






Key information

<i>Database last updated</i>	2021.11.27 12:48:00 
Description / title	Anvendelse av antistoff for fremstilling av medikament til anvendelse ved CVP-kjemoterapi
Status	Not in force 
Legal status	2019.08.11 Ceased 2019.09.03 Patent protection period expired (check also
Detailed status	details in the case)
Patent number	332893
Application number	20010699
Filed	2001.02.09
Divided to	20111217; (https://search.patentstyret.no/Patent//20111217)
Priority	1998.08.11, US 96180
Case type	PCT
Registered internationally	1999.08.11
International application number	PCT/US1999/18120
Entry into National Phase	2001.02.09
Effective date	1999.08.11
Expiry date	2019.08.11
Publicly available	2001.04.10
Granted	2017.09.18
Applicant	Biogen Idec Inc (US)
Owner	Biogen Inc. (US)
Inventor	Antonio Grillo-López (US)
Agent	OSLO PATENTKONTOR AS (NO)
Patent family	Look up in Espacenet (http://worldwide.espacenet.com/searchResults?query=NO332893&DB=EPODOC)

Abstract and drawing

 Patent Translation picture (<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&FT=D&CC=NO&NR=20010699A1&KC=A1>)

Nye kombinerte terapeutiske regimer for behandling av B- celle-lymfomer er beskrevet og som omfatter spesielt administrasjon av anti-CD20-antistoff til pasienter som har lav-, mellomliggende- eller høygrads non-Hodgkins lymfom.

View the abstract and front page figure in Espacenet (<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&FT=D&CC=NO&NR=20010699A1&KC=A1>)

Description and claim

B3

Description

Oppfinnelsen angår anvendelsen av et anti-CD20-antistoff som angitt i krav 1 for fremstilling av et medikament for opprettholdelsesterapi av lav-grads follikulært B-celle non-Hodgkins lymfomer i mennesker som på forhånd har mottatt en opprettholdelsesterapi (CVP) som angitt i krav 1.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Anvendelsen av antistoff mot CD20-antigenet som diagnostiske og/eller terapeutiske midler for B-celle-lymfomer har tidligere blitt beskrevet. CD20 er en anvendelig markør eller mål for B-celle-lymfomer ettersom dette antigen blir uttrykt ved meget høye tettheter på overflaten av ondartede B-celler, dvs. B-celler hvor uhindret proliferasjon kan føre til B-celle-lymfomer.

CD20 eller Bp35 er et B-lymfosyttbegrenset differensieringsantigen som blir uttrykt i løpet av tidlig pre-B-celle-utvikling og forblir inntil plasmacelle-differensiering. Det er antatt av enkelte at CD20-molekylet kan regulere et trinn i B-celle-aktiveringsprosessen som er nødvendig for cellyklusgangsetting og differensiering. Videre som bemerket blir CD20 vanligvis uttrykt ved meget høye nivåer på neoplastiske ("tumor")B-celler. CD20-antigenet er tiltalende for målrettet terapi fordi det ikke avstøtes, moduleres eller internaliseres.

Tidligere rapporterte behandlinger som involverer anti-CD20-antistoff har omfattet administrasjonen av et terapeutisk anti-CD20-antistoff enten alene eller i kombinasjon med andre radiomerkede anti-CD20-antistoff eller et kjemoterapeutisk middel.

Faktisk har "the Food and Drug Administration" godkjent terapeutisk bruk av et slikt anti-CD20-antistoff, Rituxan® for anvendelse i gjentatt og tidligere behandlet lavgrads non-Hodgkins lymfom (NHL). I tillegg har bruken av Rituxan® i kombinasjon med et radiomerket murint anti-CD20-antistoff blitt foreslått for behandling av B-celle-lymfom.

Det er fra US patent 5736137 kjent anvendelse av chimeriske og radiomerkede anti-CD20 antistoffer for behandling av B-celle-lymfom.

Fra Jour. Of Clinic. Oncol., 1997.10, Vol. 15, No. 10, s. 3266-74 (Maloney, D.G. et al.) er det kjent behandling av pasienter med tilbakefalt non-Hodgkins lymfom med anti-CD20-antistoffet Rituximab og fra artikkelen McLaughlin P. et al., «Rituximab chimeric anti-CD20 monoklonal antibody therapy for

relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. 1998.08, Vol. 16, No. 8, s. 2825-33 er det kjent behandling av pasienter med tilbakefalt non-Hodgkins lymfom (NHL) med anti-CD20-antistoffet Rituximab.

Fra Brti.S. of Haematol, Vol. 102, no. 1 (van der Kolk, L.E. et al.) er det kjent behandling med et chimerisk anti-CD20-antistoff (Rituximab) ved tilbakefalt B-celle-lymfom.

Imidlertid selv om anti-CD20-antistoff og spesielt Rituxan® (U.S; i England, MabThera®; generelt Rituximab®) har blitt beskrevet til å være effektiv ved behandling av B-celle-lymfomer så som non-Hodgkins lymfom, blir de behandlede pasienter ofte utsatt for sykdomstilbakefall. Følgelig vil det være gunstig om mer effektive behandlingsmetoder kunne bli utviklet.

Mer spesielt ville det være fordelaktig om anti-CD20-antistoff hadde en gunstig effekt i kombinasjon med andre lymfombehandlinger og om nye terapeutiske metoder kunne bli utviklet for å minske sannsynligheten eller frekvensen av tilbakefall. I tillegg vil det være hjelpsomt om aktuelle behandlingsmetoder for B-celle-lymfomer ble forbedret hvorved pasienter med lymfomer som er refraktoriske til andre behandlingsmetoder kunne bli behandlet med kimeriske eller radiomerkede anti-CD20-antistoff. Det ville også være hjelpsomt om behandling med anti-CD20-antistoff, spesielt i kombinasjon med andre behandlinger kunne bli brukt som terapi for andre typer lymfomer ved siden av lav-grads, follikulær non-Hodgkins lymfom (NHL).

Oppsummering av oppfinnelsen

Kombinerte terapeutiske behandlinger for B-celle-lymfomer gir fordeler ved å behandle tilbakefalt eller refraktoriske B-celle-lymfomer med kimeriske og radiomerkede anti-CD20-antistoff. Spesielt har det blitt funnet at anti-CD20-antistoff gir en gunstig synergistisk effekt når administrert i kombinasjon med cytokiner, radioterapi, myeloablativ terapi eller kjemoterapi. Overraskende hadde pasienter som tidligere hadde benmargs- eller stamcelletransplantasjon, en uventet økning i den totale responsgrad sammenlignet med pasienter uten tidligere terapi.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse omfatter anvendelse av genetisk manipulert kimerisk monoklonalt antistoff med murine lette- og tungkjedete variable områder og humane gamma I tungkjede og kappa lettkjede konstante områder, hvor det kimeriske antistoffet består av 2 tunge kjeder på 451 aminosyrer og 2 letter kjeder på 213 aminosyrer og haren omtrentlig molekylvekt på 145 kD ("rituximab") for fremstilling av et medikament for opprettholdelsesterapi for lav-grads follikulært B-celle non-Hodgkins lymfom hos en menneskepasient hvor pasienten har mottatt cyklofosamid, vincristine, prednison (CVP) kjemoterapi før rituximab opprettholdelsesterapi, hvor hver administrasjon av rituximab foregår ved ebn dose på 375 mg/m² og hvor rituximab opprettholdelsesterapi blir gitt over 2 år. Generelt kan gjentatte B-celle-lymfomer hvor en pasient som har tidligere behandling for lymfom har fått tilbakefall bli administrert en terapeutisk effektiv mengde av et kimerisk anti-CD20-antistoff. Slike tidligere behandlinger kan innbefatte, for eksempel tidligere behandling med anti-CD20-antistoff, behandlinger som innbefattende en benmargs- eller stamcelletransplantasjon, radioterapi og kjemoterapi. Den tidligere kjemoterapi kan være valgt fra en bred gruppe kjemoterapeutiske midler og kombinasjonsregimer innbefattende CHOP, ICE, Mitozantron, Cytarabin, DVP, ATRA, Idarubicin, hoelzer kjemoterapiregime, La La kjemoterapiregime, ABVD, CEOP, 2-Cda, FLAG & IDA med eller uten etterfølgende G-CSF-behandling), VAD, M & P, C-Weekly, ABCM, MOPP og DHAP.

Spesielt blir behandling av en pasient med et radiomerket antistoff etter et kimerisk antistoff utført hvorved det radiomerkede anti-CD20-antistoff administreres fra omkring 1 uke til omkring 2 år etter nevnte administrasjon av nevnte kimeriske anti-CD20-antistoff. Mer spesielt blir det radiomerkede anti-CD20-antistoff administrert fra omkring 1 uke til omkring 9 måneder etter nevnte administrasjon av nevnte administrasjon av nevnte anti-CD20-antistoff.

Fagpersonen vil kjenne parameterne for å kjenne en spesiell type anti-CD20-antistoff. For eksempel er kimeriske og humaniserte antistoff gunstige for minsket immunogenisitet og for å lette antistoff-effektormedierte immunreaksjoner via de humane, konstante områdedomener. Murine og andre pattedyr-antistoff er i motsetning til dette gunstige for å avlevere en radiomarkør til tumorcellen idet slike antistoff generelt har en minsket halveringstid in vivo.

Antistoffbehandlinger utført initialt til hvilke pasienter er refraktoriske eller har fått tilbakefall, kan innbefatte initiale behandlinger med kimeriske antistoff eller pattedyr-antistoff. Også omfattet er initiale behandlinger med andre antistoff innbefattende anti-CD20-antistoff og anti-Lym-antistoff og behandlinger med antistoff merket med cytotoksiske egenskaper så som toksiner, og radiomarkører, foreksempel Oncolym®(Techniclone) eller Bexxar(Coulter).

Det bør være klart at de kombinerte terapeutiske regimer kan bli utført hvorved nevnte behandlinger blir gitt samtidig, (dvs. anti-CD20-antistoffet administreres samtidig eller innen samme tidsramme, dvs. behandlingene pågår samtidig, men stoffene blir ikke administrert nøyaktig på samme tid). Anti-CD20-antistoffene kan også bli administrert før eller etter de andre behandlinger. Sekvensiell administrasjon kan bli utført uavhengig om hvorvidt pasienten reagerer på første terapi for å minske muligheten for remisjon eller tilbakefall.

De kombinerte behandlinger innbefatter en fremgangsmåte for å behandle B-celle-lymfom omfattende å administrere minst et kimerisk anti-CD20-antistoff samt minst et cytokin. Foretrukne cytokiner er valgt fra gruppen omfattende al-fainterferon, gammainterferon, IL-2, GM-CSF og G-CSF. Igjen kan anti-CD20-antistoffet og cytokinet(er) bli administrert sekvensielt i hver rekkefølge eller i kombinasjon.

Det bør bli forstått at stamcelletransplantater kan være allogene eller autologe. Dersom transplantatet er allogent, dvs. fra en annen person, kan de beskrevne terapeutiske regimer innbefatte behandlinger med immunosuppressive medikamenter før administrasjon av anti-CD20-antistoffene. Samtidig administrasjon av andre medikamenter utformet til å forsterke godkjennelsen av transplantatet og stimulere produksjonen og differensieringen av immunceller er også påtenkt. For eksempel har det blitt vist at administrasjon av GM-CSF til mottakere av benmargstransplantat fremmer utviklingen av spesifikke benmargsceller som i sin tur produserer sirkulerende infeksjonsbekjempende neutrofiler og øket overlevelsesgrad av mottakere for margtransplantat.

Medikamentene fremstilt ved anvendelsen ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli brukt til å behandle B-celle-lymfomer innbefattende lavgrad/folikulær non-Hodgkins lymfom (NHL). Det bør være klart for fagpersonen at disse lymfomer kan ha forskjellige navn grunnet endring i klassifiseringssystemer og at pasienter som har lymfomer klassifisert under forskjellige navn også kan nyte fordeler av de kombinerte terapeutiske regimer.

For eksempel blir et nytt klassifiseringssystem foreslått av European and American pathologists kalt the Revised European American Lymphoma (REAL) Classification. Dette klassifiseringssystem gjenkjenner mantelcellelymfom og marginalcellelymfom blant andre perifere B-celle neoplasmer og skiller enkelte klassifiseringer i grader basert på cytologi, dvs. småcelle, blandet små og stor celle.

U.S. National Cancer Institute (NCI) har i sin tur oppdelt enkelte av REAL-klassene i mer klinisk anvendelige "indolente" eller "aggressive" lymfombetegnelser. Indolente lymfomer innbefatter follikulære celleymfomer adskilt i cytologi"grader", diffus små lymfocytisk lymfom/kronisk lymfocytisk leukemi (CLL), lymfoplasmacytoid/Waldenstrøms Makroglobulinemia, Marginalsonelymfom og hårcelleleukemi. Aggressive lymfomer innbefatter diffuse blandede og storcelle-lymfomer, Burkitts lymfom/diffus ikke-spaltet småcelleymfom, Lymfoblastisk lymfom, Kappcelleymfom og AIDS-relatert lymfom. Disse lymfomer kan også trekke fordeler fra kombinerte terapeutiske regimer.

Non-Hodgkins lymfom har også blitt klassifisert på basis av "grad" basert på andre sykdomskarakteristika innbefattende lav-grad, mellomliggende grad og høy-gradslymfomer. Lav-gradslymfom presenterer seg vanligvis som en nodal sykdom og er ofte indolent eller saktevoksende.

Mellomliggende- og høygradssykdom presenterer seg vanligvis som en mer aggressiv sykdom med store ekstranodale klumpete svulster.

Ann Arbor klassifiseringssystemet blir også vanlig brukt for pasienter med NHL. I dette system kan stadier I,II, III og IV av voksen NHL bli klassifisert i A og B kategorier avhengig av hvorvidt pasienten har veldefinerte generelle symptomer

(B) eller ikke (A). B-betegnelsen blir gitt til pasienter med de følgende symptomer: uforklart tap av mer enn 10% kroppsvekt i de første 6 måneder før diagnose, uforklart feber med temperaturer over 38°C og fuktende nattlig svette. Til tider blir spesialiserte trinnsystemer brukt: Trinn I - involvering av et enkelt lymfeknuteområde eller lokalisert involvering av et enkelt ekstra lymfatisk organ eller område.

Trinn II - involvering av to eller flere lymfeknuteområder på samme side av mellomgulvet eller lokalisert involvering av et enkelt assosiert ekstra lymfatisk organ eller område og dets regionale lymfeknuter med eller uten andre lymfe-

knuteområder på samme side av mellomgulvet.

Trinn III - involvering av lymfeknuteområder på begge sider av mellomgulvet, eventuelt medfølgende lokalisert involvering av et ekstra lymfatisk organ eller område, involvering av milten, eller begge deler.

Trinn IV - disseminert (multifokal) involvering av ett eller flere ekstra lymfatiske områder med eller uten assosiert lymfeknuteinvolvering eller isolert ekstra lymfomatisk organinvolvering med fjerntliggende (ikke-regional) nodal involvering. For ytterligere detaljer, se The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. New England J. Med. 329(14):987-994(1993).

Foretrukne antistoff, doseringsregimer og spesielle kombinasjoner av behandling vil nå bli illustrert ut fra de følgende eksempelvis data.

Rituximab® og Y2B8

Non-Hodgkin's lymfom (NHL) påvirker omtrent 250.000 personer i de forente stater. Hoveddelen av pasientene med NHL blir ikke helbredet med kjemoterapi, radioterapi eller høy-dosebehandling med autolog benmarg (ABMT) eller perifer blodstamcelle (PBSC)-støtte.

Omtrent 80% av Non-Hodgkins lymfomer er B-celle-sykdommer og >95% av disse uttrykker anti-CD20-antigenet på celleoverflaten. Dette antigen er et attraktivt mål for immunoterapi fordi det blir funnet utelukkende på B-celler og ikke på hematopoietiske stamceller, pro-B-celler, normale plasmaceller eller annet normalt vev. Det avstøtes ikke fra celleoverflaten og modulerer ikke ved antistoffbinding (1).

Rituximab® er ett av en ny generasjon monoklonale antistoff utviklet for å overvinne begrensninger påtruffet med murin antistoff innbefattende kort halveringstid, begrenset egenskap til å stimulere humane effekto(funksjoner og immunogenisitet (2,3).

Rituximab® er et genetisk manipulert monoklonalt antistoff med murine lette- og tungkjedete variable områder og humane gamma I tung-kjede og kappa lett-kjede konstante områder. Det kimeriske antistoff består av 2 tunge kjeder på 451 aminosyrer og 2 lette kjeder på 213 aminosyrer og har en omtrentlig molekylvekt på 145 kD. Rituximab® er mer effektiv enn dets murine opphav i å fikserer komplement og fremme ADCC, og det fremmer CDC ved nærvær av humant komplement (4). Antistoffet inhiberer cellevekst i B-cellelinjene FL-18, Ramos og Raji, sensitiviserer kjemoresistente humane lymfomcellelinjer til differitoksin, ricin, CDDP, doksorubicin og etoposid, og induserer apoptose i DHL-4 human B-celle-lymfomlinje på en doseavhengig måte (5). I mennesker er halveringstiden for antistoffet omtrent 60 timer etter første infusjon og øker med hver dose til 174 timer etter fjerde infusjon. Immunogenisiteten av antistoffet er lav; av 355 pasienter i 7 kliniske studier hadde kun 3 (<1%) en påviselig anti-kimerisk antistoff(HACA)respons.

Rituximab® ble generelt utformet ved å bruke det murine 2B8 antistoff. 2B8-antistoffet har også blitt konjugert til forskjellige radiomarkører for diagnostiske og terapeutiske formål. I denne hensikt beskriver samtidig søknad serienr. 08/475.813, 08/475.815 og 08/478.967, radiomerkede anti-CD20-konjugater for diagnostisk "avbildning" av B-celle-lymfomsulster før administrasjonen av terapeutisk antistoff. "In2B8"-konjugat omfatter murint monoklonalt antistoff 2B8 som er spesifikt for humant anti-CD20 antigen som er festet til Indium[III](^mIn) via en bifunksjonell chelator, dvs. MX-DTPA (dietyltriampentaeddiksyre) som omfatter en 1:1 blanding av l-isotiocyanatobenzyl-3-metyl-DTPA og l-metyl-3-isotiocyanatobenzyl-DTPA. Indium [111] er valgt som et diagnostisk radionukleid fordi det utstråler gammastråling og finner tidligere bruk som avbildningsmiddel.

Patenter angående chelatorer og chelatorkonjugater er kjent innen faget. For eksempel er US patent nr. 4.831.175 til Gansow rettet mot polysubstituerte dietyltriampentaeddiksyrechelater og proteinkonjugater inneholdende tilsvarer, samt fremgangsmåter for deres fremstilling. US patent nr. 5.099.069, 5.246.692, 5.286.850 og 5.124.471 til Gansow angår også polysubstituerte DTPA-chelater.

Den spesifikke bifunksjonelle chelator benyttet for å lette chelatering i MX-DTPA ble valgt ettersom denne innehar høy affinitet for trivalente metaller, og tilfører økede tumor-til-ikke-tumor forhold, minsket benopptak og større in vivo retensjon av radionukleid ved målområder, dvs. B-celle-lymfom svulstområder. Imidlertid er andre bifunksjonelle chelatorer kjent innen faget og kan også bli brukt på gunstig måte i tumorterapi.

Også beskrevet i US patent nr. 5.736.137 er radiomerkede terapeutiske antistoff for målretting og destruksjon av B-celle-lyfomer og tumor-celler. Spesielt omfatter Y2B8-konjugatet det samme anti-humane CD20-murine monoklonale antistoff, 2B8, bundet til yttrium-[90](⁹⁰Y) via den samme bifunksjonelle chelator. Dette radionukleid ble valgt for terapi av flere grunner. 64-timers halveringstiden til ⁹⁰Y er lang nok til å tillate antistoffakkumulering i en svulst og, ulikt, for eksempel ¹³¹I er den en ren betastråler av høy energi uten noen medfølgende gammastråling i sin nedbrytning med et område på 100 til 1.000 cellediametre. Den minste mengde gjennomtrengende stråling muliggjør administrasjon utenfor pasienten av ⁹⁰Y-merkede antistoff. Videre er internalisering av merkede antistoff ikke nødvendig for celleavliving, og den lokale emisjon av ioniserende stråling bør være dødelig for hosliggende tumorceller som mangler målantigenet.

Fordi ⁹⁰Y radionukleidet var bundet til 2B8-antistoffet ved å bruke samme bifunksjonelle chelatormolekyl MX-DTPA, har Y2B8-konjugatet de samme fordeler som i avsnittet ovenfor, for eksempel øket tilbakeholdelse av radionukleid ved et målområde (tumor). Imidlertid ulikt mIn, kan det ikke bli brukt for avbildende formål grunnet mangelen på gammastråling assosiert med dette. Således kan et diagnostisk "avbildende" radionukleid, så som mIn bli brukt for å bestemme beliggenheten og relativ størrelse av en svulst før/etter administrasjonen av terapeutiske kimeriske eller ⁹⁰Y-merkede antistoff i de kombinerte behandlinger ifølge oppfinnelsen. Ytterligere tillater indium-merket antistoff at dosimetrisk påvisning blir foretatt.

Avhengig av den tiltenkte bruk for antistoffet, dvs. som et diagnostisk eller terapeutisk reagens, er andre radiomarkører kjent innen faget og har blitt brukt for lignende formål. For eksempel innbefatter radionuklider som har blitt brukt i klinisk diagnose ¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ⁹⁹Tc, ⁶⁷Ga, så vel som mIn. Antistoff har også blitt merket med en mengde radionuklider for potensiell bruk i målrettet immunoterapi (Peirersz et al. (1987) The use of monoclonal antibody conjugates for the diagnosis and treatment of cancer. Immunol. Cell Biol. 65:111-125). Disse radionuklider innbefatter ¹⁸⁸Re og ¹⁸⁶Re så vel som ⁹⁰Y, og i mindre grad ¹⁹⁹Au og ⁶⁷Cu. l-(131) har også blitt brukt for terapeutiske formål. US patent nr. 5,460,785 gir en oppstilling av slike radioisotoper og er heri innbefattet per referanse.

Som angitt i US patent nr. 5,736,137 resulterte administrasjon av det radiomerkede Y2B8-konjugat, så vel som det umerkede kimeriske anti-CD20-antistoff i signifikant svulstreduksjon i mus som har en B-celle-lymfoblastisk svulst. Videre viste humane kliniske forsøk rapportert deri signifikant B-celleutarming i lymfompatienter infusert med kimerisk anti-CD20-antistoff. Faktisk har kimerisk 2B8 nylig blitt angitt

som nasjonens første FDA-godkjente anti-kreft monoklonale antistoff under navnet Rituxan[®], således har minst et kimerisk anti-CD20-antistoff blitt vist for å oppvise terapeutisk effektivitet ved behandlingen av B-celle-lymfom.

I tillegg beskriver US patent nr. 5,736,137, sekvensiell administrasjon av Rituxan[®], et kimerisk anti-CD20, med begge eller hvert indium-merket eller yttrium-merket murint monoklonalt antistoff. Selv om de radiomerkede antistoff benyttet i disse kombinerte behandlinger er murint antistoff, fjerner initial behandling med kimerisk anti-CD20 tilstrekkelig B-cellepopulasjonen slik at HAMA-responser blir minsket, for derved å lette et kombinert terapeutisk og diagnostisk regime.

Således i denne sammenheng med kombinert immunoterapi kan murine antistoff finne spesiell anvendelse som diagnostiske reagenser. Videre ble det vist i US patent nr. 5,736,137 at en terapeutisk effektiv dose av det yttrium-merkede anti-CD20-antistoff etter administrasjon av Rituxan[®] er tilstrekkelig til (a) å fjerne alle gjenværende perifere B-blodceller som ikke er fjernet av det kimeriske anti-CD20-antistoff; (b) godartet B-cellefjerning fra lymfeknuter; eller (c) godartet B-cellefjerning fra andre vev.

Således gir konjugering av radiomarkører til kreft terapeutiske antistoff et verdifult klinisk verktøy som kan bli brukt til å undersøke den potensielle terapeutiske effektivitet av slike antistoff, danne diagnostiske reagenser for å overvåke behandlingsprogresjonen, og utarbeide ytterligere terapeutiske reagenser som kan bli brukt for å øke det initiale svulst-drepende potensiale av det kimeriske antistoff. Gitt den viste effektivitet av et anti-CD20-antistoff ved behandlingen av non-Hodgkins lymfom, og den kjente følsomhet hos lymfocytter mot radioaktivitet vil det være meget fordelaktig for slike kimeriske og radiomerkede terapeutiske antistoff å finne bruk i kombinerte terapeutiske behandlinger som minsker frekvensen av tilbakefall eller refraktorisk non-Hodgkins lymfom. I tillegg vil det være gunstig dersom slike kombinerte terapeutiske regimer finner bruk i behandlingen av andre B-celle-lymfomer.

Lavgrads eller follikulær NHL Enkeltmiddel- studier med tilbakefall eller refraktorisk NHL FDA-godkjenning av Rituximab[®] var basert på fem enkeltmiddel-studier primært i pasienter med lavgrads eller follikulær NHL. Et tidlig fase I studium av enkle

Rituximab[®]-infusjoner i området fra 10-500 mg/m² viste at den maksimale tolererte dose ikke hadde blitt nådd; men lengden av infusjonstid ved høyeste dosen var ikke regnet som mulig for utenfor-pasienten terapi. ORR i 15 pasienter var 13%

(Tabell 1) (6).

I fase I av et fase I/II dose-arrangerende studium, mottok pasienter 125-375 mg/m² administrert som fire ukentlige infusjoner. Ingen dose-relaterte toksisiteter ble vist, og 375 mg/m² ble valgt som fase II-dosen. Tumor-regresjoner ble observert i 17 av 37 (46%) pasienter som mottok denne dose, innbefattende 3 (8%) fullstendige responser (CR) og 14 (38%) delvise responser PR (7).

En etterfølgende enkel-arm dreiningsstudium av Rituximab[®] infusert ved 375 mg/m² ukentlig ganger fire ble utført i 166 pasienter med tilbakefall eller refraktorisk, lavgrads eller follikulært NHL (International Working Formulation [IWF]Typer A-D og REAL-klassifisering, små lymfotisk lymfom, follikulært senter, follikulære grader I, II, 111(8)). Pasienter med tumormasser >10 cm eller med >5.000 lymfocytter/jiL i det perifere blod ble utelukket fra dette studium. Den midlere alder var 58 år (105 menn og 61 kvinner) og den midlere antall tidligere behandlinger var tre. Benmargsinvolvering var til stede i 56% av 149 vurderte pasienter. Førtifem prosent hadde s 2 ekstranodale områder og 41% hadde klumpssykdom (≥ 5 cm).

Fullstendig respons krevet regresjonen av alle lymfeknuter til <1 x 1 cm² vist i to tilfeller minst 28 dager fra hverandre på hals, bryst, buk og underlivs CT-avbildninger, resolusjon av alle symptomer og tegn på lymfomer, samt normalisering av benmarg, lever og milt. Delvis respons krevet en ≥ 50% minskning i summen av produktene av perpendikulære målinger av lesjoner uten noe mål av progressiv sykdom i

minst 28 dager. Pasienter som ikke mottok en CR eller PR ble betraktet som ikke-mottakelige, selv om en netto minskning (> 50%) av målbar sykdom ble observert. Progresjonstiden ble målt fra første infusjon inntil progresjon.

Den totale responsgrad (ORR) var 48% med en 6% CR og en 42% PR-grad (8). Den midlere tid til progresjon (TTP) for reagerende individer var 13,2 måneder og den midlere varighet av respons (DR) var 11,6 måneder. Tjueto av 80 (28%) av reagerende individer forblir i pågående remisjon ved 20,9+ til 32,9+ måneder (9).

Administrasjon av Rituximab® resulterte i en rask og vedvarende fjerning av B-celler. Sirkulerende B-celler ble fjernet innen de første tre doser med vedvarende fjerning i opp til seks til ni måneder etterbehandling i 83% av pasientene. Midlere B-cellenivåer ventet til normalt ved 12 måneder etterbehandling. Selv om midlere NK-celletall forble uendret ble en positiv korrelasjon observert mellom høyere absolutte NK-celletall ved basisk linje og respons til Rituximab®(10).

Flere grunnleggende prognostiske faktorer ble analysert for å bestemme deres korrelasjon overfor respons. Signifikant var i 23 pasienter med tilbakefall etter ABMT eller PBSC, ORR 78% mot 43% i pasienter som ikke undergår tidligere høydose-terapi ($p < 0,01$). I en multivariat-analyse, var ORR høyere i pasienter med follikulær NHL sammenlignet med små lymfocytisk lymfom (58% mot 12%, $p < 0,01$), og høyere i pasienter med kjemosensitiv tilbakefall sammenlignet med kjemoresistent tilbakefall (53% mot 36%, $p = 0,06$). Ingen effekt på responsgrad var assosiert med: alder > 60 år, ekstranodal sykdom, tidligere antracyclin terapi; eller benmargsinvolvering.

En statistisk signifikant korrelasjon ble funnet mellom den midlere serum antistoff-konsentrasjon og respons ved flere tidspunkter i løpet av behandling og oppfølging (11).

Serumnivåer av antistoff var høyere i pasienter med follikulær NHL sammenlignet med små lymfocytisk lymfom. Gjennomsnittlig serum-antistoff var også invers korrelert med målinger av tumormasse og med antallet sirkulerende B-celler ved basisk linje. Assosiasjonen av nedre serumantistoff-konsentrasjoner med høyere antall sirkulerende NHL-celler og med høyere tumormasse antyder at hovedeffekten av antistoff klargjøring er ovenfor tumorceller.

Assosiasjonen av høye serumantistoff-konsentrasjoner med respons og lavere tumormasse eller sirkulerende celler antyder at høyere eller flere doser av Rituximab® kan være nødvendig for å indusere responser i enkelte subsett av pasienter, så som dem med klumpsykdom.

Ikke desto mindre ble responser observert med Rituximab® i 43% pasienter med svulster >5 cm og i 35% pasienter med svulster >7 cm, noe som antyder at behandling av pasienter med klumpsykdom med Rituximab® er mulig. Dette er overraskende i betraktning av at det lenge var antatt at antistoff-terapi ikke er mulig til å behandle klumpsykdom grunnet den kompakte natur av svulstene.

I et studium utført i Japan (12), ble pasienter med tilbakefall av B-celle-lymfom behandlet med enten 250 mg/m² (N=4) eller 375 mg/m² (N=8) Rituximab® ukentlig ganger fire. Av 11 vurderbare pasienter hadde 8 follikulær NHL, 2 hadde diffus stor-cellet NHL, og en hadde kappecelle lymfom. To av de 11 hadde en CR og 5 hadde en PR for en ORR av 64%; hvor alle reagerende individer hadde follikulær histologi.

Fordi Rituximab® serumnivåer og respons var positivt korrelert i tidligere studier ble et fase II-studium på åtte ukentlige doser av 375 mg/m² Rituximab® utført i lavgrads eller follikulære NHL-pasienter. ORR var 60% i vurderbare pasienter, med en 14% CR- og en 46% PR-grad. Midlere verdier for TTP i reagerende individer og DR var henholdsvis 13,4+ måneder og 19,4+ måneder (13). Selv om det er vanskelig å sammenligne på tvers av studier, synes det som om TTP og DR kan bli forbedret ved å bruke flere doser.

I motsetning til tidlige antagelser om antistoff-terapi er anvendelige kun i mikrometastatisk sykdom, er Rituximab® svært aktiv i høymasse sykdom. I et separat studium mottok 31 pasienter med tilbakefall eller refraktorisk, klumpet lavgrads NHL (enkel lesjon av >10 cm i diameter) 375 mg/m² Rituximab® som

fire ukentlige infusjoner. Tolv av 28 vurderbare pasienter (43%) viste en CR (1, 4%) eller PR (11,39%) (14).

Waldenstrøms makroglobulinemia

Waldenstrøms makroglobulinemia (WM) er en sykdom hvor B-lymfocytter skiller ut store mengde IgM-antistoff. WM opptrer vanligvis i personer over seksti, men har blitt påvist i voksne i deres tidlige tredve år. WM i dag ansett for å være en sjelden ikke helbredelig indolent sykdom, som tidligere har blitt behandlet ved plasmaforese for å redusere serumviskositet. Kjemoterapeutiske medikamenter så som et alkyleringsmiddel og et kortikosteroid blir ofte foreskrevet. Det mest anbefalte medikament for WM har vært Leustatin (2CdA).

En rapport på sju pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemia hvor pasientene ble behandlet med Rituximab® (375 mg/m² ukentlig ganger 4) (15) merket reaksjoner i 4(57%) pasienter. Midlere progresjonsfri overlevelse var 8 måneder (område 3-27+ måneder). Således bør Rituximab® være anvendelig i kombinerte terapeutiske behandlinger, spesielt kjemoterapeutiske reagenser så som 2CdA.

Kronisk lymfocytisk leukemi (CLL)

CLL er den flytende (leukemiske) ekvivalent av små lymfocytisk lymfom (SLL). Pasienter med SLL hadde lavere serum nivå og en lavere reaksjonsgrad når behandlet med standard dosen av Rituximab® enn pasienter med andre lavgrads NHL-subtyper. Dette er trolig grunnet de meget høye nivåer av sirkulerende tumorceller i pasienter med CLL, og fordi ondartede celler involvert i CLL er antatt å ha reduserte ekspresjonsnivåer av CD20 på celleoverflaten.

Ikke desto mindre så har foreliggende oppfinnere oppdaget at hematologiske sykdommer så som CLL kan bli behandlet med Rituximab®. Et nylig klinisk studium vurderte behandling av CLL-pasienter ved høye doser av Rituximab® (16). Alle pasienter mottar en første dose på 375 mg/m³ for å minimalisere infusjons-forverrede bieffekter. Etterfølgende ukentlige doser (3) forble de samme men ble gitt ved et øket dosenivå. Seksten pasienter har blitt behandlet ved doser på 500-1.500 mg/m³. Middelsalder var 66 år (område, 25-78). Åtti-en prosent hadde sluttstudium III-IV-sykdom. Middelsalder av hvite blodceller var 40 x 10⁹/l (område, 4-200), Hgb 11,6 g/dl (område, 7,7-14,7), blodplater 75 x 10⁹/l (område 16-160), midlere p₂-immunoglobulin var 4,5 mg/l (område, 3,1-9,2). Midlere antall tidligere behandlinger var 2,5 (område 1-9). Seksti prosent pasienter var refraktoriske til behandling. To pasienter utviklet alvorlig hypertensjon med første dose (375 mg/m³); en annen mottok ytterligere behandling. Toksisitet ved etterfølgende økede doser har vært mild selv om ingen pasienter ved 1.500 mg/m³ dosenivå har blitt fullstendig vurdert. Åtte pasienter har avsluttet behandling (4 ved Rituximab®, 3 ved 650 mg/m³, 1 ved 825 mg/m³). En pasient behandlet ved 560 mg/m³ oppnådde full remisjon. En pasient har progressiv lymfocytose ved behandling og alle andre pasienter hadde reduksjon i perifer blod lymfocytose men mindre effekt på lymfeknuter. Doseøkingsstudier pågår.

En annen metode å forbedre respons i CLL-pasienter er å oppregulere de CD20-antigen-brukende cytokiner. I et in vitro-studium ble mononukleære celler fra CLL-pasienter inkubert i 24 timer med forskjellige cytokiner. Strømningscytometri-resultater viste vesentlig oppregulering med IL-4, GM-CSF, og TNF-alfa (17). Faktisk antyder nylig data at oppreguleringen av CD20 observert på CLL-celler kan være begrenset til tumorceller (Venogopal et al. Poster - PanPacific Lymphoma meeting, juni 1999. Cytokin-indusert oppregulering av CD20-antigenekspresjon i kroniske lymfocytiske leukemi (CLL) celler kan være begrenset til tumorceller). Preliminære data antyder også at interferon-alfa også oppregulerer CD20 på CLL-celler etter kun 24 timer når tilført ved en konsentrasjon på 500 til 1.000 U/ml.

Således ved å administrere visse cytokiner til CLL-pasienter før eller samtidig med administrasjon av Rituximab®, kan ekspresjonen av CD20 på overflaten av ondartede B-celler bli oppregulert, for derved å gjøre CD20, så vel som andre celleoverflatemarkører så som CD19, et mer attraktivt mål for immunoterapi. Et støttende studium har blitt satt i gang for å undersøke for optimale cytokinedoser for CD20-oppregulering in vivo. Studieprotokollen involverer å behandle ti pasienter initialt med GM-CSF ved 250 mcg/m² SQ QD X 3, ti pasienter med IL-4 mcg/kg SQ QD X 3, og ti pasienter med G-CSF ved

5 mcg/kg SQ QD X 3. Mononukleære celler vil bli separert ved Ficon Hypaque-sentrifugering for apoptotiske studier for å bestemme om oppregulering av CD20 fører til økede avlivning av tumorceller ved Rituximab®.

Antistoff-behandling av CLL kan bli kombinert med andre konvensjonelle kjemoterapeutiske behandlinger som er kjent for å være anvendelige til behandlingen av CLL. De hyppigste benyttede enkle midler for CLL er klorambucil (leukeran), gitt enten som 0,1 mg/kg daglig eller 0,4 til 1,0 mg/kg hver 4 uker. Klorambucil blir ofte kombinert med oral prednison (30 til 100 mg/m²/dag), som er anvendelig ved behandling av autoimmune cytopeniaer. Cyklofosamid er et alternativ til klorambucil, hvor den vanlige dose er 1-2 g/m² hver 3-4 uker sammen med vinkristin og steroider (for eksempel COP-regime).

Forskjellige medikament-kombinasjoner har blitt brukt for CLL, innbefattende COP (cyklofosamid, Oncovin, og prednison), og CHOP (disse tre medikamenter pluss doxorubicin). Fludarabin har vist en effekt ved behandlingen av CLL, og ga en ORR på 50% i en gruppe pasienter behandlet med 25-30 mg/m²/dag hver 3-4 uker. Selv om enkelte pasienter har blitt vist å være refraktoriske for fludarabin, kan slike pasienter også være resistente overfor 2-CdA fordi pasienter som er refraktoriske overfor fludarabin også er refraktoriske for 2-CDA (O'Brien et al. N. Engl. J. Med. 330:319-322 (1994)).

Således vil anti-CD20-antistoff terapi være spesielt anvendelig for pasienter som er refraktoriske eller som har fått tilbakefall etter behandling med kjemoterapeutiske medikamenter. Rituximab®-terapi kan også bli kombinert med radioterapi i disse pasienter. TBI med en lav fraksjonsstørrelse på 15 cGy til totale doser på 75 til 150 cGy har blitt vist å være effektive i omkring en tredje del av pasientene.

Et fase II-forsøk blir for tiden utført av CALGB i CLL-pasienter. Rituximab® og fludarabin administreres samtidig, fulgt av Rituximab®-konsolidering mot fludarabin-induksjon fulgt av Rituximab®.

Rituximab® med mveloablativ terapi

Myeloablativ terapi har gitt responser i indolenter lymfomer; men gjenværende tumorceller kan være tilbake til tross for høy-dose-terapi og PBSC som reinfuseres kan inneholde tumorceller. Rituximab® blir følgelig brukt før stamcelle-mobilisering og etter transplantasjon for å redusere gjenværende CD20+-tumorceller og forurensning av innhøstede benmarg eller stamceller. Mellomliggende resultater viste at ingen CD20+-celler var påviselige i innhøstede celler. Atten av 24 pasienter oppnådde transplantasjon og behandlingen ble godt tolerert. PCR-testing foregår for å vurdere gjenværende tumorceller (18).

Gjenbehandling av tilbakefalt lavgrads NHL med Rituximab®

Et forsøk som vurderer gjenbehandling av 53 pasienter som hadde reagert på Rituximab® og senere fått tilbakefall har blitt rapportert (19). Syv av femtiseks vurderbare pasienter (13%) oppnådde en CR og 16 en PR (29%) for en ORR på 42%. Fire pasienter som hadde en andre reaksjon mot en tredje behandling; 3 av disse reagerte.

Etter behandling med to forløp av Rituximab®, uttrykte en pasients tumor, opprinnelig klassifisert som follikulær spaltet småcelle NHL, ikke lenger CD20 antigene og reagerte ikke på Rituximab® ved tiden for transformasjon til diffus storcelle NHL (20).

Således, selv om behandling med Rituximab® er effektiv for å behandle pasienter som har fått tilbakefall etter tidligere behandling med Rituximab®, kan det være en øket hyppighet for CD20-tumorceller etter sekundær behandling. Denne observasjonen støtter anvendeligheten av de kombinerte terapeutiske behandlingsregimer beskrevet heri.

Kombinasjon av Rituximab® og CHOP-kiemoterapi for lavgrads NHL

Kjemoterapi med cyklofosamid, doksorubisin, vinkristin og prednison (CHOP) er en effektiv førstelinje-terapi for lavgrads eller follikulær NHL. Selv om initiale reaksjonsgrader er høye, opptrer til slutt tilbakefall og etterfølgende kjemoterapi-regimer gir remisjoner med kortere varighet. Et fase II-forsøk

ble satt i gang for å vurdere kombinasjonen av CHOP og Rituximab® (21) i nylig diagnostisert lavgrads eller follikulær NHL med tilbakefall fordi deres virkningsmekanisme ikke er kryssresistent og Rituximab® er synergistisk med visse cytotoksiske medikamenter innbefattende doksorubisin (5).

Tjueni av 38 pasienter mottok ingen tidligere antineoplastisk terapi. CHOP ble administrert ved standard doser hver tredje uke i seks sykluser med seks infusjoner av Rituximab® (375 mg/m²). Rituximab®-infusjoner 1 og 2 ble administrert på dag 1 og 6 før første CHOP syklus som startet på dag 8. Rituximab®-infusjoner 3 og 4 ble gitt 2 dager før henholdsvis tredje og femte CHOP syklus og infusjoner 5 og 6 ble gitt henholdsvis på dag 134 og 141 etter sjette CHOP syklus.

I dette kombinasjonsstudiet reagerte 100% av de 38 pasienter som ble behandlet (CR 58%; PR 42%). Av 35 vurderbare pasienter som avsluttet behandling, var det 63% CR og 37% PR (21). Midlere DR er 35,3+ måneder med midlere progresjonsfri overlevelse ikke nådd etter midlere observasjonstid på 36,7+ måneder. Tyve pasienter er fremdeles i remisjon etter 36+ måneder til 53,4+ måneder (22). Denne DR er imponerende selv for førstelinjebehandling og 24% av denne forsøkspopulasjonen hadde fått tilbakefall etter kjemoterapi.

I et studium som skal avsluttes av CALGB vil 40 pasienter med lavgrads NHL motta Rituximab® ukentlig ganger 8 og oral cyklofosamid daglig ved å starte på dag 8. Tyve pasienter vil motta Rituximab® alene i 8 ukentlige doser.

Et fase III studium utført med ECOG i pasienter med lavgrads NHL sammenligner kombinasjonen av cyklofosamid og fluarabin (Arm A) med standard CVP-terapi (Arm B). I randomiseringen til Arm A eller Arm B blir pasienter delt opp ut fra alder, tumorbelastning, histologi og B-symptomer. De som reagerer i begge armer vil undergå en andre randomisering til Rituximab® opprettholdelsesterapi (375 mg/m² ukentlig ganger 4 hver 6. måned i 2 år (Arm C) eller til observasjon (Arm

D).

Kombinasjon av Rituximab® med c^γtokiner Rituximab® pluss interferon- alfa.

Interferon er et cytokin involvert i modulering av immunsystemet (23). Mekanismer hvorved interferon kan øke effektiviteten av antistoff innbefatter forsterkningen av antigenekspresjon (24), øket målretning av antistoff overfor svulster (25, 26) og øket cytotoxicitet av immunotoksiner (27).

I et kombinasjonsforsøk ble interferon-alfa (Roferon-A) et cytokin med en enkel-middel aktivitet i NHL (28), og Rituximab® gitt til pasienter med tilbakefall av lavgrads eller follikulær NHL. Interferon-alfa (2,5 eller 5 MIU) ble administrert subkutant tre ganger ukentlig i 12 uker. Rituximab® ble administrert ved IV-infusjon ukentlig i 4 doser (375 mg/m²) ved å starte på femte behandlingsuke. ORR var 45% (17/38 pasienter); 11% hadde en CR og 34% hadde en PR. Kaplan-Meier beregninger av den midlere DL og TTP i reagerende individer var henholdsvis 22,3+ og 25,2+ måneder (29). Tidligere kombinasjonsstudier av interferon-alfa og kjemoterapeutiske regimer inneholdende antracykliner ga forlenget tid til progresjon, men øket ikke konsistent respons eller overlevelseshgrader (30-32). Disse tidlige resultater antyder at kombinasjonen av Rituximab® og interferon-alfa kan forlenge progresjonstiden i forhold til Rituximab® alene.

Rituximab® pluss G- CSF

I et separat studium blir Rituximab® og G-CSF vurdert i lavgrads NHL med tilbakefall. Vi har blitt vist in vitro så vel som in vivo i friske frivillige at G-CSF via dets effekt på myeloide forløperceller inducerer FcRI-positive neutrofiler som er i stand til å fungere som effektor-celler i ADCC. Følgelig ble et fase I/II-studium satt i gang for å vurdere toksisiteten og effektiviteten av den kombinerte behandling.

Både i fase I og fase II ble pasienter administrert en standard dose av G-CSF (5 µg/kg/dag) administrert i tre dager ved å starte 2 dager før administrasjonen av Rituximab®. Fase I besto av en økende dose Rituximab® (125, 250 eller 375 mg/m² ukentlig x 4). Tidlige resultater i 9 pasienter vurdert til nå ga en ORR på 67% (44% CR, 22% PR) med liten toksisitet i 8 av de 9 pasientene (33). De hyppigste negative hendelser var feber (4/8 pasienter), rhinitis (4/8), kuldetokter (3/8) og hodepine (3/8), som kunne

sammenlignes med de negative forhold observert tidligere ved administrasjonen av Rituximab® alene. Fase II delen av studiet har blitt satt i gang som vil undersøke effektiviteten av kombinasjonen av G-CSF og 375 mg/m² Rituximab® x 4.

Rituximab® pluss IL- 2

Høydose-terapi med autologe perifere blodstamceller (PBSC) eller benmargs(BM) redning har blitt brukt til å behandle NHL, men suksess er begrenset av den høye risiko for tilbakefall som er 50-80%. I et forsøk på å forbedre varige remisjoner etter transplantasjon har immunoterapi innbefattende høydose- og lavdose-terapi med IL-2 blitt studert i et antall behandlingssentre. Slike studier har antydnet at IL-2-terapi viser tidlig post-transplantasjon antitumor-aktivitet.

Initialt etter autolog transplantasjon, oppviser pasienter forsinket immunrekonstitusjon som potensielt resulterer i minsket immunmediert tumorfjerning (43, 44). Faktisk har det blitt vist at både CD8+ T-celler og cytokine CD8+ T-celler blir undertrykt (45-49). In vitro assays har vist en dyptgripende undertrykkelse av T-celle cytolytiske og proliferative responser så vel som minsket produksjon av IL-2 som svar på mitogener og oppløselige antigener. Imidlertid er oppløselige IL-2 i stand til å restaurere disse immunresponser, noe som antyder at immunceller i pasienter etter autolog transplantasjon er i stand til å reagere på eksogen IL-2 (47). Perifer blod NK-aktivitet forblir også lavere etter BMT enn kontrollverdier og NK-aktiviteten er også forsterket ved tilsetning av eksogen IL-2 (49). Disse data antyder at administrasjonen av IL-2 til pasienter kort etter stamcelle-transplantasjon kan øke immunresponsivitet ved en kritisk periode når svulstbyrden er minimal og når immunresponsivitet ved fravær av IL-2 mangler.

For eksempel har Caligiuri et al. vist at IL-2 (Hoffman-LaRoche) administrert ved 0,45 x 10⁶ U/M²/dag ved 24 timers CIV i 12 uker var i stand til å utvide det absolutte antall CD56 lyse NK-celler (50-52). Dette regimet ble administrert til ikke-transplantasjonspasienter i utpasient-oppsettet med lite toksisitet.

Dyremodeller har vist at ikke-LAK induserende lave doser av IL-2 dramatisk øker antitumor-aktivitet når administrert med tumor spesifikke T-effektor-celler (53). I tillegg administrerte Soiffer et. al. (54) lave doser av IL-2 til 13 autologe BMT eller T-celle-reduerte allogene BMT-mottagere som undergår behandling for leukemi eller lymfom med tilbakefall. Økede immunologiske reaksjoner ble vist i laboratoriet med en 5-40 gangers økning i sirkulerende CD56 lyse CD16+ CD3- NK-celler. Videre resulterte dette lave doseregimet av IL-2 i forsterket in vitro avlivning av NK-målene K562. Når Soiffer et al. (55) oppdaterte resultatene av 29 allogene BMT-pasienter som mottok lavdose IL-2, fant de overlegen overlevelse for disse pasienter (70%) sammenlignet med histologiske kontroller (30%, p=0,41).

Lauria et al. (56) behandlet 11 pasienter med høygrads NHL ved et midlere på 42 dager etter ABMT med IL-2 med en dose på 2 x 10⁶ IU/m² qod i to uker og så 3 x 10⁶ IU/m² to ganger ukentlig i et år. Fenotypisk analyse viste en vedvarende og signifikant (p=0,001) økning i mengden og absolutt antall av totale lymfocytter og spesielt at både CD16 og CD56 NK-celler etter 6 måneders terapi. Ingen av pasientene fortsatte med en midlere oppfølging på 22 måneder (område 10-42 måneder) etter terapistart. I tillegg oppnådde to pasienter med gjenværende sykdom etter ABMT, en i leveren og den andre i lymfeknutene, en fullstendig respons etter 7 og 10 måneders IL-2-terapi.

Vey et al. (57) behandlet 25 pasienter med refraktorisk eller tilbakevendt HD (11 pasienter) og NHL (14 pasienter) med lavdose IL-2. 48% av pasientene hadde resistent sykdom med transplantasjon og 84% mottok CR etter ABMT. IL-2 ble startet ved et gjennomsnitt på 54 dager etter transplantasjonen og besto av en første syklus på 5 dager fulgt av 4 sykler på 2 dager hver annen uke. Pasienter mottok et gjennomsnitt på 160 x 10⁶ IU/m² av IL-2. Etter en fem-års oppfølging er sannsynligheten for overlevelse og DFS 72% (HD 73% og NHL 70%) og 45% (HD 36% og NHL 48%).

En gruppe ved The Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCR) har nylig funnet at lavdose IL-2-terapi ble godt tolerert i utepasient-oppsettet og at remisjonen i pasienter behandlet med lavdose IL-2 hadde en tendens til å være lenger enn uten IL-2-behandling. IL-2-terapi ble assosiert med en økning i antallet av visse populasjoner av immunceller innbefattende CD8+ CD69+-celler; CD16+ CD8+-celler;

CD16+ CD69+-celler; CD16+ CD56+-celler; CD16+ CD122+-celler; CD16+ Dr+-celler og CD8+ CD56+-celler. Det fantes også en økning i ekspresjonen av lytisk aktivitet mot timor-målene K562 og Daudi med et gjennomsnitt på henholdsvis 5,9 gangers og 6,5 gangers økning. Tilbakefall når de inntraff, opptrådte ved et middel på 17,8 måneder etter transplantasjon og følgelig ble remisjoner rapportert til karakteristisk å være lenger enn hva som ble historisk observert i transplantasjonsmottagere uten IL-2-terapi.

Gitt de oppmuntrende data innsamlet fra enkelt-terapi-studier med IL-2 på ABMT transplantasjonsmottagere, syntes det rimelig å kombinere IL-2-terapi med Rituximab® etter transplantasjon gitt at den biologiske aktivitet av Rituximab synes å være fremmet via ADCC og komplement-mediert lytisk aktivitet. Således har et fase I forsøk blitt satt i gang i samarbeid med FHCRC for å vurdere sikkerheten og den potensielle effektivitet av et kombinert terapeutisk regime.

Et separat fase II-studium blir også utført for å vurdere effektiviteten og hyppigheten av HACA-dannelse i pasienter som mottar lavdose IL-2 og Rituximab®. Et spesielt mål for dette studium er å undersøke hvorvidt ADCC blir øket ved in vivo eksponering til IL-2 og hvorvidt ADCC-aktivitet korrelerer med klinisk respons. Inklusjonskriterier for pasienter er histologisk bekreftet stadium II-IV lavgrad follikulær B-celle eller mantel-celle-lymfom. Mantel-celle-lymfom for formålene med dette kliniske studium blir definert som CD5+, CD23- (om tilgjengelig) og/eller bcl-1+ ved immunohistokjemi. Pasienter som ikke reagerte på eller har fått tilbakefall etter deres første behandling med en standard terapi, dvs. kjemoterapi, radioterapi, ABMT og/eller immunoterapi, kan brukes.

Rituximab® pluss GM-CSF for behandling av tilbakevendt lavgrads eller follikulær B-celle-lymfom

To separate fase II forsøk har også blitt satt i gang for å undersøke effektiviteten av kombinert behandling med Rituximab® og GM-CSF. Et studium involverer 40 pasienter med tilbakevendt lavgrads B-celle-lymfom og omfatter å administrere Rituximab® ved 375 mg/m² ukentlig x 4 (dag 1, 8, 15, 22) og GM-CSF (Leukine, Immunex) ved 250 meg sc tre ganger ukentlig i 8 uker ved å starte en time før første dose av Rituximab®. Dette studium vil bli benyttet for å vurdere den kliniske effektivitet (total responsgrad (ORR), total fullstendig responsgrad, tid til progresjons og sviktfri overlevelse) av det kombinerte terapeutiske regimet, for å karakterisere sikkerheten (kvalitativ, kvantitativ, varighet og reversibilitet av uønskede hendelser) av den kombinerte terapi og bestemme effektene av den kombinerte terapi på relevante lymfocyt subset og cytokiner. Det andre studium sikter mot også å overvåke immunologiske parametre for å undersøke mekanismen for avliving (kompliment C3 og C4, CH50, strømningscytometri for CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 og CD56 og ADCC-assay).

Rituximab® pluss oamma-interferon

Gamma-interferon kan også være anvendelig i kombinert terapi med Rituximab® for å behandle pasienter med lavgrads eller høyeregrads lymfom. Det har nylig blitt funnet at gamma-interferon oppregulerer CD20-ekspresjon på multiple myelom (MM) pasient plasma-celler, pasient B-celler, så vel som på normale donor B-celler (Treon et al., Lugano, 1999). Faktisk har Treon og samarbeidere vist at gamma-interferon forsterker binding av disse celler til Rituximab®. Induksjon av CD20-ekspresjonen på plasma-celler inntraff på en doseavhengig måte med oppregulering observert med så lite som 1 U/ml av interferon gamma. Et platå inntraff ved et 100 U/ml ved 48 timer. Således kan gamma-interferon også være gunstig når administrert i kombinasjon med Rituximab®.

MELLOMGRADS OG HØYGRADS NHL Enkelt- middel studier

I et studium utført i Europa og Australia ble alternative doseringsoppsett vurdert i 54 tilbakefalte eller refraktoriske intermediate- eller høygrads NHL-pasienter (34). Rituximab® ble infusert ved 375 mg/m² ukentlig i 8 doser eller ved 375 mg/m² en gang fulgt av 500 mg/m² ukentlig i 7 doser. ORR var 31% (CR 9%, PR 22%) og ingen signifikant forskjell mellom doseringsregimene ble observert. Pasienter med diffus storcelle-lymfom (N=30) hadde en ORR på 37% og de med mantel-celle-lymfom (N = 12) hadde en ORR på 33%.

Kombinasjon av Rituximab® og CHOP kjemoterapi

I et annet studium mottok 31 pasienter med mellomliggende eller høygrads NHL (19 kvinner, 12 menn, middels alder 49) Rituximab® på dag 1 av hver av seks 21-dagers sykler av CHOP (35). Av 30 vurderbare pasienter var det 19 CR (63%) og 10 PR (33%) for en ORR på 96%. Dette regimet ble betraktet som godt tolerert og kan resultere i høyere responsgrader enn med Rituximab® eller CHOP alene.

The NCI Division of Cancer Treatment and Diagnosis samarbeider med IDEC Pharmaceuticals Corporation for å undersøke Rituximab®-behandling angående andre indikasjoner. Et fase II forsøk av CHOP mot CHOP og Rituximab® blir utført av ECOG, CALGB og SWOG i eldre pasienter (>60 år) med blandet, diffus storcelle og immunoblastisk storcelle histologi NHL (N=630 planlagt). Dette studium innbefatter en sekundær randomisering til opprettholdelse med Rituximab® mot ikke-oppettholdelse.

Et fase III forsøk av Rituximab® og CHOP i 40 pasienter med tidligere ubehandlet mantel-celle-lymfom pågår også ved The Dana Farber Institute. Rituximab® administreres på dag 1 og CHOP blir gitt på dag 1-3 hver 21. dag i 6 sykler. Akkumulering for dette studium har blitt utført. Et fase II forsøk av CHOP fulgt av Rituximab® i nylig diagnostisert follikulær-lymfom utført av SWOG har også blitt utført. Resultater av disse to forsøk blir analysert.

Et fase II forsøk av CHOP og Rituximab® mot CHOP alene i HIV-relatert NHL utført av The AIDS Malignancy Consortium pågår; 120 pasienter er planlagt.

Rituximab® etter Mveloablativ terapitilbakefall

Rituximab® har vist lovende tidlige resultater i pasienter med tilbakefalt mellomliggende grads NHL etter høydose-terapi med autolog PBSC-støtte. Seks av syv pasienter reagerte (1 CR og 5 PR) og en pasient hadde stabil sykdom; terapi ble godt tolerert (36).

SIKKERHETSOPPLEVELSE

Uheldige hendelser og kliniske laboratoriedata fra 315 pasienter i de 5 enkeltmiddel U.S.-studier ble kombinert for å gi en sikkerhetsprofil av Rituximab® i pasienter med lavgrads eller follikulær NHL. Hoveddelen av disse uheldige hendelser var infusjonsrelaterte og opptrådte med minkende frekvens etter første infusjon. De første vanlige infusjonsrelaterte hendelser var feber (49%), frysninger (32%), kvalme (18%), tretthet (16%), hodepine (14%), angioødem (13%), pruritus (10%) og av og til hypotensjon (10%) og bronkospasmer (8%). Under behandlingsperioden (opptil 30 dager etter siste dose) opplevde 10% av pasientene grad III eller grad IV uheldige hendelser som primært var infusjonsrelatert eller hematologiske. Trombocytopenia (<50.000 blodplater/mm³) inntraff i 1,3% av pasientene, neutropenia (< 1.000/mm³) inntraff i 1,9% og anemi (< 8 g/dl) inntraff i 1,0%. Selv om Rituximab® induserte B-celle-utarming i 70% til 80% av pasientene, ble abnormalt minskede serum-immunoglobuliner observert i en minoritet av pasientene og infeksjonshyppigheten syntes ikke å være øket.

Hypotensjon som krever opphold av Rituximab®-infusjonen opptrådte i 10% av pasientene og var grad 3 eller 4 i 1%. Angioødem ble rapportert i 13% av pasientene og ble betraktet som alvorlig i en pasient. Bronkospasma opptrådte i 8% av pasientene; 2% ble behandlet med bronkodilatorer. En enkel rapport av bronkiolitis obliterans ble nedtegnet. De fleste pasienter opplevde ingen ytterligere infusjonsrelaterte toksisiteter ved andre og etterfølgende infusjoner. Prosenten av pasienter som rapporterte dårlige hendelser ved behandling var likt den rapportert etterfølgende første forløp (14).

Fire pasienter utviklet arrytmi i løpet av Rituximab®-infusjon. En av de fire avsluttet behandling på grunn av ventrikulær takykardia og supraventrikulær takykardia. De andre tre pasienter opplevde trigemini (N=1) og ujevn puls (N=2) og krevde ikke avslutning av behandlingen. Angina ble rapportert under infusjon av myokardial infarkt inntraff fire dager etter infusjon hos et individ med en tidligere historie angående myokardialt infarkt.

Den totale hyppighet på uønskede hendelser og grad 3 og 4 uønskede hendelser var høyere i pasienter med klumpesykdom enn i pasienter med ikke-klumpesykdom. Opptreden av svimmelhet, neutropenia, trombocytopenia, myalgia, anemi, og bryst-smerte var høyere i pasienter med lesjoner > 10 cm.

Opptreden av grad 3 eller 4 neutropenia, anemi, hypotensjon, og dyspnea var også høyere i pasienter med klumpesykdom sammenlignet med pasienter med lesjoner < 10 cm (19).

Siden FNA-godkjenning av Rituximab® for behandling av tilbakefall eller refraktorisk lavgrads eller follikulær NHL i 1997, har beregnet 17.000 pasienter blitt behandlet. I mai 1998 ble beskrivelser av åtte post-markedsførende rapporter av alvorlige infusjons-relaterte uønskede hendelser assosiert med bruken av Rituximab® som resulterte i dødelig utfall oppsummert. I syv av åtte dødsfall opptrådte alvorlige symptomer i løpet av den første Rituximab®-infusjon. Årsaken for død ble ikke rapportert og forblir ukjent for to av de åtte tilfeller. Alvorlige respiratoriske tilfeller, innbefattende hypoxia, pulmonære infiltrater, eller voksent respiratorisk nødssyndrom utgjorde seks av de åtte rapportert dødsfall. En pasient hadde et forbehandlet lymfocyt-tall på 600.000/mm³; en annen en kreatinin på 8; en tredje, en respiratorisk grad på 40; og den fjerde, pancytopenia. Pasienter med en høy svulstbelastning eller med et høyt antall sirkulerende ondartede celler kan ha en høyere risiko og disse pasienter bør bli nøye overvåket gjennom hver infusjon.

De fleste av de ønskede hendelser nylig beskrevet ble tidlig observert i Rituximab® kliniske studier. Et viktig unntak er et infusjonsrelatert syndrom assosiert med rask tumorlysis, som ble rapportert i seks pasienter med høyt antall av sirkulerende tumorceller (37,38). Dette syndrom var karakterisert av feber, kramper, bronkospasma og assosiert hypoxemia, en rask senkning i perifere lymfocytter, laboratorietegn på tumordestruksjon, samt transient, alvorlig trombocytopenia. Disse pasienter hadde diagnoser av B-prolymfocytisk leukemi (N=2), kronisk lymfocytisk leukemi (N=2), mantel-cellelymfom (N=1), eller transformert NHL (N=1); hvor alle hadde økede sirkulerende lymfocytter, masse-adenopati, og organomegali. Selv om fem av disse seks pasienter krevet sykehusinnleggelse, forsvant symptomer og etterfølgende Rituximab®-behandlinger ble godt tolerert; hvor siste pasient nektet videre behandling og døde av progressiv sykdom to uker senere.

I en separat rapport angående syv pasienter med CLL og en pasient med mantel-cellelymfom, ble tumorlysis-syndrom observert etter første Rituximab®-infusjon i pasienter med lymfocyt-tall >10 x 10⁹L (39).

RADIOIMMUNOTERAPI MED ⁹⁰YTTRIUM-MERKET ANTI-CD20-ANTISTOFF I KOMBINASJON MED RITUXIMAB®

En annen terapeutisk metode til NHL som er under vurdering er et radiomerket anti-CD20-antistoff (IDEC-Y2B8) i kombinasjon med Rituximab®. IDEC-Y2B8 (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan) er et murint IgG₁ kappa anti-CD20-antistoff konjugert til ⁹⁰Y via en chelator, MX-DTPA, som er kovalent bundet til antistoffet. Rituximab® (250 mg/m²) administreres før IDEC-Y2B8 for å utarme perifere B-lymfocytter og forbedre biofordeling av det radiomerkede antistoff.

I et nylig rapportert fase I/II-studium (40-42), ble pasienter med lavgrads NHL (N=34), mellomliggende grads NHL (N=14), eller mantel-cellelymfom (N=3) behandlet med IDEC-Y2B8. Den midlere alder var 60, 71% var menn og 96% var hvite. Av 51 pasienter med tilbakefall eller refraktorisk NHL, reagerte 34 (67%) for enkle doser av 0,2, 0,3, eller 0,4 mCi/kg av IDEC-Y2B8. ORR var 82% (28/34) for pasienter med lavgrad eller follikulær NHL og var 43% (6/14) for pasienter med mellomliggende gradslymfom. Ingen pasienter med mantel-cellesykdom reagerte.

Et fase III randomisert studium som sammenligner IDEC-Y2B8 med Rituximab®

(375 mg/m² ukentlig ganger 4) for behandling av lavgrads follikulær eller transformert NHL-pasienter pågår. Et annen fase III-forsøk blir også utført i pasienter med tilbakefall NHL som er refraktoriske overfor Rituximab®.

Oppsummering

Ved fravær av helbredende terapi for NHL, er målet for behandling å oppnå kontroll av sykdommen for en meningsfull varighet og gir lettelse for tumor-relaterte symptomer uten urimelig toksisitet. Behandling med Rituximab® er en kort, 22 dagers utepasient terapi med begrensede skadelige hendelser hos de

flESTE pasienter. I kliniske studier oppnådd det 50% av vurderbare tilbakefalte eller kjemoterapi refraktoriske lavgrads eller follikulære NHL-pasienter fullstendige eller delvis reaksjoner. Disse reaksjoner var varige uten opprettholdelsesterapi; hvor den midlere TTP for reagerende individer var 13,2 måneder og den midlere DR var 11,6 måneder i hovedstudie.

Rituximab® er godkjent som en sikker og effektiv behandling for pasienter med tilbakefalt lavgrads eller follikulær B-celle-NHL. Den har vesentlig klinisk aktivitet, en ny virkningsmekanisme og kan gunstig sammenlignes med alternative terapier i responsgrad og responsvarighet. Avslutning av pågående studier vil bekrefte rollen av alternative Rituximab®-regimer og Rituximab® ved behandlingen av andre CD20+B-lymfocyttsykdommer.

Referanser

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-Lopez 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-Lopez A, White C, Bodkin D, Schilder R, Neidhart J, Janakiraman N, Foon K, Liles T-M, Dallaire B, Wey K, Royston J, 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-Lopez 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-Lopez 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-Lopez A. Rituximab: Correlation between effector cells and clinical activity in NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl I):337a*.
11. Berinstein N, Grillo-Lopez 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.
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 (IDEC-C2B8, rituximab) in relapsed B-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 1998; 9:527-534.
13. Piro L, White C, Grillo-Lopez A, Janakiraman N, Saven A, Beck T, Vams 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-Lopez 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 (PH) trial in NHL patients (pts) with bulky disease. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl I):414a.

15. Byrd J, White C, Thomas S, Velasquez W, Rosenberg J, Grillo-Lopez 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.

17. Venugopal P, Sivaraman S, Huang X, Chopra H, O'Brien 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. Fliim 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.

19. Davis T, Levy R, White C, Czuczman M, McLaughlin P, Link B, Vams C, Weaver R, Grillo-Lopez A. Rituximab: Phase II (PIL) retreatment (ReRx) study in patients (pts) with low-grade or follicular (LG/F) NHL. *Blood* 1998; 92 (10 Suppl I):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.

21. Czuczman M, Grillo-Lopez A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio F, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Vams 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.

22. White C, Czuczman M, Grillo-Lopez A, White C, Saleh M, Gordon L, LoBuglio A, Jonas C, Alkuzweny B, Downen 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.

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, Hasbimoto S. Effect of alpha-interferon on anti-alpha-fetoprotein-monoclonal-antibody targeting of hepatoma. *Oncology* 1993; 50:35-40.

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, Zukowski 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. 27. Yokota S, Hara H, Luo Y, Seon B. Synergistic potentiation of in vivo anti tumor activity of anti-human T-leukemia immunotoxins by recombinant alpha-interferon and daunorubicin. *Cancer Research* 1990; 50:32-37. 28. Grillo-Lopez A, Dallaire B, Shen C, Vams C, McClure A, Caralli V.

Treatment options for patients with relapsed low-grade or follicular lymphoma: The role of IDEC-C2B8. Antibody Immunconjugates and Radiopharmaceuticals 1995; 8:60. 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; 17:1 la. 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. 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. 32. Solal-Céligny P, Lepage E, Brousse N, Tandler C, Brice P, Haioun C, Gabarre J, Pignon B, Terti an 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 (fetude des lymphomes folliculaires 86 trial. Journal of Clinical Oncology 1998; 16:2332-2338. 33. van der Kolk L, Grillo-Lopez 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. 34. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P,

Lister A, Feiring-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 II study. Blood 1998; 92:1927-1932. 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. 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.

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.

39. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Tesch H, Bohlen H, Diehl V, Engert A.

Severe side effects in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) and lymphocytosis treated with the monoclonal antibody Rituximab.

Blood 1998; 92:285b, #4228. 40. Witzig T, White C, Wiseman G, Gordon L, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Spies S, Silverman D, Parker E, Grillo-Lopez 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.

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-Lopez A. IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy: Baseline bone marrow involvement and platelet count are better predictors of

hematologic toxicity than dosimetry. *Blood* 1998; 92:417a.

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-Lopez 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. Hematologic 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. 46. Azogui 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. 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 CD4+ and CD8+ cells even in the presence of exogenous IL-2. *Blood* 74:2270,1989. 49. Bosley, A. et al., Interleukin-2 as consolidative immunotherapy against minimal residual disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 32:13,1990. 50. Caligiuri, MA. 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. 52. Caligiuri, M.A., Low-dose recombinant Interleukin-2 therapy: rationale and potential clinical applications. *SEM in Oncol* 20:3,1993. 53. Klarnet, 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. 54. Soiffer, R J. et al, Clinical and immunologic effects of prolonged infusion of low-dose 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. 56. Lauria, F. et al, Immunologic and clinical modifications following low-dose subcutaneous administration of rIL-2 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.

Claims

1. Anvendelse av genetisk manipulert chimerisk monoklonalt antistoff med murine lette- og tungkjedete variable områder og humane gamma I tungkjedete og kappa lettkjedete områder, hvor det chimeriske antistoffet består av 2 tunge kjeder på 451 aminosyrer og 2 lette kjeder på 213 aminosyrer og har en omtrentlig molekylvekt på 145 kD («rituximab») for fremstilling av et medikament for opprettholdelsesterapi for lav-grads follikulært B-celle non-Hodgkins lymfom hos en menneskepasient hvor pasienten har mottatt cyklofosamid, vincristine, prednison (CVP) kjemoterapi og hvor pasienten oppviser en reaksjon på CVCP-terapien, før rituximab opprettholdelsesterapi, hvor hver administrasjon av rituximab foregår ved en dose på 375 mg/m² og hvor rituximab opprettholdelsesterapi blir gitt over 2 oar.

What does A1, B, B1, C stand for? ⓘ

Classes ⓘ

IPC class

A61K 39/395 (<http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/?notion=scheme&version=20060101&symbol=A61K0039395000>) A61P 35/00 (<http://www.wipo.int/classifications/ipc/ipcpub/?notion=scheme&version=20060101&symbol=A61P0035000000>)

CPC class

A61K 39/39558 (http://worldwide.espacenet.com/classification?locale=no_NO#!/CPC=A61K39/39558)

Applicant(s) ⓘ

Biogen Idec Inc
5200 Research Place CA92122 SAN DIEGO US

Owner ⓘ

Biogen Inc.
225 Binney Street MA02142 CAMBRIDGE US

History ⓘ

Inventor ⓘ

Antonio Grillo-López
Alexandria, VA US

Agent ⓘ

Agent in Norway:
OSLO PATENTKONTOR AS
Hoffsveien 1A 0275 OSLO NO (OSLO Municipality, OSLO county)

Org. number: 910476068

Your reference: 144046 TG/eah

Priority

1998.08.11, US 96180

Citations (cited documents)

US 5736137 A (A)

MALONEY, D.G. et al, IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed Non-Hodgkin's lymphoma. Jour. of Clinic. Oncol., 1997.10, Vol. 15, No. 10, s. 3266-74 ()

MCLAUGHLIN, P. et al, Rituximab chimeric anti-CD20 monoklonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. 1998.08, Vol. 16, No. 8, s. 2825-33 ()

VAN DER KOLK, L.E. et al., Chimeric anti-CD20 monoklonal antibody (Rituximab) plus G-CSF in relapsed B-cell lymphoma: A phase I/II clinical trial, 1998.07.01, Brit. Jour. of haematol., Vol. 102, No. 1, sammendrag ()

US 5736137 A (A)

MALONEY, D.G. et al. IDEC-C2B8: Results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed Non-Hodgkin's lymphoma. Jour. of Clinic. Oncol., 1997.10, Vol. 15, No. 10, s. 3266-74, ()

MCLAUGHLIN, P. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoklonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. 1998.08, Vol. 16, No. 8, s. 2825-33, ()

VAN DER KOLK, L.E. et al. Chimeric anti-CD20 monoklonal antibody (Rituximab) plus G-CSF in relapsed B-cell lymphoma: A phase I/II clinical trial, 1998.07.01, Brit. Jour. of haematol., Vol. 102, No. 1. ()

ARRANZ REYES, ET AL., Role of interferon alfa-2b in the induction and maintenance treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma: results from a prospective, multicenter trial with double randomization. Jour. Clin. Oncol. April 1998; Vol. 16(4), s. 1538-46. ()

Hochster, H. S. ET AL., Maintenance Rituximab after CVP Results in Superior Clinical Outcome in Advanced Follicular Lymphoma (FL): Results of the E1496 Phase III Trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2005, 106: Abstract 349. ()

Administrative review

NIPO's case no.	2017/00085
Filed	2017.02.27
Current status	2017.04.03 Performed

Claimant

OSLO PATENTKONTOR AS
Hoffsveien 1A 0275 OSLO NO (OSLO Municipality, OSLO county)

Org. number: 910476068

Claimant's agent

OSLO PATENTKONTOR AS

Hoffsveien 1A 0275 OSLO NO (OSLO Municipality, OSLO county)

Org. number: 910476068

Status history for 2017/00085

Legal status	Decision date, detailed status
2017.04.03 Performed	2017.04.03 The right has been changed as a result of administrative review or patent limitation
2017.02.27 Pending	2017.04.03 Letter with due date issued
2017.02.27 Pending	2017.03.07 Letter with due date issued
2017.02.27 Pending	2017.02.28 Received

Correspondence for 2017/00085



Date	Correspondence type	Journal description
2017.04.03	Outgoing	OP10: Oversendelsesbrev med avgjørelse uten klagefrist
05-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881442ba0&appid=05-01&fileType=pdf)	AltUt sending	OP10: Oversendelsesbrev med avgjørelse uten klagefrist
05-02 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881442ba1&appid=05-02&fileType=pdf)	Attachment	IAAB10 - Avgjørelse - administrativ begrensning_819558
2017.03.09	Incoming, AR186070508	Korrespondanse (Hovedbrev inn)
04-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=090167088142cf73&appid=04-01&fileType=html)	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (Hovedbrev inn)
2017.03.07	Outgoing	Mangelbrev

03-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=090167088142ae46&appid=03-01&fileType=pdf)	AltUt sending	Mangelbrev
2017.03.01	Incoming, AR185167762	Korrespondanse (Hovedbrev inn)
02-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881425a98&appid=02-01&fileType=html)	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (Hovedbrev inn)
02-02	Other document	Stevning til Oslo Tingrett
02-03	Other document	Tilsvar til Oslo tingrett 28.02.17
02-04 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881425a95&appid=02-04&fileType=pdf)	Main letter	Hovedbrev
2017.02.27	Incoming, AR184889052	Nytt overprøvningskrav (OP)
01-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881423dfe&appid=01-01&fileType=html)	OP Application form	Nytt overprøvningskrav (OP)
01-02 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881423dfd&appid=01-02&fileType=pdf)	Main letter	Hovedbrev
01-03 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670881423dfc&appid=01-03&fileType=pdf)	Documentation of arguments	Dokumentasjon av krav

Information about documents which are not available

Case history

Status history

Legal status	Decision date, detailed status
2019.08.11 Ceased	2019.09.03 Patent protection period expired

Legal status	Decision date, detailed status
2013.01.28 Granted	2017.04.03 Granted (B3) with changes after administrative overruling or administrative reevaluation
2013.01.28 Granted	2016.12.22 Message about invalidation case or transfer of patent case for court has been received.
2013.01.28 Granted	2013.01.21 Granted (B1)
2001.02.09 Pending	2012.11.01 Accepted for grant
2001.02.09 Pending	2012.07.04 Second and later letter exists
2001.02.09 Pending	2012.03.22 Second and later letter exists
2001.02.09 Pending	2011.10.13 Second and later letter exists
2001.02.09 Pending	2011.04.06 Second and later letter exists
2001.02.09 Pending	2010.12.23 Case handling is resumed
2010.09.09 Shelved	2010.09.16 Not answered in due time (PL § 15)
2001.02.09 Pending	2010.05.07 Second and later letter exists
2001.02.09 Pending	2009.04.01 First letter of examination exists
2001.02.09 Pending	2001.02.09 New application created

Correspondence



Date	Correspondence type	Journal description
2019.09.03	Outgoing	PT Utløpt 20 år (3315)
23-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=09016708818667c4&appid=23-01&fileType=pdf)	AltUt sending	PT Utløpt 20 år (3315)
2017.09.07	Incoming, AR184889052	Krav
22-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=09016708814bb06d&appid=22-01&fileType=pdf)	Patent claims	Krav

2017.01.06	Outgoing	Bekreftelse mottatt melding om søksmål
21-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=09016708813fa759&appid=21-01&fileType=pdf)	Outgoing Letter	Bekreftelse mottatt melding om søksmål
2017.01.06	Incoming	Melding om søksmål
20-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=09016708813fa496&appid=20-01&fileType=pdf)	Main letter	Melding om søksmål
2013.01.30	Outgoing	PT Registreringsbrev Nasjonal Patent
19-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880f6116d&appid=19-01&fileType=pdf)	Outgoing Letter	PT Registreringsbrev Nasjonal Patent
2012.11.05	Outgoing	PT Meddelelse om patent
17-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880f0ae5b&appid=17-01&fileType=pdf)	AltUt sending	PT Meddelelse om patent
2012.08.30	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
16-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880eba5f1&appid=16-01&fileType=html)	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
16-02 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880ef724c&appid=16-02&fileType=pdf)	Main letter	Hovedbrev
16-03 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880eba5f3&appid=16-03&fileType=docx)	Patent Description	Beskrivelse
2012.07.04	Outgoing	Realitet patent
15-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880e831c0&appid=15-01&fileType=pdf)	AltUt sending	Realitet patent
2012.05.10	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)

14-01 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880e449d4&appid=14-01&fileType=html)	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
14-02 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880e449d6&appid=14-02&fileType=msw8)	Main letter	Hovedbrev
14-03 (https://search.patentstyret.no/Home/OpenFile?docnr=0901670880e449d5&appid=14-03&fileType=docx)	Patent claims	Krav
2012.03.22	Outgoing	Realitet patent
13-01	AltUt sending	Realitet patent
2012.01.11	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
12-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
12-02	Patent claims	Krav
12-03	Main letter	Hovedbrev
2011.10.13	Outgoing	Realitet patent
11-01	AltUt sending	Realitet patent
2011.07.07	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
10-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
10-02	Main letter	Hovedbrev
10-03	Patent claims	Krav
2011.04.06	Outgoing	Realitet patent
09-01	AltUt sending	Realitet patent
2010.11.10	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
08-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
08-02	Other document	Annet dokument
08-03	Main letter	Hovedbrev
08-04	Patent claims	Krav
2010.09.20	Outgoing	Henlagt manglende svar
07-01	AltUt sending	Henlagt manglende svar
2010.09.20	Outgoing	Henlagt manglende svar
06-01	AltUt sending	Henlagt manglende svar
2010.05.07	Outgoing	Realitet patent

05-01	AltUt sending	Realitet patent
05-02	Attachment	PT report 03:49:08
2010.02.05	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
04-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
04-02	Patent claims	PT - 7 Krav
04-03	Main letter	PT - 7 Hovedbrev
2009.12.04	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
03-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
03-02	Main letter	Hovedbrev
2009.10.02	Incoming	Korrespondanse (hoved dok)
02-01	General letter or reply on time limit	Korrespondanse (hoved dok)
02-02	Main letter	Hovedbrev
2009.04.01	Outgoing	PT Realitet_patent (2009.04.01)
01-01	Outgoing Letter	PT Realitet_patent (2009.04.01)

Information about documents which are not available

Payment

Payment due:

Payment history:

Description / Invoice number	Payment date	Amount	Payer	Status
Annual fee 20th year	2018.07.26	6500	MASTER DATA INC	Paid and approved
Annual fee 19th year	2017.07.26	6200	MASTER DATA INC	Paid and approved
Annual fee 18th year	2016.07.25	5800	MASTER DATA INC	Paid and approved
Annual fee 17th year	2015.07.27	5500	Master Data Center Inc	Paid and approved
Annual fee 16th year	2014.07.25	5200	Master Data Center Inc	Paid and approved

Annual fee 15th year	2013.07.26	4400	Master Data Center Inc	Paid and approved
31213747	2012.11.09	7100	Oslo Patentkontor AS	Paid ✓
Annual fee 14th year	2012.08.09	4100	Computer Patent Annuities Ltd	Paid and approved
Annual fee 13th year	2011.07.20	3800	Computer Packages Inc	Paid and approved
31013977	2010.12.07	900	Oslo Patentkontor AS	Paid ✓
Annual fee 12th year	2010.07.21	2850	Computer Packages Inc	Paid and approved
Annual fee 11th year	2009.07.21	2850	Computer Packages Inc	
Annual fee 10th year	2008.07.21	2850	Computer Packages Inc	
Annual fee 9th year	2007.07.19	1900	Computer Packages Inc	
Annual fee 8th year	2006.07.19	1900	Computer Packages Inc	
Annual fee 7th year	2005.07.21	1900	Computer Packages Inc	
Annual fee 6th year	2004.08.11	1000	Computer Patent Annuities Ltd	
		0		
		0		
		0		

This economic overview may lack information, particularly for older cases, for reimbursements, international trademarks and international designs.

Publication(s)

Links to publications and the Norwegian Patent Gazette (searchable text documents)

Last published version of the patent (<https://search.patentstyret.no/Patentskrifter/Publisering/332893.pdf>)

Link to patent application / extract (when open for public inspection)

Link to the Norwegian Patents Gazette - when granted


(<https://search.patentstyret.no/tidende/Patent/2017/Patenttidende-nr38-2017.pdf>)

Links to publications (only image files)

B3 (https://search.patentstyret.no/PDF/2001/B3/20010699_426431.pdf)

B1 (https://search.patentstyret.no/PDF/2001/B1/20010699_395249.pdf)

A (https://search.patentstyret.no/PDF/2001/A/20010699_181909.pdf)

What does A1, B, B1, C stand for? 

Chapters without data are removed.

Document created: 28.11.2021 18:59:43

Do you need help?

E-mail: post@patentstyret.no (<mailto:post@patentstyret.no>)

Visit: Sandakerveien 64

0484 Oslo

Customer Service Centre: +47 22 38 73 00 (tel: +47 22 38 73 00)

Monday to Friday 8.00 am–3.00 pm

Contact us (<https://www.patentstyret.no/en/about-us/contact-us/>)

News from NIPO (<https://www.patentstyret.no/en/about-us/news/>)

Terms of use and Privacy (<https://user.patentstyret.no/help/TermOfUse>)

Partner of Nordic Patent Institute (<https://npi.int>)

NIPO on Facebook

(<https://www.facebook.com/patentstyret>)

NIPO on Twitter

(<https://twitter.com/patentstyret>)

NIPO on Instagram

(<https://www.instagram.com/patentstyret>)

NIPO on LinkedIn

(<https://www.linkedin.com/company/patentstyret/>)

© Norwegian Industrial Property Office (NIPO)

>