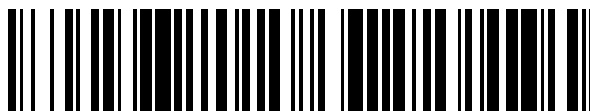


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 655**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2010** **E 10771102 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2493503**

54 Título: **Pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3**

30 Prioridad:

27.10.2009 EP 09174104

27.10.2009 US 255290 P

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

01.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAGORSEN, DIRK;
KUFER, PETER;
ZUGMAIER, GERHARD y
BAEUERLE, PATRICK

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 552 655 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

Pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3

- 5 La presente invención se refiere a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para su uso en un método (pauta posológica) para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos o para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de dicho anticuerpo biespecífico en un paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, que comprende (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo, en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis. En algunas formas de realización, se administra una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 también se puede usar para la preparación de una composición farmacéutica que se va a usar en un método de la presente invención.
- 10
- 15 Las terapias contra el cáncer basadas en anticuerpos requieren un antígeno diana firmemente unido a la superficie de las células cancerosas para que sea activa. Mediante la unión a la diana de superficie, el anticuerpo puede administrar directamente una señal mortal a la célula cancerosa o indirectamente, por ejemplo, reclutando una célula T citotóxica, si es un anticuerpo biespecífico. En un escenario de tratamiento ideal, un antígeno diana está abundantemente presente y es accesible en cada célula cancerosa y está ausente, protegido o es mucho menos abundante en células normales. Esta situación proporciona la base para una ventana terapéutica en la que una cantidad definida del agente terapéutico basado en anticuerpo alcanza eficazmente las células cancerosas pero salva las células normales.
- 20
- 25 Aunque los anticuerpos son un medio eficaz en el tratamiento de muchos trastornos, en particular cáncer, su administración no carece necesariamente de efectos secundarios. Los efectos adversos pueden producir un cambio reversible o irreversible en el estado de salud de un paciente. Como los efectos adversos podrían ser dañinos e indeseados, es muy deseable evitarlos. Sin embargo, aunque se sabe que un medicamento puede producir efectos adversos, su prescripción y administración no se podría evitar o se acepta, ya que el medicamento tiene un efecto terapéutico beneficioso excepcional o incluso puede salvar vidas.
- 30
- 35 En ensayos clínicos, se puede hacer una distinción general entre efectos adversos (EA) y efectos adversos graves (EAG). Específicamente, los efectos adversos se pueden clasificar en 5 grados según los Criterios de Terminología Común para Sucesos Adversos (CTCAE). El grado 1 se refiere a EA leves, el grado 2 a EA moderados, el grado 3 a EA graves, el grado 4 a EA potencialmente mortales o incapacitantes, mientras que el grado 5 significa muerte relacionada con EA.
- 40
- Un efecto adverso observado en la terapia de anticuerpos es la aparición de efectos secundarios relacionados con la infusión, tal como el síndrome de liberación de citoquinas ("CRS"). Otros efectos secundarios adversos descritos que están asociados con el CRS son fatiga, vómitos, taquicardia, hipertensión, lumbago, pero también reacciones en el sistema nervioso central (reacciones en el SNC), tal como convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, meningitis aséptica, y dolor de cabeza.
- 45
- La liberación de citoquinas y reacciones neurológicas no solo se han observado con anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de células T sino también con un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 que se une a la parte CD3 del receptor de células T (llamado blinatumomab (MT103)).
- 50
- 55 Blinatumomab (MT103) es un anticuerpo CD19xCD3 monocatenario biespecífico recombinante, dirigido a linfoma que se une a CD19 en la superficie de casi todas las células B y células B tumorales y al mismo tiempo puede comprometer una célula T, desencadenando de esta manera que la célula T destruya la célula B o célula B tumoral diana. Blinatumomab consiste en cuatro dominios variables de inmunoglobulina ensamblados en una única cadena polipeptídica. Dos de los dominios variables forman el sitio de unión para CD19, un antígeno de superficie celular expresado en la mayoría de las células B y células B tumorales. Los otros dos dominios variables forman el sitio de unión para el complejo CD3 en células T. Blinatumomab está diseñado para dirigir las células T citotóxicas, o destructoras de células, del cuerpo contra células tumorales, y representa un nuevo enfoque terapéutico a la terapia contra el cáncer. Blinatumomab está actualmente en ensayos clínicos. Además el documento WO 2004/106381 describe una composición farmacéutica que comprende una construcción de anticuerpo monocatenario biespecífico que comprende dominios de unión específicos para CD3 humano y CD19 humano así como usos del mismo.
- 60
- 65 Como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/54440, se han observado efectos adversos en un estudio previo realizado con blinatumomab aplicado en infusiones emboladas repetidas a un paciente con leucemia linfática crónica derivada de células B (B-LLC). Como se muestra en las figuras 19 y 20 del documento WO 95/54440, se ha encontrado liberación de TNF, IL-6 e IL-8 en respuesta a cada una de las dos infusiones de 20 minutos administradas de 3 microgramos y 10 microgramos del anticuerpo monocatenario biespecífico mencionado, respectivamente, con liberación de citoquinas después de cada administración. La máxima liberación de citoquina se observó después de la administración de 10 microgramos de anticuerpo monocatenario biespecífico. En un siguiente estudio de ensayo clínico, en el que se han administrado dosis crecientes del anticuerpo monocatenario biespecífico

CD19xCD3 a pacientes con neoplasias malignas de células B como infusiones emboladas, también se han observado efectos adversos. Según un análisis retrospectivo, 7 de 22 pacientes mostraron una reacción neurológica temprana incluyendo, por ejemplo, confusión, ataxia, trastorno del habla, o desorientación.

Para intentar controlar mejor estos efectos secundarios indeseados, el modo de administración del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se ha cambiado de infusión embolada a una administración intravenosa continua de dicho anticuerpo durante un periodo de tiempo más largo. Como se muestra en Bargou et al. (Science 321 (2008): 974-7), dosis tan bajas como 0,005 miligramos por metro cuadrado al día administradas continuamente a pacientes con linfoma no hodgkiniano durante cuatro semanas produjeron una eliminación de las células diana de linfoma en sangre. Se observaron regresiones tumorales parciales y completas primero a un nivel de dosis de 0,015 miligramos/m²/d, y los siete pacientes tratados a un nivel de dosis de 0,06 miligramos/m²/d experimentaron una regresión tumoral (Bargou et al., citado anteriormente). El anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 también produjo depuración de células tumorales de médula ósea e hígado. Sin embargo, aunque este estudio (aún en marcha) estableció prueba clínica del concepto para la potencia terapéutica del formato de anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en el tratamiento de cáncer derivado de células sanguíneas, se han encontrado reacciones neurológicas en el curso del ensayo clínico mencionado anteriormente. Según esto, puesto que blinatumomab es un medicamento candidato muy prometedor para tratar linfoma no hodgkiniano (LNH), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y/o linfoma de células del manto, es muy deseable reducir o incluso evitar por completo efectos secundarios indeseados en el tratamiento de pacientes en necesidad de ello con el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3.

Evidentemente, es difícil diseñar una terapia basada en anticuerpo CD19xCD3 que no cause reacciones en el SNC (neurológicas) incluyendo reacciones neurológicas o, para ponerlo de forma diferente, se desea proporcionar una terapia médica basada en el anticuerpo CD19xCD3 con tolerabilidad del paciente aumentada, es decir, efectos adversos indeseados reducidos o incluso ninguno tal como reacciones en el SNC.

Aunque medios y métodos farmacéuticos que permiten una activación más gradual de las poblaciones de células T (véase el documento WO 2007/068354) ya ayudaron a evitar efectos secundarios adversos significativos en pacientes tratados con el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3, desafortunadamente las reacciones neurológicas podrían no prevenirse por estas medidas, en particular en casos en los que se han administrado dosis de más de 5 a 10 microgramos por metro cuadrado al día (es decir, 24 h) del anticuerpo.

Por tanto, el problema técnico que subyace la presente invención era proporcionar pautas posológicas y métodos para superar el problema anterior.

La presente invención aborda esta necesidad y por tanto proporciona formas de realización que se refieren a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente humano y/o mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en un paciente humano, dicho paciente tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor.

Estas formas de realización se caracterizan y describen en el presente documento y se reflejan en las reivindicaciones.

Se debe indicar que como se usan en el presente documento, las formas singulares, “un”, “una”, “el” y “la”, incluyen referencias plurales a menos que el contexto claramente lo indique de otra manera. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un reactivo” incluye uno o más de tales reactivos diferentes y la referencia a “el método” incluye la referencia a pasos y métodos equivalentes que conocen los expertos en la materia que se podrían modificar o sustituir por los métodos descritos en el presente documento.

A menos que se indique de otra manera, el término “al menos” que precede a una serie de elementos se debe entender que se refiere a cada elemento en la serie.

A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, la palabra “comprender”, y variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros o pasos indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

En vista de los sucesos adversos, particularmente los sucesos en el SNC incluyendo reacciones neurológicas observados con anticuerpos, también incluyendo el anticuerpo biespecífico CD19xCD3, el descubrimiento de que el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se puede administrar de modo que sea tolerado por los pacientes, si se administra según la pauta posológica que se proporciona en el presente documento, es definitivamente notable.

Específicamente, los presentes inventores observaron que esos pacientes, a los que se administró un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, encontraron sucesos en el SNC, si tenían una proporción de células B:T de

aproximadamente 1:5 o menor. Según esto, la presente invención establece por primera vez una baja proporción de células B:T como un potencial factor de alto riesgo para la aparición de efectos adversos incluyendo reacciones neurológicas en el tratamiento de linfocitos positivos para CD19 malignos que se producen en leucemias y linfomas (véanse los ejemplos 2, 3 y 4).

Particularmente, los inventores de la presente solicitud observaron que pacientes de linfoma no hodgkiniano (LNH) y pacientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con una baja proporción de células B:T en sangre periférica tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de una reacción neurológica temprana. Esta reacción neurológica se produce principalmente durante el/los primer(os) día(s) de tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. En particular, la mayoría de las reacciones neurológicas se produjeron después de aproximadamente 12 a 120 horas después del inicio del tratamiento. Estas reacciones neurológicas eran transitorias, totalmente reversibles y se resolvieron sin secuelas a las 3 a 72 horas después de parar el tratamiento.

Los inventores hicieron estas observaciones inesperadas en varios estudios de ensayos clínicos usando el anticuerpo biespecífico CD19xCD3:

Considerando ensayos de infusión (embolada) a "corto plazo", 7 de 22 pacientes tuvieron una reacción neurológica temprana. 6 de estos 7 pacientes tenían una baja proporción de células B:T, es decir, una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, antes del tratamiento. De los 15 pacientes restantes sin reacción neurológica, solo 1 paciente tenía una baja proporción de células B:T.

En un ensayo clínico de LNH (véase, Bargou et al., citado anteriormente), un total de 39 pacientes han sido tratados hasta agosto de 2008. En este momento, se ha encontrado que todos los pacientes con una reacción neurológica que produjo la retirada permanente del tratamiento con anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tenían una baja proporción de células B:T (es decir, un umbral de proporción de células B:T por debajo de 1:5). En particular, se han observado 5 reacciones neurológicas en 10 pacientes con baja proporción de células B:T (5/10), mientras que ningún paciente con una alta proporción de células B:T (es decir, una proporción de células B:T mayor de 1:5) tuvo una reacción neurológica que hubiera producido la retirada permanente del tratamiento con anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (0/29).

Después de ello, se estableció una cohorte específica de pacientes con baja proporción de células B:T, es decir, un riesgo aumentado para reacciones neurológicas tempranas, para analizar prospectivamente la teoría esbozada y encontrar específicamente pasos de atenuación para los pacientes con riesgo aumentado.

Desde que se establecieran estas cohortes separadas para pacientes de alto riesgo, 8 pacientes de LNH se trataron prospectivamente (datos a julio de 2009): 6 pacientes con baja proporción de células B:T, 2 pacientes con alta proporción de células B:T. De nuevo ningún paciente con una alta proporción de células B:T tuvo una reacción neurológica, mientras que 3 de 6 pacientes con baja proporción de células B:T tuvieron una reacción neurológica, produciendo la retirada del tratamiento.

En resumen, 69 pacientes de LNH, incluyendo leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B y linfoma de células del manto (LCM), han sido tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, tanto con infusión embolada como infusión continua:

Se han observado reacciones neurológicas en el 61% de los pacientes con baja proporción de células B:T. En contraste, solo el 2% de los pacientes con alta proporción de células B:T mostró tales sucesos adversos (véase los ejemplos siguientes).

En otro estudio de ensayo clínico en fase II, se han administrado 15 µg de anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 por metro cuadrado de área de superficie corporal de paciente al día a pacientes de LLA adulta por infusión continua durante al menos cuatro semanas. Uno de 11 pacientes de LLA del grupo de alto riesgo que tienen una proporción de células B:T por debajo de 1:5 mostró una reacción neurológica, que produjo la retirada del tratamiento. En contraste, ninguno de los 6 pacientes del grupo de bajo riesgo que tienen una proporción de células B:T mayor de 1:5 mostró una reacción neurológica.

Además, en un análisis retrospectivo de 39 pacientes de LNH, se identificó una proporción basal de células B respecto a células T (B:T) en sangre periférica de o por debajo de 1:5 a 1:10 como el único factor predictivo para la posterior aparición de EA neurológicos. El valor predictivo se confirmó después prospectivamente en 8 pacientes adicionales (véase el ejemplo 1).

En resumen, estos datos establecen una baja proporción de células B:T, es decir una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor como un potencial factor de riesgo para la aparición de efectos adversos incluyendo reacciones neurológicas en el tratamiento de linfocitos positivos para CD19 malignos que se producen en leucemia y linfoma tal como LNH, LCM, LLC y LLA en pacientes que se tratan con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (véanse los ejemplos 1 a 4).

Por tanto, era un fin de la presente invención proporcionar un método que permita identificar pacientes que pueden estar en riesgo de padecer efectos adversos cuando se tratan con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Este método mejorará el cumplimiento terapéutico, ya que la identificación de los pacientes que están en riesgo de padecer efectos adversos permite ajustar la pauta posológica del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. De hecho, los presentes inventores han aplicado sus descubrimientos de que una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor podría ser un potencial factor de riesgo para padecer efectos adversos en el tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y por tanto han desarrollado una pauta posológica que se pretende que prevenga y/o mejore estos efectos adversos.

Según esto, en un primer aspecto la presente invención proporciona un método para evaluar (analizar) el riesgo de potenciales efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente que comprende determinar en una muestra de dicho paciente la proporción de células B respecto a células T de dicho paciente, en donde una proporción de aproximadamente 1:5 o menor es indicativa de un riesgo de potenciales efectos adversos para dicho paciente.

“Evaluar (analizar) el riesgo” significa que el método del primer aspecto de la presente invención se dirige a evaluar o analizar si un paciente tiene o no mayor o menor posibilidad o probabilidad (es decir, un riesgo aumentado o disminuido, respectivamente) de encontrar efectos adversos. Según esto, como se sabe comúnmente, un riesgo no significa necesariamente que un paciente encontrará o no efectos adversos.

En la presente invención, cuando un paciente tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, dicho paciente tiene (está en) un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos, incluyendo el inicio de un efecto adverso, mientras que un paciente que tiene una proporción de células B:T mayor de 1:5 no tiene (no está en) o al menos tiene (está en) un riesgo disminuido de potenciales efectos adversos, también incluyendo el inicio de un efecto adverso.

Según esto, una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor es indicativa de un riesgo de efectos adversos, mientras que una proporción de células B:T de más de 1:5 no es indicativa de un riesgo de efectos adversos.

Por tanto, el término “indicativo de” cuando se usa en el contexto del método del primer aspecto de la presente invención significa que un paciente tiene un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos si la proporción de células B:T es aproximadamente 1:5 o menor o tiene un riesgo disminuido de potenciales efectos adversos si la proporción de células B:T es mayor de 1:5.

Un “efecto adverso” es un efecto dañino e indeseado resultante de la medicación en el tratamiento de un paciente con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Un efecto adverso también se puede denominar “efecto secundario”. Algunos efectos adversos solo se producen cuando se empieza, aumenta o retira un tratamiento. Los inventores han observado que el efecto adverso visto en el tratamiento de pacientes con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se produjo después de aproximadamente 12 a 120 horas después del inicio del tratamiento y son reversibles.

Un efecto adverso puede producir complicaciones médicas. Los inventores han observado reacciones neurológicas en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Estas reacciones neurológicas, a menos que se puedan detener o evitar, producen incumplimiento terapéutico con el tratamiento de anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Sin embargo, como se ha mencionado en el presente documento, los inventores encontraron que la proporción de células B:T es un indicador de si los pacientes están en riesgo o no de potenciales efectos secundarios adversos. Específicamente, una proporción de células B:T de aproximadamente o menor de 1:5 es un indicador de que los pacientes están en riesgo de potenciales efectos secundarios, mientras que una proporción de células B:T mayor de aproximadamente 1:5 es un indicador de que los pacientes no tienen o al menos tienen un riesgo disminuido de potenciales efectos secundarios.

Como se ha mencionado anteriormente, el método del primer aspecto de la presente invención es para evaluar (analizar) el riesgo de efectos adversos y un riesgo incluye la evaluación/análisis de posibilidad o probabilidad. Según esto, el término “potencial” cuando se usa en el contexto de efectos adversos significa que -aunque un paciente pueda tener una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor- dicho paciente no tiene necesariamente que encontrar efectos adversos.

Asimismo, aunque un paciente puede tener una proporción de células B:T mayor de aproximadamente 1:5 - dicho paciente no tiene necesariamente que no encontrar efectos adversos. Según esto, el término “potencial” implica que el método del primer aspecto de la presente invención proporciona predicciones sobre si un paciente puede encontrar o no efectos adversos, pero - aunque sea autoexplicativo - no puede proporcionar una predicción 100% segura, ya que, aparte de la proporción de células B:T, factores individuales tal como sexo, edad, peso, estado nutricional, estado de salud, premedicación, etc., pueden tener una influencia sobre si un paciente encontrará o no efectos adversos.

Según la presente invención un efecto adverso preferiblemente se caracteriza por una reacción neurológica (también denominada algunas veces en el presente documento “reacción en el SNC” o “suceso en el SNC”, razón por la que estos términos se pueden usar igualmente). Dicha reacción neurológica preferiblemente es una o más seleccionada del grupo que consiste en: confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, deterioro del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsiones, convulsión epiléptica mayor, parálisis y trastorno del equilibrio.

El grado de un efecto adverso, por ejemplo, se puede medir según los Criterios Comunes de Terminología para Sucesos Adversos de NCI v3.0 (CTCAE) (fecha de publicación: 12 de diciembre, 2003) en grados. Un grado se refiere a la gravedad de los efectos adversos. Los CTCAE v3.0 muestran grados de 1 a 5 con descripciones clínicas únicas de gravedad para cada efecto adverso:

Grado 1: efectos adversos leves
Grado 2: efectos adversos moderados
Grado 3: efectos adversos graves
Grado 4: efectos adversos potencialmente mortales o incapacitantes
Grado 5: muerte del paciente.

Un “paciente” es un individuo humano que será o se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Según la presente invención, se sospecha/asume que el paciente comprende o ya comprende linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular células B). En el último caso, dicho paciente ya ha sido diagnosticado que comprende tales células. Estos linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular células B) están presentes en un paciente que desarrolla y/o padece leucemia y/o linfoma. Según la presente invención un paciente está, por tanto, en necesidad de un tratamiento de linfocitos positivos para CD19 malignos. Preferiblemente, un paciente que será o se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 está (o ha sido) diagnosticado según el método del primer aspecto de la invención como se describe en el presente documento.

“Mediado por” cuando se usa en el contexto del método del primer aspecto de la presente invención significa que los efectos adversos que un paciente puede o no encontrar están causados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Puesto de forma diferente, el anticuerpo CD19xCD3 es el agente causante que puede causar los potenciales efectos adversos en un paciente.

La administración puede ser en forma de una administración embolada o administración continua, siendo preferida la administración continua.

Según la presente invención mediante el término “muestra” se pretende cualquier muestra biológica obtenida de un paciente humano que contiene polinucleótidos o polipéptidos o partes de los mismos. Las muestras biológicas incluyen líquidos corporales (tal como sangre, suero, plasma, orina, saliva, líquido sinovial o líquido raquídeo) y fuentes de tejido encontradas para linfocitos positivos para CD19 malignos. Los métodos para obtener biopsias de tejidos se conocen bien en la técnica. En general, una muestra biológica que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSP), en particular células B y células T se prefiere como una fuente.

Una muestra que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSP), en particular células B y células T preferiblemente se toma de sangre periférica de un paciente humano.

Otras muestras preferidas son sangre completa, suero, plasma o líquido sinovial, siendo los más preferidos suero o plasma. Sin embargo, una muestra de sangre periférica de un paciente humano es particularmente preferida.

Una “proporción de células B:T” como se usa en el presente documento se refiere a la proporción del número de células B y el número de células T. Se determina preferiblemente en una muestra tomada de un paciente humano. Preferiblemente, la muestra se toma de la sangre periférica de un paciente humano. El número de células B o T, por ejemplo, en una muestra de sangre periférica se puede determinar por cualquier medio habitualmente aplicado en la técnica, por ejemplo, por análisis de FACS.

La proporción de células B:T es preferiblemente aproximadamente 1:5 o menor incluyendo una proporción de células B:T de aproximadamente 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:100, 1:200, 1:400, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:3000, 1:4000, 1:5000 o incluso menor, siendo 1:9 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 preferidas, siendo 1:9 particularmente preferida.

“Determinar la proporción de células B:T” incluye

- (a) determinar el número total de células B en una muestra del paciente, preferiblemente en una muestra de sangre periférica del paciente;
- (b) determinar el número total de células T en una muestra del paciente, preferiblemente en una muestra de sangre periférica del paciente,

- (c) calcular la proporción del número de células B del paso (a) y el número de células T del paso (b) para obtener la proporción de células B:T.

De importancia, también se puede ver una baja proporción de células B:T como una alta proporción de células T:B, y viceversa. Según esto, las proporciones proporcionadas en el presente documento para una baja proporción de células B:T tendrían que ser después invertidas.

En contraste, los pacientes que muestran una proporción de células B:T mayor de aproximadamente 1:5 (preferiblemente 1:9), incluyendo una proporción de células B:T mayor de aproximadamente 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 o mayor, tienen riesgo disminuido de padecer potenciales efectos adversos tras la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Según esto, la presente invención también prevé un método para evaluar (analizar) el riesgo de potenciales efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente que comprende determinar en una muestra de dicho paciente la proporción de células B respecto a las células T de dicho paciente, en donde una proporción mayor de aproximadamente 1:5 (preferiblemente 1:9) es indicativa de un riesgo disminuido de potenciales efectos adversos para dicho paciente.

Habiendo observado que pacientes que tienen una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor están en riesgo aumentado de potenciales efectos adversos, los inventores desarrollaron un concepto que permite el tratamiento de estos pacientes con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Teniendo esto en cuenta, se ha aclarado que las células T de tales pacientes de alto riesgo se tienen que preadaptar o activar parcialmente mediante la administración de una dosis baja de anticuerpo durante varios días antes de que la dosis se pueda aumentar después. Así se ha encontrado que una disminución significativa en la dosis dada por unidad de tiempo potencialmente aumenta la tolerabilidad a dicho anticuerpo en los pacientes de alto riesgo.

En esencia, los inventores encontraron que “adaptar” un paciente a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de la terapia con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es beneficioso para evitar efectos adversos indeseados (particularmente las reacciones neurológicas no queridas) (véanse los ejemplos 6 y 7).

Según esto, la presente invención se refiere en un segundo aspecto a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método (pauta posológica) para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, que comprende:

- (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente
- (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

Se entenderá que en el contexto de la presente invención, el término “método” incluye una “pauta posológica” que se va usar en un método de la presente invención.

En el contexto de la presente invención “administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3” o “administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3” o cualquier otra forma gramatical del mismo significa que el anticuerpo CD19xCD3 está en la forma de una composición farmacéutica, que opcionalmente comprende un soporte farmacéuticamente aceptable. Según esto, se debe entender que una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se administra a un paciente humano.

El término “administrar” en todas sus formas gramaticales significa la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (en forma de una composición farmacéutica) bien como el único agente terapéutico o en combinación con otro agente terapéutico.

Por tanto, se prevé que la composición farmacéutica de la presente invención se emplee en enfoques de coterapia, es decir, en coadministración con otros medicamentos o fármacos, por ejemplo, otros medicamentos para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente y/o cualquier otro agente terapéutico que pudiera ser beneficioso en el contexto de los métodos de la presente invención.

Por ejemplo, si los métodos de la invención se llevan a cabo para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda de linaje B o LNH agresivo, se puede combinar ventajosamente con quimioterapia intratecal para eliminar células B diana del SNC. Por ejemplo, la quimioterapia intratecal se podría realizar antes de la administración del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 según los métodos descritos en el presente documento.

La administración de una composición farmacéutica a la que se hace referencia en el presente documento preferiblemente es una administración intravenosa. Sigue que en los métodos de la presente invención la vía de

administración en el paso (a) y/o la vía de administración en el paso (b) es intravenosa. Se puede administrar como una inyección embolada o constantemente (continuamente), siendo constantemente preferido.

La administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (por ejemplo, en la forma de una composición farmacéutica) puede ser una inyección embolada o constantemente o también como algunas veces se usa en el presente documento continuamente, siendo preferido constantemente o continuamente. Una administración constante se refiere a una administración que es esencialmente sin interrupción. "Esencialmente sin interrupción" incluye una administración constante habitualmente sin un flujo o extensión espacial interrumpidos.

En algunas formas de realización, dicha primera dosis no es terapéuticamente activa, es decir, es una dosis subterapéutica. Sin estar estrictamente unido, para el fin de la presente invención se mantiene que una dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ o menor es subterapéutica.

En una forma de realización preferida de la presente invención la segunda dosis es terapéuticamente activa.

Mediante "cantidad terapéuticamente eficaz" o "terapéuticamente activa" se quiere decir una dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 que produce los efectos terapéuticos para los que se administra.

La dosis exacta dependerá del fin del tratamiento, y será comprobable por el experto en la materia usando técnicas conocidas. Como se sabe en la técnica y se ha descrito anteriormente, pueden ser necesarios ajustes por edad, peso corporal, estado de salud, sexo, dieta, interacción de fármacos y la gravedad de la afección, y será comprobable con experimentación rutinaria por los expertos en la materia. El efecto terapéutico de los respectivos métodos o pasos de método de la presente invención es además detectable por todos los métodos y enfoques establecidos que indicarán un efecto terapéutico. Por ejemplo, se prevé que el efecto terapéutico se detecte por medio de extirpación quirúrgica o biopsia de un tejido/órgano afectado que posteriormente se analiza por medio de técnicas inmunohistoquímicas (IHC) o inmunológicas comparables. Alternativamente, también se prevé que los marcadores tumorales en el suero del paciente (si están presentes) se detecten para diagnosticar si el enfoque terapéutico es ya eficaz o no. Además o alternativamente, también es posible evaluar el aspecto general del paciente respectivo (buena salud, bienestar, disminución de dolencia mediada por el tumor, etc.), que también ayudarán al experto en la materia a evaluar si ya hay un efecto terapéutico. El experto en la materia conoce otras numerosas formas que le permitirán observar un efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, dicho método comprende:

- (a) administrar una primera dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente
- (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

Los linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular, células B) se encuentran en leucemia y/o linfoma. Según esto, los linfocitos positivos para CD19 son, en una forma de realización preferida, células de linfoma o leucemia.

"Malignos" describe linfocitos (en particular células B) que contribuyen a una enfermedad progresivamente agravada, en particular linfoma o leucemia y las enfermedades descritas en el presente documento. El término es más familiar como una descripción de cáncer, aquí linfoma y leucemia y las enfermedades descritas en el presente documento. Los linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular, células B) no están autolimitados en su crecimiento, son capaces de invadir tejidos adyacentes, y pueden ser capaces de extenderse a tejidos distantes (metastatizar). Maligno cuando se usa en el presente documento es sinónimo de canceroso.

Sin embargo, como los linfocitos (en particular células B) "normales" (no malignos) también expresan CD19, se debe esperar que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 también se una a estos linfocitos (en particular células B) normales y tras reclutar células T citotóxicas (debido a la segunda especificidad del anticuerpo biespecífico CD19xCD3) elimine estas células B normales. Con todo, se espera que la población de estas células B normales se reconstituya en ausencia del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Leandro y colaboradores han observado que después de su eliminación por un anticuerpo anti-CD20, las células B se reconstituyeron en pacientes de artritis reumatoide (Arthritis Rheum. Feb. 2006; 54(2): 613-20). Como CD20, también CD19 se expresa en casi todas las células B, se puede esperar que las células B tras la eliminación por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se reconstituyan también.

El linfoma es preferiblemente linfoma no hodgkiniano de células B (B LNH) indolente o agresivo, linfoma de células del manto (LCM) o leucemia linfática crónica (LLC). En el significado de la invención, el término "linfoma no hodgkiniano de células B" o "linfoma no hodgkiniano derivado de células B" comprende linfoma no hodgkiniano de células B (B LNH) tanto indolente como agresivo. El término "linfoma no hodgkiniano de células B (B LNH) indolente

o agresivo" como se usa en el presente documento representa enfermedades tumorales derivadas de células B malignas. Los B LNH indolentes son linfomas poco malignos. Los B LNH agresivos son linfomas muy malignos. El linfoma no hodgkiniano de células B (B LNH) puede ser ventajosamente linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma de células de zona marginal, linfoma de células del manto (LCM), linfoma de células B grandes difuso (DLBCL), linfoma de Burkitt, linfoma linfocítico pequeño (SLL/CLL) y cualquier otro subtipo derivado de células B. El término "leucemia de células B" como se usa en el presente documento puede ser ventajosamente cualquier leucemia de células B (por ejemplo leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda). Para referencias adicionales véase, por ejemplo, <http://www.cancer.org>. Preferiblemente, el linfoma de células B no hodgkiniano indolente se puede tratar con un anticuerpo monocatenario biespecífico dirigido contra tanto CD3 humano como CD19 humano como se demuestra en los ejemplos siguientes.

La leucemia es preferiblemente leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linaje B.

En un cuarto aspecto, la presente invención divulga un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, dicho método comprende:

- (a) administrar una primera dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente
- (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

El efecto adverso es preferiblemente una reacción neurológica, preferiblemente una o más seleccionadas del grupo que consiste en: confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, deterioro del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsiones, convulsiones epilépticas mayores, parálisis y trastorno del equilibrio (véanse también los ejemplos 2 y 3).

Específicamente, las reacciones neurológicas observadas durante la fase inicial del tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 incluyen, por ejemplo, confusión y desorientación. "Confusión" como se usa en el presente documento se refiere a la pérdida de orientación que es la capacidad de colocarse uno mismo correctamente en el mundo por tiempo, localización e identidad personal, y con frecuencia memoria que es la capacidad de recordar correctamente sucesos previos o aprender material nuevo. Los pacientes habitualmente tienen dificultades para concentrarse y el pensamiento no solo es borroso y poco claro sino que con frecuencia está significativamente ralentizado. Los pacientes con reacciones neurológicas también padecen pérdida de memoria. Frecuentemente, la confusión lleva a la pérdida de capacidad para reconocer gente y/o lugares, o decir la hora y la fecha. Los sentimientos de desorientación son comunes en confusión, y la capacidad de tomar decisiones está alterada. Las reacciones neurológicas comprenden además habla incoherente y/o dificultades para encontrar palabras. Este trastorno puede alterar tanto la expresión como el entendimiento del lenguaje así como leer y escribir. Además de la incontinencia urinaria, también vértigo y mareos pueden acompañar las reacciones neurológicas en algunos pacientes.

La aparición de reacciones neurológicas en el tratamiento de neoplasias malignas leucémicas o linfáticas dependientes de células B con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede estar influida además por los siguientes factores:

1. Presencia de fármacos

El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 redirige la citotoxicidad de células T a linfocitos positivos para CD19 malignos presentes, por ejemplo, en células de linfoma o leucemia de células B. A la luz de esto, se puede asumir razonablemente que es la presencia del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en el cuerpo de un paciente la que es responsable de los efectos adversos. Además, se observan efectos secundarios solo en partes del cuerpo donde el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es biológicamente activo. Según esto, se asume que las reacciones neurológicas tras el tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 dependen de la presencia de dicho anticuerpo en el líquido cefalorraquídeo (LCR; licor) del paciente. Esto puede estar apoyado por el hecho de que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 así como las células T solo se han encontrado en el LCR de pacientes de LNH con una baja proporción de células B:T. Como se ha explicado en el presente documento, esta población de pacientes tiene un riesgo aumentado para el desarrollo de reacciones neurológicas tras el tratamiento con anticuerpo. Este descubrimiento puede sugerir que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es capaz de penetrar en el espacio perivascular que divide los vasos sanguíneos y el SNC (incluyendo el cerebro), en pacientes de LNH y LLA de alto riesgo. Allí, el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede activar después células T para dirigirse a células B locales (sean benignas o malignas) lo que posiblemente produce la liberación local de citoquinas que a su vez podría causar las reacciones neurológicas.

2. Dosis de fármaco

Además, las reacciones neurológicas parecen depender de la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Por ejemplo, no se han observado reacciones neurológicas tras la administración continua de $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ de área de superficie corporal de anticuerpo biespecífico CD19xCD3, sino con $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ de área de superficie corporal o más de anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en el grupo de pacientes de alto riesgo. Por esta razón, como se ha mencionado en el presente documento, una dosis de menos de $5 \mu\text{g}/\text{d}/\text{m}^2$ se juzga que es subterapéutica. El efecto de la dosis del fármaco es evidente a partir de los datos mostrados en los ejemplos adjuntos. Esta observación puede implicar una dependencia de la dosis de las reacciones neurológicas en pacientes de alto riesgo con baja proporción de células B:T.

3. Presencia de células diana y células efectoras.

Como se ha mostrado anteriormente, se asume que las reacciones neurológicas tras el tratamiento con anticuerpo biespecífico CD19xCD3 dependen de la presencia de i) células diana, es decir, células B que tienen antígeno CD19 y ii) células efectoras, es decir, células T citotóxicamente activas que tienen el antígeno CD3, en el SPV/SNC.

En vista de esto, es intrigante hipotetizar que la eliminación de, por ejemplo, la células B diana del SPV/SNC daría como resultado el evitar las reacciones neurológicas. De hecho, esto es exactamente lo que se ha observado en el estudio en fase II mencionado en el que pacientes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linaje B se tratan actualmente con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3:

En la LLA, generalmente hay una alta incidencia de lesiones leucémicas en el SNC. Por tanto, cada uno de los pacientes de LLA inscritos en el estudio clínico de fase II a que se hace referencia en el presente documento había recibido terapias estándar de LLA en el pasado, incluyendo metotrexato i.v. y/o quimioterapia intratecal, para prevenir recaídas en el sistema nervioso central. Algunos de ellos recibieron además irradiación del tubo neural. Después de ello todos los pacientes de LLA recibieron una terapia de consolidación, es decir, obtuvieron varios ciclos de tratamiento de cuatro semanas de administración continua de $15 \mu\text{g}/\text{d}/\text{m}^2$ de anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Solo uno de los hasta ahora 17 pacientes de LLA inscritos que han sido tratados con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 ha desarrollado reacciones neurológicas. Este paciente era uno de 11 pacientes que pertenecían al grupo de alto riesgo que tiene una proporción de células B:T menor de 1:5. Ninguno de los seis pacientes del grupo de bajo riesgo con una proporción de células B:T mayor de 1:5 mostró reacciones neurológicas. Por tanto, se hipotetiza que el mencionado tratamiento (presintomático) del sistema nervioso central (SNC) reduce el riesgo de una reacción neurológica en el paciente de LLA en el que las células diana linfocíticas B se han eliminado del SPV y SNC, incluyendo el cerebro. Sin embargo, en ausencia de células diana B en estos tejidos, no hay activación completa de las células T citotóxicas. Por tanto, se podrían observar reacciones neurológicas menos frecuentes en dichas poblaciones de pacientes.

Según esto, la ausencia de uno de los factores anteriores, en el caso mencionado la presencia de células B diana en el SPV/SNC, podría ayudar posiblemente a prevenir reacciones neurológicas. Sin embargo, por ejemplo, la quimioterapia intratecal no es la terapia de elección en el tratamiento de LNH. Por ejemplo, no es eficaz en terapia de LNH indolente, y no se sabe todavía si podría ser una opción de tratamiento para LNH agresivo. Además, la quimioterapia intratecal es muy tóxica para pacientes de LLA y por tanto se asocia con considerables riesgos de salud.

A la luz de lo anterior, la eliminación de cualquiera de los factores indicados anteriormente sin perder eficacia terapéutica no es una tarea trivial ya que, por ejemplo, no es fácilmente posible evitar la presencia de células B en el SPV/SNC de LNH. Además, también se ha encontrado que otras medidas, incluyendo la pre- o coadministración de altas dosis de esteroides podrían no prevenir las reacciones neurológicas en los pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, por medio de aplicar los métodos/pautas terapéuticas de la presente invención, es posible mejorar y/o prevenir los efectos adversos para pacientes que están en riesgo aumentado de tales efectos adversos si tienen una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor. La presente invención prevé proporcionar pautas terapéuticas (métodos) que sean incluso independientes de los factores mencionados anteriormente que podrían influir un tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Por tanto, la presente invención en un aspecto preferido se refiere a un método para evaluar (analizar) el riesgo de potenciales efectos adversos para un paciente humano mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente que comprende determinar la proporción de células B respecto a células T en una muestra de dicho paciente, en donde una proporción de aproximadamente 1:5 o menor es indicativa de un riesgo de potenciales efectos adversos para dicho paciente, en donde a dicho paciente se le:

- (a) administra una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente se le
- (b) administra una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis;

para

- (i) tratar linfocitos positivos para CD19 malignos; y/o

- (ii) para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

5 Preferiblemente, en este aspecto preferido, al paciente se le administra una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo como se describe en el presente documento posteriormente. Según esto, las formas de realización y aspectos descritos en el presente documento en el contexto del método (pauta posológica) de tres fases son aplicables a este aspecto preferido.

10 En un aspecto de los métodos de la presente invención dicho segundo periodo de tiempo supera dicho primer periodo de tiempo. El término “supera” significa que el segundo periodo de tiempo es al menos un día más largo que el primer periodo de tiempo.

15 Cada uno de los métodos (pautas posológicas) de la presente invención se puede repetir, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más veces y en cualquier caso con tanta frecuencia como haya un efecto beneficioso para un paciente en mejorar y/o tratar linfocitos positivos para CD19 malignos, tratando de esta manera linfoma o leucemia. Dependiente de la proporción de la proporción de células B:T de un paciente, según la enseñanza de la presente invención el médico puede decidir respecto a si el paciente tiene que ser “adaptado” a un tratamiento adicional con anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de aplicar las pautas posológicas de la presente invención (es decir, administrar una dosis baja de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de administrar dosis mayores para “adaptar” al paciente).

20 Se debe entender que los intervalos de dosis o días dados en el presente documento están ilustrados por incrementos de uno, dos, tres, cuatro o cinco. Sin embargo, estos intervalos en caso de incrementos mayores de uno también abarcan incrementos menores, por ejemplos los ejemplificados por incrementos de uno (de 10 a 30 incluye, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 13 etc., hasta 30), a incrementos aún menores, por ejemplo valores después de la coma decimal.

25 En otro aspecto de la presente invención, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea al menos de 3 días de duración, por lo cual no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Por tanto “más largo” no está limitado a un día completo como la menor unidad de tiempo, es decir, también son concebibles 1/2 días, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la menor unidad de tiempo sea un día completo.

30 Según esto, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferiblemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

35 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como “de X a Y” equivale a un intervalo de tiempo que se define como “entre X e Y”. Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de tiempo “de 3 a 10 días” o entre “3 y 10 días” incluye un periodo de tiempo uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

40 Como se ha mencionado en el presente documento, los inventores observaron que “adaptar” un paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor al tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo permite el tratamiento del paciente humano con una segunda dosis aumentada del anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo, por lo cual los efectos adversos (en particular, reacciones neurológicas) se pueden controlar mejor, es decir, se podrían evitar o al menos mantener en un grado aceptable según los CTCAE.

45 Sin embargo, para alcanzar esta mejora se requiere “adaptar” al paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor al anticuerpo biespecífico CD19xCD3 administrando una primera dosis del anticuerpo durante un primer periodo de tiempo (en donde dicha primera dosis es menor que la (segunda) dosis consecutiva). La administración puede ser una inyección embolada o una administración continua, en donde se prefiere una administración continua.

50 Igual que la duración del primer periodo de tiempo, la duración del segundo periodo de tiempo puede ser variable en vista de, por ejemplo, la edad, sexo, peso corporal, etc., del paciente humano.

55 Según esto, en otro aspecto de la presente invención, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo sea al menos de 18 días de duración, mediante lo cual periodos de tiempo incluso más largos de por ejemplo, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 49, 50, 55, 60, 65, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88 o 90 días no se excluyen. Por tanto “más largo” no está limitado a un día completo como la menor unidad de tiempo, es decir, también son concebibles 1/2 días, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la menor unidad de tiempo sea un día completo.

60 Según esto, dicho segundo periodo de tiempo supera 18 días. Más preferiblemente, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo esté entre 18 días y 81 días, siendo 21 o 49 días particularmente preferido.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como “de X a Y” equivale a un intervalo de tiempo que se define como “entre X e Y”. Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de tiempo “de 18 a 81 días” o entre “18 y 81 días” incluye un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63 y/o 64 días.

En una forma de realización más preferida de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, y dicho segundo periodo de tiempo está entre 18 y 81 días.

En una forma de realización incluso más preferida, dicho primer periodo de tiempo es 7 días y dicho segundo periodo de tiempo es 21 o 49 días.

En los ensayos clínicos mencionados en el presente documento, se observó que una dosis de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ en el tratamiento de LNH produjo reducción tumoral como se pudo visualizar en tomografía computarizada. También se observó que una dosis de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ en el tratamiento de LLA produjo enfermedad residual mínima y podría incluso eliminar ERM.

Enfermedad residual mínima (ERM) es el nombre dado a pequeños números de células leucémicas/de linfoma que permanecen en el paciente durante el tratamiento o después del tratamiento cuando el paciente está en remisión (sin síntomas o signos de la enfermedad). Hasta hace una década ninguna de las pruebas usadas para evaluar/detectar cáncer, eran lo suficientemente sensibles para detectar ERM. Sin embargo, ahora están disponibles pruebas de biología molecular muy sensibles - basadas en ADN, ARN o proteínas - y estas pueden medir niveles mínimos de células cancerosas en muestras de tejidos, algunas veces tan bajas como 1 célula cancerosa en un millón de células normales.

En el tratamiento del cáncer, particularmente leucemia, analizar la ERM tiene varios papeles importantes: determinar si el tratamiento ha erradicado el cáncer o si permanecen vestigios, comparar la eficacia de diferentes tratamientos, seguir el estado de remisión del paciente y recaída de la leucemia o cáncer y elegir el tratamiento que cumplirá mejor esas necesidades (personalización del tratamiento).

Según esto, en un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Una dosis de 5 o 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ es particularmente preferida.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como “entre X e Y” equivale a un intervalo de dosis que se define como “de X a Y”. Ambos intervalos de dosis específicamente incluyen el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis “entre 1 y 15” o “de 1 a 15” incluye una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

“d” indica un día

“m²” indica un metro cuadrado de una superficie corporal (ASC) de un paciente. El ASC media “normal” generalmente se toma que está entre aproximadamente $1,73 \text{ m}^2$ para un adulto, para un neonato es aproximadamente $0,25 \text{ m}^2$, para un niño de 2 años es aproximadamente $0,5 \text{ m}^2$, para un niño de 9 años es aproximadamente $1,07 \text{ m}^2$, para un niño de 10 años es aproximadamente $1,14 \text{ m}^2$, para un niño de 12-13 años es aproximadamente $1,33 \text{ m}^2$, para hombres es aproximadamente $1,9 \text{ m}^2$, y para mujeres es aproximadamente $1,6 \text{ m}^2$.

Sin embargo, el ASC también se puede calcular de forma más precisa mediante una de las siguientes fórmulas (cada una de estas fórmulas se puede aplicar cuando se calcula el ASC):

- La fórmula de Mosteller (Mosteller, N Engl J Med 22 Oct. 1987; 317(17): 1098):

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = ([\text{Altura(cm)} \times \text{Peso(kg)}] / 3600)^{1/2}$$
 o en pulgadas y libras:

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = ([\text{Altura(in)} \times \text{Peso(lbs)}] / 3131)^{1/2}$$

- La fórmula de DuBois (DuBois, Arch Int Med 1916 17:863-871):

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Altura(cm)}^{0,725} \times \text{Peso(kg)}^{0,425}$$

- La fórmula de Haycock (Haycock, The Journal of Pediatrics 1978 93:1: 62-66):

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = 0,024265 \times \text{Altura(cm)}^{0,3964} \times \text{Peso(kg)}^{0,5378}$$

- La fórmula de Gehan (Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = 0,0235 \times \text{Altura(cm)}^{0,42246} \times \text{Peso(kg)}^{0,51456}$$

- La fórmula de Boyd (Boyd, University of Minnesota Press, 1935)

$$\text{ASC (m}^2\text{)} = 0,0003207 \times \text{Altura(cm)}^{0,3} \times \text{Peso(gramos)}^{(0,7285 - (0,0188 \times \log_{10}(\text{gramos}))}$$

El término “ μg ” incluye “ μg de la preparación de anticuerpo biespecífico CD19xCD3”. Se prefiere que no más del 10% de dicha preparación de anticuerpo biespecífico CD19xCD3 esté plegada incorrectamente. Resulta que en una forma de realización preferida, el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o incluso el 100% del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 está correctamente plegado. También es concebible que la preparación de anticuerpo pueda comprender opcionalmente ingredientes adicionales, por ejemplo, un lioprotector, un tensioactivo, un relleno, un aglutinante, y/o agente de carga, etc. La cantidad de tales ingredientes adicionales preferiblemente, no está incluida en el término “ μg ” como se usa en el contexto de la “dosis” y/o métodos (pautas posológicas) de la presente invención.

Una dosis de, por ejemplo, $1 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ significa que $1 \mu\text{g}$ del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se administra uniforme o continuamente a lo largo de un día por metro cuadrado de superficie corporal. “Continuamente a lo largo de un día” se refiere a una infusión que se permite que siga permanentemente sin interrupción.

En un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicha segunda dosis está entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Una dosis de 60 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ es particularmente preferida. Dicha segunda dosis es por tanto terapéuticamente activa.

En una forma de realización preferida, dicha primera dosis está entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ y dicha segunda dosis está entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como “entre X e Y” equivale a un intervalo de dosis que se define como “de X a Y”. Ambos intervalos de dosis específicamente incluyen el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis “entre 15 y 60” o “de 15 a 60” incluye una dosis de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 y/o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Se debe entender que los intervalos dados en el presente documento se ilustran por incrementos de cinco. Sin embargo, estos intervalos, también abarcan incrementos menores, por ejemplo los ejemplificados por incrementos de uno (de 10 a 30 incluye por ejemplo, 10, 11, 12, 13 etc., hasta 30), o incrementos aún menores, por ejemplo valores tras la coma decimal.

Preferiblemente, no incluidos en los métodos para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos, o para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 son los siguientes esquemas de administración:

- (i) $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ como dosis diaria durante el periodo restante (segundo y cada día consecutivo adicional); y/o
- (ii) $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ como dosis diaria durante el periodo restante (segundo y cada día consecutivo adicional); y/o
- (iii) $5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ durante un día, seguido por la administración de $45 \mu\text{g}/\text{m}^2$ como dosis diaria durante el periodo restante (tercer y cada día consecutivo adicional); y/o
- (iv) menos de $10\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de una dosis de $10\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (segundo y cada día consecutivo adicional); y/o
- (v) menos de $10\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de una dosis de menos de $10\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ durante un día, seguido por la administración de una dosis de $10\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^2$ (tercer y cada día consecutivo adicional).

Como se ha mencionado en el presente documento, los pacientes que tienen una proporción de células B:T mayor de 1:5 no tienen necesariamente que ser adaptados al tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 por medio de la pauta posológica de la presente invención. Estos pacientes que tienen riesgo disminuido de potenciales efectos adversos podrían ser tratados por administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a una dosis constante de $5 \mu\text{g}$ a $75 \mu\text{g}$ por metro cuadrado de área de superficie al día durante al menos cuatro semanas. La administración es preferiblemente una administración continua.

En otra forma de realización de los métodos (pauta posológica) de la presente solicitud, dichos métodos comprenden además administrar después de una primera y segunda dosis durante un primer y un segundo periodo de tiempo, una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo. Según esto, la presente invención proporciona un método de tres fases (pauta posológica).

La administración de dicha tercera dosis es por vía intravenosa. Se puede administrar en forma de una inyección embolada o continuamente, siendo preferida continuamente.

En un aspecto de los métodos de la presente invención dicho tercer periodo de tiempo supera dicho primer y segundo periodo de tiempo. El término "supera" significa que el tercer periodo de tiempo es al menos un día más largo que el primer y el segundo periodo de tiempo.

5 Igual que la duración del primer y segundo periodo de tiempo, la duración del tercer periodo de tiempo puede ser variable en vista de, por ejemplo, la edad, sexo, peso corporal, etc., del paciente humano.

10 En el aspecto de la pauta posológica de tres fases de la presente invención, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea al menos 3 días de duración, por lo cual no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Por tanto "más largo" no está limitado a un día completo como la menor unidad de tiempo, es decir, también son concebibles 1/2 días, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la menor unidad de tiempo sea un día completo.

15 Según esto, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferiblemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

20 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como "de X a Y" equivale a un intervalo de tiempo que se define como "entre X e Y". Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo "de 3 a 10 días" o entre "3 y 10 días" incluye un periodo de tiempo uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

25 En el aspecto de la pauta posológica de tres fases de la presente invención, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo sea al menos 3 días de duración, por lo cual no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Por tanto "más largo" no está limitado a un día completo como la menor unidad de tiempo, es decir, también son concebibles 1/2 días, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la menor unidad de tiempo sea un día completo.

30 Según esto, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferiblemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

35 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como "de X a Y" equivale a un intervalo de tiempo que se define como "entre X e Y". Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo "de 3 a 10 días" o entre "3 y 10 días" incluye un periodo de tiempo uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

40 En el aspecto de la pauta posológica de tres fases de la presente invención, se prevé que dicho tercer periodo de tiempo sea al menos 8 días de duración, por lo cual no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 y/o 71 días. Por tanto "más largo" no está limitado a un día completo como la menor unidad de tiempo, es decir, también son concebibles 1/2 días, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la menor unidad de tiempo sea un día completo.

45 Según esto, dicho primer periodo de tiempo supera 8 días. Más preferiblemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo esté entre 8 días y 78 días, siendo particularmente preferido 14 o 42 días.

50 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como "de X a Y" equivale a un intervalo de tiempo que se define como "entre X e Y". Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo "de 18 a 78 días" o entre "18 y 78 días" incluye un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 y/o 61 días.

55 En una forma de realización más preferida de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, y dicho segundo periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, y dicho tercer periodo de tiempo está entre 8 días y 78 días.

En una forma de realización incluso más preferida, dicho primer periodo de tiempo es 7 días, dicho segundo periodo de tiempo es 7 días, y dicho tercer periodo de tiempo es 14 o 42 días.

60 En una forma de realización de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicha tercera dosis supera dichas primera y segunda dosis. Dichas segunda y tercera dosis son preferiblemente terapéuticamente activas. De importancia, dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

65 Según esto, en un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferiblemente entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Una dosis de 5 o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ es particularmente preferida.

En un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicha segunda dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferiblemente entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Una dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ es particularmente preferida

5 Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como "entre X e Y" equivale a un intervalo de dosis que se define como "de X a Y". Ambos intervalos de dosis específicamente incluyen el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis "entre 1 y 15" o "de 1 a 15" incluye una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

10 En un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicha tercera dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, más preferiblemente entre 20 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Una dosis particularmente preferida es de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Alternativamente, dicha tercera dosis está entre 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, más preferiblemente entre 60 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

15 En una forma de realización más preferida de los métodos/pautas posológicas de tres fases de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, dicha segunda dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, y dicha tercera dosis está entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

20 Particularmente preferido, dicha primera dosis es 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, dicha segunda dosis es 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, y dicha tercera dosis es 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Alternativamente, dicha tercera dosis puede ser 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como "entre X e Y" equivale a un intervalo de dosis que se define como "de X a Y". Ambos intervalos de dosis específicamente incluyen el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis "entre 15 y 60" o "de 15 a 60" incluye una dosis de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 y/o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Similarmente, esto significa que, por ejemplo un intervalo de dosis "entre 15 y 90" o "de 15 a 90" incluye una dosis de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

En vista de las observaciones hechas por los presentes inventores que un método/pauta posológica de tres fases (pasos) ayuda a evitar efectos adversos como se describe en el presente documento, la presente invención se refiere a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método de tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente humano que comprende (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; y consecutivamente (c) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.

40 Además, la presente invención se refiere a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método de tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente humano que comprende (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; y consecutivamente (c) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.

Además, la presente invención divulga un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano, dicho método comprende (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; y consecutivamente (c) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.

Preferiblemente, el primer, segundo y tercer periodos de tiempo son como se ha descrito en otro lugar en el presente documento.

55 Respecto a las dosis, se prefiere que la segunda dosis supere a la primera dosis y que la tercera dosis supere a la segunda dosis como se ha descrito en otro lugar en el presente documento. Más preferiblemente, la primera dosis es 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, la segunda dosis es 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, y la tercera dosis es 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Alternativamente, la tercera dosis puede ser 90 o 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

60 Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, la presente invención se refiere a anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 para uso en métodos de tratamiento/pauta posológica, dichos anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 comprenden un primer dominio de unión capaz de unirse a un epítipo de la cadena épsilon de CD3 humana y un segundo dominio de unión capaz de unirse a CD19 humano. Los ejemplos para moléculas biespecíficas según los métodos de la invención se describen en gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381 y WO 2008/119565. Todos los anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 específicos divulgados en los

mismos, incluyendo sus variantes, fragmentos, equivalentes, etc. son anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 particularmente preferidos de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo biespecífico CD19xCD3" (incluyendo un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3) indica una única cadena polipeptídica que comprende dos dominios de unión. Tales anticuerpos monocatenarios son preferidos en el contexto de los métodos/pauta posológica de la presente invención. Cada dominio de unión comprende al menos una región variable de una cadena pesada de anticuerpo ("región VH o H"), en donde la región VH del primer dominio de unión específicamente se une a la molécula CD3 épsilon, y la región VH del segundo dominio de unión se une específicamente a CD19. Los dos dominios de unión están opcionalmente unidos entre sí por un espaciador polipeptídico corto. Un ejemplo no limitante para un espaciador polipeptídico es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada dominio de unión puede comprender además una región variable de una cadena ligera de anticuerpo ("región VL o L"), la región VH y la región VL en cada uno del primer y segundo dominios de unión están unidas entre sí a través de un enlazador polipeptídico, por ejemplo, del tipo divulgado y reivindicado en el documento EP 623679 B1, pero en cualquier caso lo suficientemente largo para permitir que la región VH y la región VL del primer dominio de unión y la región VH y la región VL del segundo dominio de unión se emparejen entre sí de modo que, juntas, sean capaces de unirse específicamente a los respectivos primer y segundo dominios de unión. Tales anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19CD3 se describen en gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381.

El término "dominio de unión" caracteriza en relación con la presente invención un dominio de un polipéptido que específicamente se une a/interacciona con una estructura/antígeno/epitopo diana. Por tanto, el dominio de unión es un "sitio de interacción con antígeno". El término "sitio de interacción con antígeno" define, según la presente invención, un motivo de un polipéptido, que es capaz de interaccionar específicamente con un antígeno específico o un grupo específico de antígenos, por ejemplo, el antígeno idéntico en diferentes especies. Dicha unión/interacción también se entiende que define un "reconocimiento específico". El término "reconocer específicamente" significa según esta invención que la molécula de anticuerpo es capaz de interaccionar específicamente con y/o unirse a al menos dos, preferiblemente al menos tres, más preferiblemente al menos cuatro aminoácidos de un antígeno, por ejemplo, el antígeno CD3 humano como se define en el presente documento. Tal unión se puede ejemplificar por la especificidad de un "principio de llave y cerradura". Por tanto, los motivos específicos en la secuencia de aminoácidos del dominio de unión y el antígeno se unen entre sí como resultado de su estructura primaria, secundaria o terciaria así como el resultado de modificaciones secundarias de dicha estructura. La interacción específica del sitio de interacción de antígeno con su antígeno específico puede producir también una unión sencilla de dicho sitio al antígeno. Además, la interacción específica del dominio de unión/sitio de interacción de antígeno con su antígeno específico puede producir alternativamente el inicio de una señal, por ejemplo, debido a la inducción de un cambio de la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc. Un ejemplo preferido de un dominio de unión en línea con la presente invención es un anticuerpo. El dominio de unión puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal o derivado de un anticuerpo monoclonal o policlonal.

El término "anticuerpo" comprende derivados o fragmentos funcionales de los mismos que aún retienen la especificidad de unión. Las técnicas para la producción de anticuerpos se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, en Harlow y Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 y Harlow y Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. El término "anticuerpo" también abarca inmunoglobulinas (Ig) de diferentes clases (es decir, IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) y subclases (tal como IgG1, IgG2, etc.).

La definición del término "anticuerpo" también incluye formas de realización tal como anticuerpos quiméricos, monocatenarios y humanizados, así como fragmentos de anticuerpos, como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos o derivados de anticuerpos comprenden además fragmentos F(ab')₂, Fv, scFv o anticuerpos de dominio único, anticuerpos de dominio variable único o dominio variable único de inmunoglobulinas que comprenden solamente un dominio variable, que podría ser VH o VL, que se une específicamente a un antígeno o epitopo independientemente de otras regiones o dominios V; véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) y (1999), citados anteriormente. Tales dominios variables únicos de inmunoglobulinas abarcan no solo un polipéptido de dominio variable único de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos mayores que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipeptídica de dominio variable único de anticuerpo.

Como se usa en el presente documento, CD3 épsilon indica una molécula expresada como parte del receptor de células T y tiene el significado que se le atribuye en el estado de la técnica. En seres humanos, abarca en forma individual o independientemente combinada todas las subunidades de CD3 conocidas, por ejemplo CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. La CD3 épsilon humana se indica en el número de acceso de GenBank NM_000733.

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

Preferiblemente, el anticuerpo biespecífico aplicado en los métodos/pautas posológicas de la presente invención tiene la organización de dominios VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

Sin embargo, también se prevé que los métodos de la invención se puedan llevar a cabo con anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19xCD3 de otras organizaciones de dominios, tal como

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

Un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 preferido aplicado en los métodos de la presente invención comprende las

- (a) CDR anti-CD3 de la cadena pesada mostradas como CD3 CDR-H1 en SEQ ID NO: 11 (RYTMH), más preferiblemente en SEQ ID NO: 11 (GYTFTRYTMH), CD3 CDR-H2 en SEQ ID NO: 12 (YINPSRGYTNYNQKFKD) y CD3 CDR-H3 en SEQ ID NO: 13 (YYDDHYCLDY); y/o
- (b) CDR anti-CD3 de la cadena ligera mostradas como CD3 CDR-L1 en SEQ ID NO: 14 (RASSSVSYMN), CD3 CDR-L2 en SEQ ID NO: 15 (DTSKVAS) y CD3 CDR-L3 en SEQ ID NO: 16 (QQWSSNPLT); y/o
- (c) CDR anti-CD19 de la cadena pesada mostradas como CD19 CDR-H1 en SEQ ID NO: 17 (SYWMN), más preferiblemente en SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDR-H2 en SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) y CD19 CDR-H3 en SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRIYYAMDY); y/o
- (d) CDR anti-CD19 de la cadena ligera mostradas como CD19 CDR-L1 en SEQ ID NO: 20 (KASQSVYDYGDSYLN), CD19 CDR-L2 en SEQ ID NO: 21 (DASNLVS) y CD19 CDR-L3 en SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

Es más preferido que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprenda las CDR de CD3 de la cadena pesada y ligera. Incluso más preferiblemente, anticuerpo biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende las CDR de CD3 de la cadena pesada y ligera así como las CDR de CD19 de la cadena pesada y ligera.

Las CDR a las que se hace referencia en el presente documento son según el sistema de numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es un estándar ampliamente adoptado para numerar los residuos en un anticuerpo de una manera consistente (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

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

- (a) cadena pesada variable de CD19 mostrada en SEQ ID NO: 3 (la secuencia de nucleótidos se muestra en SEQ ID NO: 4); y/o
- (b) cadena ligera variable de CD19 mostrada en SEQ ID NO: 5 (la secuencia de nucleótidos se muestra en SEQ ID NO: 6); y/o
- (c) cadena pesada variable de CD3 mostrada en SEQ ID NO: 7 (la secuencia de nucleótidos se muestra en SEQ ID NO: 8); y/o
- (d) cadena ligera variable de CD3 mostrada en SEQ ID NO: 9 (la secuencia de nucleótidos se muestra en SEQ ID NO: 10).

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

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

- (a) una secuencia de aminoácidos como se representa en SEQ ID NO: 1;
- (b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico como se muestra en SEQ ID NO: 2;
- (c) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos el 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de identidad a una secuencia de ácido nucleico de (b), en donde dicha secuencia de aminoácidos es capaz de unirse específicamente a CD3 y CD19; y
- (d) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico que está degenerada como resultado del código genético respecto a una secuencia de nucleótidos de (b), en donde dicha secuencia de aminoácidos es capaz de unirse específicamente a CD3 y CD19.

Se debe entender que la identidad de secuencia se determina a lo largo de la secuencia de aminoácidos entera. Para alineamientos de secuencia, por ejemplo, se pueden usar los programas Gap o BestFit (Needleman y Wunsch

J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith y Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), que están contenidos en el paquete de software GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991). Es un método de rutina para los expertos en la materia determinar e identificar una secuencia de aminoácidos que tiene, por ejemplo, el 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento (preferiblemente MT103). Por ejemplo según la hipótesis del bamboleo de Crick, la base 5' en el anticodón no está tan espacialmente confinada como las otras dos bases, y por tanto podría tener un emparejamiento de bases no estándar. Dicho en otras palabras: la tercera posición en un triplete codón puede variar de modo que dos tripletes que se diferencian en esta tercera posición pueden codificar el mismo residuo de aminoácido. Dicha hipótesis la conoce bien el experto en la materia (véase, por ejemplo, http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Además es un procedimiento de rutina para los expertos en la materia determinar la actividad citotóxica de tal secuencia de aminoácidos que tiene por ejemplo, el 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos o nucleótidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento. La actividad citotóxica del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 o de una construcción de anticuerpo que tiene por ejemplo, el 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se puede determinar por métodos ilustrados por ejemplo, en el documento WO 99/54440.

Particularmente preferido, dicho anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en SEQ ID NO: 1.

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

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para la preparación de una composición farmacéutica que se va a usar en un método como se define en el presente documento.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender opcionalmente un soporte farmacéutico. Los ejemplos de soportes farmacéuticos adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen soluciones salinas tamponadas con fosfato, soluciones estériles, etc. Los vehículos intravenosos incluyen regeneradores de líquido y nutrientes, regeneradores de electrolitos (tal como los basados en dextrosa de Ringer), y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tal como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, y gases inertes y similares. Además, la composición farmacéutica de la invención puede comprender agentes adicionales tal como agentes quimioterapéuticos como se explica en el presente documento en otro lugar.

En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a un kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico que comprende la primera dosis y la segunda dosis como se han definido en el presente documento.

En otra forma de realización, la presente divulgación se refiere a un kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico que comprende la primera dosis y la segunda dosis como se han definido en el presente documento así como la tercera dosis como se ha definido en el contexto de la pauta posológica/método de tres fases.

En otro aspecto, el kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico comprende las tres dosis como se han definido en el presente documento en el contexto de la pauta posológica/método de tres fases, es decir, la primera, la segunda y la tercera dosis.

Dicha primera, segunda y tercera dosis están por tanto embaladas juntas en un paquete o kit farmacéutico sellado. Se entenderá que la "primera dosis", la "segunda dosis" y la "tercera dosis" abarcan a este respecto el número respectivo de dosis individuales que se usarán durante un periodo de tiempo determinado (bien el primer o segundo periodo de tiempo). Esto significa, por ejemplo, que la "primera dosis" o "segunda dosis" que está comprendida en el paquete o kit farmacéutico de la presente invención comprende, por ejemplo, 7 dosis diarias que están separadas. El número de dosis diarias embaladas por tanto refleja el periodo de tiempo pretendido (X dosis diarias si dicho periodo de tiempo es X días, Y dosis diarias si el periodo de tiempo es Y días etcétera). En estas formas de realización, el kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico comprende las dosis diarias en envases separados, en un único paquete.

Alternativamente, también se prevé que la primera dosis y/o segunda dosis y/o tercera dosis pretendida no esté separada en el número respectivo de dosis diarias sino contenido, sea en todo o en parte, en un único envase (por ejemplo, una bolsa de infusión), que comprende la dosis requerida bien para el primer y/o el segundo periodo de tiempo sea en parte (por ejemplo para de 1 a 3 días) o en todo (es decir, para el primer o segundo periodo de tiempo). Esto significa que único envase comprende por ejemplo, 7 dosis diarias para la "primera dosis" que se va a usar durante el primer periodo de tiempo, etc.

Se entenderá que el kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico de la presente divulgación también puede comprender más o menos dosis diarias según se requiera para el respectivo periodo de tiempo (bien separadas o

no). Alternativamente, el kit (farmacéutico) o paquete farmacéutico se prepara de modo que contenga el número requerido de dosis diarias (bien separadas o no) para el primer y el segundo periodo de tiempo como se ha definido en el presente documento, es decir, la “primera dosis”, la “segunda dosis” y la “tercera dosis” en un único paquete. Tal paquete es idealmente suficiente para un tratamiento completo de un paciente (incluyendo el primer y el segundo periodo de tiempo). Partes del kit y paquete pueden estar embalados individualmente en viales o botellas o en combinación en envases o unidades multienvase. La fabricación de los kits sigue preferiblemente procedimientos estándar que conoce el experto en la materia.

Además, la divulgación se refiere a un paquete o kit farmacéutico como se ha descrito anteriormente en el presente documento e instrucciones escritas para el uso secuencial del mismo según los métodos de la presente invención. Dicho paquete o kit farmacéutico puede comprender además una etiqueta o impreso que indica que el contenido se puede usar para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos presentes en linfoma o leucemia en un paciente humano; o para mejorar o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente.

También se prevé que el paquete o kit farmacéutico de la presente divulgación, comprenda además medios para administrar la primera y/o la segunda dosis y/o la tercera dosis a un paciente y/o tampones, viales, bolsas de teflón o bolsas de infusión que normalmente se usan para la infusión de agentes terapéuticos. “Medios” por tanto incluye uno o más artículo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en una jeringa, una aguja hipodérmica, una cánula, un catéter, una bolsa de infusión para la administración intravenosa, vehículos intravenosos, viales, tampones, estabilizantes, instrucciones escritas que ayuden al experto en la materia en la preparación de las respectivas dosis e infusiones de la invención etc.

También se prevé que el paquete o kit farmacéutico comprenda un agente quimioterapéutico.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona una paquete o kit farmacéutico, en donde dicha primera y/o dicha segunda dosis se organiza de modo, que sea adecuada para (preparada para) la administración de una pauta posológica según un método descrito en el presente documento.

Ejemplos

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

Ejemplo 1

Identificación de un factor predictivo para sucesos adversos neurológicos reversibles en un subconjunto de pacientes de linfoma no hodgkiniano tratados con el anticuerpo BiTE específico de CD19 blinatumomab

Blinatumomab es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3 de la clase de activadores específicos de células T biespecífico (BiTE®) que muestra como agente único una alta tasa y duración de respuestas en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) con recaída y leucemia linfocítica aguda (LLA) de precursores B. Blinatumomab tiene un perfil de seguridad favorable con la excepción de un subconjunto de pacientes que desarrollan sucesos adversos (SA) neurológicos durante los primeros días de tratamiento, tal como confusión, deterioro del habla o síntomas cerebelosos. Hasta ahora, todos los SA neurológicos (11 de 48 pacientes) eran transitorios, totalmente reversibles y se resolvieron sin secuelas a las 3 a 72 horas después de parar la infusión. En ningún caso, se vieron signos patológicos tras imagenología de resonancia magnética craneal. A pesar de la retirada del tratamiento, 4 pacientes con SA neurológicos han alcanzado una remisión del linfoma objetiva. El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) tomado a las horas después de parar la infusión mostró niveles detectables de blinatumomab en la mayoría de los pacientes afectados, mientras que un paciente sin síntomas neurológicos no fue detectable blinatumomab en el LCR durante la infusión. Además, los niveles aumentados de albúmina y linfocitos T en el LCR apoyan una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) como un posible suceso subyacente. Los análisis de muestras de suero de los pacientes para angiopoyetina-2 y S100β están en marcha para investigar si los niveles del estrés endotelial y marcador de integridad de la BHE, respectivamente, se correlacionan con SA neurológicos. En una análisis retrospectivo de 39 pacientes de LNH, se identificó una proporción basal de células B respecto a células T (B:T) en sangre periférica de o por debajo de 1:10 como el único factor predictivo para la posterior aparición de SA neurológicos. El valor predictivo se confirmó después prospectivamente en 8 pacientes adicionales. De importancia, los pacientes de LLA - a pesar de proporciones B:T muy bajas- raramente mostraron SA neurológicos, lo que se puede relacionar con quimioterapia intratecal previa que elimina las células diana en el cerebro. Los potenciales mecanismos para el efecto neuroprotector de las células B periféricas se están investigando. En conclusión, se identificó una medida sencilla identificar prospectivamente pacientes en riesgo de desarrollar SA neurológicos después del inicio del tratamiento con blinatumomab. Actualmente se están probando medidas de alivio en estos pacientes de alto riesgo para evitar la retirada del tratamiento.

Ejemplo 2

Resumen de observaciones (1) en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Resumen de observaciones (1)

- 5 Características comunes en sucesos tempranos en el SNC
- Los primeros síntomas aparecen 12-48 h después del inicio de la infusión con MT103: agitación, deterioro del habla, algunas veces temblor, ataxia
 - Aparecen síntomas más graves que llevan a parar la infusión después de 24-72 h: confusión, desorientación, ataxia, afasia, convulsiones
 - Después de parar la infusión de MT103, resolución completa de los síntomas en el SNC vista en 1-3 días; generalmente sin secuelas
 - La mayoría de los sucesos en el SNC están en la fase de activación temprana y redistribución de células T policlonales.

15 Características de sucesos en SNC de inicio lento

- Sesgado a síntomas cerebelosos
- Se produce en varios momentos durante el tratamiento, frecuentemente al principio del tratamiento o en incremento por pasos
- Temblor, deterioro leve del habla, deterioro leve en la escritura; puede durar varios días.

Otros sucesos en el SNC

- Síntomas adicionales observados sin relación demostrada a otros sucesos en SNC: dolor de cabeza, fiebre, náuseas

25 Relación dosis y respuesta de MT103 de sucesos en el SNC

- La relación de dosis y respuesta de sucesos en el SNC es evidente; el valor de corte está entre nivel de dosis de 5 y 15 µg/m²/d.

30 Ejemplo 3

Resumen de observaciones (2) en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Resumen de observaciones (2)

35 Los sucesos en el SNC parecen ser previsibles

- Correlación de sucesos en el SNC con baja proporción de células B:T (o recuento de células B bajo)
- Proporción B:T de <1:10 identificada como valor de corte aparente para el desarrollo de sucesos en el SNC
- Ningún otro parámetro bioquímico o clínico parece correlacionarse con los sucesos en el SNC.

40 La IRM craneal de pacientes con sucesos en el SNC mayoritariamente sin signos patológicos, los análisis del LCR sugieren apertura de la BHE y suceso neuroinflamatorio

- Los niveles detectables de MT103 y niveles aumentados de proteína y seroalbúmina encontrados en la mayoría de los pacientes afectados sugiere rotura temporal de la barrera hematoencefálica (BHE)
- No MT103 detectado en el LCR de un paciente sin sucesos en el SNC
- El análisis del LCR también muestra en algunos pacientes afectados recuentos aumentados de monocitos y linfocitos T indicativo de proceso neuroinflamatorio
- ¿Reflejan los sucesos en SNC la apertura gradual de la BHE (agitación > confusión > afasia, ataxia > convulsiones)?

50 La incidencia de sucesos en el SNC se puede correlacionar con enfermedad y/o carga tumoral

- A 15 µg/m²/d, 3/8 pacientes de LNH (37%) y solo uno de 1/11 pacientes de 'alto riesgo' de LLA (9%) desarrollaron sucesos en el SNC
- Los pacientes de B-LLA rutinariamente reciben quimioterapia intratecal (y alta dosis i.v. de metotrexato) que posiblemente reduce la carga de células tumorales en el SNC ("meningeosis neoplásica oculta")

55 Ejemplo 4

Resumen de sucesos en el SNC en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Resumen de sucesos en el SNC clínicamente relevantes en pacientes de LNH

Paciente #	Evaluación neurológica	Enfermedad	Proporción células B:T	Sexo, edad	Primer o tratamiento adicional	dosís en $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$	Parada de tratamiento tras inicio	Resolución completa, tiempo	Mejor respuesta
105-005	Confusión, trastorno de comunicación	LF	1:23,9	Mujer, 65	Primero	15	15 h	Sí, 24 h	SD
102-004	Síndrome cerebral orgánico	LCM	1:757	Hombre, 75	Primero	15	50 h	Sí, 34 h	n.d.
102-006	Convulsiones generalizadas (acidosis)	LZM	1:1740	Hombre, 59	Primero	30	48 h	Sí, 48 h	n.d.
109-011	Síntomas cerebelosos	LCM	1:92	Hombre, 73	Reinicio	60	48 h	Sí, 24 h	RP (primero)
109-012	Encefalopatía	LCM	1:19520	Hombre, 55	Adicional	60	24 h	Sí, 24 h	RC (Primero)
102-007	Convulsiones, afasia	LF	1:197	Hombre, 61	Primero	90	48 h	Sí, 48 h	¿RP?
109-023	Encefalopatía	LCM	1:368	Hombre, 60	Primero	60	17 h	Sí, 56 h	n.d.
109-025	Encefalopatía	LCM	1:873	Hombre, 58	Primero	15	41 h	Sí, 48 h	n.d.
108-004	Deterioro del habla parálisis facial y del brazo	LF	0:431	Hombre, 66	Primero	60	624 h	Sí, 3 h	RP
109-261	Desorientación, deterioro del habla	LCM	1:20	Hombre, 42	Adicional	60	30 h	Sí, 72 h	RP (primer ciclo)

Ejemplo 5

Dependencia de la dosis de sucesos en el SNC de pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en ensayos clínicos

Dependencia de la dosis de sucesos en el SNC en ensayo en marcha de LNH

- Pacientes de 'alto riesgo' definidos por tener proporción baja de células B:T (<1:10)
- Dosis inicial considerada para la clasificación en grupos de dosis

Dosis	Todos	'Alto riesgo'	'Bajo riesgo'
≤5	0/14 (0%)	0/4+ (0%)	0/10 (0%)
15	3/16 (19%)	3/8+ (38%)	0/8 (0%)
30	1/6 (17%)	1/1 (100%)	0/5 (0%)
60	5/13 (38%)	4/5 (80%)	1*/5 (13%)
90	2/3 (66%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)
Todos	11/52 [§] (21%)	9/19 (47%)	2/33 (6%)

[§] >48 pacientes es debido a tratamientos adicionales y reinicios de pacientes individuales (resultando en conversión a 'alto riesgo')

* Proporción B:T basal alcanzada después de un primer ciclo de tratamiento

+ Incluye pacientes con aumento de dosis por pasos

Ejemplo 6

Un paciente que tenía un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos que recibió 15 µg/m²/d durante 7 días y 60 µg/m²/d durante 21 días no mostró efectos adversos (reacciones neurológicas)

Paciente 108-003

- Mujer, 66 años
- LF de grado 2, IVB (FD: 09/2006)
- Antecedentes médicos relevantes: anemia, trombocitopenia, (pretratamiento 2x Zevalin e infiltración de médula ósea por LF) elevación de gGT y AP, abuso de benzodiazepinas, estados después de la 2ª septicemia aureus con espondilodiscitis y abscesos
- Tratamiento anterior de linfoma
 - 6 x R-CHOP 14, 8 x R 09/2006 - 02/2007
 - R mono 05/07
 - 1º Zevalin 11/07
 - 2º Zevalin 01/08

Paciente 108-003

- Según proporción inicial de células B:T (1:10,5) alto riesgo (cohorte 15/60)
- 5 de enero de 2009, inicio del tratamiento (15 µg/m²/d)
- Fiebre, dolor de cabeza durante 2 días - fácilmente controlable por paracetamol oral y novalgina
- 12 de enero, aumento de la dosis a 60 µg/m²/24 h
- De nuevo, fiebre, dolor de cabeza - fácilmente controlable por paracetamol oral y novalgina
- Sin sucesos neurológicos
- "Paso" de dosis bien tolerado
- Mejora sospechada de la función de la médula ósea.

Ejemplo 7

Un paciente que tenía un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos que recibió 5 µg/m²/d durante 7 días y 60 µg/m²/d durante 21 días mostró efectos adversos leves (reacciones neurológicas)

- LCM, hombre 42 años
- B:T 1:12
- Inicio del tratamiento 19 de enero, 2009 con 5 mcg/m²/d
- Día 1: fiebre y escalofríos, dolor de cabeza, sin problemas adicionales
- Paso: 26 de enero: después de 6 h fiebre, dolor de cabeza fuerte

- 27.01.09: cansancio, náuseas, vómitos, endoscopia sin signos patológicos), arritmia absoluta con frecuencia hasta 170/min → resolución un día después de la sustitución de potasio y digitoxina
- Escáner TC craneal y LCR realizado: TAC: sin signos patológicos
- LCR: proteína ligeramente elevada 55 mg/dl, células: 23 células/micl, principalmente células monocíticas y algunos linfocitos activados

- 27.01.09 por la tarde: temblor leve, apraxia, "estado mental lento", noche: deterior leve del habla (¿cerebeloso?), lenta mejoría durante los dos días siguientes 29.01.09 debido a leves síntomas que siguen decisión de dar dexametasona.
- Lenta mejoría de los síntomas, resolución completa 31.03.09
- Durante el curso adicional del tratamiento: dificultades recurrentes para tocar la guitarra
- Después de 4 semanas de tratamiento: -37%
- Después de 8 semanas de tratamiento: RP/RCu

Ejemplo 8

Un paciente que tenía un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos que recibió una pauta posológica según la presente invención

Paciente 108-005

- Hombre, 71 años, LF IIIB
- Proporción de células B:T: 57:1363 (baja, 1:23,9)
- Primer diagnóstico: 1997
- Múltiples tratamientos anteriores: 12x Rituximab (mono), 6x Rituximab-Bendamistina, 6x R-CHOP, SCT autólogo
- Fecha de inicio de blinatumomab: 17.08.2009
- Duración del tratamiento: 8 semanas
- Bien tolerado (sin SAE)
- Sin sucesos adversos neurológicos
- Escáner TAC a las 8 semanas; -65% = remisión parcial del linfoma.

Ejemplo 9

Un paciente más que tenía un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos que recibió una pauta posológica según la presente invención

Paciente 109-031

- Hombre, 60 años, linfoma folicular IVAE
- Proporción de células B:T: 0:429 (baja)
- Primer diagnóstico: 05/09
- Tratamientos previos: Prefase con vincristina/de cortina, 6x R-CHOP
- Inicio del tratamiento con blinatumomab: 30/11/09
- Duración del tratamiento: 8 semanas
- Bien tolerado (síntomas de sofocos en los pasos - responde a esteroides)
- Sin sucesos adversos neurológicos
- Linfoma -56% después de 8 semanas (remisión parcial del linfoma)

Lista de secuencias

<110> Micromet AG

<120> pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3

<130> MIM13391PCT

<150> 61/255.290

<151> 27-10-2009

<150> 09174104.1

<151> 27-10-2009

<160> 22

<170> PatentIn versión 3.5

5 <210> 1
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val

ES 2 552 655 T3

130	135	140
Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met		
145	150	155 160
Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln		
	165	170 175
Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly		
	180	185 190
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln		
	195	200 205
Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg		
	210	215 220
Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp		
225	230	235 240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp		
	245	250 255
Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser		
	260	265 270
Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr		
	275	280 285
Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
	290	295 300
Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys		
305	310	315 320
Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met		
	325	330 335
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
	340	345 350
Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	355	360 365
Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
	370	375 380

ES 2 552 655 T3

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
385 390 395 400

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
405 410 415

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
420 425 430

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
435 440 445

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
450 455 460

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480

Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
485 490 495

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo monocatenario biespecifico CD19xCD3

10

<400> 2

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttattt gaactggtac	120
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct	180
gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg	300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc	360
tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctctg gggctgagct ggtgaggcct	420
gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg	480
aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga	540

ES 2 552 655 T3

```

gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccaactctgac tgcagacgaa      600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggtctat      660
ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg      720
ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag      780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gctcagtgga agatgtcctg caagacttct      840
ggctacacct ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggctctg      900
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggtatacta attacaatca gaagttcaag      960
gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc     1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc     1080
cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga     1140
ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca     1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcaccatga cctgcagagc cagttcaagt     1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct ccccaaaaag atggatttat     1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc     1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca     1440
cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa      1494

```

<210> 3
 <211> 124
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> VH anti CD19

10 <400> 3
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

ES 2 552 655 T3

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

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 372
5 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> VH anti CD19

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

<210> 5
15 <211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> VL anti CD19

<400> 5
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

ES 2 552 655 T3

50

55

60

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

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

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

<210> 6

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180

gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300

acgttcgggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti CD3

<400> 7

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

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

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

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

ES 2 552 655 T3

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

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 8

<211> 357

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti CD3

10

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcaactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaataccta gccgtgggta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357

<210> 9

15 <211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> VL anti CD3

<400> 9

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

ES 2 552 655 T3

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 10

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti CD3

<400> 10

gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatc tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcc cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CD3 CDR-H1

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His
1 5 10

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> CD3 CDR-H2

<400> 12

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 13

<211> 10

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> CD3 CDR-H3

 <400> 13
 Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
 1 5 10

 10 <210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> CD3 CDR-L1

 <400> 14
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
 1 5 10

 20 <210> 15
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> CD3 CDR-L2

 <400> 15
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
 1 5

 30 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> CD3 CDR-L3

 40 <400> 16
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
 1 5

 <210> 17
 <211> 10
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> CD19 CDR-H1

 50 <400> 17
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn
 1 5 10

 <210> 18
 <211> 17
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 60 <223> CD19 CDR-H2

<400> 18

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

5 <210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> CD19 CDR-H3

<400> 19

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

15 <210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> CD19 CDR-L1

<400> 20

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn
1 5 10 15

25 <210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> CD19 CDR-L2

35 <400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> CD19 CDR-L3

45 <400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos en un paciente humano, dicho paciente tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor, dicho método comprende:
 - (a) administrar una primera dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente
 - (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;
 en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.
2. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de la reivindicación 1, en donde la vía de administración en el paso (a) y/o la vía de administración en el paso (b) es intravenosa.
3. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera dicho primer periodo de tiempo.
4. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho primer periodo de tiempo supera 3 días, preferiblemente dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, siendo preferido 7 días.
5. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera 18 días, preferiblemente dicho segundo periodo de tiempo está entre 18 días y 81 días, siendo preferido 21 o 49 días.
6. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 5 o 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
7. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha segunda dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
8. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además administrar después de una primera y una segunda dosis durante un primer y un segundo periodo de tiempo una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.
9. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de la reivindicación 8, en donde dicho tercer periodo de tiempo supera dicho primer y segundo periodo de tiempo, en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.
10. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de la reivindicación 8 o 9, en donde dicho primer periodo de tiempo supera 3 días, preferiblemente dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, siendo preferido 7 días.
11. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera 3 días, preferiblemente dicho segundo periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, siendo preferido 7 días.
12. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde dicho tercer periodo de tiempo supera 8 días, preferiblemente dicho tercer periodo de tiempo está entre 8 días y 78 días, siendo preferido 14 o 42 días.
13. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde dicho primer periodo de tiempo está entre 3 y 10 días, siendo preferido 7 días, y dicho segundo periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, siendo preferido 7 días, y dicho tercer periodo de tiempo está entre 8 días y 78 días, siendo preferido 14 o 42 días.
14. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en donde dicha tercera dosis supera dicha primera y segunda dosis.
15. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
16. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en donde dicha segunda dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

17. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en donde dicha tercera dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
- 5 18. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en donde la vía de administración de la tercera dosis es intravenosa.
19. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo monocatenario biespecífico, preferiblemente dicho anticuerpo es MT103.
- 10 20. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde dichos linfocitos positivos para CD19 malignos son células de linfoma o leucemia y el linfoma preferiblemente es linfoma no hodgkiniano de células B (B LNH) indolente o agresivo, linfoma de células del manto (LCM) o leucemia linfática crónica (LLC), y la leucemia es preferiblemente leucemia linfoblástica aguda (LLA) de linaje B.
- 15 21. El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el paciente humano que tiene una proporción de células B:T de aproximadamente 1:5 o menor se identifica:
 - (a) determinando la proporción de células B respecto a células T en una muestra de dicho paciente; e
 - 20 (b) identificando el paciente como que tiene un riesgo aumentado de potenciales efectos adversos cuando la proporción es aproximadamente 1:5 o menor.