

(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

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 infusions 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 infusions 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 infusions 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.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 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/m²/d, y los siete pacientes tratados en un nivel de dosis de 0,06 miligramos/m²/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 período de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un segundo período 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.

Especificamente, 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 esteroideas 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- γ .

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 enfermedad 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 complejado 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 (glucocorticoide) relativa	Potencia (retención de Na ⁺) relativa	mineralocorticoide	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 µg/m²/24 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 µg/m²/24 h, 5/60 µg/m²/24 h o 15/60 µg/m²/24 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 µg/m²/24 h, 15 µg/m²/24 h o 60 µg/m²/24 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 epitopos 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.
- 5 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.
- 10 Se prefiere una molécula de unión a CD3 que se une al CD3 épsilon humano. El epitópo CD3 épsilon dado a conocer en gran detalle en el documento WO2008119567 o en el documento WO2008119566 es incluso más preferido.
- 15 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)).
- 20 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 25 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.
- 30 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.).
- 35 Tal como se describe en el presente documento, el término "anticuerpo" también incluye realizaciones tales como anticuerpos químéricos 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')2, 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 40 específicamente a un antígeno o epitopo 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.
- 45 45 La presente invención se refiere a anticuerpos de cadena sencilla biespecíficos CD19xCD3, que comprenden un primer dominio de unión capaz de unirse a un epitopo 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 50 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.
- 55 55 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 60 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 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) 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 (KASQSVDYDGDSYLN), 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

5 (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.

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

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

20 (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

25 (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.

30 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; 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.

40 50 De manera particularmente preferida, dicho anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1.

45 55 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.

60 65 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.

10 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 µg/m²/24 h, 15 µg/m²/24 h o 5 µg/m²/24 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 35 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.

40 45 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.

50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 982

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; 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.

15 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.

20 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.

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

30 El paciente 109-015 con linfoma folicular recibió blinatumomab a una dosis de 60 µg/m²/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.

35 El paciente 109-017 con linfoma folicular recibió blinatumomab a una dosis de 60 µg/m²/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.

40 El paciente 109-026 con MCL recibió blinatumomab a una dosis de 5 µg/m²/d durante 1 semana, seguido de 60 µg/m²/d durante las 6 semanas restantes. El paciente recibió dexametasona p.o. con el fin de tratar la apraxia el día 11: 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.

45 El paciente 135-001 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5 µg/m²/d durante una semana, a razón de 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y 60 µg/m²/d durante 4 días más. El paciente recibió dexametasona con el fin de tratar el temblor a razón de 5 µg/m²/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 µg, lo que podría explicarse por un efecto profiláctico de dexametasona. Sin embargo, el día 4 después de la etapa a 60 µg/m²/d el paciente tuvo que parar debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos que ocurrieron demasiado rápido al intervenir con dexametasona.

50 El paciente 109-036 con linfoma folicular fue tratado con 5 µg/m²/d durante la primera semana, seguido de tratamiento a razón de 60 µg/m²/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 µg/m²/d. Se administró i.v. dexametasona (3 x 8 mg) y los eventos adversos neurológicos se resolvieron bajo tratamiento continuado con blinatumomab.

55 El paciente 109-038 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5 µg/m²/d durante una semana, a razón de 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y 60 µg/m²/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).

60 El paciente 109-039 con MCL recibió blinatumomab a razón de 5 µg/m²/d durante una semana, a razón de 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y 60 µg/m²/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 µg/m²/d durante una semana, a razón de 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y 60 µg/m²/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.
- 5
- El paciente 135-002 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5 µg/m²/d durante una semana, a razón de 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y 60 µg/m²/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.
- 10
- 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 µg/m²/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.
- 15
- 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 µg/m²/d durante la 1^a semana, a continuación, con 15 µg/m²/d durante la 2^a semana y luego con 60 µg/m²/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 µg y de desde 15 hasta 60 µg.
- 20
- 25
- Los pacientes 135-003 no tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.
- 30
- El paciente 108-007 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos. Este paciente logró una remisión completa del linfoma.
- 35
- El paciente 108-008 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos.
- 40
- El paciente 108-009 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos neurológicos/psiquiátricos. Este paciente logró una respuesta objetiva del linfoma.
- 45
- 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.
- 50
- Se llevó a cabo un ensayo clínico de fase I en pacientes con diversos B-NHL, incluyendo DLBCL, para evaluar la construcción de anticuerpo biespecífico 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 µg/m²/d, segunda semana a razón de 15 µg/m²/d y para el periodo de tratamiento restante a razón de 60 µg/m²/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 biespecífico 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
- 55
- 60
- 65

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
 25 <210> 1
 <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 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 Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser 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 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 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
 465 470 475 480

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

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3

10

<400> 2

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgtatggtg atagttattt gaactggtag 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagttct 180

ggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc 360

tccgggtgt gtggttctca ggtcagctg cagcagtcgt gggctgagct ggtgaggcct 420

gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480

aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgaa ttggacagat ttggcctgga 540

gatgggtata ctaactaca tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa 600

tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggcttat 660

ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta gcccgattt actatgctat ggactactgg 720

ggccaaggga ccacggcac cgtctctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag 780

cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct 840

ES 2 627 538 T5

ggctacacct ttactagta cacgatgcac tggtaaaac agaggcctgg acagggtctg	900
gaatggattt gatacattaa tcctagccgt gttatacta attacaatca gaagttcaag	960
gacaaggcca cattgactac agacaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc	1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc	1080
cttgactact gggccaagg caccacttc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga	1140
ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca	1200
gcaatcatgt ctgcacatcc agggagaag gtcacccatga cctgcagagc cagttcaagt	1260
gtaaatgttaca tgaactggta ccagcagaag tcagggacct cccccaaaag atggatttat	1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtcct tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc	1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa	1440
cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt 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 Gin Gin Ser Gly Ala Glu Ile 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 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 ctgggtccctc agtgaagatt 60
 tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac 180
 aatggaaaat tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240
 atgcaactca gcagccttagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300
 actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc 360
 accgtctccct 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
 20 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 6
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> VL anti CD19
 30 <400> 6

ES 2 627 538 T5

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgtatggt atagttattt gaactggcac	120
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatacaa tctagttct	180
gggatcccac ccaggttag tggcagtggg tctggacag 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 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

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> VH anti CD3

<400> 8

ES 2 627 538 T5

	gatatacaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg	60
	tcttgcaaga cttctggcta caccttact aggtacacga tgcactgggt aaaaacagagg	120
	cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggta 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>	
	<223> VL anti CD3	
10	<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	
15	<210> 10	
	<211> 318	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> VL anti CD3	
	<400> 10	
	gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
	atgacctgca gagccagttc aagtgttgt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc	120
	acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc	180
	ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa	240
	gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg	300
	accaagctgg agctgaaa	318
25	<210> 11	

ES 2 627 538 T5

<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
45 <211> 7
<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

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.
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.
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.
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.
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.