los sucesos respiratorios graves, incluyendo la hipoxia, los infiltrados pulmonares, o el síndrome de dificultad respiratoria adulta, contribuyeron a seis de las ocho muertes mencionadas. Un paciente tenía un conteo de linfocitos previo al tratamiento de $600.000/\text{mm}^3$; otro, tenía un nivel de creatinina de 8; un tercero, tenía una frecuencia respiratoria de 40; y un cuarto, pancitopenia. Los pacientes con una mayor incidencia de tumor, o con un número elevado de células cancerosas circulantes, pueden presentar un riesgo más elevado, y estos pacientes deben monitorizarse detenidamente a través de cada infusión.

[00045] La mayoría de los sucesos adversos descritos recientemente se habían observado previamente en los estudios clínicos del Rituximab. Una excepción notable es un síndrome relacionado con la infusión y asociado con la lisis tumoral rápida, el cual se mencionó en seis pacientes con números elevados de células tumorales circulantes (37, 38). Este síndrome se caracterizó por fiebre, rigores, broncoespasmo asociado con hipoxemia, una rápida disminución en linfocitos periféricos, la evidencia en laboratorio de la destrucción del tumor, y una trombocitopenia grave transitoria. Estos pacientes tenían diagnósticos de leucemia prolinfocítica B (N = 2), leucemia linfocítica crónica (N = 2), linfoma de células de manto (N = 1), o LNH transformado (N = 1); todos tenían una adenopatía masiva de linfocitos circulantes, y organomegalia. Aunque cinco de estos seis pacientes necesitaron hospitalización, los síntomas se resolvieron y los tratamientos subsiguientes con Rituximab fueron tolerados bien; el último paciente rechazó la terapia adicional y murió de enfermedad progresiva dos semanas más tarde.

[00046] En un informe distinto de siete pacientes con CLL y un paciente con linfoma de células de manto, el síndrome de la lisis tumoral se observó, después de la primera infusión con Rituximab, en aquellos pacientes con conteos de linfocitos $> 10 \times 10^9/\text{L}$ (39).

Referencias

[00047]

1. Press O, Appelbaum F, Ledbetter J, Martin P, Zarling J, Kidd P, Thomas E. Monoclonal antibody IF5 (anti-CD20) serotherapy of human B-cell lymphomas. *Blood* 1987; 69:584-591.
2. Dillman R. Antibodies as cytotoxic therapy. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12:1497- 1515.
3. Grossbard M, Press O, Appelbaum F, Bernstein I, Nadler L. Monoclonal antibody-based therapies of leukemia and lymphoma. *Blood* 1992; 80:863-878.
4. Reff M, Camer K, Chambers K, Chinn P, Leonard J, Raab R, Newman R, Hanna N, Anderson D. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83:435-445.
5. Demidem A, Lam T, Alas S, Hariharan K, Hanna N, Bonavida B. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 1997; 12:177-186.
6. Maloney D, Liles T, Czerwinski D, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-López A, Levy R. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma, *Blood* 1994; 84:2457-2466.
7. Maloney D, Grillo-López A, White C, Bodkin D, Schilder R, Neidhart J, Janakiraman N, Foon K, Liles T-M, Dallaire B, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-2195.
8. McLaughlin P, Grillo-López A, Link B, Levy R, Czuczman M, Williams M, Heyman M, Bence-Bruckler I, White C, Cabanillas F, Jain V, Ho A, Lister J, Wey K, Shen D, Dallaire B. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a 4-dose treatment program. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:2825-2833.
9. McLaughlin P, Grillo-López A, Maloney D, Link B, Levy R, Czuczman M, Cabanillas F, Dallaire B, White C. Efficacy controls in long-term follow-up of patients treated with rituximab for relapsed or refractory, low-grade or follicular NHL. *Blood* 1998; 92:414a-415a.
10. Janakiraman N, McLaughlin P, White C, Maloney D, Shen D, Grillo-López A. Rituximab: Correlation between effector cells and clinical activity in NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):337a.

11. Berinstein N, Grillo-López A, White C, Bence-Bruckler I, Maloney D, Czuczman M, Green D, Rosenberg J, McLaughlin P, Shen D. Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9:995-1001.
- 5 12. Tobinai K, Kobayashi Y, Narabayashi M, Ogura M, Kagami Y, Morishima Y, Ohtsu T, Igarashi T, Sasaki Y, Kinoshita T, Murate T. Feasibility and pharmacokinetic study of a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDECC2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9:527-534.
- 10 13. Piro L, White C, Grillo-López A, Janakiraman N, Saven A, Beck T, Varns C, Shuey S, Czuczman M, Lynch J, Kolitz J, Jain V. Extended Rituxan (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. 1999; Submitted
14. Davis T, White C, Grillo-López A, Velasquez W, Link B, Maloney D, Dillman R, Williams M, Mohrbacher A, Weaver R, Dowden S, Levy R. Rituximab: First report of a Phase II (PII) trial in NHL patients (pts) with bulky disease. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):414a.
- 15 15. Byrd J, White C, Thomas S, Veldsquez W, Rosenberg J, Grillo-López A. Rituximab therapy in previously treated Waldenstrom's Macroglobulinemia: Preliminary evidence of activity. *Blood* 1998; 92 (IO Suppl 1): 106(a).
16. O'Brien S, Freireich E, Andreeff M, Lemer S, Keating M. Phase I/III Study of Rituxan in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 1998; 92:105a, #431.
- 20 17. Venugopal P, Sivaraman S, Huang X, Chopra H, O'Brein T, Jajeh A, Preisler H. Upregulation of CD20 expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells by in vitro exposure to cytokines. *Blood* 1998; 10:247a.
18. Flinn I, O'Donnell P, Noga S, Vogelsang G, Grever M, Goodrich A, Abrams R, Marcellus D, Miller C, Jones R, Ambinder R. In vivo purging and adjuvant immunotherapy with Rituximab PBSC transplant for NHL. *Blood* 1998; 92:648a, #2673.
- 25 19. Davis T, Levy R, White C, Czuczman M, McLaughlin P, Link B, Varns C, Weaver R, Grillo-López A. Rituximab: Phase II (PII) retreatment (ReRx) study in patients (pts) with low-grade or follicular (LG/F) NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl 1):414a.
20. Davis T, Czerwinski D, Levy R. Therapy of B cell lymphoma with anti-CD20 antibodies can result in the loss of CD20 antigen expression. *Clinical Cancer Research* 1999; 5: In press.
- 30 21. Czuczman M, Grillo-López A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio F, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17:268-276.
- 35 22. White C, Czuczman M, Grillo-López A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio A, Jonas C, Alkuzweny B, Dowen S. Rituximab/CHOP chemoimmunotherapy in patients (pts) with low grade lymphoma (LG/F NHL): Progression free survival (PFS) after three years (median) follow-up. *Proceedings of ASCO* 1999, In press.
- 40 23. Wadler S, Schwartz E. Principles in the biomodulation of cytotoxic drugs by interferons. *Seminars in Oncology* 1992; 19:45-48.
24. Nakamura K, Kubo A, Hosokawa S, Nagaike K, Hashimoto S. Effect of alpha-interferon on anti-alpha-fetoprotein monoclonal-antibody targeting of hepatoma. *Oncology* 1993; 50:35-40.
- 45 25. Greiner J, Guadagni F, Noguchi P, Pestka S, Colcher D, Fisher P, Schlom J. Recombinant interferon enhances monoclonal antibody-targeting of carcinoma lesions in vivo. *Science* 1987; 235:895-898.
26. Murray J, Zukiwski A, Mujoo K, Rosenblum M. Recombinant alpha-interferon enhances tumor targeting of an antimelanoma monoclonal antibody in vivo. *Journal of Biological Response Modifiers* 1990; 9:556-563.
- 50 27. Yokota S, Hara H, Luo Y, Seon B. Synergistic potentiation of in vivo antitumor activity of anti-human T-leukemia immunotoxins by recombinant alpha-interferon and daunorubicin. *Cancer Research* 1990; 50:32-37.
28. Grillo-López A, Dallaire B, Shen C, Varns C, McClure A, Caralli V. Treatment options for patients

with relapsed low-grade or follicular lymphoma: The role of IDEC-C2B8. *Antibody Imunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 1995; 8:60.

- 5 29. Davis T, Maloney D, White C, Grillo-López A, Williams M, Weiner G, Sklenar T, Levy R. Combination immunotherapy of low grade or follicular (LG/F) non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with Rituximab and alpha interferon: Interim analysis. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 17:11a.
30. Smalley R, Andersen J, Hawkins M, Bhide V, O'Connell M, Oken M, Borden E. Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1336-1341.
- 10 31. Hagenbeek A, Carde P, Meerwaldt JH, Somers R, Thomas J, De Bock R, Raemaekers JM, van Hoof A, De Wolf-Peeters C, van Glabbeke M. Maintenance of remission with human recombinant interferon alfa-2a in patients with stages In and IV low-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:41-47.
- 15 32. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tendler C, Brice P, Haioun C, Gabarre J, Pignon B, Tertian G, Bouabdallah R, Rossi J-F, Doyen C, Coiffier B. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: Final analysis of survival and toxicity in the groupe d'etude des lymphomes folliculaires 86 trial. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16:2332-2338.
- 20 33. van der Kolk L, Grillo-López A, Gerritsen W, Jonkhoff A, Baars J, van Oers M. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) plus G-CSF in relapsed B-cell lymphoma: A phase I/II clinical trial. *Blood* 1998; 92:241b, #4037.
- 25 34. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase H study. *Blood* 1998; 92:1927-1932.
- 35 35. Link B, Grossbard M, Fisher R, Czuczman M, Gilman P, Lowe A, Vose J. Phase II pilot study of the safety and efficacy of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated- or high-grade NHL. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 17:3a.
- 30 36. Tsai, D, Moore H, Porter D, Vaughn D, Luger S, Loh R, Schuster S, Stadtmauer E. Progressive intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma after high dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation (PSCT) has a high response rate to Rituximab. *Blood* 1998; 92:415a, #1713.
37. Byrd J, Waselenko J, Maneatis T, Murphy T, Weickum R, Ward F, White C. Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: Association with increased infusion-related side effects and rapid tumor lysis. *Blood* 1998; 92 (IO Suppl 1): 106a.
- 35 38. Jensen M, Winkler U, Manzke O, Diehl V, Engert A. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC- C2B8, rituximab). *Annals of Hematology* 1998; 77:89-91.
- 40 39. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Tesch H, Bohlen H, Diehl V, Engert A. Severe side effects in patients with Bcell chronic lymphocytic leukemia (CLL) and lymphocytosis treated with the monoclonal antibody Rituximab. *Blood* 1998; 92:285b, #4228.
- 40 40. Witzig T, White C, Wiseman G, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Spies S, Silverman D, Parker E, Grillo-López A. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20 positive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999; Submitted.
- 45 41. Wiseman G, White C, Witzig T, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Spies S, Silverman D, Gutheil J, Schilder R, Parker E, Rosenberg J, Grillo-López A. IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy: Baseline bone marrow involvement and platelet count are better predictors of hematologic toxicity than dosimetry. *Blood* 1998; 92: 417a.
- 50 42. Witzig T, White C, Wiseman G, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Spies S, Silverman D, Gutheil J, Schilder R, Ding E, Shen D, Grillo-López A. IDEC-Y2B8 Radioimmunotherapy: Responses in patients with splenomegaly. *Blood* 1998; 92:417(a).
43. Witherspoon RP, Lum LG, Storb R. Immunologic reconstitution after bone marrow grafting. *Semin Hematol* 21: 2, 1984.

44. Anderson, KC et al. Hematological engraftment and immune reconstitution posttransplant with anti-B1 purged autologous bone marrow. *Blood* 69:597, 1987.
45. Lum LG. Kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation. *Blood* 69:369, 1987.
- 5 46. Azogui O., Gluckman E., Fradelizi, D., Inhibition of IL-2 production after human allogeneic bone marrow transplantation. *J. Immunol.* 131:1205, 1983.
47. Welte, K. et al, Defective Interleukin-2 production in patients after bone marrow transplantation and in vitro restoration of defective T lymphocyte proliferation by highly purified Interleukin. *Blood* 64:380, 1984.
- 10 48. Cayeau, S. et al., T-cell ontogeny after bone marrow transplantation: failure to synthesize Interleukin-2 (IL-2) and lack of CD2- and CD3-mediated proliferation by both CDE4+ and CD8+ cells even in the presence of exogenous IL-2. *Blood* 74:2270, 1989.
49. Bosley, A. et al., Interleukin-2 as consolidative immuotherapy against minimal residual disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 32:13, 1990.
- 15 50. Caligiuri, M.A. et al, Extended continuous infusion low-dose recombinant Interleukin-2 in advanced cancer. Prolonged immunomodulation without significant toxicity. *J Clin Oncol* 9:2110, 1991.
51. Caligiuri, M.A. et al, Selective immune modulation of NK cells following prolonged infusions of low dose recombinant IL-2. *J.Clin Invest* 91:123, 1993.
- 20 52. Caligiuri, M.A., Low-dose reocmbinant Interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. *SEM in Oncol* 20:3, 1993.
53. Klarinet, J.P. et al, Antigen-driven T cell clones can proliferate in vivo, eradicate disseminated leukemia and provide specific immunologic memory. *J Immunol.* 138:4012, 1987.
- 25 54. Soiffer, R.J. et al, Clinical and immunologic effects of prolonged infusion of low-doe recombinant Interleukin-2 after autologous and T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 79:517, 1992.
55. Soiffer, R.J. et al, Effect of low-dose Interleukin-2 on disease relapse after T-cell depleted allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 84:964, 1994.
- 30 56. Lauria, F. et al, Immunologic and clinical modifications following low-dose subcutaneous administration of rIL2 in non-Hodgkin's lymphoma patients after autologous bone marrow transplantation. *BMT* 18:79, 1996.
57. Vey, N. et al, A pilot study of autologous bone marrow transplantation followed by recombinant Interleukin-2 in malignant lymphomas. *Leukemia & Lymphoma* 21:107, 1996.
58. Venugopal, P. et al, Upregulation of CD20 expression in CLL cells by cytokines. Submitted to ASH Meeting, December 1998.

REIVINDICACIONES

1. Rituximab para utilizar en un método de tratamiento de linfoma de no Hodgkin de células B de bajo grado en un paciente humano que responde a un tratamiento previo para el linfoma que comprende terapia CVP, comprendiendo el método la administración al paciente de una terapia de mantenimiento de rituximab proporcionada durante 2 años en que el rituximab se administra en una dosis de 375 mg/m^2 .
- 5