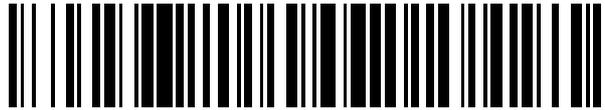


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 819**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.1999** **E 09002504 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2055313**

54 Título: **Tratamiento de neoplasias hematológicas asociadas con células tumorales circulantes utilizando anticuerpo quimérico dirigido contra CD20**

30 Prioridad:

09.11.1998 US 107658

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.08.2015

73 Titular/es:

BIAGEN INC. (100.0%)
225 Binney Street
Cambridge MA 02142, US

72 Inventor/es:

GRILLO-LOPEZ, ANTONIO J. y
WHITE, CHRISTINE A.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 543 819 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

Tratamiento de neoplasias hematológicas asociadas con células tumorales circulantes utilizando anticuerpo quimérico dirigido contra CD20

5

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a la utilización de un anticuerpo dirigido contra CD20 que comprende regiones constantes gamma 1 humanas en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) en un paciente humano, en la que el medicamento es para la administración al paciente humano en una dosis de 500 a 1500 mg/m².

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 **[0002]** Se ha informado previamente del uso de anticuerpos contra CD20 como agentes diagnósticos y/o terapéuticos en linfoma de células B. El CD20 es un marcador o una diana útil para linfomas de células B puesto que este antígeno se expresa a densidades muy elevadas sobre la superficie de células B malignas, es decir, aquellas células B en las que una incesante proliferación puede dar lugar a linfomas de células B.

20 **[0003]** El CD20, o Bp35, es un antígeno de diferenciación restringido a linfocitos B que se expresa durante el desarrollo temprano de células pre-B y permanece hasta la diferenciación de las células en el plasma. Se cree que la molécula CD20 puede regular una etapa en el proceso de activación de células B que es necesaria para la iniciación del ciclo y la diferenciación celular. Además, como se ha indicado, CD20 se expresa a niveles muy elevados en células B neoplásicas ("tumorales").

25

[0004] Terapias presentadas con anterioridad que implican anticuerpos dirigidos contra CD20 han implicado la administración de un anticuerpo dirigido contra CD20 terapéutico solo o junto con un segundo anticuerpo dirigido contra CD20 radiomarcado, o un agente quimioterapéutico.

30 **[0005]** De hecho, el Organismo federal estadounidense para fármacos y medicamentos (FDA) ha aprobado el uso terapéutico de uno de esos anticuerpos terapéuticos dirigido contra CD20, el RITUXAN[®], para su uso en el tratamiento para recaídas en el linfoma no Hodgkin (NHL) de bajo grado previamente tratado. Además, se ha sugerido el uso de RITUXAN[®] en combinación con un anticuerpo dirigido contra CD20 murino radiomarcado para el tratamiento de linfoma de células B.

35

[0006] No obstante, aunque se ha informado de que los anticuerpos dirigidos contra CD20 y, en particular, el RITUXAN[®] son eficaces para el tratamiento de linfomas de células B, tales como linfoma no Hodgkin, sería beneficioso si se pudieran desarrollar tratamientos eficaces con anticuerpos para otras neoplasias. Más específicamente, sería beneficioso si se pudieran usar anticuerpos dirigidos contra CD20 en el tratamiento de otros tipos de neoplasias.

40

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0007] La invención se establece en las reivindicaciones. La memoria se refiere a un nuevo tratamiento para neoplasias hematológicas caracterizadas por un elevado número de células tumorales en la sangre que implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo dirigido contra CD20. En las realizaciones preferidas, dicho anticuerpo dirigido contra CD20 comprenderá un anticuerpo quimérico, humanizado o humano dirigido contra CD20 humano. Ejemplos de dichas afecciones malignas hematológicas incluyen leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfoma no Hodgkin transformado.

50

[0008] De este modo, un objeto de la memoria es proporcionar un nuevo tratamiento para neoplasias hematológicas que comprende la administración de un anticuerpo dirigido contra CD20.

[0009] Un objetivo más específico de la memoria es proporcionar un nuevo tratamiento para la leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfoma no Hodgkin transformado que comprende la administración de un anticuerpo dirigido contra CD20.

55

[00010] Un objetivo aún más específico de la memoria es tratar la leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL) o la leucemia linfocítica crónica (CLL) que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de RITUXAN[®].

60

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[00011] La presente memoria se refiere al descubrimiento de que las neoplasias hematológicas y, en

particular, aquellas caracterizadas por recuentos elevados de células tumorales en la sangre se pueden tratar eficazmente mediante la administración de un anticuerpo terapéutico dirigido contra CD20. Estas neoplasias incluyen, en particular, CLL, B-PLL y linfoma transformado no Hodgkin.

5 **[00012]** Este descubrimiento es sorprendente a pesar del gran éxito notificado del RITUXAN® para el tratamiento de la recaída en linfoma no Hodgkin de bajo grado previamente tratado. En particular, este descubrimiento es sorprendente dado el elevadísimo recuento de células tumorales observadas en esos pacientes, y también dado el hecho de que esas células malignas, por ejemplo, las células de la CLL, normalmente no expresan el antígeno CD20 a las elevadas densidades que son características de algunos linfomas de células B, tales como la
10 recaída en linfoma no Hodgkin de bajo grado previamente tratado. En consecuencia, no se podría haber predicho de manera razonable que el antígeno CD20 constituiría una diana apropiada para terapia terapéutica con anticuerpos de esas neoplasias.

[00013] El tratamiento de neoplasias hematológicas, tales como CLL, B-PLL y el linfoma no Hodgkin transformado, según la memoria, comprenderá la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo dirigido contra CD20, cuya administración se puede llevar a cabo solo o junto con otro tratamiento(s), por ejemplo, quimioterapia, radioterapia (por ejemplo, irradiación completa del cuerpo, o tratamiento con anticuerpos radiomarcados). Además, la terapia de combinación con citocinas puede ser útil para regular por exceso el CD20 sobre la superficie de las células de linfoma.

20 **[00014]** En la realización preferida, el anticuerpo dirigido contra CD20 se unirá a CD20 con afinidad elevada, es decir que varía de 10^{-5} a 10^{-9} M. Preferiblemente, el anticuerpo dirigido contra CD20 comprenderá un anticuerpo quimérico, de primate, primatizado®, humano o humanizado. Además, la memoria abarca la utilización de fragmentos de anticuerpos, por ejemplo, de Fab, Fv, Fab', F(ab)₂ y agregados de los mismos.

25 **[00015]** Un anticuerpo quimérico pretende referirse a un anticuerpo con regiones variables no humanas y regiones constantes humanas, más habitualmente regiones variables de roedor y regiones constantes humanas.

[00016] Un anticuerpo primatizado® se refiere a un anticuerpo con regiones variables de primate, por ejemplo, de CDR, y regiones constantes humanas. Preferiblemente, dichas regiones variables de primate derivan de un mono del viejo mundo.

[00017] Un anticuerpo humanizado se refiere a un anticuerpo con regiones armazón y constantes sustancialmente humanas y regiones determinantes de complementariedad (CDR) no humanas. "Sustancialmente"
35 se refiere al hecho de que los anticuerpos humanizados mantienen habitualmente al menos varios residuos de armazón donantes (de anticuerpo parental no humano de donde se derivan las CDR).

[00018] Los procedimientos para la producción de anticuerpos quiméricos, de primates, primatizados®, humanizados y humanos son muy conocidos en la materia. Véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.530.101, expedida a Queen y col., la patente de EE.UU. 5.225.539, expedida a Winter y col., las patentes de EE.UU. 4.816.397 y 4.816.567, expedidas a Boss y col., y Cabilly y col., respectivamente.

[00019] La selección de las regiones constantes humanas puede ser significativa para la eficacia terapéutica del anticuerpo dirigido contra CD20 en cuestión. En la realización preferida, el anticuerpo dirigido contra CD20 en
45 cuestión comprenderá regiones constantes humanas, gamma 1 o gamma 3 y, más preferiblemente, regiones constantes gamma 1 humanas. La utilización de anticuerpos dirigidos contra CD20 gamma 1 como agentes terapéuticos se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.500.362, concedida a Robinson y otros.

[00020] Los procedimientos para fabricar anticuerpos humanos también son conocidos e incluyen, a modo de
50 ejemplo, la producción en ratones SCID y la inmunización *in vitro*.

[00021] Como se ha indicado, un anticuerpo quimérico dirigido contra CD20 particularmente preferido es el RITUXAN®, que es un anticuerpo quimérico gamma 1 dirigido contra CD20 humano. La secuencia de aminoácidos completa y la secuencia de ácidos nucleicos correspondientes para este anticuerpo se pueden encontrar en la
55 patente de EE.UU. 5.736.137. Este anticuerpo, que se produce en un sistema de expresión de células CHO patentado comercializado por IDEC Pharmaceuticals Corporation, está formado por un transfectoma de células CHO que fue depositado el 4 de noviembre de 1992, bajo las condiciones del Tratado de Budapest en la American Type Culture Collection, ubicado en 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852. Se determinó que esta línea celular era viable y se reemplazaría en caso de volverse no viable durante la vigencia del depósito. Esta línea celular se puso a
60 disposición de manera irrevocable tras la expedición de la patente 5.736.137 y está disponible sin restricción en la ATCC. Esta línea celular también estará disponible sin restricción durante el tiempo de duración de cualquier patente que pueda ser expedida basándose en esta solicitud.

[00022] El anticuerpo dirigido contra CD20 objeto se administrará por diversas vías de administración,

normalmente por vía parenteral. Está previsto que esta incluya administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, rectal, vaginal y con preferencia por la administración con infusión intravenosa.

5 **[00023]** El anticuerpo dirigido contra CD20 se formulará para uso terapéutico mediante procedimientos habituales, por ejemplo, con la adición de tampones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, solución salina estéril, agua tamponada estéril, propilenglicol, y sus combinaciones.

10 **[00024]** La dosificación eficaz dependerá del anticuerpo específico, la dolencia del paciente, la edad, el peso, y cualquier otro tratamiento, entre otros factores. La dosificación habitualmente eficaz variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal, y lo más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal.

15 **[00025]** Dicha administración se puede llevar a cabo mediante diversos protocolos, por ejemplo, semanalmente, bisemanalmente, o mensualmente, dependiendo de la dosificación administrada y la respuesta del paciente. Además, puede ser deseable combinar esa administración con otros tratamientos, por ejemplo, radioterapia, tanto dirigida como no dirigida, quimioterapias, y administración de linfocinas o citocinas, por ejemplo, interleucinas, interferones, TNF, factores estimulantes de colonias, etc.

20 **[00026]** Normalmente, el tratamiento se llevará a cabo semanalmente, durante 2 a 10 semanas aproximadamente, más habitualmente durante 4 semanas aproximadamente. Una pauta de dosificación particularmente preferida comprenderá la administración de aproximadamente 0,375 mg/kg por semana durante un total de cuatro infusiones. Además, pueden ser incluso más preferibles pautas terapéuticas crecientes.

25 **[00027]** Si se utiliza radiación conjuntamente con el anticuerpo dirigido contra CD20 terapéutico, se prefiere utilizar un anticuerpo dirigido contra CD20 marcado con itrio, tal como el descrito en la patente de Estados Unidos No. 5.736.137. Este anticuerpo, 2B8-MX-DTPA, ha demostrado eficacia en el tratamiento del linfoma de células B. La línea celular que produce el anticuerpo 2B8 también se ha depositado en la American Type Culture Collection el 22 de junio de 1993, bajo las disposiciones del Tratado de Budapest, y resultó irrevocablemente disponible tras la
30 publicación de la patente de Estados Unidos No. 5.736.137, sin ninguna restricción. De este modo, resultó que la línea celular era viable y se sustituirá de manera similar durante el tiempo de vida de cualquier patente que se publique en base a esta solicitud, si resulta no viable.

35 **[00028]** Una pauta quimioterapéutica particularmente preferida que se puede usar junto con la inmunoterapia con el anticuerpo objeto comprende inmunoterapia CHOP, que comprende la administración de una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Otros agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen metotrexato, cisplatino, toremifeno y tamoxifeno.

40 **[00029]** Los siguientes Ejemplos no deben tomarse, ni se deben interpretar, como una limitación de la memoria. Se pretende que los Ejemplos proporcionen evidencias clínicas que apoyen la eficacia de la memoria.

EJEMPLO 1

45 **[00030]** Se estudiaron dos pacientes en los que los inventores notaron una reducción rápida de las células tumorales en sangre, que estaba asociada a una toxicidad relacionada con infusión pulmonar severa y trombocitopenia. Además, se incluyeron dos pacientes adicionales procedentes de informes remitidos por el facultativo de sucesos adversos relacionados con el tratamiento con RITUXAN®. La caracterización pretratamiento de estos pacientes incluía una edad media de 60 años (intervalo de 26-73) con diagnóstico de leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL), leucemia linfocítica crónica (CLL), o linfoma transformado no Hodgkin. Todos estos pacientes
50 presentaban un recuento de leucocitos elevado como consecuencia de la afectación tumoral en sangre, la adenopatía voluminosa y organomegalia. Los cuatro pacientes desarrollaron un síndrome único de reacciones graves relacionadas con la infusión caracterizadas por fiebre, escalofríos, broncoespasmos con hipoxemia asociada, que requirieron el cese temporal de la terapia con RITUXAN®. Concurrente con estos síntomas, se produjo un decrecimiento rápido en la carga de células tumorales en circulación (media antes del tratamiento $98 \times 10^3/l$;
55 intervalo 73-132 frente a la media después del tratamiento $11 \times 10^3/l$; intervalo 37-24,6) con una leve evidencia electrolítica de lisis rápida del tumor. Se observó trombocitopenia en los cuatro pacientes, un hallazgo no asociado habitualmente durante la terapia con RITUXAN® (media antes del tratamiento $145 \times 10^3/l$; intervalo 57-277 frente a la media después del tratamiento $Sn \times 10^9/l$; intervalo 2-120), que requirió transfusión en un caso. Los síntomas de este síndrome requirieron hospitalización, pero se resolvieron con cuidados paliativos. El tratamiento posterior con
60 RITUXAN® fue bien tolerado por todos los pacientes. Posteriormente se trataron dos pacientes con CLL con un recuento elevado de células tumorales en sangre usando dosificación creciente (100 mg el día 1, seguido del resto de la terapia a partir del día 1) con una eficacia demostrada. La trombocitopenia, pero con una toxicidad mínima relacionada con la administración por infusión de RITUXAN® en pacientes con neoplasias hematológicas con afectación de células tumorales en sangre puede estar asociada a una frecuencia más alta de reacciones iniciales

graves relacionadas con la infusión, y la trombocitopenia que exige un control clínico riguroso. Dada la actividad preliminar del RITUXAN® en estos pacientes, en el futuro se deben realizar estudios en la CLL y PLL, utilizando un calendario de dosificación en aumento.

5 EJEMPLO 2

[00031] Las inmunoglobulinas (Mab) no marcadas son atractivas para el tratamiento del NHL puesto que pueden: mediar en la citotoxicidad con el complemento (CDC) o con células efectoras (ADCC); efectuar la apoptosis; ser menos tóxicas, menos inmunógenas y posiblemente más eficaces que las Mabs conjugadas a toxinas o a fármacos; no requieren los procedimientos complejos necesarios para la terapia con Mab radiomarcada (RIT), y no producen la mielosupresión típica de la RIT a dosis elevadas. Hasta hace poco, el uso de las Mabs en el tratamiento de neoplasias hematológicas había sido limitado. No obstante, la Mab dirigida contra CD20 quimérica, el RITUXAN®, tiene un perfil de toxicidad bajo y una eficacia clínica significativa y ahora ha sido aprobado por el organismo federal estadounidense para fármacos y medicamentos (US FDA 11/97; EU 6/98) para el tratamiento de NHL de bajo grado o folicular (R=LG/F), en recaídas o refractario. En un ensayo clínico con un solo agente (PIII), de 166 pacientes con NHL R-LG/F tratados con RITUXAN® a 375 mg/m² semanalmente para cuatro infusiones (estudio 102-05), la tasa de respuesta global (ORR) fue del 48% (6% para la CR y 42% para la PR). El tiempo medio de progresión para los respondedores fue de 13,1 meses y la duración de la respuesta fue de 11,2 meses. El recuento medio de linfocitos B en circulación cayó a cero después de la primera dosis. El recuento de CD3, CD4, CD8 y células NK permaneció inalterado. La recuperación de células B en la sangre periférica comenzó a los 6-9 meses y se completó a los 9-12 meses. No se observaron cambios significativos en los niveles séricos del complemento. El mecanismo de acción permanece sin resolver siendo considerados CDC, ADCC, apoptosis y/u otros. A pesar de la ausencia de una correlación clínica/de laboratorio, no se puede descartar la contribución de la CDC. Hemos observado una correlación entre un recuento superior absoluto de células NK a nivel basal y la respuesta a la Mab.

25

Tipo celular	Pacientes CR+PR	Recuento absoluto	Nº Pacientes CR	Recuento absoluto	Valor de P
NK	98	180	15	98	0,02
MK+ANC	98	185	15	102	0,02
ANC	101	3,7	15	3,4	0,40
CD3+	98	761	15	576	0,37
Plaquetas	101	187	15	206	0,32

Nota: N = 166 pacientes del estudio 102-05, y 37 de 102-06. Recuento absoluto: NK, CD3 = células/mm³; ANC, Pts. = células x 10³/mm³. Valor de P para la diferencia entre recuentos absolutos.

[00032] La ADCC puede ser un mecanismo importante para la actividad clínica observada en pacientes tratados con RITUXAN®. Los agentes que potencian el número de células efectoras y la actividad pueden actuar de manera sinérgica con la Mab. También están en curso estudios de RITUXAN® en combinación con citocinas, por ejemplo, IL-2, G-CSF, GM-CSF, INF.

30

EJEMPLO 3

Estudio en Fase I/II de RITUXAN® en CLL

35

[00033] El RITUXAN® es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20 que tiene una actividad significativa en el tratamiento del linfoma de bajo grado (LGL). Cuando se administra a una dosificación de 375 mg/m² semanalmente/cuatro, la tasa de respuesta en pacientes con recidiva (PTS) fue del 43% (McCloughlin y col., KOO, Vol. 14, 1998). Pacientes con linfoma linfocítico pequeño presentaron tasas de respuesta inferiores (13%) que pacientes con otros subtipos de LGL y niveles séricos inferiores de RITUXAN®. La respuesta reducida observada en el SLL podría estar relacionada con una menor densidad de antígeno CD20 y/o un mayor recuento de células B en circulación. Sería esperable que ambos factores afectaran (negativamente) la respuesta observada en la CLL. En un intento por maximizar las actividades en la CLL los inventores están llevando a cabo un estudio en Fase I/II. Todos los pacientes recibieron una primera dosis de 375 mg/m² para minimizar los efectos secundarios de la recaída por la infusión.

45

[00034] Las dosificaciones semanales posteriores (3) permanecen iguales pero se administran a un nivel de dosificación incrementado. Se han tratado dieciséis pacientes a dosificaciones de 500-1500 mg/m². La edad media era de 66 años (intervalo, 25-78). El 81% presentaba una enfermedad en fase terminal III-IV. El recuento medio de leucocitos fue de 40 x 10⁹/l (intervalo, 4-200), Hgb 11,6 g/dl (intervalo, 7,7-14,7), plaquetas 75 x 10⁹/l (intervalo, 16-160), la inmunoglobulina β₂ media fue de 4,5 mg/l (intervalo, 3,1-9,2). Los números medios de terapias previas fueron de 2,5 (intervalo 1-9). El 60% de los pacientes fueron refractarios al tratamiento. Dos pacientes desarrollaron hipertensión severa con una primera dosis (375 mg/m²); otro recibió terapia adicional. La toxicidad a dosificaciones escaladas posteriores fue suave, aunque no se ha evaluado completamente ningún paciente a un nivel de dosificación de 1500 mg/m². Ocho pacientes han completado la terapia (4 a 500 mg/m², 3 a 650 mg/m², 1 a 825

55

mg/m²). Un paciente tratado con 560 mg/m² alcanzó una remisión completa. Un paciente presentó linfocitosis progresiva durante el tratamiento y todos los demás pacientes presentaron una reducción en la linfocitosis de la sangre periférica, pero menos efectos sobre los nódulos linfáticos. Están en curso estudios de escalado de la dosis.

5 **EJEMPLO 4**

Uso de citocinas para regular por exceso la expresión de CD20

[00035] Otra aproximación para mejorar la respuesta en pacientes con CLL es regular por exceso el antígeno CD20 usando citocinas. En un estudio *in vitro*, se incubaron células mononucleares procedentes de pacientes con CLL durante 24 horas con diversas citocinas. Los resultados de la citometría de flujo mostraron una regulación por exceso significativa por la IL-4, el GM-CSF, y el TNF- α . 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. De hecho, datos recientes sugieren que la regulación hacia arriba de la CD20 observada en células de CLL puede estar limitada a células tumorales (Venugopal y col. Poster - PanPacific Lymphoma meeting, Junio 1999. Cytokine-induced upregulation of CD20 antigen expression in chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells may be limited to tumor cells). Los datos preliminares también sugieren que el interferón alfa también regula por exceso el CD20 en células de CLL tan sólo 24 horas después, cuando se aplica a una concentración de 500 a 1000 U/ml.

[00036] Así, administrando ciertas citocinas a pacientes con CLL antes o simultáneamente con la administración de Rituximab, la expresión de CD20 sobre la superficie de células B malignas se puede regular hacia arriba, dando así CD20, al igual que otros marcadores de la superficie celular tales como CD19, una diana más atractiva para inmunoterapia.

[00037] Se ha iniciado un estudio colaborativo para probar dosis de citocinas óptimas para la regulación por exceso de CD20 *in vivo*. El protocolo del estudio supone el tratamiento de 10 pacientes inicialmente con GM-CSF a 250 μ g/m² de SQ QD X 3, 10 pacientes con IL-4 a mcg/kg de SQ QD X 3, y 10 pacientes con G-CSF a 5 μ g/kg de SQ QD X 3. Las células mononucleares se separarán por centrifugación con Hypaque de Ficon para estudios apoptóticos para determinar si la regulación hacia arriba de CD20 se traduce en aumentar la muerte de células tumorales por Rituximab.

EJEMPLO 5

Protocolo de combinación de anticuerpo y de quimioterapia

[00038] El tratamiento con anticuerpo de la CLL se puede combinar con otros tratamientos quimioterapéuticos convencionales conocidos por ser útiles para el tratamiento de la CLL. El agente más frecuentemente usado en solitario para la CLL es el clorambucilo (leukeran), administrado a 0,1 mg/kg al día o de 0,4 a 1,0 mg/kg cada 4 semanas. El clorambucilo a menudo se combina con prednisona oral (30 a 100 mg/m²/d), que es útil en la gestión de citopenias autoinmunes. La ciclofosfamida es una alternativa al clorambucilo, siendo la dosis usual de 1-2 g/m² cada 3-4 semanas junto con vincristina y esteroides (por ejemplo, régimen de COP).

[00039] Se han usado diversas combinaciones de fármacos para la CLL, incluyendo COP (ciclofosfamida, Oncovin, y prednisona), y CHOP (estos tres fármacos más doxorubicina). La fludarabina ha demostrado su efecto en el tratamiento de la CLL, y dio una ORR del 50% en un grupo de pacientes tratados con 25-30 mg/m²/d cada 3-4 semanas. <http://www.cancernetwork.com>. No obstante se ha demostrado que algunos pacientes son refractarios a fludarabina. Esos pacientes también pueden ser resistentes a la 2-CdA, debido a que, a menudo, pacientes que son refractarios a la fludarabina también son refractarios a la 2-CDA (O'Brien y col. N. Engl. J. Med. 330: 319-322 (1994)).

[00040] Por tanto, la terapia con anticuerpos dirigidos contra CD20 será particularmente útil para pacientes que son refractarios o que han recaído después del tratamiento con fármacos quimioterapéuticos. La terapia con Rituximab también se puede combinar con radioterapia en estos pacientes. El TBI con un bajo tamaño de fracción de 15 cGy para dosis totales de 75 a 150 cGy ha demostrado ser eficaz en aproximadamente un tercio de los pacientes.

[00041] Actualmente CALGB está llevando a cabo un ensayo en Fase II en pacientes con CLL. El Rituximab y la fludarabina se administran simultáneamente, seguido de consolidación con Rituximab frente a la inducción con fludarabina seguido de Rituximab.

[00042] Los objetivos del estudio son (1) determinar en pacientes con CLL tratados con fludarabina la tasa de respuesta completa (CR) y el perfil de toxicidad de una terapia con Rituximab simultánea y consolidativa (Brazo I) y de terapia con Rituximab consolidativa (Brazo II); (2) valorar la tasa de CR en pacientes que reciben una terapia

simultánea con Rituximab y fludarabina (la fase inductiva del Brazo I); (3) valorar la frecuencia de conversión de una respuesta parcial (PR) a una CR o de enfermedad estable para cualquiera de una PR o una CR en pacientes con CLL que reciben terapia consolidativa con Rituximab; (4) seguir los efectos de la terapia con Rituximab y fludarabina sobre los marcadores inmunológicos CD4, CD8, IgG, IgA e IgM; y (5) examinar la supervivencia exenta de progresión y la supervivencia total en los Brazos I y II.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un anticuerpo dirigido contra CD20 que comprende regiones constantes gamma 1 humanas en la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) en un paciente humano, en la que el medicamento es para la administración al paciente humano en una dosis de 500 a 1.500 mg/m².
2. Utilización, según la reivindicación 1, en la que el medicamento es para utilizar en combinación con quimioterapia.
- 10 3. Utilización, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo dirigido contra CD20 es un anticuerpo quimérico.
4. Utilización, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo dirigido contra CD20 es un anticuerpo humanizado.
- 15 5. Utilización, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo dirigido contra CD20 es un anticuerpo humano.
6. Utilización, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el anticuerpo dirigido contra CD20 comprende
20 un fragmento de anticuerpo que se une a CD20.
7. Utilización, según la reivindicación 3, en la que el anticuerpo dirigido contra CD20 es rituximab.
8. Utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el paciente es refractario a un tratamiento
25 previamente administrado para la leucemia linfocítica crónica.
9. Anticuerpo dirigido contra CD20 que comprende regiones constantes gamma 1 humanas para utilizar en un procedimiento para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) en un paciente humano, comprendiendo el procedimiento administrar el anticuerpo al paciente humano en una dosis de 500 a 1.500 mg/m².
- 30 10. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 9, en el que el procedimiento comprende administrar el anticuerpo en combinación con quimioterapia.
11. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el anticuerpo dirigido contra
35 CD20 es un anticuerpo quimérico.
12. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el anticuerpo dirigido contra CD20 es un anticuerpo humanizado.
- 40 13. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el anticuerpo dirigido contra CD20 es un anticuerpo humano.
14. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que el anticuerpo dirigido contra CD20 comprende un fragmento de anticuerpo que se une a CD20.
- 45 15. Anticuerpo para utilizar, según la reivindicación 11, en el que el anticuerpo dirigido contra CD20 es rituximab.
16. Anticuerpo para utilizar, según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que el paciente es refractario a un tratamiento previamente administrado para la leucemia linfocítica crónica.
- 50