

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 538**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA  
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2011** **PCT/EP2011/068862**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012** **WO12062596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011** **E 11788077 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **13.03.2024** **EP 2637670**

54 Título: **Prevención de los efectos adversos causados por dominios de unión específica a CD3**

30 Prioridad:

**10.11.2010 US 412229 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente modificada:  
**02.12.2024**

73 Titular/es:

**AMGEN RESEARCH (MUNICH) GMBH (100.0%)**  
**Staffelseestrasse 2**  
**81477 München, DE**

72 Inventor/es:

**ZUGMAIER, GERHARD;**  
**NAGORSEN, DIRK y**  
**SCHEELE, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 627 538 T5

## DESCRIPCIÓN

Prevención de los efectos adversos causados por dominios de unión específica a CD3

5 La presente invención se refiere a un glucocorticoide (GC) para uso en un método de profilaxis de eventos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3, en donde el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3 tal como se define en las reivindicaciones.

10 Terapias contra el cáncer basadas en anticuerpos requieren un antígeno diana firmemente unido a la superficie de las células cancerosas con el fin de ser activo. Mediante la unión a la diana de la superficie, el anticuerpo puede entregar directamente una señal mortal a la célula cancerosa o indirectamente mediante, por ejemplo, el reclutamiento de una célula T citotóxica, si es un anticuerpo biespecífico. En un escenario de tratamiento ideal, un antígeno diana está abundantemente presente y es accesible en cada una de las células cancerosas y está ausente, apantallado o es mucho menos abundante en células normales. Esta situación proporciona la base para una ventana terapéutica en la que una cantidad definida de la terapia basada en anticuerpos golpea eficazmente a las células cancerosas, pero preserva las células normales.

15 Aunque los dominios de unión tales como anticuerpos son un medio eficaz en el tratamiento de muchos trastornos, en particular el cáncer, su administración no está necesariamente desprovista de efectos secundarios. Los efectos adversos pueden provocar un cambio reversible o irreversible en el estado de salud de un paciente. Dado que los efectos adversos podrían ser perjudiciales y no deseados, es muy deseable evitarlos. Sin embargo, aunque se sabe que un medicamento puede provocar efectos adversos, su prescripción y administración podrían no ser evitadas o son aceptadas, ya que el medicamento tiene un efecto terapéutico espectacularmente beneficioso o incluso puede ser que salve vidas.

20 En los ensayos clínicos, se puede hacer una distinción general entre los efectos adversos (AE) y efectos adversos graves (SAE). Específicamente, los efectos adversos se pueden clasificar en 5 grados de conformidad con los Criterios Comunes de Terminología para los Eventos Adversos (CTCAE). Grado 1 se refiere a un AE leve, Grado 2 a un AE moderado, Grado 3 a un AE grave, Grado 4 a un AE que hace peligrar la vida o incapacitante, mientras que Grado 5 significa muerte relacionada con el AE.

25 Un efecto adverso observado en la terapia con anticuerpos es la aparición de efectos secundarios relacionados con la infusión tales como el síndrome de liberación de citoquinas ("CRS"). Se describe que otros efectos secundarios adversos asociados con CRS son fatiga, vómitos, taquicardia, hipertensión, dolor de espalda, pero también reacciones del sistema nervioso central (reacciones del SNC, neurológicas y/o psiquiátricas) tales como convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, meningitis aséptica y dolor de cabeza.

30 Los eventos adversos, tales como la liberación de citoquinas y reacciones neurológicas/psiquiátricas no solo se han observado con anticuerpos que se unen al receptor de células T, sino también con un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 que se une a la parte CD3 del receptor de células T (denominado Blinatumomab (MT103)). Blinatumomab (MT103) es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3, recombinante, dirigido a linfoma que se une a CD19 en la superficie de casi todas las células B y células tumorales B y concomitantemente puede acoplarse a una célula T, provocando de este modo que la célula T mate a la célula B diana o a la célula tumoral B (Hoffmann *et al.* (2005), *Int. J. Cancer* Vol. 115, Nº 1, páginas 98-104). Blinatumomab consiste en cuatro dominios variables de inmunoglobulina ensamblados en una única cadena de polipéptido. Dos de los dominios variables forman el sitio de unión para CD19, un antígeno de la superficie celular expresado en la mayoría de las células B y células tumorales B. Los otros dos dominios variables forman el sitio de unión para el complejo CD3 en células T. Blinatumomab está diseñado para dirigir células T citotóxicas del cuerpo, o destructoras de células, contra las células tumorales, y representan un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento del cáncer. Blinatumomab se encuentra actualmente en ensayos clínicos.

35 Tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/54440, se han observado efectos adversos en un estudio previo realizado con Blinatumomab aplicado en infusiones de bolo repetidas a un paciente con leucemia linfática crónica derivada de células B (BCLL). Tal como se muestra en las figuras 19 y 20 del documento WO 99/54440, se ha encontrado la liberación de TNF, IL-6 e IL-8 en respuesta a cada una de las infusiones administradas durante 20 minutos de 3 microgramos y 10 microgramos del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico mencionado, respectivamente, con la liberación de citoquinas después de cada una de las administraciones. La liberación máxima de citoquinas se observó después de la administración de 10 microgramos de anticuerpo de cadena sencilla biespecífico. En un siguiente estudio de ensayo clínico, en el que dosis crecientes del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 se administraron a pacientes con tumores malignos de células B en forma de infusiones de bolo, también se han observado efectos adversos. De acuerdo con un análisis retrospectivo, 7 de los 22 pacientes mostraron una reacción neurológica temprana, incluyendo, por ejemplo, confusión, ataxia, trastornos del habla o desorientación.

65

Tal como se muestra en el documento de Bargou *et al.* (Science 321 (2008): 974-7), dosis tan bajas como 0,005 miligramos por metro cuadrado por día administradas de forma continua a pacientes con linfoma no Hodgkin durante cuatro semanas condujo a una eliminación de células diana de linfoma en sangre. Regresiones de tumores parciales y completas se observaron por primera vez en un nivel de dosis de 0,015 miligramos/m<sup>2</sup>/d, y los siete pacientes tratados en un nivel de dosis de 0,06 miligramos/m<sup>2</sup>/d experimentaron una regresión del tumor (Bargou *et al.*, citado anteriormente). El anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 también condujo al aclaramiento de células tumorales de la médula ósea y del hígado. Sin embargo, aunque este estudio (aún en curso) estableció la prueba de concepto clínica para la potencia terapéutica del formato de anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 en el tratamiento del cáncer derivado de células de la sangre, se han encontrado reacciones neurológicas en el transcurso del ensayo clínico mencionado anteriormente. Con el fin de tener bajo control estos efectos secundarios no deseados, se ha cambiado el modo de administración del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3, en el sentido de que se ha cambiado de infusión en bolo a una administración intravenosa continua de dicho anticuerpo durante un período de tiempo más largo. Por consiguiente, puesto que Blinatumomab es un medicamento candidato muy prometedor para el tratamiento de linfoma no Hodgkin (NHL), tal como linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma folicular y linfoma de células del manto (MCL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) y/o leucemia linfocítica crónica (CLL), es altamente deseable reducir o incluso evitar completamente efectos secundarios no deseados en el tratamiento de pacientes en necesidad del mismo con el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3.

Sin embargo, es difícil diseñar una terapia basada en anticuerpos CD19xCD3 que no provoque reacciones en el SNC (neurológicas y/o psiquiátricas) o, por decirlo de otro modo, se desea proporcionar terapias médicas basadas en anticuerpos CD19xCD3 con una tolerabilidad del paciente incrementada, es decir, efectos adversos no deseados reducidos o incluso sin los mismos tales como reacciones del SNC.

Aunque los medios y métodos farmacéuticos que permiten una activación más gradual de las poblaciones de células T (véase el documento WO 2007/068354 y Goebeler *et al.* (2010), Haematologica-The Hematology Journal. Vol. 95, Supl. 2, página 230) ya ayudó a evitar efectos secundarios adversos significativos en los pacientes tratados con el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3, desafortunadamente no se podrían prevenir reacciones neurológicas mediante estas medidas, en particular en casos en los que se han administrado dosis de más de 5 a 10 microgramos por metro cuadrado por día (es decir, 24 h) del anticuerpo.

Por lo tanto, el problema técnico subyacente a la presente invención era proporcionar medios y métodos para superar los problemas anteriores.

La presente invención aborda esta necesidad y proporciona de este modo realizaciones referentes a los medios y métodos para uso en un método de profilaxis de efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3, tales como un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, en el que el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3, en donde una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis excede la primera dosis, en donde el GC es dexametasona, en donde dicho evento adverso neurológico es uno o más de trastornos de los sentidos, convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, confusión, ataxia, apraxia, trastorno del habla, paresia, temblor, o desorientación, en donde dicho dominio de unión a CD3 es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19 x CD3.

Estas realizaciones se caracterizan y describen en el presente documento y se reflejan en las reivindicaciones.

Debe observarse que como se utiliza en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un reactivo" incluye uno o más de tales reactivos diferentes y la referencia a "el método" incluye la referencia a etapas equivalentes y métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica que podrían ser modificados o sustituidos para los métodos descritos en el presente documento.

A menos que se indique de otro modo, la expresión "al menos" que precede a una serie de elementos debe entenderse que se refiere a todos los elementos de la serie.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas. En cada caso en el presente documento cualquiera de las expresiones "que comprenden", "que consisten esencialmente en" y "que consisten en" se puede reemplazar por cualquiera de las otras dos expresiones.

Varios documentos se citan a lo largo del texto de esta memoria descriptiva. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la invención no tiene derecho a anteceder a tal divulgación en virtud de la invención anterior.

A la vista de los acontecimientos adversos descritos en las secciones anteriores, en particular los efectos adversos sobre el SNC incluyendo reacciones neurológicas observadas con los dominios de unión específicos a CD3, el hallazgo de que estos efectos adversos pueden ser mitigados o incluso prevenidos si la administración del dominio de unión específico a CD3 es acompañada o precedida por la administración de un glucocorticoide tal como se describe en el presente documento, sin duda, es notable.

Específicamente, los presentes inventores observaron que los pacientes, a los que se administró un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, se encontraron con efectos secundarios neurológicos y, además, que estos efectos secundarios neurológicos podrían prevenirse o aliviarse por medio de una terapia previa y/o conjunta con glucocorticoides.

Por consiguiente, la presente invención establece por primera vez que dexametasona previene los efectos adversos psiquiátricos/neurológicos que pueden producirse en el transcurso de un tratamiento con dominios de unión específicos para CD3 (véase también la sección de ejemplos).

Los glucocorticoides (GC) siguen siendo los agentes inmunosupresores más ampliamente utilizados para el tratamiento de trastornos inflamatorios y enfermedades autoinmunes. Los glucocorticoides (GC) son una clase de hormonas esteroides que se unen al receptor de glucocorticoides (GR), que está presente en casi todas las células de animales vertebrados, incluyendo los seres humanos. Estos compuestos son potentes agentes antiinflamatorios, independientemente de la causa de la inflamación. Los glucocorticoides suprimen, entre otros, la inmunidad mediada por células mediante la inhibición de genes que codifican las citoquinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IFN- $\gamma$ .

La cortisona, que pertenece al grupo de los GC, es un fármaco terapéutico importante que se utiliza para combatir muchas dolencias que van desde la enfermedad de Addison a la artritis reumatoide. Desde el descubrimiento de sus propiedades antirreumáticas, que dieron lugar a su reconocimiento como un fármaco milagroso, se han producido muchos derivados de cortisona con propiedades mejoradas para combatir mejor una dolencia específica. La cortisona pertenece a un grupo de esteroides conocidos como corticosteroides. Estos esteroides son producidos por la corteza suprarrenal, que es la parte externa de las glándulas suprarrenales, cercana a los riñones. Los corticosteroides se dividen en dos grupos principales: los glucocorticoides (GC), que controlan el metabolismo de las grasas, proteínas, calcio e hidratos de carbono, y los mineralocorticoides que controlan los niveles de sodio y potasio. La cortisona pertenece al primer grupo, es decir, a los GC. La cortisona y sus muchos derivados se utilizan para una diversidad de enfermedades. La cortisona también ayudó a hacer realidad los trasplantes de órganos debido a su capacidad para minimizar la reacción de defensa del cuerpo hacia proteínas extrañas presentes en el órgano implantado y, por lo tanto, dañar la funcionalidad del órgano implantado. Sin embargo, a pesar del uso clínico durante más de 50 años, los efectos antiinflamatorios específicos de GC en diferentes compartimentos celulares del sistema inmune todavía no están claros. Los GC afectan a casi todas las células del sistema inmune, y hay una evidencia creciente de mecanismos específicos para el tipo de células.

En una primera realización, la presente invención se refiere a un glucocorticoide (GC) para uso en un método de profilaxis de efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3, en donde el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3, en donde una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis excede la primera dosis, en donde el GC es dexametasona, en donde dicho evento adverso neurológico es uno o más de trastornos de los sentidos, convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, confusión, ataxia, apraxia, trastorno del habla, paresia, temblor, o desorientación, en donde dicho dominio de unión a CD3 es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19 x CD3. Como se ha descrito anteriormente, estos efectos adversos no deseados acompañan con frecuencia a una terapia con un dominio de unión a CD3. La presente invención soluciona estas desventajas y proporciona dexametasona para uso en un método de profilaxis de efectos adversos neurológicos en un paciente tal como se describe en el presente documento, en donde dicho paciente está sometido a la terapia con un dominio de unión a CD3. Por consiguiente, la presente invención se refiere a dexametasona para uso en un método de profilaxis de efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3 tal como se describe en el presente documento.

La dexametasona se administra en una cantidad que es suficiente para prevenir dichos efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3.

Los efectos secundarios neurológicos son "provocados por" la administración de un dominio de unión a CD3 a un paciente. La expresión "provocado por" significa que el dominio de unión a CD3 es el causante de los efectos secundarios neurológicos. La persona experta puede evaluar fácilmente si la administración de un dominio de unión a CD3 es la causante de un efecto neurológico o no. Con este fin, es solo necesario monitorizar de cerca al paciente durante el transcurso de la administración y para detectar, de ese modo, que la administración del dominio de unión a CD3 es la causante de los efectos secundarios neurológicos. Del mismo modo, se prevé interrumpir la administración del dominio de unión a CD3 y evaluar si los efectos secundarios neurológicos se mejoran de ese modo o incluso desaparecen, lo cual también indica que los efectos secundarios neurológicos fueron provocados por dicho dominio de unión a CD3.

El término "glucocorticoide" significa compuestos que se unen, de manera preferiblemente específica, al receptor de glucocorticoides. Dicho término incluye compuesto(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en cortisona, cortisol (hidrocortisona), cloprednol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, fluocortolona, triamcinolona, (incluyendo acetónido de triamcinolona), dexametasona, betametasona, cortivazol, parametasona, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona y/o fluticasona (incluyendo propionato de fluticasona), incluyendo derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En el contexto de las realizaciones de la presente invención, los compuestos mencionados se pueden utilizar solos o en combinación. Se prefiere la dexametasona. La expresión "se une específicamente al receptor de GC" significa, de acuerdo con la presente invención, que el GC (o un compuesto que se supone que actúa como un GC) se asocia con (por ejemplo, interactúa con) el receptor de GC (también conocido como NR3C1) en un grado estadísticamente significativo en comparación con la asociación con proteínas/receptores en general (es decir, la unión no específica). Cuando el receptor de GC se une a glucocorticoides, su mecanismo de acción principal es la regulación de la transcripción génica. En ausencia de GC, el receptor de glucocorticoides (GR) reside en el citosol complejoado con una diversidad de proteínas, incluyendo proteína de choque térmico 90 (hsp90), la proteína de choque térmico 70 (hsp70) y la proteína FKBP52 (proteína 52 de unión a FK506). La unión del GC al receptor de glucocorticoides (GR) resulta en la liberación de las proteínas de choque térmico. Por lo tanto, se prevé que un GC futuro, o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de un GC sea capaz preferiblemente de unirse al receptor de GC y liberar las proteínas de choque térmico anteriormente mencionadas. El complejo GR activado regula al alza la expresión de proteínas antiinflamatorias en el núcleo o reprime la expresión de proteínas proinflamatorias en el citosol (mediante la prevención de la translocación de otros factores de transcripción desde el citosol hasta el núcleo).

La dexametasona tiene la potencia más alta de glucocorticoides de los esteroides más comúnmente utilizados y también tiene la semivida más larga (véase la tabla a continuación). Sin embargo, un experto en el sector puede seleccionar uno de los otros glucocorticoides conocidos, algunos de los cuales se describen en el presente documento, y puede seleccionar una dosis eficaz adecuada para mejorar o prevenir los eventos adversos neurológicos que pueden resultar del tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, tal como un paciente DLBCL, con una molécula de anticuerpo biespecífico que contiene un dominio de unión a CD3, tal como un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3.

Agente	Dosis equiv. Aprox. (mg)	Potencia antiinflamatoria (glucocorticoide) relativa	Potencia mineralocorticoide (retención de Na <sup>+</sup> ) relativa	Semivida biológica (h)
Cortisona	25	0,8	0,8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Prednisona	5	4	0,8	18-36
Prednisolona	5	4	0,8	18-36
Metilprednisolona	5	5	0,5	18-36
Dexametasona	0,75	25	0	36-54

La dexametasona también posee un efecto beneficioso en el tumor maligno del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, linfoma del SNC o metástasis cerebrales), posiblemente debido a la penetración específica en el SNC. También se utiliza preferentemente (frente a otros esteroides) para tratar el edema cerebral. Aunque los corticosteroides disminuyen la permeabilidad capilar en el propio tumor, se ha encontrado en modelos animales que la dexametasona puede actuar de manera diferente y disminuir el edema por los efectos sobre flujo global lejos del tumor (Molnar, Lapin y Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995; 25 (1): 19-28).

Para los ensayos clínicos en relación con la aplicación de un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 para el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglios linfáticos y/o linfoma extranodal provocado por DLBCL, los presentes inventores tuvieron que desarrollar un régimen de tratamiento que fuese eficiente y bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Con este fin, los presentes inventores aplicaron una aplicación escalonada de un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3, en el que se administraron a los pacientes 5/15/60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h. De esta manera, los efectos adversos, en particular los eventos neurológicos/psiquiátricos podrían reducirse en número, mejorarse e incluso prevenirse. También se contempla en la administración escalonada de un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 un régimen de tratamiento utilizando dos de las dosificaciones, tales como 5/15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h, 5/60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h o 15/60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h durante la duración del tratamiento del paciente. La dosificación apropiada puede ser seleccionada por el médico basándose en la eficacia, tolerabilidad y seguridad con un mínimo de efectos adversos en el paciente. Sin embargo, los presentes inventores también contemplan el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglios linfáticos y/o linfoma extranodal provocada por DLBCL que incluya la administración continua de una dosis fija sin escalada a una dosis mayor posterior. Por ejemplo, el presente régimen de tratamiento incluye la administración de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h, 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h o 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h de un anticuerpo de cadena sencilla

biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un transcurso del tratamiento de hasta 8 semanas (56 días) con buena tolerabilidad y sin efectos adversos, e incluso más tiempo si se determina que es seguro y efectivo.

Generalmente se prefiere que cada una de las dosis dadas a conocer en el presente documento se pueda convertir de cantidad (en  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  en  $\mu\text{g}/\text{d}$  multiplicando la dosis respectiva por el factor 1,9. Por consiguiente, cada una de las dosis dadas a conocer en el presente documento puede aplicarse en los métodos y usos multiplicándose por el factor 1,9. Por ejemplo, una dosis de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  se convierte en  $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$ , una dosis de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$  se convierte en  $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$  y una dosis de  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$  se convierte en  $114 \mu\text{g}/\text{m}^2$ . Se prefiere que un dígito decimal que resulta de la multiplicación o bien se redondee hacia arriba o bien se redondee hacia abajo, respectivamente, a un número entero. Por ejemplo, una dosis de  $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$  puede redondearse hacia abajo a  $9 \mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de  $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$  puede redondearse hacia abajo a  $28 \mu\text{g}/\text{d}$ . Asimismo, una dosis de  $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$  puede redondearse hacia arriba a  $10 \mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de  $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$  puede redondearse hacia arriba a  $29 \mu\text{g}/\text{d}$ .

La expresión "derivados farmacéuticamente aceptables" incluye sales, ésteres, éteres de enol, ésteres de enol, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos. Tales derivados se pueden preparar fácilmente por los expertos en esta técnica utilizando métodos conocidos para tal formación de derivados.

La dosis del GC que se ha de utilizar de acuerdo con las realizaciones de la presente invención no está limitada, es decir, dependerá de las circunstancias del paciente individual. El GC se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral. Dosificaciones preferidas del GC incluyen, sin embargo, entre 1 y 6 mg (equivalente de dexametasona) en el extremo inferior de la dosificación a 40 mg/d (equivalente de dexametasona). Dicha dosificación puede administrarse de una vez o subdividirse en dosificaciones más pequeñas (véanse los ejemplos adjuntos). Se prefiere particularmente una dosificación de 4 a 24 mg/d. Dosificaciones diarias de 4, 8, 12, 16, 20 o 24 mg/d son aún más preferidas. Se prefiere particularmente una dosificación de 1 x 4 mg al día, 2 x 4 mg al día, 1 x 8 mg al día; 1 x 4 mg más 1 x 8 mg al día, 2 x 8 mg al día, 2 x 10 mg al día o 5 x 4 mg al día y 3 x 8 mg al día de dexametasona. "d" indica un día. Regímenes de dosificación adicionales se pueden derivar a partir de los ejemplos adjuntos. Todas las dosificaciones dadas en este párrafo se refieren a equivalentes de dexametasona.

Un "efecto adverso", que a veces también se designa como "efecto secundario" o "evento adverso (en estudios clínicos)" es un efecto perjudicial y no deseado que resulta de la medicación en el tratamiento de un paciente con un dominio de unión a CD3. Un "efecto neurológico/psiquiátrico adverso", que a veces también se designa como síntoma neurológico o efecto adverso del SNC, incluye afecciones de un paciente humano tales como trastornos de los sentidos, convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, confusión, ataxia, trastornos del habla, apraxia, paresia, temblor o desorientación. Un efecto neurológico, tal como se utiliza en el presente documento incluye preferiblemente efectos adversos psiquiátricos. A veces, sin embargo, las expresiones "efecto adverso neurológico" y "efectos adversos psiquiátricos" se pueden utilizar de manera indistinta.

Específicamente, reacciones psiquiátricas/neurológicas observadas durante el tratamiento con un dominio de unión a CD3 incluyen, por ejemplo, confusión y desorientación. "Confusión" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la pérdida de orientación, que es la capacidad de situarse correctamente en el mundo en términos del tiempo, la ubicación y la identidad personal, y frecuencia menudo la memoria, que es la capacidad de recordar correctamente eventos anteriores o aprender nuevo material. Los pacientes suelen tener dificultades para concentrarse y el pensamiento no solo es impreciso y poco claro, sino que, a menudo, es significativamente más lento. Los pacientes con reacciones neurológicas/psiquiátricas también sufren de pérdida de memoria. Con frecuencia, la confusión conduce a la pérdida de la capacidad de reconocer personas y/o lugares, o para decir la hora y la fecha. Los sentimientos de desorientación son comunes en la confusión, y la capacidad de toma de decisiones se ve afectada. Las reacciones neurológicas comprenden, además, habla imprecisa y/o dificultades para encontrar las palabras. Este trastorno puede afectar tanto a la expresión como a la comprensión del lenguaje, así como la lectura y la escritura. Además de la incontinencia urinaria, también el vértigo y el mareo pueden acompañar a reacciones neurológicas en algunos pacientes.

El "paciente" mencionado en el presente documento es un mamífero, preferiblemente un ser humano, que será o (ya) es tratado con un dominio de unión a CD3.

También está previsto que el paciente esté caracterizado por una relación de células B/T de menos de 1:5 (véase el documento PCT/EP2010/066207).

En una realización preferida, se sospecha/supone que el paciente comprende o ya comprende linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular, células B). En este último caso, dicho paciente ya se ha diagnosticado que comprende este tipo de células. Estos linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular, células B) están presentes en un paciente en desarrollo y/o que padece leucemia y/o linfoma.

Un "dominio de unión a CD3" caracteriza, en relación con la presente invención, un dominio de unión que comprende una región de marco y un "sitio de unión a antígeno" o "sitio de interacción con antígeno", que es capaz de interactuar

específicamente con un antígeno CD3. Dicha unión/interacción también se entiende que define un "reconocimiento específico". La expresión "interactuar/interactuando de manera específica" significa de acuerdo con esta invención que el dominio de unión es capaz de unirse a al menos dos, preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cuatro aminoácidos del antígeno CD3, preferiblemente el antígeno CD3 épsilon, y más preferiblemente el antígeno CD3 épsilon humano. Tales dominios de unión a CD3, así como epítopos CD3 épsilon específicos son bien conocidos para la persona experta y se ejemplifican en gran detalle, por ejemplo, en el documento WO2008119567 o en el documento WO2008119566.

Tal como se utiliza en el presente documento, "CD3" designa una molécula expresada como parte del receptor de células T y tiene el significado que normalmente se le asigna en la técnica anterior. En seres humanos abarca, en forma individual o combinada independientemente, todas las subunidades CD3 conocidas, por ejemplo, CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. El CD3 épsilon humano se indica en el nº de acceso de GenBank NM\_000733.

Se prefiere una molécula de unión a CD3 que se une al CD3 épsilon humano. El epítipo CD3 épsilon dado a conocer en gran detalle en el documento WO2008119567 o en el documento WO2008119566 es incluso más preferido.

El término "marco" incluye un armazón para los sitios de unión a antígeno. Por ejemplo, un armazón de este tipo podría proporcionarse por la proteína A, en particular, el dominio Z de la misma (aficuerpos, del inglés *affibodies*), ImmE7 (proteínas de inmunidad), BPTI/APPI (dominios de Kunitz), proteína de unión Ras AF-6 (dominios PDZ), caribdotoxina (toxina de escorpión), CTLA-4, Min-23 (cnotinas, del inglés *knottins*), lipocalinas (anticalinas), neocarzinostatina, un dominio de fibronectina, un dominio de anquirina de consenso de repetición o tiorredoxina (Skerra., Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse *et al.*, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise *et al.*, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren y Uhlen, Curr. Opin. Biol. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)).

Un "marco" preferido es, en el contexto de la presente invención, las porciones reconocidas en la técnica de una región variable de anticuerpo que existen entre las regiones determinantes de complementariedad (CDR) más divergentes (es decir, hipervariables) dentro de la región variable de un anticuerpo. A regiones de marco de este tipo se las denomina normalmente como marcos 1 a 4 (FR1, FR2, FR3 y FR4) y proporcionan un armazón para la presentación de las seis CDR (tres de la cadena pesada y tres de la cadena ligera) en el espacio tridimensional, para formar una superficie de unión a antígeno.

El dominio de unión a CD3 de acuerdo con la presente invención es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3. Técnicas para la producción de anticuerpos son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en Harlow y Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 y Harlow y Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. El término "anticuerpo" también comprende inmunoglobulinas (Ig) de diferentes clases (es decir, IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) y subclases (tales como IgG1, IgG2, etc.).

Tal como se describe en el presente documento, el término "anticuerpo" también incluye realizaciones tales como anticuerpos quiméricos de cadena sencilla, desinmunizados y humanizados, así como fragmentos de anticuerpos tales como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos o derivados de anticuerpos comprenden además fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv o anticuerpos de dominio simple, anticuerpos de dominio variable simple o inmunoglobulina de dominio variable simple que comprenden meramente un dominio variable, que puede ser VH o VL, que se une específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de otras regiones o dominios V; véase, por ejemplo, el documento de Harlow y Lane (1988) y (1999), citado anteriormente. Una inmunoglobulina de dominio variable simple de este tipo abarca no solo un polipéptido de dominio variable simple de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipeptídica de dominio variable simple de anticuerpo.

La presente invención se refiere a anticuerpos de cadena sencilla biespecíficos CD19xCD3, que comprenden un primer dominio de unión capaz de unirse a un epítipo de la cadena CD3 épsilon humano y un segundo dominio de unión capaz de unirse a CD19 humano para su uso en métodos de tratamiento/régimen de dosificación tal como se describe en el presente documento. Ejemplos de moléculas biespecíficas de acuerdo con los métodos de la invención se describen en gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381 y WO 2008/119565. Todos los anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 específicos dados a conocer en dichos documentos, incluyendo sus variantes, fragmentos, equivalentes etc., son anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 particularmente preferidos de la presente invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "anticuerpo biespecífico CD19xCD3" (incluyendo un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3) designa una cadena polipeptídica sencilla que comprende dos dominios de unión. Tales anticuerpos de cadena sencilla se prefieren en el contexto de los métodos/régimen de dosificación de la presente invención. Cada uno de los dominios de unión comprende al menos una región variable de una cadena pesada de anticuerpo ("región VH o H"), en donde la región VH del primer dominio de unión se une específicamente a la molécula CD3 épsilon, y la región VH del segundo dominio de unión se une específicamente a CD19. Los dos dominios de unión están opcionalmente unidos entre sí por un espaciador polipeptídico corto. Un ejemplo no limitante

de un espaciador polipeptídico es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada uno de los dominios de unión puede comprender adicionalmente una región variable de una cadena ligera de anticuerpo ("región VL o L"), estando unidas entre sí la región VH y la región VL dentro de cada uno de los dominios de unión primero y segundo a través de un conector polipeptídico, por ejemplo del tipo dado a conocer y reivindicado en el documento EP 623679 B1, pero en cualquier caso el tiempo suficiente para permitir que la región VH y la región VL del primer dominio de unión y la región VH y la región VL del segundo dominio de unión se emparejen con otra de manera que, juntas, son capaces de unirse específicamente a la respectivos dominios primero y segundo de unión. Anticuerpos de cadena sencilla biespecíficos CD19xCD3 se describen con gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381.

La proteína CD19 humana se indica en el N° de acceso de GenBank AAA69966.

Preferiblemente, el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico aplicado en los métodos/regímenes de dosificación de la presente invención tiene la disposición de dominios VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

Sin embargo, también se prevé que los métodos de la invención puedan llevarse a cabo con anticuerpos de cadena sencilla biespecíficos CD19xCD3 de otras disposiciones de dominio, tales como

VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3),

VL(CD19)-VH(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

VH(CD19)-VL(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3),

VL(CD3)-VH(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),

VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19),

VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19), o

VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

Un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 preferido aplicado en los métodos de la presente invención comprende el

(a) CDR anti-CD3 de la cadena pesada mostradas como CD3 CDR-H1 en la SEQ ID NO: 11 (RYTMH), más preferiblemente en la SEQ ID NO: 11 (GYTFTRYTMH), CD3 CDR-H2 en la SEQ ID NO: 12 (YINPSRGYTNYNQKFKD) y CD3 CDR-H3 en la SEQ ID NO: 13 (YYDDHYCLDY); y/o

(b) CDR anti-CD3 de la cadena ligera mostradas como CD3 CDR-L1 en la SEQ ID NO: 14 (RASSSVSYMN), CD3 CDR-L2 en la SEQ ID NO: 15 (DTSKVAS) y CD3 CDR-L3 en la SEQ ID NO: 16 (QQWSSNPLT); y/o

(c) CDR anti-CD19 de la cadena pesada mostradas como CD19 CDR-H1 en la SEQ ID NO: 17 (SYWMN), más preferiblemente en la SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDR-H2 en la SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) y CD19 CDR-H3 en la SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRYYYAMDY); y/o

(d) CDR anti-CD19 de la cadena ligera mostradas como CD19 CDR-L1 en la SEQ ID NO: 20 (KASQSVDDYDGD SYLN), CD19 CDR-L2 en la SEQ ID NO: 21 (DASNLVS) y CD19 CDR-L3 en la SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

Es más preferido que el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende las CDR de CD3 de la cadena pesada y ligera. Incluso más preferiblemente, el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende las CDR de CD3 de la cadena pesada y ligera, así como las CDR de CD19 de la cadena pesada y ligera. Las CDR a las que se hace referencia en el presente documento están en conformidad con el sistema de numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es un patrón ampliamente adoptado para la numeración de los residuos en un anticuerpo de una manera consistente (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

Alternativamente, se prefiere que el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprenda

(a) la cadena pesada variable de CD19 mostrada en la SEQ ID NO: 3 (la secuencia de nucleótidos se muestra en la SEQ ID NO: 4); y/o

(b) la cadena ligera variable de CD19 mostrada en la SEQ ID NO: 5 (la secuencia de nucleótidos se muestra en la SEQ ID NO: 6); y/o



(c) la cadena pesada variable de CD3 mostrada en la SEQ ID NO: 7 (la secuencia de nucleótidos se muestra en la SEQ ID NO: 8); y/o

(d) la cadena ligera variable de CD3 mostrada en la SEQ ID NO: 9 (la secuencia de nucleótidos se muestra en la SEQ ID NO: 10).

Más preferiblemente, el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende la cadena pesada y ligera variable de CD19 y/o la cadena pesada y ligera variable de CD3. Incluso más preferiblemente, el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende la cadena pesada y ligera variable de CD19, así como la cadena pesada y ligera variable de CD3.

En otra alternativa, también se prefiere que dicho anticuerpo de cadena sencilla biespecífico comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

(a) una secuencia de aminoácidos tal como se representa en SEQ ID NO: 1;

(b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos tal como se muestra en SEQ ID NO: 2;

(c) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que tiene al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % de identidad con una secuencia de ácidos nucleicos de (b), en donde dicha secuencia de aminoácidos es capaz de unirse específicamente a CD3 y CD19; y

(d) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que está degenerada como resultado del código genético a una secuencia de nucleótidos de (b), en donde dicha secuencia de aminoácidos es capaz de unirse específicamente a CD3 y CD19.

Debe entenderse que la identidad de secuencia se determina a lo largo de toda la secuencia de aminoácidos. Para las alineaciones de secuencias se pueden utilizar, por ejemplo, los programas GAP o BestFit (Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith y Waterman, Adv. Appl. Math. 2 (1981), 482-489), que están contenidos en el paquete de software GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, EE.UU. 53711 (1991)). Es un método rutinario para los expertos en la técnica para determinar e identificar una secuencia de aminoácidos que tiene, por ejemplo, un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento (preferiblemente MT103). Por ejemplo, de acuerdo con la hipótesis de Crick's Wobble, la base 5' en el anticodón no está confinada espacialmente como las otras dos bases y, por lo tanto, podría tener un apareamiento de bases no estándar. Dicho en otras palabras: la tercera posición en un triplete de codón puede variar de modo que dos tripletes que difieren en esta tercera posición pueden codificar el mismo residuo de aminoácido. Dicha hipótesis es bien conocida por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, [http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble\\_Hypothesis](http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis); Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Además, es un procedimiento rutinario para los expertos en la técnica para determinar la actividad citotóxica de una secuencia de este tipo de aminoácidos que tiene, por ejemplo, un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento. La actividad citotóxica del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 o una construcción de anticuerpo que tiene, por ejemplo, un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 puede determinarse por métodos tal como se ilustra, por ejemplo, en el documento WO 99/54440.

De manera particularmente preferida, dicho anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1.

También particularmente preferido es el anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 MT103 descrito en el documento WO 99/54440, así como los anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 descritos en el documento WO 2004/106381 y WO 2008/119565.

La administración del dominio de unión a CD3 o de una composición farmacéutica que comprende dicho dominio de unión a CD3 es preferiblemente una administración intravenosa. La administración del GC o una composición farmacéutica que comprende dicho GC es preferiblemente por vía intravenosa o por vía oral (p.o.). Se pueden administrar como una inyección de bolo o continuamente (de forma continua), prefiriéndose continuamente. Una administración continua se refiere a una administración que es esencialmente sin interrupción. "Esencialmente sin interrupción" incluye una administración continua por lo general sin un flujo ininterrumpido o extensión espacial. A modo de ejemplo, el documento WO 2007/068354 da a conocer un régimen de tratamiento que se prevé específicamente. Otros regímenes de tratamiento que están previstos en el contexto de la presente invención se dan a conocer en el documento PCT/EP2010/066207.

Una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer período de tiempo; y de forma consecutiva una segunda dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un segundo período de tiempo, en el que la segunda dosis excede la primera dosis.

- 5 El término "excede" significa que el segundo período de tiempo es al menos un día más largo que el primer período de tiempo.

En otra realización preferida de la presente solicitud, una tercera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un tercer período de tiempo después de la administración de una primera y segunda dosis durante un período de tiempo primero y segundo. Por consiguiente, la presente invención proporciona un esquema de administración de tres etapas (de tres pasos) (régimen de dosificación) para aplicarse en los usos y métodos descritos en el presente documento.

15 En una realización preferida adicional, la presente invención abarca la administración continua de una dosis fija del dominio de unión a CD3 sin escalada a una dosis mayor posterior. Por ejemplo, la presente administración incluye la administración de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24 \text{ h}$ , 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24 \text{ h}$  o 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24 \text{ h}$  de un dominio de unión a CD3, en particular, un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un transcurso del tratamiento de hasta 8 semanas (56 días) e incluso más tiempo si se determina que es segura y eficaz.

20 Más específicamente, en un esquema de administración de tres etapas, se administra dexametasona en el intervalo de entre 6 y 48 horas antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3, más preferiblemente entre 6 y 12 horas, y más preferiblemente de 12 horas, antes de la administración de la primera dosis. Entonces, aproximadamente 1 hora antes (intervalo de 15 min - 2 h, incluyendo 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) de que se administre la primera dosis del dominio de unión, se administra una dosis de dexametasona de nuevo al paciente. 25 Entonces la dexametasona se administra 1 o más días, preferiblemente 2 a 3 días, después de la primera dosis del anticuerpo, preferiblemente en los dos días después de la primera administración del dominio de unión y se administró 1 o más días, preferiblemente 2 o más días después de cada aumento de dosis, preferiblemente en los dos días después de la administración del aumento de la dosis del dominio de unión. Cada una de las dosis de dexametasona es preferiblemente entre 6 y 40 mg, y preferiblemente a aproximadamente 20 o 24 mg por dosis.

30 El intervalo de tiempo entre 6 y 48 horas incluye la administración de la dosis de dexametasona y significa que los tiempos anteriores a la primera administración del dominio de unión son 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 y 48 horas. De manera similar, el intervalo de tiempo preferido entre 6 y 12 horas incluye la administración de la dosis de dexametasona antes de la primera administración del dominio de unión e incluye 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 horas.

35 En una realización adicional, la dexametasona se administra durante un período de dos, tres, cuatro o cinco días durante el cual se aumenta la dosis del dominio de unión. Por ejemplo, se administra dexametasona en un primer punto de tiempo en una dosis de 6 a 40 mg o 6 a 48 mg, preferiblemente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 mg, prefiriéndose 20 o 24 mg, en un segundo punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 8, 12, 16, 20 o 24 mg, prefiriéndose 16 mg, y/o en un tercer punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, prefiriéndose 8 mg. También se puede administrar en un cuarto punto de tiempo o cuarto y quinto puntos de tiempo en una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, prefiriéndose 8 mg.

45 También se prevé que el paciente humano de la presente invención se caracterice por una relación de células B/T de menos de 1:5 (véase el documento PCT/EP2010/066207). Tal como se da a conocer en gran detalle en el documento PCT/EP2010/066207, efectos secundarios neurológicos acompañan frecuentemente a la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en pacientes que se caracterizan por una relación de células B/T de menos de 1:5. La prevención, la mejora o el tratamiento de los efectos secundarios neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3 por medio de una terapia con GC dada a conocer en el presente documento es, sin embargo, también aplicable a pacientes que se caracterizan por una relación de células B/T de más de 1:5 (véase el documento PCT/EP2010/066207).

50 También se da a conocer en el presente documento un kit o envase (farmacéutico) que comprende un GC y/o un dominio de unión a CD3, e instrucciones y/o una indicación que indica que el GC se ha de emplear para la mejora del tratamiento y/o la profilaxis de los eventos adversos neurológicos provocados por dicho dominio de unión a CD3. Dichos GC y dominio de unión a CD3 se envasan preferiblemente juntos en un kit o envase sellado. También se prevé que el envase o kit comprende, además, medios para administrar el GC y/o dominio de unión a CD3 a un paciente y/o tampones, viales, bolsas de teflón o bolsas de infusión que se utilizan normalmente para la infusión de agentes terapéuticos. "Medios" incluyen de ese modo uno o más artículo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en una 60 jeringa, una aguja hipodérmica, una cánula, un catéter, una bolsa de infusión para la administración intravenosa, vehículos intravenosos, viales, tampones, estabilizadores, instrucciones por escrito que ayudan a la persona experta en la preparación de las respectivas dosis e infusiones de la invención, etc.

65 Por "respuesta completa" se entiende la ausencia de una enfermedad clínicamente detectable con normalización de cualquier estudio de obtención de imágenes previamente anormales tales como estudios radiográficos. Una respuesta

de este tipo persiste preferiblemente durante al menos 4 a 8 semanas, a veces de 6 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más, después del tratamiento de acuerdo con la invención. Alternativamente, una mejora en la enfermedad puede clasificarse como una respuesta parcial. Preferiblemente, la remisión completa en ALL se define como un recuento de blastos por debajo del 5 % en la médula ósea y la recuperación de la función de la médula ósea. Las definiciones detalladas de remisión y respuesta para los pacientes con NHL se utilizan de acuerdo con Cheson *et al.*, 1999, J Clin Oncol. Abril; 17(4):1244.

Por "respuesta parcial" se entiende al menos aproximadamente una disminución del 50 % en toda la carga tumoral medible (es decir, el número de células malignas presentes en el paciente, o el volumen medido de las masas tumorales) en ausencia de nuevas lesiones y que persiste durante 4 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más. Una "respuesta completa", sin embargo, no indica necesariamente que una enfermedad se haya curado, ya que un paciente puede recaer. Sin embargo, si es así, el paciente puede volver a ser tratado con una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tal como se describe en el presente documento.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como que limitan el alcance de esta invención. Los ejemplos se incluyen para fines de ilustración y la presente invención solo está limitada por las reivindicaciones.

Pacientes que han sido tratados con blinatumomab y la medicación conjunta de dexametasona actuó como mejora, tratamiento o profilaxis de eventos adversos neurológicos y/o psiquiátricos.

La administración de dexametasona terapéutica fue beneficiosa debido a que desaparecieron síntomas neurológicos y/o psiquiátricos sin necesidad de detener el tratamiento mediante Blinatumomab.

El paciente 109-015 con linfoma folicular recibió blinatumomab a una dosis de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  desde el inicio del tratamiento (es decir, sin etapa de escalada de dosis) durante 4 semanas, el paciente recibió adicionalmente dexametasona los días 4-5: 3 x 8 mg p.o. y los días 6-7: 1 x 8 mg p.o. con el fin de tratar el dolor de cabeza. Este ciclo de tratamiento no tuvo que ser interrumpido debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

El paciente 109-017 con linfoma folicular recibió blinatumomab a una dosis de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  desde el inicio del tratamiento (es decir, sin etapa de escalada de dosis) durante 5 semanas; con el fin de tratar el temblor, dexametasona fue dada p.o.: el día 7: 8 mg-4 mg-4 mg; días 8 + 9: 8 mg-4 mg-0 mg; días 10-11: 4 mg-4 mg-0 mg; días 12-15: 4 mg- 0 mg - 0 mg)). Este ciclo de tratamiento no tuvo que ser interrumpido debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

El paciente 109-026 con MCL recibió blinatumomab a una dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante 1 semana, seguido de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante las 6 semanas restantes. El paciente recibió dexametasona p.o. con el fin de tratar la apraxia el día d11: 3 x 8 mg y el día 12: 2 x 8 mg. Este ciclo de tratamiento no tuvo que ser interrumpido debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

El paciente 135-001 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante 4 días más. El paciente recibió dexametasona con el fin de tratar el temblor a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  en el d3 (3 x 8 mg) continuó disminuyendo la dosis a lo largo de menos de una semana. No hubo eventos neurológicos después de escalada a 15  $\mu\text{g}$ , lo que podría explicarse por un efecto profiláctico de dexametasona. Sin embargo, el día 4 después de la etapa a 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  el paciente tuvo que parar debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos que ocurrieron demasiado rápido al intervenir con dexametasona.

El paciente 109-036 con linfoma folicular fue tratado con 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la primera semana, seguido de tratamiento a razón de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  con blinatumomab durante las 6 semanas restantes del tratamiento. El paciente experimentó eventos adversos neurológicos (temblor y apraxia) a partir del día 11, es decir, cuatro días después de la etapa a 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Se administró i.v. dexametasona (3 x 8 mg) y los eventos adversos neurológicos se resolvieron bajo tratamiento continuado con blinatumomab.

El paciente 109-038 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante las 6 semanas restantes de tratamiento. El día 15, el paciente desarrolló temblor intencional que se resolvió después de que se administró dexametasona (3 x 8 mg i.v.) (tratamiento continuado con blinatumomab).

El paciente 109-039 con MCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante los 12 días restantes de tratamiento. El día 17, el paciente desarrolló temblor y ligera alteración del habla que se resolvió después de que se administró dexametasona; se administraron 3 x 8 mg i.v. de dexametasona (tratamiento continuado con blinatumomab).

El paciente 153-002 con MCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana. El paciente desarrolló problemas del habla leves el día 4 que se resolvieron por completo después de que se administró dexametasona (3 x 8 mg p.o.), en dosis decrecientes durante unos pocos días. El día 22, el paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a una paresia que desapareció sin intervención. Además del uso terapéutico de dexametasona para mitigar los efectos adversos neurológicos, la dexametasona también se utilizó como profilaxis para evitar eventos adversos neurológicos.

El paciente 135-002 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante las 2 semanas restantes y, además, recibió profilaxis con dexametasona (dosis: 3 x 8 mg el día de inicio del tratamiento con blinatumomab y los días de etapas de escalada de dosis). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento con blinatumomab debido a eventos adversos neurológicos.

El paciente 155-001 en el ensayo 103-206 con recaída de ALL fue tratado con una infusión continua de blinatumomab a una dosificación de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante 16 días. Al paciente se le administró dexametasona antes de la administración de blinatumomab de acuerdo con la enseñanza de la presente solicitud. Específicamente, se dio una profilaxis con dexametasona (8 mg antes del inicio del tratamiento). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. El paciente logró una remisión completa.

Cada uno de los siguientes 5 pacientes en el ensayo 103-104 (todos con DLBCL) fueron tratados mediante infusión continua con blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 1ª semana, a continuación, con 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y luego con 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante el periodo de tratamiento restante que podría ser de 2-6 semanas adicionales. También cada uno de los siguientes pacientes fueron tratados profilácticamente con 20 mg de dexametasona a las doce horas y 1 hora antes del comienzo del tratamiento con blinatumomab y antes de cada incremento de dosis de desde 5 hasta 15  $\mu\text{g}$  y de desde 15 hasta 60  $\mu\text{g}$ .

Los pacientes 135-003 no tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

El paciente 108-007 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos. Este paciente logró una remisión completa del linfoma.

El paciente 108-008 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

El paciente 108-009 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos. Este paciente logró una respuesta objetiva del linfoma.

El paciente 108-010 recibió adicionalmente 100 mg de prednisolona una hora antes del inicio de la infusión. El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.

La dexametasona se utilizó como profilaxis para los eventos adversos neurológicos en un paciente de sexo femenino de 14 años con ALL que fue tratada con 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  de blinatumomab sobre una base de uso compasivo de paciente identificado. Con 4 semanas en primer ciclo, el paciente recibió dexametasona el día 1: 3 x 6 mg p.o., el día 2: 2 x 6 mg p.o. y el día 3: 1 x 6 mg. El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. El paciente logró una remisión completa.

Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase I en pacientes con diversos B-NHL, incluyendo DLBCL, para evaluar la construcción de anticuerpo bispecífico CD19xCD3 en pacientes con DLBCL. Los pacientes fueron tratados durante 4-8 semanas por administración i.v. continua del anticuerpo con el siguiente régimen de dosificación escalada: primera semana a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , segunda semana a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  y para el periodo de tratamiento restante a razón de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Se reclutaron dos cohortes, cada una con 6 pacientes con DLBCL. Las dos cohortes se diferenciaban únicamente por la dosis y el programa de la medicación con glucocorticoides administrada al comienzo de la infusión de anticuerpos para la mitigación de efectos adversos. De los doce pacientes, 5 eran hombres y 7 mujeres. La mediana de edad fue de 57 años (intervalo de 24 a 78 años). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 regímenes anteriores (intervalo de 2-6). Todos los pacientes habían estado expuestos a rituximab. Ocho de los 12 pacientes se habían sometido a ASCT. El índice de pronóstico internacional (IPI) en la criba fue de 1 a 3 con una mediana de 2. En la primera cohorte se administraron 100 mg de prednisolona 1 hora antes de comenzar; y en la segunda cohorte los pacientes recibieron dexametasona (3 x 8 mg) los días 1, 2 y 3. Antes del inicio del tratamiento en la segunda cohorte se administraron 20 mg de dexametasona a las 12 horas y 1 hora antes de la administración de una construcción de anticuerpo bispecífico CD19xCD3. Aunque solo se produjo una DLT (evento de grado 3 de SNC reversible) en la cohorte con DLBCL de prednisolona y, por lo tanto, la cohorte se considera segura, una cohorte con DLBCL adicional aplicando dexametasona profiláctica (3 x 8 mg al inicio de la infusión o incremento y reducción de la dosis a 3 x 6 mg o 3 x 4 mg en los siguientes 2 días, respectivamente) se abrió para optimizar la gestión de eventos del SNC. A la vista de uno de los dos primeros pacientes que tienen una DLT debido a un evento adverso reversible del SNC, se introdujo un programa de "dexametasona temprana" modificado (20 mg a -12 a -6 horas y -1 hora, al inicio de la infusión o incremento de la dosis, y 3 x 8 mg durante los siguientes 2 días) para someter a prueba

si una administración más temprana y más intensa de dexametasona puede mejorar eventos adversos del SNC. No se observaron otros DLT después de este ajuste del programa de dexametasona. De ese modo, tanto la cohorte con dexametasona como la "administración temprana con dexametasona" se consideran seguras. Entre un total de 5 pacientes con DLBCL tratados con el "programa de dexametasona temprana" no se observó DLT. Por lo tanto, se concluyó que la administración adicional de "dexametasona temprana" es la forma más segura de administrar blinatumomab a pacientes con DLBCL. También para los pacientes con "dexametasona temprana" se han observado respuestas objetivas.

#### Listado de secuencias

- 10 <110> Micromet GmbH
- <120> Prevención de los efectos adversos causados por dominios de unión específica a CD3
- 15 <130> MIM13896PCT
- <150> US 61/412.229
- <151> 11-10-2010
- 20 <160> 22
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- 25 <211> 498
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 30 <223> Anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3

<400> 1

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr  
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly  
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val  
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val  
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met  
145 150 155 160

# ES 2 627 538 T5

Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Gln	
				165					170					175		
Ile	Trp	Pro	Gly	Asp	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	Gly	
			180					185					190			
Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	
		195					200					205				
Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	
	210					215					220					
Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	
225					230					235					240	
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	
				245					250					255		
Ile	Lys	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala	Ser	
			260					265					270			
Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr	Thr	
		275					280					285				
Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
	290					295					300					
Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	
305					310					315					320	
Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	
				325					330					335		
Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
			340					345					350			
Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
		355					360					365				
Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Val	Glu	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
	370					375					380					
Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Val	Asp	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	
385					390					395					400	
Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	

# ES 2 627 538 T5

405	410	415
Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly		
420	425	430
Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly		
435	440	445
Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu		
450	455	460
Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln		
465	470	475
Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu		
485	490	495

Leu Lys

<210> 2  
 <211> 1494  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3

<400> 2

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac	120
caacagattc caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct	180
gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg	300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttcttg cggcggcggc	360
tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctctg gggctgagct ggtgaggcct	420
gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg	480
aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga	540
gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccaactctgac tgcagacgaa	600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggtctat	660
ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggtg ggccgttatt actatgctat ggactactgg	720
ggccaagggg ccacgggtcac cgtctcctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag	780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct	840

ggctacacct ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggctctg 900  
 gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggtatacta attacaatca gaagttcaag 960  
 gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020  
 ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080  
 cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtogaagg tggaagtgga 1140  
 gggtctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200  
 gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt 1260  
 gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct ccccaaaaag atggatttat 1320  
 gacacatcca aagtggcttc tggagtcctt tatcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc 1380  
 tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca 1440  
 cagtggagta gtaacccgct caggttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

<210> 3

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti CD19

10

<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp  
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 4



# ES 2 627 538 T5

<211> 372  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> VH anti CD19

<400> 4  
 caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60  
 tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120  
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac 180  
 aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300  
 actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggcccaagg gaccacggtc 360  
 accgtctcct cc 372

10 <210> 5  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> VL anti CD19

<400> 5  
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp  
 20 25 30  
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
 65 70 75 80  
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr  
 85 90 95  
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

20 <210> 6  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> VL anti CD19

30 <400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120  
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180  
gggatccac ccaggttttag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300  
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti CD3

10

<400> 7

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr  
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

15 <211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> VH anti CD3

<400> 8

# ES 2 627 538 T5

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357

<210> 9

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> VL anti CD3

<400> 9

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 10

15 <211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> VL anti CD3

<400> 10

gacattcagc tgaccacagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggg 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatc tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

25 <210> 11

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 5 <220>  
 <223> CD3 CDR-H1  
 <400> 11  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His  
 1 5 10  
 10 <210> 12  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 15 <220>  
 <223> CD3 CDR-H2  
 <400> 12  
 Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 20 **Asp**  
 <210> 13  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 25 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-H3  
 30 <400> 13  
 Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr  
 1 5 10  
 <210> 14  
 <211> 10  
 35 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-L1  
 40 <400> 14  
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10  
 <210> 15  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 50 <223> CD3 CDR-L2  
 <400> 15  
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser  
 1 5  
 55 <210> 16  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> artificial

<220>  
 <223> CD3 CDR-L3  
 5 <400> 16  
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 17  
 <211> 10  
 10 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD19 CDR-H1  
 15 <400> 17  
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn  
 1 5 10  
 <210> 18  
 20 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 25 <223> CD19 CDR-H2  
 <400> 18  
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 30 <210> 19  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 35 <220>  
 <223> CD19 CDR-H3  
 <400> 19  
 Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 40 <210> 20  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 45 <220>  
 <223> CD19 CDR-L1  
 <400> 20  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn  
 50 1 5 10 15  
 <210> 21  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 55 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD19 CDR-L2

<400> 21  
 Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser  
 1 5

5 <210> 22  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> artificial

10 <220>  
 <223> CD19 CDR-L3

<400> 22  
 Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr  
 1 5

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Glucocorticoide (GC) para uso en un método de profilaxis de eventos adversos neurológicos provocados por la administración de un dominio de unión a CD3, en donde el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3, en donde una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis excede la primera dosis, en donde el GC es dexametasona, en donde dicho evento adverso neurológico es uno o más de trastornos de los sentidos, convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, confusión, ataxia, apraxia, trastorno del habla, paresia, temblor, o desorientación, en donde dicho dominio de unión a CD3 es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19 x CD3.
- 15 2. El glucocorticoide para el uso según la reivindicación 1, en donde después de una primera y una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un periodo de tiempo primero y segundo, se administra una tercera dosis del dominio de unión a CD3, en donde la tercera dosis excede la primera y segunda dosis.
- 20 3. El glucocorticoide para el uso según la reivindicación 1, en donde el dominio de unión a CD3 se administra continuamente.
4. El glucocorticoide para el uso según la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19 x CD3 es MT103.
- 25 5. El glucocorticoide para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paciente es un ser humano.
6. El glucocorticoide para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho paciente se caracteriza por una relación de células B/T menor que 1:5.
- 30 7. El glucocorticoide para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicho dominio de unión a CD3 se une a CD3 épsilon humano.