

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 910**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2019 PCT/US2019/035123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2019 WO19232510**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2019 E 19810295 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024 EP 3801572**

54 Título: **Terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos**

30 Prioridad:

01.06.2018 US 201862679755 P

30.11.2018 US 201862774157 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2024

73 Titular/es:

KITE PHARMA, INC. (100.0%)

2400 Broadway

Santa Monica, CA 90404, US

72 Inventor/es:

BOT, ADRIAN I.;

GO, WILLIAM Y.;

JIANG, YIZHOU;

ROSSI, JOHN M. y

XUE, XIAODONG

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 989 910 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapia con células T con receptores de antígenos quiméricos

5 **Campo**

La presente solicitud está dirigida a métodos de tratamiento del cáncer con CAR-T y métodos de predecir los resultados clínicos en respuesta a esos tratamientos.

10 **Antecedentes**

Los tratamientos de inmunoterapia contra el cáncer se basan en células T humanas enriquecidas o modificadas para que ataquen y destruyan las células cancerígenas de un paciente. Para aumentar la capacidad de las células T de dirigirse y destruir una célula cancerígena particular, se han desarrollado métodos para manipular células T que expresan constructos que dirijan las células T a una célula cancerígena diana particular. Los receptores de antígenos quiméricos (CAR) y los receptores de células T (TCR) manipulados, que incluyen dominios de unión capaces de interactuar con un antígeno tumoral particular, permiten a las células T dirigirse y destruir las células cancerígenas que expresan el antígeno tumoral particular. Las terapias celulares adaptativas que se dirigen a células cancerígenas que expresan CD19 han dado resultados prometedores con resultados clínicos superiores. Sigue siendo necesario predecir los resultados clínicos de las terapias con CAR-T.

Sumario de la invención reivindicada

La presente invención está limitada por las reivindicaciones adjuntas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método de predicción de una respuesta de un sujeto al tratamiento con células T con receptores de antígenos quiméricos CD19 (células T CAR) en un sujeto que tiene un cáncer hematológico que comprende células cancerígenas que expresan CD19, el método comprendiendo medir un valor de referencia de la Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) del sujeto, determinar el intervalo de SPD, en donde el SPD puede estar dentro de uno de cuatro intervalos, en donde los cuatro intervalos comprenden:

Cuartil 1 de SPD: de 100 a 2000 mm², SPD mediana de aproximadamente 840;
Cuartil 2 de SPD: de más de 2000 a 3700 mm², SPD mediana de aproximadamente 2820;
Cuartil 3 de SPD: de más de 3700 a 6700 mm², SPD mediana de aproximadamente 5100; y
Cuartil 4 de SPD: de más de 6700 a 24.000 mm², SPD mediana de aproximadamente 9300,
en donde se predice que el sujeto responderá a un tratamiento con CD19 CAR-T, cuando el valor de SPD del sujeto está dentro del Cuartil 1 de SPD o el Cuartil 2 de SPD.

En una realización, el cáncer se selecciona entre linfoma, leucemia y mieloma o en donde el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario.

En una realización, el tratamiento con células CD19 CAR-T comprende el tratamiento con axicabtagene ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah), JCAR017, JCAR015, JCAR014, o UCART19.

En una realización, el sujeto tiene ≥ 65 años.

En una realización, el sujeto tiene < 65 años.

En una realización, el tratamiento con células CD19 CAR-T se administra como terapia de primera línea.

En una realización, el sujeto recibió por lo menos un tratamiento previo y no un tratamiento de CAR-T y en donde posteriormente el cáncer del sujeto es tratado por una célula T con receptores de antígenos quiméricos CD19.

La presente invención también se refiere a células T con receptores de antígenos quiméricos CD19 (células T CAR) para su uso en un método de tratamiento de un cáncer hematológico en un sujeto, dicho cáncer comprendiendo células cancerígenas que expresan CD19, en donde el sujeto se caracteriza por tener un valor de referencia de Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) cuyo valor de referencia de SPD es Cuartil 1 de SPD o Cuartil 2 de SPD, en donde los Cuartiles de SPD se definen de la siguiente manera:

Cuartil 1 de SPD: de 100 a 2000 mm², SPD mediana de aproximadamente 840; y
Cuartil 2 de SPD: de más de 2000 a 3700 mm², SPD mediana de aproximadamente 2820.

En una realización, el uso comprende predecir una respuesta al tratamiento con CD19 CAR-T en el sujeto mediante el método de predicción de una respuesta de la invención.

En una realización, el método de tratamiento de un cáncer hematológico es un método de tratamiento de un cáncer que se selecciona entre linfoma, leucemia y mieloma o en donde el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario.

En una realización, el método de tratamiento de un cáncer hematológico comprende el tratamiento con axicabtagene ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah), JCAR017, JCAR015, JCAR014, o UCART19. En una realización, el método de tratamiento de un cáncer hematológico es el tratamiento de un sujeto que tiene ≥ 65 años.

En una realización, el método de tratamiento de un cáncer hematológico es el tratamiento de un sujeto que tiene < 65 años.

En una realización, el tratamiento con células CD19 CAR-T se administra como terapia de primera línea.

Sumario de las enseñanzas

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación proporciona enseñanzas que en algunos aspectos van más allá de la divulgación de la invención como tal, que se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas. Las enseñanzas se proporcionan para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados. Dicha información técnica adicional que no entra en el alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. En particular, no debe interpretarse que los términos "realización" y "aspecto" se refieren necesariamente a la invención reivindicada, a menos que la materia en cuestión esté comprendida dentro del alcance de las reivindicaciones.

La presente enseñanza se refiere a métodos de tratamiento del cáncer con CAR-T y métodos de predicción de resultados clínicos en respuesta a esos tratamientos. Los métodos de predicción de resultados clínicos potenciales comprenden el uso del valor de referencia de la Suma de Diámetros de Productos de Lesiones Índice (SPD) y/o el número de referencia de líneas de terapia previa como indicadores.

Debe entenderse que la divulgación no se limita en su aplicación a los detalles expuestos en las siguientes realizaciones, reivindicaciones, descripción y figuras. La divulgación es capaz de otras realizaciones y de ser puesta en práctica o llevada a cabo de muchas otras maneras.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 ilustra los resultados de los pacientes por cuartiles de SPD. AUC_{0-28} (área bajo la curva del Día 0 al Día 28); CRS (síndrome de liberación de citoquinas); ORR (tasa de respuesta objetiva); Q (cuartil).

La FIG. 2 es un análisis post-hoc de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador según el estado de respuesta a los 3 meses después de axicabtagene ciloleucel. Se muestran 60 pacientes con respuesta completa en curso, respuesta parcial o enfermedad estable el mes 3 en la fase 2. El eje x muestra el tiempo transcurrido desde la infusión de células T con receptores de antígenos quiméricos. Cuatro de ocho pacientes con respuestas parciales y cuatro de nueve pacientes con enfermedad estable a los 3 meses pasaron posteriormente a respuestas completas. NR=no alcanzado. NE=no estimable.

Descripción detallada

A menos que se definan de otro modo en la presente, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente divulgación tendrán los significados entendidos comúnmente por los expertos en la técnica.

Como se usan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se indique específicamente o resulte obvio por el contexto, como se usa en la presente, el término "o" se entiende inclusivo y abarca tanto "o" como "y". El término "y/o", como se usa en la presente, debe entenderse como la divulgación específica de cada una de las dos características o componentes especificados, con o sin el otro.

Como se describe en la presente, debe entenderse que cualquier intervalo de concentraciones, intervalo de porcentajes, intervalo de proporciones o intervalo de números enteros incluye el valor de cualquier número entero dentro del intervalo enumerado y, cuando proceda, fracciones del mismo (como la décima parte y la centésima parte de un número entero), a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique específicamente o resulte evidente por el contexto, como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que se encuentra dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular, según lo determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor o composición, es decir, las limitaciones 10 del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" o "que comprende esencialmente" puede significar dentro de una o más de una desviación estándar según la práctica en la técnica. "Aproximadamente" o "que comprende esencialmente" puede significar un intervalo de hasta el 10% (es decir, $\pm 10\%$). Por tanto, "aproximadamente" puede entenderse dentro del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%,

0,01% o 0,001% mayor o menor que el valor indicado. Por ejemplo, aproximadamente 5 mg puede incluir 15 cualquier cantidad entre 4,5 mg y 5,5 mg. Además, particularmente con respecto a sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando en la presente divulgación se proporcionan valores o composiciones particulares, a menos que se indique lo contrario, debe asumirse que el significado de "aproximadamente" o "que comprende esencialmente" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición particular.

El término "administración" se refiere a la introducción física de un agente en un sujeto, usando cualquiera de los varios métodos y sistemas de administración conocidos por los expertos en la técnica. Las vías de administración ejemplares para las formulaciones divulgadas en la presente incluyen la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, espinal u otras vías de administración parenterales, por ejemplo mediante inyección o infusión. La frase "administración parenteral", como se usa en la presente, significa modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intralinfática, intralesional, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal, así como la electroporación in vivo. En algunas realizaciones, la formulación se administra por una vía no parenteral, por ejemplo, por vía oral. Otras vías no parenterales incluyen una vía de administración tópica, epidérmica o mucosal, por ejemplo, intranasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica. La administración también puede realizarse, por ejemplo, una vez, varias veces y/o durante uno o más periodos prolongados. En algunas realizaciones, la administración se realiza por infusión. Por ejemplo, una bolsa de infusión de inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas por CD19 comprende una suspensión de células T positivas para el receptor de antígeno quimérico (CAR) en aproximadamente 68 ml. La dosis objetivo puede estar entre aproximadamente 1×10^6 y aproximadamente 2×10^6 células T viables positivas para CAR por kg de peso corporal, con un máximo de 2×10^8 células T viables positivas para CAR. En algunas realizaciones, la inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19 es Axi-cel™ (YESCARTA®, axicabtagene ciloleucel)

El término "linfocito", como se usa en la presente, incluye células asesinas naturales (NK), células T o células B. Las células NK son un tipo de linfocitos citotóxicos (tóxicos para las células) que representan un componente principal del sistema inmunitario inherente. Las células NK rechazan tumores y células infectadas por virus. Funcionan mediante el proceso de apoptosis o muerte celular programada. Se las denominó "asesinas naturales" porque no requieren activación para matar células. Las células T desempeñan un papel principal en la inmunidad mediada por células (sin participación de anticuerpos). Sus receptores de células T (TCR) las diferencian de otros tipos de linfocitos. El timo, un órgano especializado del sistema inmunitario, es el principal responsable de la maduración de las células T. Hay seis tipos de células T, concretamente: células T auxiliares (por ejemplo, células CD4+), células T citotóxicas (también conocidas como TC, linfocito T citotóxico, CTL, célula T asesina, célula T citolítica, células T CD8+ o célula T asesina), células T de memoria ((i) las células T_{SCM} madre de memoria, al igual que las células vírgenes, son CD45RO-, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-selectina), CD27+, CD28+ e IL-7R.alpha.+, pero también expresan grandes cantidades de CD95, IL-2R.beta., CXCR3, y LFA-1, y muestran numerosos atributos funcionales distintivos de las células de memoria); (ii) las células T.sub.CM de memoria central expresan L-selectina y el CCR7, secretan IL-2, pero no IFN.gamma. o IL-4, y (iii) las células TEM de memoria efectoras, sin embargo, no expresan L-selectina ni CCR7 pero producen citoquinas efectoras como IFN.gamma. e IL-4), células T reguladoras (Tregs, células T supresoras o células T reguladoras CD4+CD25+), células T asesinas naturales (NKT) y células T gamma delta. Las células B, por otro lado, desempeñan un papel principal en la inmunidad humoral (con participación de anticuerpos). Producen anticuerpos y antígenos y desempeñan la función de células presentadoras de antígenos (APC) y se convierten en células B de memoria después de su activación por interacción con antígenos. En los mamíferos, las células B inmaduras se forman en la médula ósea, de donde se deriva su nombre.

Un "paciente", como se usa en la presente, incluye cualquier humano que padezca una enfermedad o afección como el cáncer (por ejemplo, un linfoma o una leucemia). En la presente los términos "sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente.

El término "inmunoterapia" se refiere al tratamiento de un sujeto afectado por una enfermedad, o en riesgo de contraerla o padecer una recurrencia de una enfermedad, mediante un método que comprende inducir, potenciar, suprimir o modificar de otro modo de una respuesta inmunitaria. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen, pero no se limitan a, terapias con células T. La terapia celular T puede incluir terapia celular T adoptiva, inmunoterapia con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), terapia celular autóloga, terapia celular autóloga de ingeniería genética (eACT.TM.) y trasplante de células T alogénicas. Un experto en la técnica reconocería que los métodos de acondicionamiento divulgados en la presente mejorarían la eficacia de cualquier terapia de células T trasplantadas. Ejemplos de terapias de células T se describen en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 2014/0154228 y 2002/0006409, la Patente de Estados Unidos N° 5.728.388, y en la Publicación Internacional N° WO 2008/081035. Otros ejemplos no limitativos pueden encontrarse en la Patente de Estados Unidos N° 9.855.298; Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20190151361; 20190144515; 20190093101; 20190032011; 20190092818; 20180369283; 20180296601; 20180280437; 20180230224; 20180086846; 20180016620. Las revisiones ejemplares de terapias con células T usadas en la técnica incluyen Jafferji MS, Yang JC, Adoptive T-Cell Therapy for Solid

Malignancies, Surg Oncol Clin N Am. julio 2019;28(3):465-479. doi: 10.1016/j.soc.2019.02.012. Epub 12 de abril de 2019; Minutolo NG, Hollander EE, Powell DJ Jr.. The Emergence of Universal Immune Receptor T Cell Therapy for Cancer, Front Oncol. 26 de marzo de 2019;9:176. doi: 10.3389/fonc.2019.00176. eCollection 2019; Strati P, Neelapu SS., Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Therapy in Lymphoma, Curr Oncol Rep. 27 de marzo de 2019;21(5):38. doi: 10.1007/s11912-019-0789-z.

El término "autólogo" se refiere a cualquier material derivado del mismo individuo al que posteriormente se va a reintroducir. Por ejemplo, el método de terapia celular autóloga (ACT) descrito en la presente implica la recogida de linfocitos de un paciente, que luego se modifican para que expresen, por ejemplo, un constructo de CAR, y luego se administran de nuevo al mismo paciente. El término "terapia celular autóloga", que puede abreviarse como "ACT", también conocido como transferencia celular adoptiva, es un proceso mediante el cual se recogen células T del propio paciente y se alteran genéticamente para que reconozcan y dirijan uno o más antígenos expresados en la superficie celular de una o más células tumorales o enfermedades malignas específicas.

Por "terapéuticamente eficaz" se entiende que el uso de CD19 CAR-T para tratar el cáncer en un paciente da como resultado algún beneficio clínico demostrado en comparación con la ausencia de terapia (cuando proceda) o con un tratamiento de referencia conocido. El beneficio clínico en una población de pacientes puede evaluarse mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica. En una realización, el beneficio clínico puede evaluarse basándose en la tasa de respuesta objetiva (ORR), la duración de la respuesta (DOR), la supervivencia libre de progresión (PFS), la respuesta en curso al de 1 año y/o la supervivencia global (OS). La tasa de respuesta objetiva (ORR) se define como la proporción de participantes que logran una respuesta completa (CR) o parcial (PR).

En algunas realizaciones, una respuesta completa indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, una respuesta parcial indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, una enfermedad estable indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, un aumento de la supervivencia global indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, la eficacia terapéutica puede constituir una mejora del tiempo hasta la progresión de la enfermedad y/o una mejora de los síntomas o de la calidad de vida. En otras realizaciones, el beneficio terapéutico puede no traducirse en un aumento del periodo de control de la enfermedad, sino en una marcada reducción de la carga sintomática que da como resultado una mejora de la calidad de vida.

RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR)

Los receptores de antígenos quiméricos (CAR o CAR-T) y los receptores de células T (TCR) de la divulgación son receptores manipulados genéticamente. Estos receptores manipulados pueden insertarse y expresarse fácilmente en células inmunitarias, incluyendo las células T, de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica. Con un CAR, un único receptor puede programarse para que reconozca un antígeno específico y, cuando se une a ese antígeno, active la célula inmunitaria para que ataque y destruya la célula que transporta o expresa ese antígeno. Cuando estos antígenos existen en las células tumorales, una célula inmunitaria que expresa el CAR puede atacar y destruir la célula tumoral.

Un aspecto de la presente enseñanza es un receptor de antígeno quimérico (CAR), o un receptor de células T, que comprende (i) una molécula de unión a antígeno, (ii) un dominio costimulador, y (iii) un dominio activador. El dominio costimulador puede comprender un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular. En algunas realizaciones, el dominio extracelular comprende una bisagra o un dominio bisagra truncado.

En algunas realizaciones, la molécula de unión a antígeno es una molécula que comprende las partes de unión a antígeno (por ejemplo, CDR) del anticuerpo del que deriva la molécula. Una molécula de unión a antígeno puede incluir las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) antigénicas. Los ejemplos de moléculas de unión a antígeno incluyen, entre otros, fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv, dAb, anticuerpos lineales, anticuerpos scFv y anticuerpos multispecíficos formados a partir de moléculas de unión a antígeno. Los peptidocuerpos (es decir, moléculas de fusión Fc que comprenden dominios de unión a péptidos) son otro ejemplo de moléculas de unión a antígeno adecuadas. En una realización, el constructo de CD19 CAR comprende un FV de cadena sencilla anti-CD 19. Un "Fv de cadena sencilla" o fragmento de unión a anticuerpo de "scFv" comprende los dominios variable pesado (V_H) y variable ligero (V_L) de un anticuerpo, cuando estos dominios están presentes en una cadena polipeptídica única. Generalmente, el polipéptido Fv comprende además un conector polipeptídico entre los dominios V_H y V_L, que permite al scFv formar la estructura deseada para la unión al antígeno. Todos los términos relacionados con anticuerpos usados en la presente tienen el significado habitual en la técnica y son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

En algunas realizaciones, el CAR comprende uno o más dominios costimuladores. En algunas realizaciones, el costimulador es una región de señalización de CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, muerte programada-1 (PD-1), costimulador inducible de células T (ICOS), antígeno-1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1 (CD11a/CD18), CD3 gamma, CD3 delta, CD3 epsilon, CD247, CD276 (B7-H3), LIGHT (miembro 14 de la superfamilia de factores de necrosis tumoral; TNFSF14), NKG2C, Ig alfa (CD79a), DAP-10, receptor Fc gamma, molécula MHC de clase I, proteínas receptoras de TNF, proteínas similares a las inmunoglobulinas, receptores de citoquinas, integrinas,

moléculas de activación linfocítica de señalización (proteínas SLAM), receptores activadores de células NK, BTLA, un receptor de ligando Toll, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM (LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80 (KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8alpha, CD8beta, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI Ia, LFA-1, ITGAM, CDI Ib, ITGAX, CDI Ic, ITGBI, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, un ligando que se une específicamente con CD83, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende una región de señalización de 4-1BB/CD137, receptores activadores de células NK, B7-H3, BAFFR, BLAME (SLAMF8), BTLA, CD100 (SEMA4D), CD103, CD160 (BY55), CD18, CD19, CD19a, CD2, CD247, CD27, CD276 (B7-H3), CD29, CD3 delta, CD3 epsilon, CD3 gamma, CD30, CD4, CD40, CD49a, CD49D, CD49f, CD69, CD7, CD84, CD8alpha, CD8beta, CD96 (Táctil), CDI Ia, CDI Ib, CDI Ic, CDI Id, CDS, CEACAM1, CRT AM, receptores de citoquinas, DAP-10, DNAM1 (CD226), receptor Fc gamma, GADS, GITR, HVEM (LIGHTR), IA4, ICAM-1, ICAM-1, Ig alfa (CD79a), IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alfa, proteínas similares a las inmunoglobulinas, coestimulador inducible de células T (ICOS), integrinas, ITGA4, ITGA4, ITGA6, ITGAD, ITGAE, ITGAL, ITGAM, ITGAX, ITGB2, ITGB7, ITGBI, KIRDS2, LAT, LFA-1, LFA-1, un ligando que se une específicamente con CD83, LIGHT, LIGHT (miembro 14 de la superfamilia de factores de necrosis tumoral; TNFSF14), LTBR, Ly9 (CD229), antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1 (CDI Ia/CD18), molécula MHC de clase I, NKG2C, NKG2D, NKp30, NKp44, NKp46, NKp80 (KLRP1), OX-40, PAG/Cbp, muerte programada-1 (PD-1), PSGL1, SELPLG (CD162), moléculas de activación linfocítica de señalización (proteínas SLAM), SLAM (SLAMF1; CD150; IPO-3), SLAMF4 (CD244; 2B4), SLAMF6 (NTB-A; Lyl08), SLAMF7, SLP-76, proteínas receptoras de TNF, TNFR2, un receptor de ligando Toll, TRANCE/RANKL, VLA1, o VLA-6, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el CAR comprende una región bisagra entre el dominio transmembrana y la molécula de unión. En algunas realizaciones, la región bisagra es de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE, IgM, CD28 o CD8 alfa.

En algunas realizaciones, el dominio transmembrana es un dominio transmembrana de CD28, 4-1BB/CD137, una cadena alfa de un receptor de células T, una cadena beta de un receptor de células T, CD3 epsilon, CD4, CDS, CD8 alfa, CD9, CD16, CD19, CD22, CD33, CD37, CD45, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, o una cadena zeta de un receptor de células T, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el dominio de activación puede derivarse de, por ejemplo, cualquier forma de CD3-zeta. En algunas realizaciones, el dominio de activación procede de DAP10, DAP12 u otra molécula de señalización activadora de tipo TCR.

En un aspecto, la presente solicitud se dirige a la terapia de células T CD19 CAR. En una realización, el constructo de CD19 CAR comprende un dominio scFv anti-CD19, un dominio intracelular, un dominio transmembrana, un dominio coestimulador y un dominio de activación. En una realización, el dominio transmembrana se deriva del dominio transmembrana de CD28, 4-1BB/CD137, CD8 alfa, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el dominio coestimulador se deriva de CD8, CD28 OX40, 4-1BB/CD137, o una combinación de los mismos. En una realización, el dominio de activación se deriva de CD3zeta. En una realización, el constructo de CD19 CAR comprende un dominio coestimulador 4-1BB. En una realización, el constructo CD19 CAR comprende un dominio coestimulador de CD28. En una realización, el constructo CD19 CAR comprende un scFv anti-CD19, dominios bisagra/transmembrana y costimulador de CD28, y un dominio de activación de CD3zeta. En una realización, el CAR es el exorseado en axicabtagene ciloleucel. En una realización, el CAR es el que se expresa en Kymriah™. Los CAR dirigidos a CD19 adicionales que pueden usarse con los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, JCAR017, JCAR015, JCAR014, Uppsala U. anti-CD19 CAR (NCT02132624), y UCART19 (Celectis), Véase Sadelain et al. Nature Rev. Cancer Vol. 3 (2003), Ruella et al., Curr Hematol Malig Rep., Springer, NY (2016) y Sadelain et al. Cancer Discovery (Abril 2013).

CÉLULAS T CAR

Las células T de la inmunoterapia pueden manipularse para que expresen cualquiera de los CAR descritos anteriormente u otros y se denominan células T CAR. Las células T CAR pueden manipularse para que expresen otras moléculas y pueden ser de cualquiera de los siguientes tipos ejemplares u otros disponibles en la técnica: células T CAR de primera, segunda, tercera, cuarta, quinta (etc.); células T CAR blindadas, células T CAR móviles, células T TRUCK, células T CAR de receptor conmutado; células T CAR editadas genéticamente; células T CAR de receptor dual; células T CAR suicidas, células T CAR inducibles por fármacos, células T CAR inducibles por synNotch; y células T CAR inhibitoras.

Las células T de la inmunoterapia pueden proceder de cualquier fuente conocida en la técnica. Por ejemplo, las células T pueden diferenciarse in vitro a partir de una población de células madre hematopoyéticas, o pueden obtenerse de un sujeto. Las células T pueden obtenerse, por ejemplo, de células mononucleares de sangre periférica (PBMC), médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre de cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un foco de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. Además, las células T pueden derivarse de una o más líneas de células T disponibles en la técnica. Las células T también pueden obtenerse de una unidad de sangre

extraída de un sujeto usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, como la separación FICOLL™ y/o aféresis. Métodos adicionales de aislamiento de células T para una terapia de células T se divulgan en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2013/0287748. Otros ejemplos no limitativos pueden encontrarse en la Solicitud Internacional N° PCT/US2015/014520 (publicada como WO2015/120096) y en la Solicitud Internacional N° PCT/US2016/057983 (publicada como WO2017/070395).

En una realización, las células T son células T autólogas. En una realización, las células T son células madre autólogas (para terapia con células madre autólogas o ASCT). En una realización, las células T son células T no autólogas. En algunas realizaciones, las células T se obtienen de un sujeto donante. En algunas realizaciones, el sujeto donante es un paciente humano afectado por un cáncer o un tumor. En algunas realizaciones, el sujeto donante es un paciente humano no afectado por un cáncer o un tumor. En algunas realizaciones, las células T del donante para su uso en la terapia de células T se obtienen del paciente (por ejemplo, para una terapia autóloga de células T). En otras realizaciones, las células T donantes para su uso en la terapia celular T se obtienen de un sujeto que no es el paciente.

Las células CD19 CAR-T pueden prepararse mediante cualquier método de fabricación para preparar células T para inmunoterapia incluyendo, sin limitación, los descritos en la Solicitud Internacional N° PCT/US2015/014520 (publicada como WO2015/120096) y en la Solicitud Internacional N° PCT/US2016/057983 (publicada como WO2017/070395).

En una realización, las células T pueden obtenerse, por ejemplo, de células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglios linfáticos, sangre de cordón umbilical, tejido del timo, tejido de un foco de infección, ascitis, derrame pleural, tejido del bazo y tumores. Además, las células T pueden derivarse de una o más líneas de células T disponibles en la técnica. Las células T también pueden obtenerse de una unidad de sangre extraída de un sujeto usando cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, como separación de FICOLL™ y/o aféresis. En algunas realizaciones, las células recogidas por aféresis se lavan para eliminar la fracción plasmática y se colocan en un tampón o medio apropiado para su posterior procesamiento. En algunas realizaciones, las células se lavan con PBS. Como se apreciará, puede usarse un paso de lavado, como por ejemplo usando una centrifugadora semiautomática de flujo continuo, por ejemplo, el procesador celular Cobe™ 2991, el Baxter CytoMate™, o similares. En algunas realizaciones, las células lavadas se vuelven a suspender en uno o más tampones biocompatibles, u otra solución salina con o sin tampón. En algunas realizaciones, se eliminan los componentes no deseados de la muestra de aféresis. En la Patente de Estados Unidos N° 2013/0287748 se divulgan métodos adicionales de aislamiento de células T para una terapia con células T.

En algunas realizaciones, las células T se aíslan de PBMC lisando los glóbulos rojos y disminuyendo los monocitos, por ejemplo, usando centrifugación a través de un gradiente PERCOLL™. En algunas realizaciones, se aísla adicionalmente una subpoblación específica de células T, como las células T CD4+, CD8+, CD28+, CD45RA+ y CD45RO+, mediante técnicas de selección positiva o negativa conocidas en la técnica. Por ejemplo, el enriquecimiento de una población de células T mediante selección negativa puede lograrse con una combinación de anticuerpos dirigidos a marcadores de superficie exclusivos de las células seleccionadas negativamente. En algunas realizaciones, puede usarse clasificación celular y/o selección mediante inmunoadherencia magnética negativa o citometría de flujo que usa un cóctel de anticuerpos monoclonales dirigidos a marcadores de superficie celular presentes en las células seleccionadas negativamente. Por ejemplo, para enriquecer las células CD4+ mediante selección negativa, un cóctel de anticuerpos monoclonales incluye típicamente anticuerpos contra CD8, CD11b, CD14, CD16, CD20 y HLA-DR. En algunas realizaciones, se usan citometría de flujo y clasificación celular para aislar poblaciones celulares de interés para su uso en la presente divulgación.

En algunas realizaciones, se usan directamente PBMC para la modificación genética con las células inmunitarias (como las CAR) usando métodos como los descritos en la presente. En algunas realizaciones, después de aislar las PBMC, los linfocitos T se aíslan aún más, y se clasifican tanto los linfocitos T citotóxicos como los linfocitos T auxiliares en subpoblaciones de células T vírgenes, de memoria y efectoras, ya sea antes o después de la modificación y/o la expansión genética.

En algunas realizaciones, las células CD8+ se clasifican además en vírgenes, de memoria central y efectoras mediante la identificación de antígenos de superficie celular que se asocian con cada uno de estos tipos de células CD8+. En algunas realizaciones, la expresión de marcadores fenotípicos de células T de memoria central incluye CCR7, CD3, CD28, CD45RO, CD62L y CD127 y son negativos para granzima B. En algunas realizaciones, las células T de memoria central son células T CD8+, CD45RO+ y CD62L+. En algunas realizaciones, las células T efectoras son negativas para CCR7, CD28, CD62L y CD127 y positivas para granzima B y perforina. En algunas realizaciones, las células T CD4+ se clasifican además en subpoblaciones. Por ejemplo, las células T auxiliares CD4+ pueden clasificarse en vírgenes, de memoria central y efectoras mediante la identificación de poblaciones celulares que tienen antígenos de superficie celular.

Las células T pueden diseñarse para que expresen, por ejemplo, receptores de antígenos quiméricos (CAR) o receptores de células T (TCR). Las células T CAR positivas (+) se manipulan para que expresen un fragmento

variable de cadena sencilla (scFv) extracelular con especificidad para un antígeno tumoral particular enlazado a una parte de señalización intracelular que comprende por lo menos un dominio coestimulador y por lo menos un dominio activador. El scFv CAR puede diseñarse para que se dirija, por ejemplo, a CD19, que es una proteína transmembrana expresada por células del linaje de células B, incluyendo todas las células B normales y las enfermedades malignas de células B, incluyendo, entre otros, NHL, CLL y ALL de células no T. En algunas realizaciones, el CAR está manipulado de tal manera que el dominio coestimulador se expresa como una cadena polipeptídica separada. Ejemplos de terapias y constructos celulares CART se describen en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° 2013/0287748, 2014/0227237, 2014/0099309, y 2014/0050708. En algunas realizaciones, la inmunoterapia es una terapia con células madre autólogas, que puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos en la técnica, incluyendo los de los EJEMPLOS. Cualquiera de los componentes del CD19 CAR puede incluir modificaciones y/o mutaciones que alteren las propiedades del constructo CAR-T y/o las células que expresan el constructo, como las que afectan al reconocimiento tumoral, la producción de citoquinas de células T, la proliferación de células T, la activación de células T, la replicación de células T, el agotamiento de células T, la supervivencia de células T. Algunos ejemplos de constructos CAR dirigidos a CD19 se describen en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 20170281766. En una realización, el CD19 CAR es el constructo que se expresa en axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). En una realización, el CD19 CAR es el constructo que se expresa en Kymriah™. Terapias CAR dirigidas a CD19 adicionales que pueden usarse con los métodos de la divulgación incluyen, entre otras, JCAR017, JCAR015, JCAR014, Uppsala U. anti-CD19 CAR (NCT02132624), y UCART19 (Celectis), Véase Sadelain et al. Nature Rev. Cancer Vol. 3 (2003), Ruella et al., Curr Hematol Malig Rep., Springer, NY (2016) y Sadelain et al. Cancer Discovery (Abril 2013).

En una realización, para preparar una inmunoterapia con células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19, pueden recogerse las propias células T de un paciente y modificarse genéticamente ex vivo mediante transducción retroviral (por ejemplo, transducción retroviral gamma) para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprenda un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) anti-CD19 murino enlazado a dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta. En algunas realizaciones, el CAR comprende un fragmento variable de cadena sencilla (scFv) anti-CD19 murino enlazado a dominios coestimuladores 4-1BB y CD3-zeta. Las células T CAR anti-CD19 pueden expandirse e infundirse de nuevo en el paciente, donde pueden reconocer y eliminar las células diana que expresan CD19. En algunas realizaciones, la terapia de células T CAR anti-CD19 comprende terapia con YESCARTA® (Axi-cel™; axicabtagene ciloleucel), que es un ejemplo de tal inmunoterapia con células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19. Véase Kochenderfer, et al., (J Immunother 2009;32:689 702).

Las células T pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de las células T puede ser de por lo menos aproximadamente 10^4 células, por lo menos aproximadamente 10^5 células, por lo menos aproximadamente 10^6 células, por lo menos aproximadamente 10^7 células, por lo menos aproximadamente 10^8 células, por lo menos aproximadamente 10^9 células, o por lo menos aproximadamente 10^{10} células. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de células T es de aproximadamente 10^4 células, aproximadamente 10^5 células, aproximadamente 10^6 células, aproximadamente 10^7 células o aproximadamente 10^8 células. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de las células T CAR es de aproximadamente 2×10^5 células/kg, aproximadamente 3×10^6 células/kg, aproximadamente 4×10^6 células/kg, aproximadamente 5×10^6 células/kg, aproximadamente 6×10^6 células/kg, aproximadamente 7×10^6 células/kg, aproximadamente 8×10^6 células/kg, aproximadamente 9×10^6 células/kg, aproximadamente 1×10^7 células/kg, aproximadamente 2×10^7 células/kg, aproximadamente 3×10^7 células/kg, aproximadamente 4×10^7 células/kg, aproximadamente 5×10^7 células/kg, aproximadamente 6×10^7 células/kg, aproximadamente 7×10^7 células/kg, aproximadamente 8×10^7 células/kg, o aproximadamente 9×10^7 células/kg. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de células T viables positivas para CAR está comprendida entre aproximadamente 1×10^6 y aproximadamente 2×10^6 células T viables positivas para CAR por kg de peso corporal, hasta una dosis máxima de aproximadamente 1×10^8 células T viables positivas para CAR. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de células T viables positivas para CAR es de aproximadamente 1×10^6 o aproximadamente 2×10^6 células T viables positivas para CAR por kg de peso corporal hasta una dosis máxima de aproximadamente 1×10^8 células T viables positivas para CAR. También están dentro del alcance de la divulgación las mismas dosis sin el término aproximadamente.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de células T viables positivas para CAR está comprendida entre aproximadamente $0,4 \times 10^8$ y aproximadamente 2×10^8 células T viables positivas para CAR. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de las células T viables positivas para CAR es de aproximadamente $0,4 \times 10^8$, aproximadamente $0,5 \times 10^8$, aproximadamente $0,6 \times 10^8$, aproximadamente $0,7 \times 10^8$, aproximadamente $0,8 \times 10^8$, aproximadamente $0,9 \times 10^8$, aproximadamente 10×10^8 , aproximadamente $1,1 \times 10^8$, aproximadamente $1,2 \times 10^8$, aproximadamente $1,3 \times 10^8$, aproximadamente $1,4 \times 10^8$, aproximadamente $1,5 \times 10^8$, aproximadamente $1,6 \times 10^8$, aproximadamente $1,7 \times 10^8$, aproximadamente $1,8 \times 10^8$, aproximadamente $1,9 \times 10^8$, o aproximadamente $2,0 \times 10^8$ células T viables positivas para CAR. El término "células T viables" tiene el significado habitual en la técnica.

En algunas realizaciones, la composición de células T comprende un portador, diluyente, solubilizante, emulsionante, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición

comprende un excipiente. Los componentes de las composiciones de células T son fáciles de determinar por un experto en la técnica.

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CD19 CAR-T

Los datos proporcionados en la presente demuestran que la Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) de referencia en un sujeto se correlaciona con el grado de respuesta positiva al tratamiento con CD19 CAR-T. Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento con CD19 CAR-T en un sujeto que tiene cáncer, que comprende medir una Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) de referencia en el sujeto, determinar el intervalo de SPD, en donde un intervalo de SPD bajo indica una probabilidad de respuesta positiva al tratamiento con CAR-T.

En una realización, la SPD de cierto valor puede ser útil para indicar una probabilidad de respuesta al tratamiento de CAR-T. En una realización, la SPD puede estar comprendida en uno de por lo menos cuatro intervalos o cuantiles, en los que cuanto más bajo sea el intervalo en el que se encuentre la SPD, mayor será la probabilidad de respuesta al tratamiento con CD19 CAR-T. En una realización, los cuatro intervalos comprenden los siguientes: Cuartil 1 de SPD, de aproximadamente 100 (inclusive) a aproximadamente 2000 mm² (inclusive), SPD mediana de aproximadamente 840; Cuartil 2 de SPD, de aproximadamente 2000 (no inclusive) a aproximadamente 3700 mm² (inclusive), SPD mediana de aproximadamente 2820; Cuartil 3 de SPD, de aproximadamente 3700 (no inclusive) a aproximadamente 6700 mm² (inclusive), SPD mediana de aproximadamente 5100; y Cuartil 4 de SPD, de aproximadamente 6700 (no inclusive) a aproximadamente 24.000 mm² (inclusive), SPD mediana de aproximadamente 9300. En una realización, la SPD basal se mide según los criterios de Cheson 2007 (Neelapu SS y Locke FL, et al. Blood. 2016;128:LBA-6) mediante evaluación del investigador.

La respuesta clínica puede medirse mediante cualquier parámetro conocido en la técnica del tratamiento del cáncer, incluyendo CR o respuesta completa; ORR o tasa de respuesta objetiva; PR o respuesta parcial; y ORR o tasa de respuesta en curso. En una realización, la respuesta se mide como la tasa de respuesta en curso evaluada por lo menos 1 año después del tratamiento con CD19 CAR-T.

En una realización, el sujeto que se ha predicho que responderá al tratamiento con CD-19 CAR-T de acuerdo con la presente solicitud se trata posteriormente con un tratamiento con CD19 CAR-T, en donde el sujeto recibió por lo menos un tratamiento previo y no un tratamiento con CAR-T, en donde el valor de SPD del sujeto es cualquiera de los cuantiles de SPD enumerados anteriormente. En una realización, el sujeto se trata adicional o posteriormente con un tratamiento con CD19 CAR-T cuando el sujeto se encuentra dentro del cuartil 1 de SPD. En una realización, el sujeto se trata adicional o posteriormente con un tratamiento con CD19 CAR-T cuando el sujeto se encuentra dentro del cuartil 2 de SPD. En una realización, la respuesta es una respuesta en curso al de 1 año de tratamiento, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario, y el tratamiento es Yescarta ASCT como se describe en el estudio ZUMA (véanse los EJEMPLOS).

CÁNCERES EJEMPLARES

Un "cáncer" se refiere a un amplio grupo de varias enfermedades caracterizadas por el crecimiento incontrolado de células anormales en el organismo. La división y el crecimiento no regulados de las células dan como resultado la formación de tumores malignos que invaden los tejidos colindantes y también pueden metastatizar en partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo. Un "cáncer" o "tejido cancerígeno" puede incluir un tumor. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, y no se limitan a, cánceres del sistema inmunitario que incluyen linfoma, leucemia, mieloma y otras enfermedades malignas leucocitarias. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación pueden usarse para reducir el tamaño tumoral de un tumor derivado de, por ejemplo, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (NHL), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), linfoma folicular transformado, linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluyendo la ALL de células no T), leucemia linfocítica crónica (CLL), tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluyendo los inducidos por amianto, otras enfermedades malignas de células B y combinaciones de dichos cánceres. En una realización particular, el cáncer es mieloma múltiple. En una realización, los métodos de la presente solicitud son adecuados para el cáncer que responde a la quimio o la radioterapia, el cáncer puede ser resistente a la quimio o la radioterapia, o el

cáncer que es refractario o recidivante. En una realización, un cáncer refractario se refiere a un cáncer que no es modificable a la intervención quirúrgica y el cáncer o inicialmente no responde a la quimio o la radioterapia o el cáncer se ha vuelto no respondedor con el paso del tiempo.

En otra realización, la enfermedad refractaria (resistente) se insinúa por una disminución de menos del 50% del tamaño de la lesión con el tratamiento en ausencia de desarrollo de nuevas lesiones. Por el contrario, la enfermedad progresiva habitualmente se manifiesta como la aparición de cualquier lesión nueva, un aumento del 50 por ciento en el diámetro más largo de una lesión previamente identificada o una afectación nueva/recurrente en la médula ósea. En algunas realizaciones, la enfermedad recidivante refleja la aparición de cualquier lesión nueva después de alcanzar una remisión completa inicial. En algunas realizaciones, la enfermedad refractaria o progresiva se identifica durante la evaluación de la respuesta posterior al tratamiento. Las recaídas habitualmente son sintomáticas y rara vez se identifican únicamente sobre la base de imagenología rutinaria. La progresión o recaída puede presentarse con síntomas sistémicos B (es decir, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), citopenias, el desarrollo de una masa extraganglionar, o como el agrandamiento sintomático o asintomático de los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo.

En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda (ALL) (incluyendo la ALL de células no T), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia prolinfocítica de células B, leucemia linfocítica aguda de células B (BALL), neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular (FL), leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, enfermedades linfoproliferativas malignas, linfoma MALT, linfoma de células del manto, linfoma de la zona marginal, gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), mieloma múltiple, mielodisplasia y síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin (NHL), trastorno proliferativo de células plasmáticas (incluyendo el mieloma asintomático (mieloma múltiple latente o mieloma indolente), linfoma plasmablastico, neoplasia de células dendríticas plasmocitoides, plasmocitomas (incluyendo la discrasia de células plasmáticas; mieloma solitario; plasmocitoma solitario; plasmocitoma extramedular; y plasmocitoma múltiple), síndrome de POEMS (también conocido como síndrome de Crow-Fukase; enfermedad de Takatsuki; y síndrome PEP), linfoma mediastínico primario de células B grandes (PMBC), linfoma folicular de células pequeñas o grandes, linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), amiloidosis sistémica por cadenas ligeras amiloides, leucemia linfocítica aguda de células T (TALL), linfoma de células T, linfoma folicular transformado o macroglobulinemia de Waldenstrom, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En una realización, el cáncer es DLBCL o linfoma difuso de células B grandes; PMBCL o linfoma mediastínico primario de células B; o TFL o linfoma folicular transformado. En una realización, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recidivante o refractario. En un aspecto, la enseñanza proporciona un método para tratar linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recidivante o refractario no especificado de otro modo, linfoma mediastínico primario de células B grandes, linfoma de células B de alto grado, o DLBCL que surge de linfoma folicular después de dos o más líneas de terapia sistémica en un paciente que comprende: administrar al paciente que lo necesita una suspensión de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas a CD19 mediante infusión intravenosa a una dosis comprendida entre aproximadamente 1×10^6 y aproximadamente 2×10^6 células T viables positivas para CAR por kg de peso corporal hasta una dosis máxima de aproximadamente 1×10^8 células T viables positivas para CAR.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE UNA SUBPOBLACIÓN DE SUJETOS CON CÁNCER

En algunas realizaciones, los métodos de la divulgación pueden usarse para tratar un cáncer en un sujeto, reducir el tamaño de un tumor, matar células tumorales, prevenir la proliferación de células tumorales, prevenir el crecimiento de un tumor, eliminar un tumor de un paciente, prevenir la recaída de un tumor, prevenir la metástasis tumoral, inducir la remisión en un paciente, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, los métodos inducen una respuesta completa. En otras realizaciones, los métodos inducen una respuesta parcial.

Los datos proporcionados en la presente indican que la SPD o la Suma de los Diámetros de Producto de las Lesiones índice de referencia en un sujeto se correlaciona con el grado de respuesta positiva al tratamiento con CD19 CAR-T. Por consiguiente, en otra realización, la divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tratamiento con CD19 CAR-T a un sujeto en el que el valor SPD de referencia es Cuartil 1 de SPD. En una realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tratamiento con CD19 CAR-T a un sujeto en el que el valor SPD de referencia es el Cuartil 2 de SPD. El cáncer puede ser cualquiera de los cánceres enumerados anteriormente. El tratamiento con CD19 CAR-T puede ser cualquiera de los tratamientos con CD19 CAR-T enumerados anteriormente. En una realización, la SPD de referencia se mide mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

Cuanto mayor sea el cuartil de la SPD, menor será la respuesta. La respuesta y el beneficio terapéutico están correlacionados. En algunas realizaciones, una respuesta completa indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, una respuesta parcial indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, una enfermedad estable

indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, un aumento de la supervivencia global indica un beneficio terapéutico. En algunas realizaciones, la eficacia terapéutica puede constituir una mejora del tiempo hasta la progresión de la enfermedad y/o una mejora de los síntomas o de la calidad de vida. En otras realizaciones, el beneficio terapéutico puede no traducirse en un aumento del periodo de control de la enfermedad, sino en una marcada reducción de la carga sintomática que da como resultado una mejora de la calidad de vida.

En otra realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tratamiento con CD19 CAR-T a un sujeto en el que el número de líneas de terapia previa es 1-2; 3; 4; o ≥ 5 . En una realización, la divulgación proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de tratamiento con CD19 CAR-T a un sujeto en el que el número de líneas de terapia previa es de 1-2. El cáncer puede ser cualquiera de los cánceres enumerados anteriormente. El tratamiento con CD19 CAR-T puede ser cualquiera de los tratamientos con CD19 CAR-T enumerados anteriormente. En algunas realizaciones, el tratamiento con CD19 CAR-T se usa como primera línea de tratamiento.

Las líneas de terapia previa pueden ser cualquier terapia previa contra el cáncer incluyendo, pero no limitadas a, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi), inhibidores de puntos de control (por ejemplo, anticuerpos anti-PD1, pembrolizumab (Keytruda), Cemiplimab (Libtayo), nivolumab (Opdivo); anticuerpos anti-PD-L1, Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi); anticuerpos anti-CTLA-4, Ipilimumab (Yervoy)), anticuerpos anti-CD19 (por ej.ej. blinatumomab), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, alentuzumab); trasplante alogénico de células madre, anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo, rituximab), quimioterapia sistémica con o sin rituximab, rituximab, antraciclina, xxxxxxxx. Las terapias anteriores también pueden usarse en combinación con las terapias CD19 CAR T de la divulgación. En una realización, los pacientes elegibles pueden tener enfermedad refractaria a la terapia más reciente o recaída en el plazo de 1 año después de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (HSCT/ASCT). En algunas realizaciones, la enfermedad refractaria es linfoma refractario de células B grandes (linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico primario de células B, linfoma folicular transformado) o CLL recidivante/refractaria. En otra realización, los pacientes elegibles tienen LBCL en recaída o refractario con ≥ 2 terapias sistémicas previas. En otra realización, los pacientes tienen leucemia linfoblástica aguda (ALL).

En una realización, la divulgación proporciona que la inmunoterapia de células T con CAR-T anti-CD19 puede inducir altas tasas de respuesta duradera con un perfil de seguridad manejable para pacientes con ≥ 65 años de edad. En otra realización, la divulgación proporciona que la inmunoterapia de células T con CAR-T anti-CD19 puede inducir altas tasas de respuesta duradera con un perfil de seguridad manejable para pacientes con < 65 años de edad. En otra realización, la divulgación proporciona que el tratamiento con CAR-T anti-CD19 con axi-cell/Yescarta puede inducir altas tasas de respuesta duradera con un perfil de seguridad manejable para pacientes con ≥ 65 años. En otra realización, la divulgación proporciona que el tratamiento con CAR-T anti-CD19 con axi-cell/Yescarta puede inducir altas tasas de respuesta duradera con un perfil de seguridad manejable para pacientes con < 65 años de edad.

En una realización, la divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprendiendo administrar una terapia CD19 CAR T terapéuticamente eficaz al sujeto, en donde el sujeto tiene ≥ 65 años. En una realización, la divulgación proporciona un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprendiendo administrar una terapia CD19 CAR T terapéuticamente eficaz al sujeto, en donde el sujeto tiene < 65 años de edad. En una realización, una "terapia CD19 CAR T" se refiere al número de células CAR T que se administran. En una realización, una "terapia CD19 CAR T" se refiere al régimen de dosificación, que comprende la cantidad de células CAR T y la frecuencia y el momento de la administración, con o sin preconditionamiento.

Las cantidades de células T CAR, los regímenes de dosificación, los métodos de administración, los sujetos, los cánceres, que entran dentro del alcance de estos métodos se describen en otras partes de esta divulgación, solos o en combinación con otro agente quimioterapéutico, con o sin preconditionamiento, y a cualquiera de los pacientes descritos en otras partes de la memoria descriptiva.

En una realización, el cáncer es cualquiera de los cánceres descritos anteriormente. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T es cualquiera de los tratamientos con CD19 CAR-T descritos anteriormente. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T comprende el tratamiento con Yescarta. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T comprende el tratamiento o protocolo descrito en el estudio ZUMA-1 (véanse los EJEMPLOS). En una realización, la respuesta es una respuesta en curso al de 1 año de tratamiento, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario, y el tratamiento es Yescarta® ASCT como se describe en el estudio ZUMA (véanse los EJEMPLOS).

En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T es cualquiera de los tratamientos CD19 CAR-T descritos anteriormente. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T comprende el tratamiento con Yescarta. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T comprende el tratamiento o protocolo descrito en el estudio ZUMA-1 (véanse los EJEMPLOS). En una realización, la respuesta es una respuesta en curso al año de tratamiento, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario, y el tratamiento es Yescarta® ASCT como se describe

en el estudio ZUMA-1 (véanse los EJEMPLOS).

En una realización, el cáncer es refractario DLBCL linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma mediastínico primario de células B (PMBCL), o linfoma folicular transformado (TFL), y, opcionalmente también (i) sin respuesta a la última quimioterapia o recaída ≤ 12 meses post-ASCT y (ii) con anticuerpo monoclonal anti-CD20 y antraciclina previos y los sujetos se administran con un régimen de acondicionamiento de ciclofosfamida de 500 mg/m² y fludarabina 30 mg/m² durante 3 días, seguido de una dosis de Axi-cel de 2×10^6 células CAR+/kg.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además la administración de un agente quimioterapéutico o un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico seleccionado es un quimioterapéutico linfodepletor (preacondicionador). Los regímenes de tratamiento de preacondicionamiento beneficiosos, junto con biomarcadores beneficiosos correlativos, los descritos en las Solicitudes de Patente Provisional de Estados Unidos 62/262,143 y 62/167,750. Éstas describen, por ejemplo, métodos de acondicionamiento de un paciente que necesita una terapia de células T que comprenden administrar al paciente dosis beneficiosas especificadas de ciclofosfamida (entre 200 mg/m² /día y 2000 mg/m² /día) y dosis especificadas de fludarabina (entre 20 mg/m² /día y 900 mg/m² /día). Uno de estos regímenes de dosis implica tratar a un paciente administrándole diariamente aproximadamente 500 mg/m²/día de ciclofosfamida y aproximadamente 60 mg/m²/día de fludarabina durante tres días antes de la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de células T manipuladas. Otros ejemplos de regímenes de dosis de preacondicionamiento pueden encontrarse, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 9.855.298.

Junto con las composiciones descritas en la presente pueden usarse una variedad de agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales potencialmente útiles incluyen inhibidores de PD-1 como nivolumab (OPDIVO®), pembrolizumab (KEYTRUDA®), pembrolizumab, pidilizumab (CureTech) y atezolizumab (Roche). Los agentes terapéuticos adicionales adecuados para su uso en combinación con las composiciones y los métodos divulgados en la presente incluyen, pero no se limitan a, ibrutinib (IMBRUVICA®), ofatumumab (ARZERRA®), rituximab (RITUXAN®), bevacizumab (AVASTIN®), trastuzumab (HERCEPTIN®), trastuzumab emtansina (KADCYLA®), imatinib (GLEEVEC®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), catumaxomab, ibritumomab, ofatumumab, tositumomab, brentuximab, alemtuzumab, gemtuzumab, erlotinib, gefitinib, vandetanib, afatinib, lapatinib, neratinib, axitinib, masitinib, pazopanib, sunitinib, sorafenib, toceranib, lestaurtinib, axitinib, cediranib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, regorafenib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, toceranib, vandetanib, entrectinib, cabozantinib, imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, radotinib, bosutinib, lestaurtinib, ruxolitinib, pacritinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, binimetinib, alectinib, ceritinib, crizotinib, aflibercept, adipotide, denileukin diftotox, inhibidores de mTOR como Everolimus y Temsirolimus, inhibidores de hedgehog como sonidegib y vismodegib, inhibidores de CDK como inhibidor de CDK (palbociclib), inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTKi), inhibidores de puntos de control (por ejemplo, anticuerpos anti-PD1, pembrolizumab (Keytruda), Cemiplimab (Libtayo), nivolumab (Opdivo); anticuerpos anti-PD-L1, Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi); anticuerpos anti-CTLA-4, Ipilimumab (Yervoy)), anticuerpos anti-CD19 (por ejemplo, blinatumomab), anticuerpos anti-CD52 (por ejemplo, alemtuzumab); trasplante alogénico de células madre, anticuerpos anti-CD20 (por ejemplo, rituximab), quimioterapia sistémica con o sin rituximab, rituximab, antraciclina, citoquinas, otros agentes antiinflamatorios y similares. Las terapias anteriores también pueden usarse en combinación con las terapias con CD19 CAR T de la divulgación.

Otros ejemplos de agentes quimioterapéuticos que pueden usarse en combinación con los tratamientos anti-CD19 de la divulgación incluyen agentes alquilantes como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); sulfonatos de alquilo como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clorafanfazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como aclacinomisin, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, calicheamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamina, olivomicinas, peplomycin, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purinas como la fludarabina, la 6-mercaptopurina, la tiampirina, la tioguanina; análogos de pirimidina como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, 5-FU; andrógenos como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores del ácido fólico como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; phenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK®; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol;

mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb) y doxetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa RFS2000; difluorometilomitina (DMFO); derivados del ácido retinoico como Targretin™ (bexaroteno), Panretin™, (alitretinoína); ONTAK™ (denileukina difitox); esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden células efectoras inmunitarias que expresan CAR y/o TCR divulgadas en la presente pueden administrarse junto con un agente antihormonal que actúa para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, como antiestrógenos que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se administran combinaciones de agentes quimioterapéuticos cuando sea apropiado incluyendo, pero no limitadas a CHOP, es decir, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Doxorubicina (hidroxidoxorrubicina), Vincristina (Oncovin®), y Prednisona.

En algunas realizaciones, la molécula de unión a antígeno (por ejemplo, los anticuerpos enumerados anteriormente), las células transducidas (o manipuladas de otro modo) (como las CAR) y el agente quimioterapéutico se administran cada uno en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad o afección en el sujeto, solo o en combinación con otros agentes y tratamientos descritos en la presente.

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE LA PROBABILIDAD DE RECAÍDA

Los datos proporcionados en la presente indican que el número de líneas de terapia previa en un sujeto se correlaciona con el grado o probabilidad de recaída después del tratamiento con CD19 CAR-T. Por consiguiente, en una realización, la divulgación proporciona un método para predecir una probabilidad de recaída después del tratamiento con CD19 CAR-T en un sujeto que tiene cáncer, que comprende determinar el número de líneas de terapia previa en el sujeto, determinar de dónde cae el número dentro de uno de por lo menos cuatro intervalos, por lo que cuanto mayor sea el número de líneas de terapia previa, mayor será la probabilidad de recaída después del tratamiento para el sujeto que se predice.

En una realización, los cuatro intervalos de número de líneas de terapia previa son 1-2; 3; 4; y ≥ 5 . En una realización, las líneas de terapia previa comprenden uno cualquiera o más de anticuerpo monoclonal anti-CD20, tratamiento estándar adecuado de antraciclina y combinaciones de los mismos previos. En una realización, el método de predicción comprende además administrar tratamiento con CD19 CAR-T al sujeto con un número de líneas de tratamiento previas de cualquiera de los intervalos descritos anteriormente. En una realización, el tratamiento se administra a sujetos que han sido sometidos a 1-2 líneas de terapia previa. En una realización, el grado de recaída se mide a los ≤ 12 meses después del tratamiento, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario, y el tratamiento es Yescarta ASCT como se describe en el estudio ZUMA (véanse los EJEMPLOS).

MÉTODOS DE PREDICCIÓN DE LA PROBABILIDAD DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CAR-T EN UN SUJETO QUE TIENE CÁNCER

Los datos proporcionados en la presente también indican que el número de líneas de terapia previa en un sujeto se correlaciona con el grado de respuesta positiva al tratamiento con CD19 CAR-T. Por consiguiente, la divulgación también proporciona métodos para predecir la probabilidad de respuesta al tratamiento con CD19 CAR-T en un sujeto que tiene cáncer, que comprenden medir el número de referencia de líneas de terapia previa en el sujeto, determinar dónde cae el número dentro de uno de 4 intervalos, por lo que cuanto menor sea el intervalo en el que cae el sujeto, mayor será la probabilidad de respuesta en curso al tratamiento con CD19 CAR-T.

En una realización, los cuatro intervalos de número de líneas de terapia previa son 1-2; 3; 4; y ≥ 5 . En una realización, las líneas de tratamiento previo comprenden uno cualquiera o más de anticuerpo monoclonal anti-CD20, antraciclina, ciclofosfamida, fludarabina, el tratamiento estándar adecuado y combinaciones de los mismos previos.

En una realización, el cáncer es cualquiera de los enumerados anteriormente. En una realización, el tratamiento con CD19 CAR-T comprende cualquiera de los descritos anteriormente.

En una realización, el método de predicción comprende además administrar el tratamiento con CD19 CAR-T al sujeto con un número de líneas de tratamiento previas de cualquiera de los intervalos descritos anteriormente. En una realización, el tratamiento se administra a sujetos que se han sometido a 1-2 líneas de tratamiento previo. En una realización, la respuesta es una respuesta en curso al de 1 año de tratamiento, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes en recaída/refractario, y el tratamiento es Yescarta ASCT como se describe en el estudio ZUMA (véanse los EJEMPLOS).

La respuesta clínica puede medirse mediante cualquier parámetro conocido en la técnica de tratamiento del cáncer, incluyendo la CR o respuesta completa; la ORR o tasa de respuesta objetiva; la PR o respuesta parcial; y la ORR o tasa de respuesta en curso. En una realización, la respuesta se mide como la respuesta en curso que se evalúa al de 1 año del tratamiento con CD19 CAR-T.

Los siguientes ejemplos y datos no limitativos ilustran varios aspectos y características relacionados con los métodos y usos de las células y terapias de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los presentes métodos y usos de compuestos proporcionan resultados y datos sorprendentes, inesperados y contrarios a los mismos. Aunque la utilidad de los métodos de la presente divulgación se ilustra mediante el uso de varias células o compuestos que pueden usarse con los mismos, los expertos en la técnica entenderán que pueden obtenerse resultados comparables con varias otras células o compuestos, que sean acordes con el alcance de la presente divulgación.

En el contexto de estos ejemplos, ASCT, significa trasplante autólogo de células madre; DLBCL, linfoma difuso de células B grandes; ECOG, estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice de Pronóstico Internacional; PD, enfermedad progresiva; PMBCL, linfoma mediastínico primario de células B; SPD, suma de diámetros de producto; y TFL, linfoma folicular transformado.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Resultados por líneas previas de terapia en el estudio pivotal de fase 2 de Axicabtagene Ciloteucel en pacientes con linfoma de células B grandes refractario.

La Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) es una terapia autóloga con células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR), que reconoce y elimina las células que expresan CD19. En el ensayo multicéntrico pivotal de Fase 1/2 (ZUMA-1), se trató a 108 pacientes con linfoma refractario de células B grandes (mediana de seguimiento, 15,4 meses) y mostró una tasa de respuesta objetiva del 82%, con un 58% de respuestas completas (CR); respuestas en curso en el 42%, incluyendo un 40% con CR; un 13% de síndrome de liberación de citoquinas (SRC) de grado ≥ 3 ; un 28% de acontecimientos neurológicos de grado ≥ 3 .

En la Fase 1, los sujetos (n=7) tenían linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) refractario, linfoma mediastínico primario de células B (PMBCL) o linfoma folicular transformado (TFL). La Fase 2 consistió en dos cohortes. Los sujetos de la cohorte 1 (n=77) tenían DLBCL refractario. Los sujetos de la cohorte 2 (n=24) tenían PMBCL/TFL refractarios. Los criterios de elegibilidad adicionales incluían (i) ausencia de respuesta a la última quimioterapia o recaída ≤ 12 meses después de ASCT y (ii) anticuerpo monoclonal anti-CD20 y antraciclina previos. A todos los sujetos se les administró un régimen de acondicionamiento de ciclofosfamida de 500 mg/m² y fludarabina de 30 mg/m² durante 3 días. Todos los pacientes recibieron una dosis de Axi-cel de 2×10^6 células CAR+/kg. El 99% de los sujetos inscritos se fabricaron con éxito y se dosificó al 91% de los inscritos.

El tratamiento consistió en varios pasos en el siguiente orden: cribado, leucaféresis y quimioterapia de acondicionamiento, seguido de la infusión de Axi-cell. La fabricación tuvo lugar entre la leucaféresis y la quimioterapia de acondicionamiento. La infusión de Axi-Cel tuvo lugar el Día 0. Después del Día 7, durante el periodo de seguimiento se realizó una evaluación postratamiento y un seguimiento a largo plazo. La primera evaluación del tumor tuvo lugar el Día 28. La quimioterapia puente no estaba permitida por el protocolo del estudio.

Se usaron los siguientes parámetros para las evaluaciones y los análisis estadísticos: los resultados de seguridad y eficacia se evaluaron por número de líneas de terapia previas: 1- 2, 3, 4 o ≥ 5 líneas de terapia previas; el trasplante autólogo de células madre se consideró una línea de terapia previa; los resultados de seguridad y eficacia se evaluaron por cuartiles de carga tumoral; la carga tumoral se estimó como la suma de los diámetros del producto de las lesiones índice (SPD) según los criterios de Cheson 2007 (Neelapu SS y Locke FL, et al. Blood. 2016;128:LBA-6) por evaluación del investigador; y/o la SPD de la lesión índice puede no representar la totalidad de la enfermedad de un paciente.

Los resultados mostraron que los pacientes con más líneas de terapia previa tenían más probabilidades de recaer después del ASCT, así como puntuaciones más altas en el Índice de Pronóstico Internacional y en el estadio de la enfermedad. Esto es consistente con una SPD mayor (Tabla 1).

Característica	Líneas de terapia previas antes de la inscripción en ZUMA-1			
	1-2 (n = 32)	3 (n = 33)	4 (n = 30)	≥ 5 (n = 13)
Edad mediana (intervalo), años ≥ 65 años, n(%)	60 (25 – 75) 9 (28)	59 (28 – 76) 8 (24)	54 (28 – 74) 6 (20)	58 (23 – 76) 4 (31)
Masculino, n (%)	23 (72)	21 (64)	21 (70)	8 (62)
ASCT anterior	0	11 (33)	11 (37)	7 (54)
Tipo de enfermedad, n (%)				
DLBCL	29 (91)	25 (76)	22 (73)	8 (62)
PMBCL	2 (6)	3 (9)	2 (7)	1 (8)
TFL	1 (3)	5 (15)	6 (20)	4 (31)
ECOG 1, n (%)	22 (69)	20 (61)	12 (40)	8 (62)
Estadio de enfermedad III/IV, n (%)	25 (78)	25 (76)	27 (90)	13 (100)
puntuación IPI 3-4, n(%)	11 (34)	11 (33)	17 (57)	9 (69)
SPD mediana (intervalo), mm ²	2993 (180 – 12,795)	3355 (141 – 19,201)	4248 (268 – 23,297)	5106 (310 – 14,354)
Presencia de síntomas B, n(%)	6 (19)	3 (9)	0	2 (15)
Implicación esplénica, n(%)	2 (6)	4 (12)	7 (23)	2 (15)
Enfermedad extranodal, n(%)	20 (63)	21 (64)	23 (77)	11 (85)
Enfermedad voluminosa, n (%)	5 (16)	4 (12)	4 (13)	3 (23)
Implicación de la médula ósea, n (%)	3 (9)	2 (6)	2 (7)	2 (15)
Subgrupo refractario antes de la inscripción				
Refractario a terapia de segunda línea o posterior, n (%)	29 (91)	22 (67)	22 (73)	7 (54)
post-ASCT de recaída, n (%)	0	11 (33)	8 (27)	6 (46)

Tabla 1: Características de referencia. ASCT, trasplante autólogo de células madre; DLBCL, linfoma difuso de células B grandes; ECOG, estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group; IPI, Índice de Pronóstico Internacional; PMBCL, linfoma mediastínico primario de células B; SPD, suma de diámetros de producto; TFL, linfoma folicular transformado.

Además, las características del producto fueron similares en todas las líneas de terapia previas (véanse la Tabla 2 y la Tabla 3). Las líneas de terapia se contaron antes de la inscripción en ZUMA-1.

Mediana (intervalo)	Líneas previas de terapia antes de la inscripción en ZUMA-1			
	1-2 (n = 32)	3 (n = 33)	4 (n = 30)	≥ 5 (n = 13)
Tiempo de duplicación, días ^a	1.4 (1.0 – 3.4)	1.5 (1.1 – 2.4)	1.7 (1.1 – 4.7)	1.7 (1.3 – 4.7)
Tasa de transducción, %	60 (22 – 85)	50 (11 – 72)	50 (26 – 76)	52 (17 – 67)
proporción CD4, CD8	1.0 (0 – 4.6)	1.1 (0.1 – 5.8)	0.9 (0.1 – 3.2)	0.7 (0.2 – 5.2)
T _{HN} + T _{CM} , % ^b	49 (26 – 85)	47 (17 – 83)	40 (16 – 72)	38 (15 – 61)
T _{CM} + T _{TEFF} , % ^b	51 (15 – 74)	53 (17 – 83)	60 (29 – 83)	63 (40 – 85)

Tabla 2: Características del producto. ^aEl tiempo de duplicación se calculó según el siguiente cálculo: tiempo de duplicación = (ln[2] x duración)/(ln[células viables totales en la recogida/células viables totales en el Día 3]).

^bAnálisis fenotípico de células T CAR anti-CD19 mediante citometría de flujo incluía los marcadores de superficie CD3, CD4, CD8, CCR7 y CD45RA. Se usaron CCR7 y CD45RA para distinguir entre células T TN (CCR7 + CD45RA+), TCM (CCR7 + CD45RA-), TEM (CCR7 - CD45RA-), y TEFF (CCR7 - CD45RA+).

CR, respuesta completa; ORR tasa de respuesta objetiva; PR, respuesta parcial; TCM, células T de memoria central; TEFF, células T efectoras;

TEM, células T de memoria efectoras; TN células T vírgenes.

Mediana (intervalo)	Líneas previas de terapia antes de la inscripción en ZUMA-1			
	1-2 (n = 32)	3 (n = 33)	4 (n = 30)	≥ 5 (n = 13)
ORR, n (%)	29 (91)	31 (94)	24 (80)	5 (38)
CR	18 (56)	22 (67)	18 (60)	5 (38)
PR	11 (34)	9 (27)	6 (20)	0
Respuesta en curso al de 1 año	15 (47)	12 (36)	15 (50)	3 (23)

Tabla 3: Tasas de respuesta por líneas de terapia previa, CR, respuesta completa; ORR, tasa de respuesta objetiva; PR, respuesta parcial.

Además, las tasas de RSC de grado ≥ 3 fueron similares en todas las líneas de tratamiento previas (datos no mostrados). Se observó una tendencia al aumento de las tasas de eventos adversos graves de grado ≥ 3 y eventos neurológicos en los pacientes con ≥ 5 líneas de tratamiento previas.

La Tabla 4 muestra la expansión de células T CAR por líneas previas de terapia. El número se calculó antes de la inscripción en ZUMA-1.

	Líneas previas de terapia antes de la inscripción en ZUMA-1			
	1 – 2 (n = 32)	3 (n = 33)	4 (n = 30)	≥ 5 (n = 13)
Células T CAR				
Pico, células/μl	31 (1.6 – 1514)	44 (1.2 – 580)	43 (1.5 – 323)	20 (0.84 – 286)
AUC ₀₋₂₈ , células/μl x días	462 (31 – 14,329)	502 (20 – 6158)	491 (19 – 2900)	273 (5.1 – 4614)

Tabla 4: Expansión de células T CAR por líneas previas de terapia. AUC₀₋₂₈, niveles acumulados de células CAR+/μl de sangre durante los primeros 28 días después de axicel; axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CAR, receptor de antígeno quimérico.

Las características de referencias sugieren que los pacientes con más líneas previas de terapia presentaban un IPI y un estadio de la enfermedad más elevados. Además, se realizó una evaluación de los resultados en función de la SPD indexada. Los resultados mostrados en la tabla 5 sugieren que los pacientes en el cuartil más bajo de SPD (mediana de 840 mm²) tenían una enfermedad importante.

	Cuartil de SPD			
	1 (n = 27)	2 (n = 27)	3 (n = 27)	4 (n = 26 ^a)
SPD mediana (intervalo), mm ²	840 [171 – 2039]	2823 (2039 – 3719]	5106 (3719 – 6760]	9340 (6760 – 23,297]

Tabla 5: SPD por cuartiles. ^aLos corchetes indican valores inclusivos. Los paréntesis indican valores no incluidos. ^bLa SPD para 1 paciente no estaba disponible.

La tasa de respuesta en curso disminuye con los cuartiles más altos de SPD (FIG. 1). Además, la CRS de grado ≥ 3 y los eventos neurológicos se produjeron con menos frecuencia en los pacientes dentro del cuartil más bajo de SPD.

Los resultados demostraron que axi-cel presentaba un beneficio clínico a largo plazo para los pacientes con linfoma refractario de células B grandes, independientemente del número de líneas de terapia previas y de la SPD. Además, se fabricó axi-cel con características de producto similares en todas las líneas de terapia. La expansión máxima de CAR, el área bajo la curva y los intervalos son comparables en pacientes con 1-4 líneas de terapia previas. Además, el estudio demostró que se observaron tasas más elevadas de respuestas en curso al de 1 año en pacientes con SPD más baja, y que se observaron tasas más bajas de CRS y eventos neurológicos en pacientes cuya SPD de lesión índice se encontraba dentro del cuartil más bajo de SPD.

Ejemplo 2

Actividad a largo plazo de Axicabtagene Ciloleucel en linfoma refractario de células B grandes

En este estudio, se trató a más de 100 pacientes con linfoma refractario de células B grandes con ciloleucel axicabtagene y se siguió la evolución de su cáncer durante más de dos años tras un único tratamiento. Los resultados muestran que el axicabtagene ciloleucel puede inducir respuestas duraderas y una mediana de supervivencia global superior a 2 años. Los resultados fueron similares en todos los subgrupos de pacientes, que incluían una gran proporción de pacientes con linfoma de células B activadas, doble expresor y linfoma de células B de alto grado.

Se inscribieron 119 pacientes y 108 recibieron tratamiento. La distribución de los pacientes según el número de líneas de terapia previa fue la siguiente: Fase 1: Mediana (IQR) 3 (3-4); 1 línea (0 pacientes); 2 líneas (1 paciente, 14%), 3 líneas (6 pacientes, 86%). Fase 2: Mediana (IQR) 3 (2-4); 1 línea (3 pacientes, 3%); 2 líneas (28 pacientes, 28%), 3 líneas (70 pacientes, 69%). Además, en la Fase 1, 1 paciente (14%) tenía antecedentes de enfermedad refractaria primaria y 1 paciente (14%) tenía antecedentes de resistencia a dos líneas consecutivas. En la Fase 2, 26 pacientes (26%) tenían antecedentes de enfermedad refractaria primaria y 54 pacientes (53%) tenían antecedentes de resistencia a dos líneas consecutivas. Los pacientes podían haber recibido otras terapias después de la enfermedad refractaria primaria.

Con respecto a la caracterización del cáncer, 52 (70%) de los 74 pacientes evaluados para la célula de origen presentaban una enfermedad similar a la de células B de centro germinal y 18 (24%) tenían una enfermedad similar a la de células B activadas. De los 47 pacientes con muestras tumorales pretratamiento, 30 (64%) tenían linfoma de células B de doble expresor y siete (15%) linfoma de células B de alto grado, incluyendo uno (2%) con linfoma de células B de alto grado de triple impacto, cuatro (9%) con linfoma de células B de alto grado de doble impacto y dos (4%) con linfoma de células B de alto grado no especificado.

101 pacientes con actividad evaluable en la fase 2 fueron seguidos durante una mediana de 27,1 meses (IQR 25,7-28,8). De acuerdo con la evaluación de los investigadores, 84 (83%) de los 101 pacientes tuvieron una respuesta objetiva al tratamiento, 59 (58%) respuestas completas y 25 (25%) respuestas parciales. Diez (10%) pacientes tenían enfermedad estable, cinco (5%) tenían enfermedad progresiva como mejor respuesta, y dos (2%) no pudieron ser evaluados.

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (IQR 1-1). 11 de los 33 pacientes con respuestas parciales al de 1 mes, y 11 de los 24 pacientes con enfermedad estable al de 1 mes, alcanzaron posteriormente una respuesta completa, y muchas conversiones se produjeron a los 6 meses. Entre los 33 pacientes con linfoma de células B de alto grado y doble expresor, 30 (91%) presentaron una respuesta objetiva y 23 (70%) presentaron una respuesta completa. La duración media de la respuesta en los 101 pacientes fue de 11,1 meses (IC del 95%: 4,2-no estimable).

Las respuestas en curso fueron consistentes en todas las covariables clínicas y de referencia clave. La supervivencia libre de progresión mediana fue de 5,9 meses (IC del 95%: 3,3-15). La proporción estimada de pacientes con supervivencia libre de progresión a los 24 meses fue del 72% (IC del 95%: 56,0-83,0) entre aquellos con respuestas completas a los 3 meses, del 75% (31,5-93,1) entre aquellos con respuestas parciales a los 3 meses y del 22,2% (3,4-51,3) entre aquellos con enfermedad estable a los 3 meses. No se alcanzó la supervivencia global mediana (IC del 95% 12,8-no estimable), con una proporción de supervivencia a los 24 meses estimada del 50,5% (IC del 95% 40,2-59,7). No se perdió ningún paciente durante el seguimiento.

La respuesta en curso a los 24 meses se asoció a concentraciones máximas de células T CAR y área bajo la curva más elevadas en los primeros 28 días después de la infusión. A los 24 meses, 11 (34%) de los 32 pacientes evaluables mantenían respuestas en curso y ya no tenían células T manipuladas detectables. El perfil de seguridad a los 2 años de la infusión fue similar al de líneas temporales más cortas.

El análisis de la supervivencia libre de progresión según la respuesta a los 3 meses sugiere que el logro de respuestas completas o parciales a los 3 meses podría ser predictivo de la durabilidad de la respuesta a largo plazo (FIG. 2). Tres meses después de la infusión, seis (17%) de los 35 pacientes evaluables con respuestas en curso tenían células B detectables en sangre periférica. A los 9 meses, 20 (61%) de 33 pacientes evaluables tenían células B detectables y, a los 24 meses, 24 (75%) de 32 pacientes evaluables tenían células B detectables.

Estos resultados sugieren que los pacientes con linfoma refractario de células B grandes tratados con una única infusión de axicabtagene ciloleucel presentaron respuestas duraderas que duraban más de 2 años y no necesitaron terapia de consolidación adicional. En esta población de pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento, que incluía una gran proporción de pacientes con linfoma de tipo células B activadas, de doble expresor y de células B de alto grado, los resultados fueron similares en todos los subgrupos de pacientes. La supervivencia global mediana no se alcanzó a los 2 años, con una proporción de supervivencia estimada a los 24 meses del 50,5% (IC del 95% 40,2-59,7). Por el contrario, la supervivencia global mediana esperada con las terapias convencionales es de aproximadamente 6 meses, con una supervivencia global a los 2 años de aproximadamente el 20%.

A pesar del direccionamiento a CD19 y la inducción esperada de aplasia de células B, la frecuencia de infecciones graves de grado 3 o peor de aparición tardía fue baja. El 75% de los pacientes evaluables con respuestas en curso mostraron evidencia de recuperación de células B a los 24 meses, y se observó el inicio de la recuperación de células B en algunos pacientes a los 9 meses. Estos pacientes con respuestas en curso recuperaron células B, lo que sugiere la posibilidad de que las respuestas duraderas en adultos con linfoma puedan no requerir la persistencia a largo plazo de células CART funcionales.

Ejemplo 3

Resultados de eficacia y seguridad de pacientes con ≥ 65 años de edad en un estudio de Fase 1/2 de Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) en linfoma de células B grandes (LBCL) refractario

Los pacientes elegibles con linfoma de células B grandes (LBCL) refractario se sometieron a leucaféresis y recibieron 500 mg/m² IV de ciclofosfamida y 30 mg/m² IV de fludarabina, ambas administradas el quinto, cuarto y tercer día antes de recibir axicabtagene ciloleucel a una dosis de 2×10^6 células T viables positivas para CAR/kg mediante infusión IV (Día 0). Se trató a 108 pacientes. Los pacientes con ≥ 65 años (n = 27) frente a < 65 años (n = 81) tenían una edad mediana de 69 años frente a 55 años (y), respectivamente, eran 81% frente a 63% varones; el 70% frente al 36% tenían una puntuación IPI 3-4; el 59% frente al 57% tenían ECOG 1; el 81% frente al 84% se encontraba en un estadio III/IV de la enfermedad; el 67% frente al 72% había recibido más de 3 terapias previas; y la carga tumoral mediana por SPD (intervalo) fue de 3.790 (600-16764) mm² frente a 3574 (171 - 23297) mm². La expansión de células T CAR por nivel máximo (43 frente a 35 células/ μ l) o área bajo la curva (562 frente a 448 d x células/ μ l) fue similar en pacientes de ≥ 65 años (y) frente a < 65 años, respectivamente. Con respecto al tipo de enfermedad, el 74% frente al 79% tenían DLBCL; el 0% frente al 10% tenían PMBCL; y el 26% frente al 11% tenían TFL. El 19% frente al 30% tenían un ASCT previo. Los subgrupos refractarios antes de la inscripción se distribuyeron de la siguiente manera: el 4% frente al 2% eran refractarios primarios; el 78% frente al 73% eran refractarios a terapia de segunda línea o posterior; y el 19% frente al 25% estaban en recaída después de ASCT.

La mediana de seguimiento fue de 27,1 meses para los pacientes de la Fase 2 (n = 101). La eficacia por grupos de edad se distribuyó de la siguiente manera: la ORR para pacientes de ≥ 65 años (n = 24) y < 65 años (n = 77) fue del 92% y el 81% (tasa de CR del 75% y del 53%; PR del 17% frente al 27%), respectivamente, con respuestas en curso en el 42% y el 38% de los pacientes (CR en curso del 42% y el 35%). La tasa de OS a los 24 meses fue del 54% para los pacientes de ≥ 65 años y del 49% para los pacientes de < 65 años. Se observaron AE de grado ≥ 3 en el 100% de los pacientes de ≥ 65 años y en el 98% de los pacientes de < 65 años). Se produjeron eventos neurológicos de grado ≥ 3 y síndrome de liberación de citoquinas en el 44% frente al 28% y en el 7% frente al 12% de los pacientes de ≥ 65 años frente a los de < 65 años, respectivamente. Las tasas de síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de grado ≥ 3 y de eventos neurológicos (NE) fueron similares en todos los grupos de edad. El CRS incluye pirexia, hipotensión e hipoxia. Los NE incluyen encefalopatía, estado de confusión, afasia, agitación y delirio. Las citopenias de cualquier grado y de grado ≥ 3 (citopenias, trombocitopenia, neutropenia, anemia) fueron consistentes en todos los grupos de edad. El 26% y el 32% de los pacientes de ≥ 65 y de < 65 años, respectivamente, recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

En comparación con los pacientes de <65 años, los pacientes de ≥ 65 presentaron progresión de la enfermedad como mejor respuesta a la última terapia previa y una puntuación IPI de 3 a 4 (siendo la edad de ≥ 60 años un componente de la puntuación IPI). El Axi-cel puede inducir altas tasas de respuestas duraderas con un perfil de seguridad manejable para pacientes de $\geq$ y de < 65 años. Generalmente los pacientes de edad avanzada con LBCL refractario tienen opciones de tratamiento limitadas. Los resultados del análisis a los 2 años ilustraron la eficacia del tratamiento (tasa de respuesta objetiva del 83%; tasa de respuesta completa del 58%; respuestas continuas del 39%; N = 101; mediana de seguimiento, 27,1 meses) y la seguridad (los eventos adversos de aparición tardía fueron principalmente infecciones manejables, y no hubo incidencias de síndrome de liberación de citoquinas, eventos neurológicos o muertes relacionadas con axi-cel de aparición tardía; N = 108).

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir una respuesta de un sujeto al tratamiento con células T con receptores de antígenos quiméricos CD19 (células T CAR) de un cáncer hematológico que comprende células cancerígenas que expresan CD19, el método comprendiendo
 - medir una Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) de referencia del sujeto, determinar el intervalo de SPD, en donde la SPD puede estar comprendida en uno de cuatro intervalos, en donde los cuatro intervalos comprenden:
 - Cuartil 1 de SPD: de 100 a 2000 mm², SPD mediana de aproximadamente 840;
 - Cuartil 2 de SPD: de más de 2000 a 3700 mm², SPD mediana de aproximadamente 2820;
 - Cuartil 3 de SPD: de más de 3700 a 6700 mm², SPD mediana de aproximadamente 5100; y
 - Cuartil 4 de SPD: de más de 6700 a 24.000 mm², SPD mediana de aproximadamente 9300,
 en donde se predice que el sujeto responderá a un tratamiento con CD19 CAR-T, cuando el valor de SPD del sujeto está dentro del Cuartil 1 de SPD o el Cuartil 2 de SPD.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el cáncer se selecciona entre linfoma, leucemia y mieloma o en donde el cáncer es linfoma difuso de células B grandes recidivante/refractario.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el tratamiento con células CD19 CAR-T comprende tratamiento con axicabtagene ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah), JCAR017, JCAR015, JCAR014, o UCART19.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el sujeto tiene ≥ 65 años.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el sujeto tiene < 65 años.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tratamiento con células CD19 CAR-T se administra como terapia de primera línea.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el sujeto recibió por lo menos un tratamiento previo y no un tratamiento CAR-T y en donde posteriormente el cáncer del sujeto se trata con una célula T receptora de antígeno quimérico CD 19.
8. Células T con receptores de antígenos quiméricos CD 19 (células T CAR) para su uso en un método para tratar un cáncer hematológico en un sujeto, dicho cáncer comprendiendo células cancerígenas que expresan CD19, en donde el sujeto se **caracteriza por** tener un valor de Suma de Diámetros de Producto de Lesiones Índice (SPD) de referencia tal que el valor de referencia de SPD es el Cuartil 1 de SPC o el Cuartil 2 de SPD, en donde los Cuartiles de SPD se definen de la siguiente manera:
 - Cuartil 1 de SPD: de 100 a 2000 mm², SPD mediana de aproximadamente 840; y
 - Cuartil 2 de SPD: de más de 2000 a 3700 mm², SPD mediana de aproximadamente 2820.
9. Las células CD19 CAR-T para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho método comprende predecir una respuesta al tratamiento con CD19 CAR-T en el sujeto mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
10. Las células CD19 CAR-T para el uso de la reivindicación 8 o 9, en donde el cáncer se selecciona entre linfoma, leucemia y mieloma o en donde el cáncer es linfoma difuso de células B grandes recidivante/refractario.
11. Las células CD19 CAR-T para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el tratamiento con células CD19 CAR-T comprende tratamiento con axicabtagene ciloleucel (Yescarta), tisagenlecleucel (Kymriah), JCAR017, JCAR015, JCAR014, o UCART19.
12. Las células CD19 CAR-T para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el sujeto tiene ≥ 65 años.
13. Las células CD19 CAR-T para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el sujeto tiene < 65 años de edad.
14. Las células CD19 CAR-T para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde el tratamiento con células CD19 CAR-T se administra como terapia de primera línea.

FIG. 1

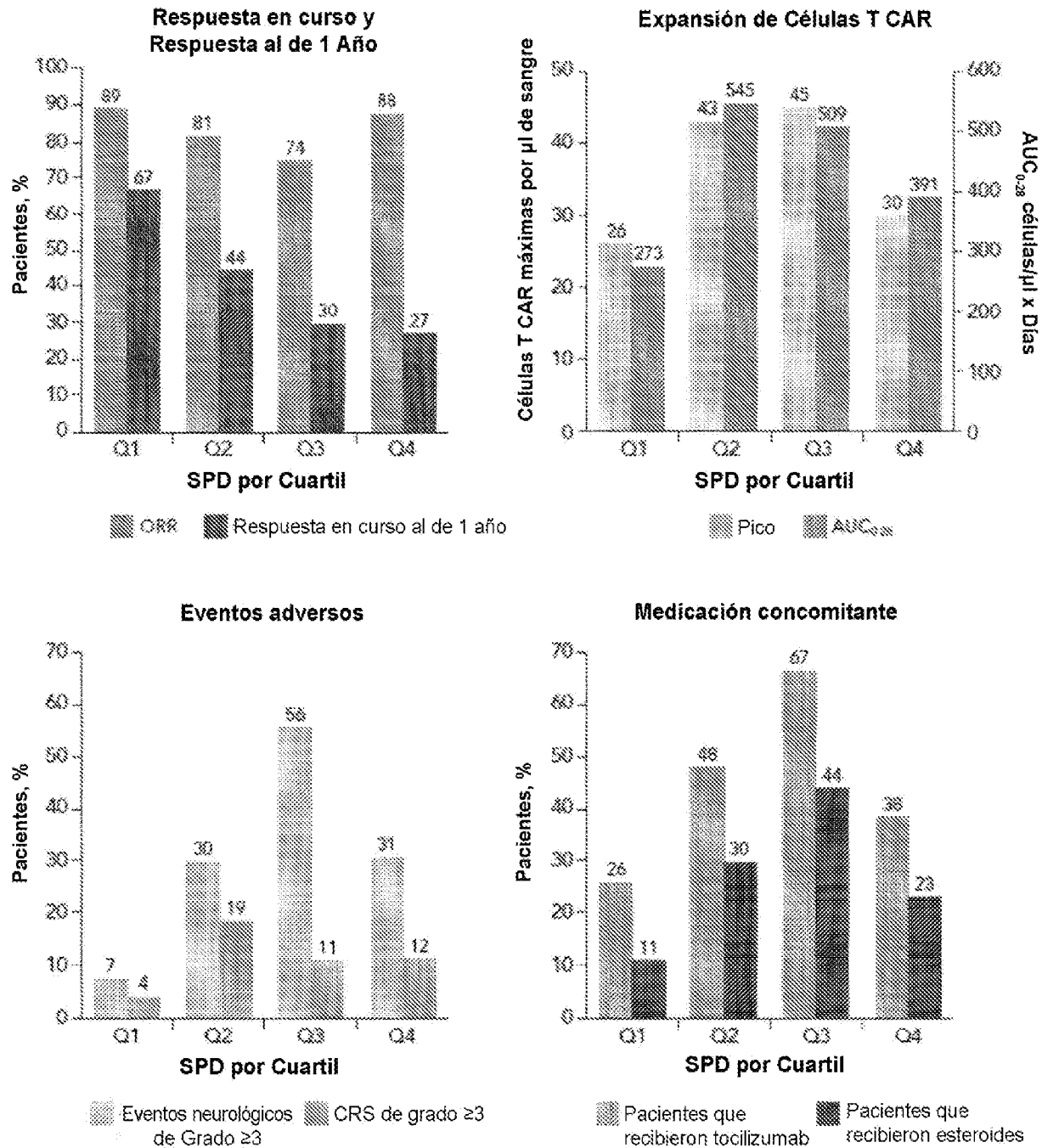


FIG. 2

