

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 439**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/46 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011 E 11787633 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2632954**

54 Título: **Medios y métodos para tratar LDCBG**

30 Prioridad:

27.10.2010 US 407107 P

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

15.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 563 439 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

Medios y métodos para tratar LDCBG

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a medios y métodos para tratar linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) con un anticuerpo que se une a CD3. Específicamente, se aplica un anticuerpo biespecífico CD19 x CD3 que activa células T a través de su parte de unión de CD3 y al mismo tiempo se une a CD19 en la superficie de, en particular, células de linfoma a través de su parte de unión a CD19 (es decir, un activador de células T biespecífico, "BiTE") para uso en el tratamiento de masa tumoral de tejido linforreticular y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG en un paciente.

15 **Antecedentes de la invención**

El linfoma es un cáncer de linfocitos. Hay dos tipos principales de linfoma: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no hodgkiniano (LNH). El linfoma no hodgkiniano (LNH) es el tipo más común de linfoma. Aunque hay más de 30 tipos de LNH, el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el tipo más común, representando hasta aproximadamente el 30 por ciento de todos los linfomas. En los Estados Unidos, el LDCBG afecta a aproximadamente 7 de 100.000 personas cada año.

El linfoma difuso de células B grandes es un linfoma agresivo, algunas veces llamado un linfoma de grado alto o intermedio. Eso significa que el linfoma crece rápidamente, y se puede propagar de prisa a diferentes partes del cuerpo. El linfoma difuso de células B grandes afecta principalmente a aquellos de más de 50 años de edad, aunque pueden tenerlo personas de cualquier edad. Es un poco más común en hombres que en mujeres. Aproximadamente 2/3 de los que tienen linfoma difuso de células B grandes tienen enfermedad extendida en el momento del diagnóstico, que se extiende a diferentes partes del cuerpo. En casi la mitad de los pacientes, la enfermedad afecta partes del cuerpo fuera de los ganglios linfáticos (llamada enfermedad "extraganglionar"). La médula ósea está afectada en aproximadamente el 10-20% de los pacientes. El LDCBG es letal si se deja sin tratar.

En LDCBG, los linfocitos B anormales son más grandes de lo normal, y han dejado de responder a las señales que habitualmente limitan el crecimiento y reproducción de células.

El LDCBG se puede desarrollar bien como una transformación a partir de una forma menos agresiva de linfoma o como una primera aparición de linfoma (llamado de novo).

El primer signo de LDCBG es con frecuencia una masa no dolorosa que crece rápidamente en un ganglio linfático en el cuello, ingle o abdomen. Los pacientes también pueden experimentar fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna abundante, u otros síntomas. En aproximadamente el 40 por ciento de los casos, el cáncer no empieza en los ganglios linfáticos, sino que más bien se desarrolla en algún otro sitio. Esto se llama enfermedad extraganglionar. El sitio más común de afectación extraganglionar es el estómago o aparato digestivo, pero la enfermedad puede surgir en virtualmente cualquier tejido. La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 60 por ciento) no son diagnosticados con LDCBG hasta que la enfermedad está avanzada (estadio III o IV). En el restante 40 por ciento de los pacientes, la enfermedad está confinada a un lado del diafragma (por encima o por debajo del diafragma). Esto se llama enfermedad localizada.

Típicamente, el diagnóstico de linfoma generalmente se hace con una biopsia de ganglio linfático. Una vez que se confirma el diagnóstico, se realizan pruebas adicionales para obtener más información sobre el grado al que la enfermedad se ha extendido en el cuerpo. Este proceso se llama estadificación. Los resultados de estas pruebas ayudarán a determinar el curso más eficaz de tratamiento.

La discusión del tratamiento de pacientes con linfoma difuso de células B grandes se puede dividir convenientemente en 3 grupos: los que presentan enfermedad localizada, lo que presentan enfermedad diseminada y esos pacientes cuyo linfoma recae después de una remisión inicial.

El tratamiento estándar de avanzado era y aún es quimioterapia basada en CHOP. CHOP consiste en cuatro fármacos quimioterapéuticos – ciclofosfamida (también llamada Cytosan/Neosar), doxorubicina (también llamada hidroxidaunorubicina) (o adriamicina), vincristina (Oncovin) y prednisolona.

Sin embargo, aunque el tratamiento CHOP se aplicaba y habitualmente se aplica, se describió el desarrollo de nuevas pautas terapéuticas incluyendo M-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona), MACOP-B (metotrexato con rescate de leucovorina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, y bleomicina) y ProMACE/CitaBOM (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido citozar, bleomicina, vincristina, metotrexato prednisona) para alcanzar resultados que parecían mucho mejores de los que se habían observado con CHOP. Estas denominadas pautas de tercera generación parecían representar un avance importante

en terapia hasta que un ensayo intergrupo llevado a cabo en los Estados Unidos no demostró superioridad sobre CHOP.

5 No obstante, la terapia CHOP se expandió a una combinación de quimioterapia e inmunoterapia, es decir, R-CHOP. R-CHOP es una combinación de fármacos usada en quimioterapia para linfomas no hodgkinianos (LNH) agresivos. Añade el fármaco Rituximab – un anticuerpo monoclonal contra CD20, a la combinación estándar llamada CHOP.

10 Una pauta de tratamiento R-CHOP comúnmente aplicada es como sigue: Rituximab se administra como una infusión durante unas pocas horas el primer día de tratamiento, mientras que se puede empezar con los fármacos de la pauta CHOP al día siguiente. El curso entero habitualmente se repite cada tres semanas durante 6-8 ciclos. Los primeros tres fármacos de la pauta de quimioterapia CHOP habitualmente se dan como inyecciones o infusiones en venas en un único día, mientras que prednisolona se toma como píldoras durante cinco días. Cada ciclo se repite cada 3 semanas durante 6-8 ciclos. La quimioterapia CHOP se usa para muchos de los tipos comunes de linfomas no hodgkinianos agresivos incluyendo linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Actualmente, R-CHOP se
15 puede considerar el tratamiento de primera línea estándar para pacientes con LDCBG.

DHAP es una combinación adicional de agentes quimioterapéuticos que algunas veces se aplica al tratamiento de LDCBG. Los agentes quimioterapéuticos de DHAP incluyen: dexametasona, citarabina, que algunas veces se llama Ara-C y cisplatino, que contiene platino. DHAP también se puede combinar con Rituximab (nombre comercial Rituxan®), es decir, R-DHAP.
20

ICE es otra combinación de agentes quimioterapéuticos que algunas veces se aplica para el tratamiento de LDCBG y nombrado según las iniciales de los fármacos de quimioterapia usados, que son: ifosfamida, carboplatino y etopósido. R-ICE también incluye el fármaco anticuerpo monoclonal Rituximab.
25

Sin embargo, a pesar de este avance terapéutico importante, una proporción significativa de los pacientes recaerán o permanecerán resistentes a la quimioterapia inicial. Según esto, hay una necesidad para terapias alternativas y/o adyuvantes para el tratamiento de la masa tumoral voluminosa agresiva y que crece rápidamente causada por LDCBG. Según esto, el problema técnico de la presente invención es ajustarse a esta necesidad.
30

Wilson, W.H. et al. *Leukemia & Lymphoma* (2010) 51 (81):1-10 evalúa nuevas dianas terapéuticas y propuestas de tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes.

35 **Compendio de la invención**

La presente invención aborda esta necesidad y por tanto proporciona como solución al problema técnico formas de realización que se refieren a medios y métodos para uso en el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente en que se aplica una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Un ejemplo de un anticuerpo (monocatenario) biespecífico CD19xCD3 es Blinatumomab (MT103).
40

Blinatumomab 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 activar una célula T, desencadenado de esta manera que la célula T destruya la célula B o célula B tumoral diana. Es por tanto denominado anticuerpo BiTE® (Activador de células T biespecífico). 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 CD3 épsilon del complejo CD3 en células T. Blinatumomab está diseñado para dirigir las células T citotóxicas o destructoras de células del cuerpo contra células tumorales, y está actualmente en ensayos clínicos.
45
50

Aunque el documento WO 2007/068354 menciona que un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se podría usar entre diferentes linfomas no hodgkinianos de células B, para el tratamiento de LDCBG, este documento no permite extraer ninguna conclusión con respecto a la existencia real de un efecto terapéutico o cualquier efecto farmacológico que subyazca de forma directa y no ambigua la aplicación terapéutica reivindicada de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.
55

Esto es incluso más cierto cuando se cambia a LDCBG difícil de tratar y agresivo.

60 Sin embargo, para su sorpresa, los presentes inventores han encontrado que un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es beneficioso en el tratamiento de masa tumoral de tejido linforreticular (también denominado en el presente documento tejido de ganglio linfático) y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente. En efecto, en ensayos clínicos se observó que un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 produjo resultados sobresalientes en el tratamiento de pacientes que padecen LDCBG en que en algunos pacientes se observó una citorreducción de la masa tumoral, ya después de solo una administración de pocas semanas. De importancia, los pacientes tratados con anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se pretrataron fuertemente con una
65

combinación de varios agentes quimioterapéuticos, bien con la combinación de agentes quimioterapéuticos o con esa combinación junto con el anticuerpo específico de CD20 Rituximab. Sin embargo, la inmunoterapia con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como el único agente terapéutico en pacientes de LDCBG produjo remisión parcial o incluso remisión completa (véanse los ejemplos adjuntos, en particular los pacientes 153-001, 135-001 y 109-038).

En suma, los resultados extraordinarios observados por los presentes inventores en sus ensayos clínicos no se podrían haber esperado, ya que la terapia contra el cáncer, en particular linfomas, ningún fármaco que se ajusta a todo (“bala mágica”) está disponible y, por tanto, para cada ensayo clínico, por así decirlo, no existe expectativa razonable de éxito, razón por la cual el experto en la materia es muy prudente y nunca intentaría sencillamente un fármaco experimental en un paciente humano. Con todo, los presentes inventores con su profundo conocimiento y datos preclínicos sobre un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tomaron el riesgo y trataron pacientes de LDCBG, más o menos, resistentes a tratamiento y tuvieron éxito. Según esto, un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 por tanto puede preparar el camino para un tratamiento novedosos de LDCBG.

Los aspectos de la presente invención se definen en las reivindicaciones.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos de técnica, notaciones y otros términos o terminología científica usados en el presente documento se pretende que tengan los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia a la que pertenece esta invención. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en el presente documento por claridad y/o para referencia rápida, y la inclusión de tales definiciones en el presente documento no se debe interpretar necesariamente que representa una diferencia sustancial sobre lo que se entiende generalmente en la técnica. Muchas de las técnicas y procedimientos descritos o referenciados en el presente documento los entienden bien y emplean comúnmente usando metodología convencional los expertos en la materia. Según sea apropiado, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos comercialmente disponibles generalmente se llevan a cabo según los protocolos y/o parámetros definidos por el fabricante a menos que se indique de otra manera.

La discusión de los métodos generales dados en el presente documento se pretende para fines ilustrativos solo. Otros métodos y formas de realización alternativos serán aparentes para los expertos en la materia tras la revisión de esta divulgación.

Un grupo de puntos unidos con la conjunción “o” no se debe leer como que requieran exclusividad mutua entre ese grupo, sino más bien se debe leer también como “y/o” a menos que expresamente se indique de otro modo.

Se debe advertir 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 otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un reactivo” incluye uno o más de tales diferentes reactivos y la referencia a “el método” incluye 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. Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar sin usar más que experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las formas de realización específicas de la invención descrita en el presente documento. Se pretende que tales equivalentes estén abarcados por la presente invención.

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. Cuando se usa en el presente documento el término “comprender” se puede sustituir con el término “contener” o algunas veces cuando se usa en el presente documento con el término “tener”.

Cuando se usa en el presente documento “consiste en” excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en el elemento reivindicado. Cuando se usa en el presente documento, “consiste esencialmente en” no excluye materiales o pasos que no afectan materialmente a las características básicas y nuevas de la reivindicación. En cada caso en el presente documento cualquiera de los términos “comprender”, “consistir esencialmente en” y “consistir en” se pueden sustituir con cualquiera de los otros dos términos.

Como se describe en el presente documento, “forma de realización preferida” significa “forma de realización preferida de la invención”. Asimismo, como se describe en el presente documento, “varias formas de realización” y “otra forma de realización” significan “varias formas de realización de la presente invención” y “otra forma de realización de la presente invención”, respectivamente.

Descripción detallada de la presente invención

Es aparente que bien quimioterapia sola o quimioterapia en combinación con inmunoterapia se aplica en la técnica para el tratamiento de LDCBG. Sin embargo, un anticuerpo tal como Rituximab (un anticuerpo específico de CD20) no se aplica habitualmente como compuesto único para el tratamiento de LDCBG., probablemente porque LDCBG es un linfoma agresivo, que crece rápido para el que no se puede esperar que un anticuerpo solo que requiere células inmunitarias (efectoras) para ejercer CDC y/o ADCC sea eficaz en monoterapia. Según esto, habitualmente se aplica una combinación de agentes quimioterapéuticos junto con Rituximab. Además, se observó que Rituximab podría no tener el efecto terapéutico deseado si las células B no son positivas para Bcl-2 (Armitage (2007), Blood 110(1): 29-36). Por tanto, Rituximab podría en ciertas circunstancias tener un espectro terapéutico de alguna forma limitado.

Además, a menudo el LDCBG representa una masa tumoral voluminosa y se puede asumir razonablemente que un anticuerpo Ig convencional podría no ser capaz de penetrar eficazmente masas tumorales voluminosas y podría, por tanto, no ser capaz de atraer células efectoras que pudieran después destruir células tumorales. Esto es así porque, Rituximab, por ejemplo, requiere células efectoras del sistema inmunitario que podrían no estar disponibles en cantidad o calidad suficiente, ya que los pacientes a menudo son pretratados fuertemente con agentes quimioterapéuticos que también dañan las células inmunitarias. Por tanto, sería deseable tener un anticuerpo disponible que atraiga (active) eficazmente células inmunitarias que destruyan células tumorales. La presente divulgación por medio de un anticuerpo (monocatenario) biespecífico CD19xCD3 proporciona tal anticuerpo. De hecho, en ensayos clínicos, los presentes inventores observaron para su sorpresa que un anticuerpo (monocatenario) biespecífico CD19xCD3 como el único agente terapéutico redujo con éxito masa tumoral de tejido de ganglios linfáticos y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG. De hecho, incluso tumores que tienen un tamaño de hasta 63 x 47 mm o más se redujeron e incluso eliminaron por completo. Este resultado extraordinario no se podría haber esperado ya que, por ejemplo, Rituximab no se aplica en la técnica como el único agente terapéutico. Más bien, se aplica junto con una combinación de agentes quimioterapéuticos.

Los presentes inventores no solo tienen que ocuparse de la tarea de tratar un linfoma agresivo, que crece rápidamente en pacientes, que fueron pretratados fuertemente con quimioterapia o una combinación de quimioterapia con inmunoterapia (incluso con un potente anticuerpo específico de CD20) y padecían, al menos parcialmente, carga tumoral pesada cuando aplicaron el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como el único agente terapéutico, sino que también tenían que resolver el problema de aliviar, preferiblemente prevenir efectos adversos que se observaron previamente con el anticuerpo biespecífico. En otras palabras, los presentes inventores por una parte tenían que observar el desarrollo e incluso el inicio de la progresión tumoral después de (inmuno)quimioterapia a quimioterapia anterior en pacientes que padecían LDCBG (los pacientes fueron pretratados con quimioterapia y quimioinmunoterapia), y por otra parte tenían que observar toxicidad limitante de la dosis.

De hecho, como se describe por ejemplo en el documento WO 99/54440, se han observado efectos adversos en un estudio previo realizado con el anticuerpo CD19xCD3, Blinatumomab (aplicado en infusiones emboladas repetidas a un paciente con leucemia linfática crónica derivada de células B (B-LLC). Específicamente, en un ensayo clínico 7 de 22 pacientes mostraron una reacción neurológica/psiquiátrica temprana, incluyendo, por ejemplo, confusión, ataxia, trastorno del habla, o desorientación.

Para intentar tratar mejor estos efectos secundarios indeseados, el modo de administración del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se ha cambiado en que se ha cambiado de infusión embolada a administración intravenosa continua de dicho anticuerpo durante un periodo de tiempo más largo. Sin embargo, todavía se han encontrado reacciones neurológicas/psiquiátricas en el curso de ese ensayo clínico.

Por tanto, para los ensayos clínicos en relación con la aplicación de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 para el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG, los presentes inventores han desarrollado una pauta de tratamiento que era eficaz y estaría bien tolerada por la mayoría de los pacientes. Para este fin, los presentes inventores aplicaron una aplicación escalonada de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en que se administró 5/15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h a pacientes. Por lo cual, los efectos adversos, en particular sucesos neurológicos/psiquiátricos se pudieron reducir en número, aliviar e incluso prevenir. También se contempla en la administración escalonada de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 una pauta de tratamiento que usa dos de las dosis tal como 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h, 5/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h o 15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h durante la duración del tratamiento del paciente. La dosis apropiada la puede seleccionar el médico en base a la eficacia, tolerabilidad y seguridad con un mínimo de efectos adversos en el paciente.

Pero los inventores también contemplan que el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglios linfáticos y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG incluya la administración continua de una dosis plana sin aumento a una dosis mayor posterior. Por ejemplo, la presente pauta de tratamiento incluye la administración de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ h de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión del curso del tratamiento hasta 8 semanas [56 días] con buena tolerabilidad y sin efectos adversos, e incluso más largo si se determina que es seguro y eficaz.

También se prevé que los métodos de la presente invención se caractericen además por la administración de un glucocorticoide. Esta administración se produce antes de y opcionalmente durante la administración de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en el paciente de LDCBG. Esta administración concomitante se puede producir durante uno o más días consecutivos después de la administración del anticuerpo y opcionalmente durante el tratamiento continuo con el anticuerpo.

Como se muestra en los ejemplos, se encontró que los glucocorticoides aliviaban y/o prevenían reacciones neurológicas en el curso de los métodos de tratamiento de la presente invención. Por tanto, se prevé que los métodos de la presente invención (y por tanto las pautas posológicas de la presente invención) se caractericen además por la administración opcional de al menos un glucocorticoide. Dicha administración es preferiblemente anterior al primer tratamiento con el anticuerpo, y después al mismo tiempo en el segundo y tercer días después del inicio del tratamiento, y también se pueden administrar posteriormente durante el tratamiento si se produce cualquier suceso neurológico. Si la pauta posológica incluye un aumento de la dosis según el programa de dosificación, descrito en el presente documento, entonces el glucocorticoide se administra antes de cada aumento de la dosis y al mismo tiempo los siguientes segundo y tercer días después de cada nueva dosis aumentada, y opcionalmente en días adicionales para tratar cualquier suceso adverso neurológico.

Los glucocorticoides (GC) son una clase de hormonas esteroideas que se unen al receptor de glucocorticoides (GR), que está presente en casi cada célula de animales vertebrados, incluyendo seres humanos. Estos compuestos son potentes agentes antiinflamatorios, independientemente de la causa de la inflamación. Los glucocorticoides suprimen, entre otros, la inmunidad celular inhibiendo genes que codifican las citoquinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IFN- γ .

Como se usa en el presente documento, el término "glucocorticoide" comprende al menos cortisona, cortisol, cloprednol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, fluocortolona, triamcinolona, dexametasona y betametasona, propionato de flusticasona, acetónido de triamcinolona. Se prefiere dexametasona y su intervalo de dosis preferido es entre 6 a 40 mg por dosis.

La dexametasona tiene la mayor potencia glucocorticoide de los esteroides más comúnmente usados y también tiene la semivida más larga (véase la tabla a continuación). Pero un experto en el campo puede seleccionar uno de los otros glucocorticoides conocidos, algunos de los cuales se divulgan en el presente documento, y seleccionar una dosis eficaz apropiada para aliviar o prevenir sucesos adversos neurológicos que se pueden producir del tratamiento de un paciente de LDCBG con un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3.

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

La dexametasona también posee un efecto beneficioso en enfermedad maligna del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, linfoma del SNC o metástasis cerebrales) – posiblemente debido a la penetración específica en el SNC. También se usa preferentemente (sobre los otros esteroides) para tratar edema cerebral. Aunque los corticoesteroides disminuyen la permeabilidad capilar en el tumor mismo, se ha encontrado en modelos animales que la dexametasona puede actuar diferentemente y disminuir el edema por efectos sobre el flujo voluminoso lejos del tumor (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995;25(1):19-28).

Los presentes inventores con el fin de reducir y/o prevenir adicionalmente efectos adversos encontraron que la administración (intermitente) de dexametasona durante el aumento de las dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 podría contribuir a un alivio y/o prevención adicional de reacciones neurológicas. En particular, se administró dexametasona durante un periodo de tres días durante los cuales la dosis del anticuerpo (monocatenario) biespecífico CD19xCD3 aumentó. Más específicamente, se administró dexametasona el día 1 en una dosis de 24 μ g, el día 2 a una dosis de 16 μ g y el día 3 en una dosis de 8 μ g (véase también el ejemplo 8). Aunque se sabe que la dexametasona reduce la actividad de células inmunitarias incluyendo células T (células T CD4⁺ y CD8⁺), puesto que es un inmunosupresor conocido, y por tanto se podría haber esperado que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 pudiera no activar células T potentes (activas), los presentes inventores observaron lo opuesto. En efecto, las células T activadas por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 eran aparentemente potentes, puesto que se observó una reducción extraordinaria de la masa tumoral en los ensayos clínicos con pacientes de LDCBG (véanse los ejemplos adjuntos).

En vista del tratamiento con éxito de la masa tumoral de pacientes de LDCBG en un ensayo clínico con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, la presente invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente, que comprende además la administración de al menos un glucocorticoide.

Asimismo, en la alternativa, la presente invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método de tratar masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente en necesidad de ello, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición al paciente en necesidad de ello, que comprende además la administración de al menos un glucocorticoide.

Además, en la alternativa, la invención proporciona el uso de proporcionar una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) que comprende además la administración de al menos un glucocorticoide.

Además, en la alternativa, la presente invención proporciona un método de tratar masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente que comprende además la administración de al menos un glucocorticoide. El anticuerpo preferiblemente está contenido en una composición, que preferiblemente es una composición farmacéutica.

LDCBG es una neoplasia del tejido del ganglio linfático, que se desarrolla a partir de células B. Es un grupo clínica, morfológica y genéticamente heterogéneo de proliferación maligna de células B linfoides grandes que representa aproximadamente el 40% (25.000 casos/año) de los linfomas no hodgkinianos adultos. Se han identificado dos subgrupos pronósticamente diferentes de LDCBG con distintos perfiles de expresión génica bien característica de células B de centros germinativos normales o de células B memoria activadas. El subgrupo similar a células B de centros germinativos (GC) se correlacionó con un pronóstico significativamente mejor (supervivencia a 5 años: 76%) en comparación con el subgrupo similar a células B activadas (ABC o no CG) (supervivencia a 5 años: 16%) (Alizadeh et al. (2000) Nature 403:503-511, Shipp et al. (2002) Nat Med 8:68-74).

El primer signo (síntoma) de LDCBG es con frecuencia una masa no dolorosa, que crece rápidamente en un ganglio linfático en el cuello, ingle o abdomen. Los pacientes también pueden experimentar fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna abundante, u otros síntomas.

Como se usa en el presente documento, un “anticuerpo biespecífico CD19xCD3” (incluyendo un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 – algunas veces ambos términos se usan de forma intercambiable en el presente documento) indica una única cadena polipeptídica que comprende dos dominios de unión. Tales anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19xCD3 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 y WO2008/119565.

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/epítipo diana determinada. 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.

5 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.).

15 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 epítipo 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.

25 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 típicamente 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.

30 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).

35 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

40 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
 45 VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

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

- 50 (a) CDR anti-CD3 de la cadena pesada mostradas como CD3 CDR-H1 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
- 55 (c) CDR anti-CD19 de la cadena pesada mostradas como CD19 CDR-H1 en SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDR-H2 en SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) y CD19 CDR-H3 en SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRYYYAMDY); y/o
- (d) CDR anti-CD19 de la cadena ligera mostradas como CD19 CDR-L1 en SEQ ID NO: 20 (KASQSVDYDGDYSYLN), CD19 CDR-L2 en SEQ ID NO: 21 (DASNLVS) y CD19 CDR-L3 en SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

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

65

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).

5 Alternativamente, se prefiere que el anticuerpo monocatenario 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
- 10 (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
- 15 (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 monocatenario 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

- 25 (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
- 30 (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.

35 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

40 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

45 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

50 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.

55 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 descritos en los documentos WO 2004/106381 o WO 2008/119565.

Más particularmente preferido es el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 descrito en el documento WO2008/119565. La fracción de unión a CD3 de este anticuerpo biespecífico es capaz de unirse a primates humanos y no humanos tal como monos rhesus y macacos, confiriendo de esta manera reactividad específica entre especies. Según esto, se

65 puede usar tanto para estudio preclínicos como clínicos, lo que es muy ventajoso, ya que no se requieren

anticuerpos equivalentes y los resultados obtenidos en estudios preclínicos se pueden aplicar y adaptar directamente para su uso en seres humanos.

5 Típicamente el diagnóstico de linfoma, se hace generalmente en una muestra obtenida de un paciente sospechoso de desarrollar y/o tener un linfoma en particular LDCBG.

10 Según la presente invención mediante el término "muestra" se quiere decir 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 y líquido raquídeo) y fuentes de tejidos encontradas con linfocitos positivos para CD19 malignos. Los métodos para obtener biopsias de tejidos y líquidos corporales de pacientes se conocen bien en la técnica. Generalmente, se prefiere una muestra biológica que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSP), en particular células B y células T como una fuente.

15 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 plasma o suero las más preferidas.

20 Otra muestra preferida obtenida de un paciente es una biopsia de ganglio linfático. Una biopsia de ganglio linfático, por ejemplo, se obtiene con una biopsia escisional de un ganglio linfático anómalo o una biopsia incisional generosa de un órgano afectado. En algunos casos, las biopsias con aguja cortante pueden proporcionar tejido adecuado para el diagnóstico. Además, se puede realizar una biopsia adecuada de médula ósea. El diagnóstico se puede complementar por perfil de expresión génica. Más preferiblemente, el diagnóstico lo hace preferiblemente un hematopatólogo con experiencia en diagnosticar linfomas, en particular LDCBG, preferiblemente aplicando la clasificación de la OMS de neoplasia linfoide (véase la tabla 1 en la página 30 de la publicación de Armitage en Blood (2007), Vol. 110 (1):29-36). Algunas veces también se prefiere realizar inmunohistoquímica y en ocasiones aplicar citogenética o hibridación fluorescente in situ (FISH) para clarificar un diagnóstico inicial.

30 Dado eso, es una forma de realización preferida de la presente invención que el LDCBG se diagnostique según los síntomas anteriormente descritos y/o aplicando los medios y métodos anteriormente descritos tal como biopsia de ganglios linfáticos, inmunohistoquímica, citogenética, perfil génico y/o FISH.

35 Una vez que se hace el diagnóstico y, preferiblemente se confirma, se realizan pruebas adicionales tales como reestadificación por re-biopsia por un hematopatólogo más experimentado y/o estudios adicionales de imagenología incluyendo tomografía computarizada, ecografía, y/o escáner TEP del pecho, abdomen y/o pelvis, para obtener más información sobre el grado al que la enfermedad se ha extendido en el cuerpo. Este proceso se llama estadificación. Los resultados de estas pruebas ayudarán a determinar el curso más eficaz de tratamiento.

40 Están disponibles un número de pruebas de estadificación para ayudar a determinar qué áreas del cuerpo han estado afectadas por linfoma folicular. Las pruebas que se pueden hacer incluyen: TAC, análisis de sangre, biopsia de médula ósea y/o escáner de TEP.

45 La estadificación implica dividir los pacientes en grupos (estadios) basados en cuanto del sistema linfático está afectado en el momento del diagnóstico. La estadificación ayuda a determinar el pronóstico de una persona y las opciones de tratamiento.

Los estadios de linfoma se pueden definir como sigue:

50 Estadio I – Solo una región de ganglio linfático está afectada, o solo una estructura linfática está afectada.

Estadio II - Dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma están afectados.

55 Estadio III – Regiones o estructuras de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma están afectadas.

Estadio IV – Hay afectación extendida de un número de órganos o tejidos diferentes de las regiones o estructuras de los ganglios linfáticos, tal como el hígado, pulmón o médula ósea.

60 Cuando se asigna un estadio, también incluye una letra, A o B, para indicar si están presentes fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna. "A" significa que estos síntomas no están presentes; "B" significan que lo están. Por ejemplo, una persona con enfermedad en estadio 1B tiene evidencia de cáncer en una región de ganglio linfático y tiene síntomas "B" (fiebre, pérdida de peso, o sudoración nocturna).

65 En la presente invención, el LDCBG se estadifica preferiblemente según los criterios mostrados en Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

5 Cuando se usa en el presente documento una "composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3" abarca preferiblemente una composición farmacéutica. Por tanto, el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 preferiblemente está en forma de un medicamento. Según esto, el término "composición farmacéutica" y "medicamento" cuando se usan en el presente documento son intercambiables.

10 En esta especificación el término "farmacéutico" debe tener su significado más amplio e incluye compuesto(s) usado(s) en el tratamiento de LDCBG en un paciente. Preferiblemente el compuesto usado en el tratamiento de LDCBG es un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Según esto, una composición farmacéutica preferiblemente comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y, opcionalmente, un soporte farmacéuticamente aceptable.

15 Los soportes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en tanto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación.

20 Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos también pueden comprender antioxidantes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, (1) antioxidantes solubles en agua, tal como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en lípidos, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tal como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares. Las composiciones farmacéuticas usadas en la presente invención también pueden comprender agentes de isotonicidad, tal como azúcares, polialcoholes tal como manitol, sorbitol, glicerol o cloruro de sodio en las composiciones.

30 Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y tampones acuosos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos también pueden contener uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración elegida, tal como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, conservantes o tampones, que pueden aumentar el periodo de validez o eficacia de la composición farmacéutica. Los compuestos de la presente invención se pueden, por ejemplo, mezclar con lactosa, sacarosa, polvos (por ejemplo, almidón en polvo), ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico. Otros ejemplos de adyuvantes son QS21, GM-CSF, SRL-172, diclorhidrato de histamina, timocartina, Tio-TEPA, monofosforil-lípido A/composiciones de microbacterias, alumbre, adyuvante de Freund incompleto, montanida ISA, sistema adyuvante ribi, adyuvante TiterMax, formulaciones de adyuvante syntex, complejos inmunoestimuladores (ISCOM), adyuvante gerbu, oligodesoxinucleótidos CpG, lipopolisacárido, y ácido poliinosínico policitidílico.

45 Una composición (farmacéutica) que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se describe, por ejemplo, en el documento WO 2007/068354.

50 La prevención de la presencia de microorganismos se puede asegurar tanto mediante procedimientos de esterilización como por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos que comprenden un compuesto de la presente divulgación también pueden incluir una sal adecuada del mismo. Se puede usar cualquier sal adecuada, tal como una sal de metal alcalinotérreo en cualquier forma adecuada (por ejemplo, una sal tampón), en la estabilización del compuesto de la presente divulgación. Las sales adecuadas típicamente incluyen cloruro de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, y cloruro de calcio. En una forma de realización, se usa una sal de aluminio para estabilizar un compuesto de la presente divulgación en una composición farmacéutica de la presente divulgación, sal de aluminio que también puede servir como un adyuvante cuando tal composición se administra a un paciente. Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos pueden estar en una variedad de formas adecuadas. Tales formas incluyen, por ejemplo, formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas, tal como soluciones (por ejemplo, soluciones inyectables o infusibles), dispersiones o suspensiones líquidas, emulsiones, microemulsiones, geles, cremas, gránulos, polvos, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas, dendrímeros y otras nanopartículas (véase, por ejemplo, Baek et al., *Methods Enzymol.* 362, 240-9 (2003), Nigavekar et al., *Pharm Res.* 21(3), 476-83 (2004), micropartículas y supositorios.

65

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la actividad biológica deseada del compuesto parental y no imparte ningún efecto toxicológico indeseado (véase, por ejemplo, Berge, S. M. et al., J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)). Los ejemplos de tales sales incluyen sales de adición ácida y sales de adición de bases. Las sales de adición ácida incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como ácidos clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y similares, así como de ácidos orgánicos no tóxicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanólicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de metales alcalinotérreos tal como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como de aminas orgánicas no tóxicas, tal como N,N'-dibenciletildiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

Los soportes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de isotonicidad, antioxidante y agentes de retraso de absorción adecuados, y similares que sean fisiológicamente compatibles con un compuesto de la presente divulgación.

Los ejemplos de soportes acuosos y no acuosos adecuados que se van a emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación incluyen agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, etanol, dextrosa, polioles (tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuate, aceite de algodón, y aceite de sésamo, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, goma tragacanto y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo y/o varios tampones. Otros soportes son conocidos en las técnicas farmacéuticas.

Se prevé que la composición farmacéutica de la presente divulgación 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. Un ejemplo de un medicamento o fármaco coadministrado es un agente quimioterapéutico tal como dexametasona. Sin embargo, como se ha mencionado en el presente documento, aunque también se sabe que la dexametasona es un agente quimioterapéutico, se usa preferiblemente en el contexto de la presente invención como compuesto que ayuda en aliviar y/o evitar/prevenir efectos adversos tal como, en particular, efectos neurológicos como se describe en otro lugar en el presente documento.

La administración "en combinación con" uno o más agentes terapéuticos adicionales incluye la administración simultánea (concurrente) y consecutiva en cualquier orden.

"Tratamiento" se define en el presente documento como la aplicación o administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente, o la aplicación o administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un tejido aislado o línea celular de un paciente, donde el paciente tiene LDCBG o está en riesgo de desarrollar LDCBG, un síntoma de LDCBG, o una predisposición hacia LDCBG, donde el fin es curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, o afectar LDCBG, los síntomas de LDCBG o la predisposición hacia LDCBG. Mediante "tratamiento" también se quiere decir la aplicación o administración de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente, o la aplicación o administración de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un tejido aislado o línea celular de un paciente, que tiene una enfermedad, un síntoma de una enfermedad, o una predisposición hacia una enfermedad, donde el propósito es curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar o afectar la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, o la predisposición hacia la enfermedad. La composición farmacéutica aplicada en la presente invención preferiblemente comprende una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz", de una composición con respecto a LDCBG intercambiamente se refiere a, en una forma de realización, una cantidad de la composición que retrasa, reduce, palia, alivia, estabiliza, previene y/o invierte uno o más síntomas (por ejemplo, síntoma clínico, síntoma bioquímico, etc.) que están asociados con LDCBG comparado con en ausencia de la composición. Esto incluye usar dosis y periodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado terapéutico deseado. El término "retrasar" síntomas se refiere a aumentar el periodo de tiempo entre la exposición al anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y el inicio de uno o más síntomas como se describe en el presente documento. El término "eliminar" síntomas se refiere a una reducción del 40, 50, 60, 70, 80, 90 o incluso el 100% de uno o más síntomas descritos en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz también incluye una en que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la composición es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para alcanzar un resultado profiláctico deseado, ya que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en estadio más temprano de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que la cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosis específicas se pueden determinar fácilmente por ensayos clínicos y dependan, por ejemplo, de la vía de administración, estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo (por ejemplo, miligramos de fármaco por kg de peso corporal). Por ejemplo, se podría alcanzar una profilaxis mediante la

aplicación de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como se describe en el presente documento cuando se administra a un paciente antes de terapia de células madre, preferiblemente terapia de células madre autólogas, para eliminar (reducir) células malignas que expresan CD19. Las dosis se discuten adicionalmente a continuación.

5 La dosis exacta dependerá del fin del tratamiento, y será averiguable 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, salud general, sexo, dieta, interacción con fármacos y la gravedad de la afección, y serán averiguables para el experto en la materia. El efecto terapéutico de los respectivos métodos o pasos de métodos 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 resección 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 se detecten marcadores tumorales en el suero del paciente (si están presentes) para diagnosticar si el enfoque terapéutico ya es eficaz o no. Además o alternativamente también es posible evaluar el aspecto general del respectivo paciente (salud, bienestar, 10 disminución de la dolencia mediada por el tumor, etc.) que también ayudará al practicante a evaluar si ya hay un efecto terapéutico. El experto en la materia conoce numerosas otras maneras que le permitirán observar un efecto terapéutico de los compuestos de la presente divulgación.

Mediante “dosis terapéutica o profilácticamente eficaz” o “cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz” también se quiere decir una cantidad de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 que, cuando se administra produce una respuesta terapéutica positiva con respecto al tratamiento de un paciente con LDCBG o afección premaligna asociada con células que expresan CD19. Las dosis adecuadas se describen con más detalle en otro lugar en el presente documento.

25 Por tanto, en general se prefiere que una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 produzca una respuesta terapéutica positiva con respecto al tratamiento de un paciente con un LDCBG o afección premaligna asociada con células que expresan CD19.

Mediante “respuesta terapéutica positiva” con respecto a LDCBG o una afección premaligna asociada con el mismo se quiere decir una mejora en LDCBG o una afección premaligna asociada con el mismo en asociación con la actividad terapéutica del anticuerpo biespecífico CD19xCD3, y/o una mejora en los síntomas asociados con LDCBG o afección premaligna asociada con el mismo. Es decir, se pueden observar un efecto antiproliferativo, la prevención de excrecencias tumorales adicionales, una reducción en el tamaño tumoral, una reducción en el número de células cancerosas, y/o una disminución en uno o más síntomas asociados con células que expresan CD19. Por tanto, por ejemplo, una respuesta terapéutica positiva se referiría a una o más de las siguientes mejoras en la enfermedad: (1) una reducción en el tamaño del tumor; (2) una reducción en el número de células cancerosas (es decir, neoplásicas); (3) un aumento en la muerte de células neoplásicas; (4) inhibición de la supervivencia de células neoplásicas; (5) inhibición (es decir, ralentizar hasta algún nivel, preferiblemente parar) de la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; (6) inhibición (es decir, ralentizar hasta algún nivel, preferiblemente parar) de metástasis tumoral; (7) la prevención de excrecencias tumorales adicionales; (8) un índice de supervivencia del paciente aumentado; y (9) algún grado de alivio de uno o más síntomas asociados con LDCBG.

Las respuestas terapéuticas positivas en cualquier neoplasia maligna determinada se pueden determinar por criterios de respuesta estandarizados específicos para esa neoplasia maligna. La respuesta tumoral se puede evaluar por cambios en la morfología tumoral (es decir, carga tumoral global, tamaño tumoral, y similares) usando técnicas de cribado tales como resonancia magnética (IRM), rayos x, escáner de tomografía computarizada (TAC), escáner de huesos, endoscopia, y muestreo de biopsia tumoral incluyendo aspiración de médula ósea (BMA) y recuento de células tumorales en la circulación. Además de estas respuestas terapéuticas positivas, el paciente sometido a terapia con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede experimentar el efecto beneficioso de una mejora en los síntomas asociados con la enfermedad. Por tanto, para LDCBG, el paciente puede experimentar una disminución en los llamados síntomas B como se describe en el presente documento, tal como sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso y/o urticaria.

Una mejora en la enfermedad se puede caracterizar como una respuesta completa. Mediante “respuesta completa” se quiere decir una ausencia de enfermedad clínicamente detectable con normalización de cualquier estudio de imagenología previamente anómalo tal como estudios radiográficos. Tal respuesta preferiblemente persiste durante al menos de 4 a 8 semanas, algunas veces de 6 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más, después del tratamiento según la invención. Alternativamente, una mejora en la enfermedad se puede categorizar como que es una respuesta parcial. Mediante “respuesta parcial” se quiere decir al menos una disminución de aproximadamente el 50% en toda la carga tumoral medible (es decir, el número de células malignas presentes en el paciente, o el volumen medido de masas tumorales) en ausencia de nuevas lesiones y persistente durante 4 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más. Una “respuesta completa”, sin embargo, no indica necesariamente que el LDCBG se ha curado, ya que un paciente puede recaer. Sin embargo, si es así, el paciente puede ser tratado otra vez con una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Se usan las definiciones detalladas de remisión y respuesta para pacientes de LNH según Cheson et al., 1999, J. Clin. Oncol. 17(4): 1244.

En algunas formas de realización, el paciente es pretratado, ventajosamente con quimioterapia tal como CHOP o DHAP, quimioterapia experimental y/o quimioinmunoterapia tal como R-CHOP, R-DHAP, R-ICE, R-UIPE, R-Treo/Flud o se ha sometido a terapia de células madre autólogas (TCM).

Mediante "pretratado" o "pretratamiento" se quiere decir que el paciente ha recibido una o más de otras terapias contra LDCBG (es decir, ha sido tratado con al menos otra terapia de LDCBG) antes de recibir la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3. "Pretratado" o "pretratamiento" incluye pacientes que han sido tratados con al menos otra terapia contra LDCBG en 2 años, en 18 meses, en 1 año, en 6 meses, en 2 meses, e 6 semanas, en 1 mes, en 4 semanas, en 3 semanas, en 2 semanas en 1 semana, en 6 días, en 5 días, en 4 días, en 3 días, en 2 días o incluso en 1 día antes del inicio del tratamiento con la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3. No es necesario que el paciente fuera un respondedor al pretratamiento con el anterior LDCBG. Por tanto, el paciente que recibe la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 podría haber respondido, o podría haber fracasado a responder (es decir, el LDCBG era resistente), al pretratamiento con la terapia contra LDCBG anterior, o a una o más de las terapias contra LDCBG anteriores donde el tratamiento comprendía múltiples terapias contra LDCBG.

Además, en otras formas de realización el paciente es tratado según los medios y métodos de la presente invención antes que se someta a TCM.

En algunas formas de realización, el paciente es resistente al tratamiento de quimioterapia o tratamiento de quimioterapia experimental y/o está en recaída después del tratamiento de quimioterapia o tratamiento de quimioterapia experimental.

En algunas de las formas de realización anteriores, el paciente es resistente a tratamientos quimioterapéuticos estándar o quimioterapia experimental.

Un "paciente" es un individuo (o sujeto) humano que se tratará o 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 (preferiblemente, como se ha descrito en el presente documento anteriormente) que comprende tales células y por tanto, LDCBG. Estos linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular células B) están presentes en un paciente que desarrolla y/o padece LDCBG. Según la presente invención un paciente está, por tanto, en necesidad de tratamiento de linfocitos malignos positivos para CD19.

"Malignos" describe linfocitos (en particular células B) que contribuyen a una enfermedad progresivamente agravada, en particular LDCBG. El término es más familiar como una descripción de cáncer, aquí LDCBG. 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 observaron 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 término "administrar" en todas sus formas gramaticales significa administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (en la forma de una composición farmacéutica) bien como el único agente terapéutico o en combinación con otro agente terapéutico.

Según esto, en el contexto de la presente invención "administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3" o "administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3" o cualquier otra forma gramatical de la misma significa que el anticuerpo CD19xCD3 está en forma de una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que opcionalmente comprende un soporte farmacéuticamente aceptable. Según esto, se debe entender que una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se administra a un paciente humano. Cuando se administra a un paciente, preferiblemente se administra una dosis terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente. Según esto, la composición de la presente divulgación preferiblemente incluye una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" del anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

De forma similar, también se prefiere que la composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tenga actividad antitumoral. Mediante "actividad antitumoral" se quiere decir una reducción en la velocidad de proliferación o acumulación de células que expresan CD19 malignas, y por tanto una disminución en la velocidad de crecimiento de un tumor existente o en un tumor que surge durante la terapia, y/o la destrucción de células tumorales (neoplásicas) existentes o células neoplásicas recién formadas, y por tanto, una disminución en el tamaño global de un tumor durante la terapia. La terapia con al menos un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 causa una respuesta fisiológica que es beneficiosa con respecto al tratamiento de estados de enfermedad.

"Tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a todo crecimiento de células neoplásicas y proliferación de células B que expresan CD19 malignas, y todas las células B precancerosas y cancerosas y tejidos que da lugar a LDCBG. Un tumor produce una masa tumoral, en particular masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG. "Neoplásico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado que produce crecimiento de tejido anómalo. Por tanto, "células neoplásicas" incluyen células B malignas que tienen crecimiento celular desregulado o no regulado.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen el estado fisiológico en un paciente que se caracteriza típicamente por crecimiento celular no regulado. En el contexto de la presente invención el cáncer es LDCBG.

La masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG preferiblemente se caracteriza por tumores que tienen un tamaño de más de 10 x 10 mm, más preferiblemente 15 x 15 mm e incluso más preferiblemente más de 20 x 20 mm o incluso mayores. Asimismo, si se determina en tres dimensiones, la masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por LDCBG preferiblemente se caracteriza por tumores que tienen tamaños de más de 10 x 10 x 10 mm, más preferiblemente 15 x 15 x 15 mm e incluso más preferiblemente más de 20 x 20 x 20 mm o incluso mayores.

El tejido de ganglio linfático preferiblemente incluye ganglios linfáticos (incluyendo regiones de ganglios linfáticos y/o estructuras linfáticas) y bazo. Las regiones de ganglios linfáticos se pueden definir como un área de ganglios linfáticos y el tejido circundante. Los ejemplos incluyen los ganglios cervicales en el cuello, los ganglios axilares en la axila, los ganglios inguinales en la ingle, y/o los ganglios mediastínicos en el pecho. Las estructuras linfáticas se pueden definir como órganos o estructuras que son parte del sistema linfático, tal como los ganglios linfáticos, bazo, y glándula del timo.

Según esto, en algunas de las formas de realización anteriores, el paciente tiene, entre otros, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más ganglio(s) linfático(s) agrandados.

"Linfoma extraganglionar": los linfomas se pueden considerar extraganglionares cuando, después de procedimientos de estadificación rutinarios, hay afectación ganglionar nula o solo 'minoritaria' junto con un componente extraganglionar 'dominante', al que con frecuencia se debe dirigir el tratamiento primario. Preferiblemente el linfoma extraganglionar incluye el sistema nervioso central (SNC), tejido cutáneo, pecho, pulmones, hígado, aparato digestivo, aparato genitourinario, tejido ocular, médula ósea y/o huesos.

La administración de una composición farmacéutica referida en el presente documento preferiblemente es administración intravenosa. Se puede administrar constantemente (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 una forma de realización preferida, una primera dosis de la composición (farmacéutica) se administra durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente una segunda dosis de la composición se administra durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis supera la primera dosis.

El término "supera" significa que el segundo periodo de tiempo es al menos un día más largo que el primer periodo de tiempo.

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.

En otra forma de realización preferida 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.

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.

5 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.

10 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.

15 Según esto, en otra forma de realización preferida 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 Según esto, en una forma de realización preferida adicional de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y 15 µg/m²/d, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/m²/d. Una dosis de 5 o 15 µg/m²/d es particularmente preferida.

40 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 µg/m²/d.

45 En una forma de realización preferida adicional, la presente invención abarca la administración continua de una dosis plana del anticuerpo sin aumento a una dosis más alta posterior. Por ejemplo, la presente administración incluye la administración de 60 µg/m²/24 h, 15 µg/m²/24 h, o 5 µg/m²/24 h de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un ciclo del tratamiento hasta 8 semanas [56 días] e incluso más largo si se determina que es seguro y eficaz. “d” indica un día.

50 “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 m² para un adulto, para un neonato es aproximadamente 0,25 m², para un niño de 2 años es aproximadamente 0,5 m², para un niño de 9 años es aproximadamente 1,07 m², para un niño de 10 años es aproximadamente 1,14 m², para un niño de 12-13 años es aproximadamente 1,33 m², para hombres es aproximadamente 1,9 m², y para mujeres es aproximadamente 1,6 m².

55 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):

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

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

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

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

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

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

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

- La fórmula de Gehan (Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):
 $ASC(m^2) = 0,0235 \times Altura(cm)^{0,42246} \times Peso(kg)^{0,51456}$

5 - La fórmula de Boyd (Boyd, University of Minnesota Press, 1935)
 $ASC(m^2) = 0,0003207 \times Altura(cm)^{0,3} \times Peso(gramos)^{(0,7285 - (0,0188 \times \log_{10}(gramos))}$

10 En general se prefiere que cada una de las dosis divulgadas en el presente documento se pueda convertir de una cantidad (en $\mu g/m^2/d$ a $\mu g/d$ multiplicando la dosis respectiva por el factor 1,9. Según esto, cada una de las dosis divulgadas en el presente documento se puede aplicar en los métodos y usos multiplicándola por el factor 1,9. Por ejemplo, una dosis de $5 \mu g/m^2/d$ se convierte a una dosis de $9,5 \mu g/d$, una dosis de $15 \mu g/m^2$ se convierte a una dosis de $28,5 \mu g/m^2$ y una dosis de $60 \mu g/m^2$ se convierte a una dosis de $114 \mu g/m^2$. Se prefiere que un dígito decimal que resulta de la multiplicación se redondee al alza o a la baja, respectivamente, a un número entero. Por ejemplo, una dosis de $9,5 \mu g/d$ se puede redondear a la baja a $9 \mu g/d$ y una dosis de $28,5 \mu g/m^2$ se puede redondear a la baja a $28 \mu g/d$. Asimismo, una dosis de $9,5 \mu g/d$ se puede redondear al alza a $10 \mu g/d$ y una dosis de $28,5 \mu g/m^2$ se puede redondear al alza a $29 \mu g/d$.

20 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%, o incluso el 95% del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 está correctamente plegado, véase, por ejemplo, el documento WO 2005/052004. 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.

30 Una dosis de, por ejemplo, $1 \mu g/m^2/d$ significa que $1 \mu g$ 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.

Es una forma de realización preferida adicional que dicha segunda dosis está entre 15 y $60 \mu g/m^2/d$, es decir, $15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55$ y $60 \mu g/m^2/d$. Una dosis de $60 \mu g/m^2/d$ es particularmente preferida. Dicha segunda dosis es por tanto terapéuticamente activa.

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

40 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 $60 \mu g/m^2/d$.

45 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.

50 Preferiblemente, no incluidos en los usos y métodos de la presente invención que aplican un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 son los siguientes esquemas de administración:

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

65 En otra forma de realización preferida de la presente solicitud, una tercera de dicho anticuerpo se administra durante un tercer periodo de tiempo después de administrar una primera y segunda dosis durante un primer y segundo

periodo de tiempo. Según esto, la presente invención proporciona un esquema de administración (pauta posológica) en tres fases (tres pasos) que se va a aplicar en los usos y métodos descritos en el presente documento.

5 La administración de dicha tercera dosis es preferiblemente por vía intravenosa. Se puede ventajosamente administrar continuamente.

10 En una forma de realización preferida 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.

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.

15 En 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.

20 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.

25 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.

30 En el esquema de administración 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.

35 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.

40 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.

45 En el esquema de administración 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.

50 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.

55 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, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 y/o 71 días.

60 En una forma de realización más preferida del esquema de administración 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.

65 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.

En una forma de realización preferida del esquema de administración 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.

5 Según esto, en forma de realización preferida adicional del esquema de administración 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.

10 En una forma de realización preferida adicional del esquema de administración 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

15 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

20 En una forma de realización preferida adicional del esquema de administración de tres fases de la presente invención, dicha tercera dosis está entre 15 y 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, más preferiblemente entre 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, incluso más preferiblemente dicha tercera dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, incluso aún 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

25 En una forma de realización preferida del esquema de administración 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15 y 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

30 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 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

35 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

40 En una forma de realización preferida, se administra dexametasona junto con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Específicamente, esta administración incluye uno o más paso(s) de pretratamiento con dexametasona antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3. En un esquema de administración de tres fases, se administra dexametasona antes de la primera dosis y antes del aumento a la
45 segunda y/o tercera dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3. Además, opcionalmente se administra dexametasona durante 1 o 2 días adicionales después de la primera dosis y después de cada aumento de dosis sucesivo. Como se ha mencionado anteriormente, se observó que el tratamiento con dexametasona reduce o alivia los efectos/reacciones neurológicas (adversos) tales como confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, deterioro del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsiones, epilepsia mayor, parálisis y/o trastorno del
50 equilibrio.

Más específicamente, en un esquema de administración de tres fases, se administra dexametasona en el intervalo entre 6 y 48 horas antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3, más preferiblemente entre 6 y 12 horas, y más preferiblemente 12 horas antes de la administración de la primera dosis.
55 Después aproximadamente 1 hora antes (intervalo 15 min – 2 h, incluyendo 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) de que se administre la primera dosis se anticuerpo, una dosis de dexametasona se administra de nuevo al paciente. Después se administra dexametasona 1 o más días, preferiblemente de 2 a 3 días, después de la primera dosis de anticuerpo, preferiblemente en los dos días después de la primera administración del anticuerpo y se administra 2 o más días después de cada aumento de dosis, preferiblemente en los dos días después de la
60 administración del aumento de dosis del anticuerpo. Cada una de las dosis de dexametasona es preferiblemente entre 6 y 40 mg, y preferiblemente aproximadamente 20 o 24 mg por dosis.

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

forma similar, el intervalo de tiempo preferido entre 6 y 12 horas incluye la administración de la dosis de dexametasona antes de la primera administración del anticuerpo e incluye 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 horas.

En una forma de realización adicional, se administra dexametasona durante un periodo de dos, tres, cuatro o cinco días durante los cuales la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se aumenta. Por ejemplo, se administra dexametasona en un primer punto de tiempo en una dosis de 6 a 40 mg o 6 a 48 mg, preferiblemente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 mg, siendo preferido 20 o 24 mg, en un segundo punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 8, 12, 16, 20 o 24 mg, siendo preferido 16 mg, y/o en un tercer punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, siendo preferido 8 mg. También se puede administrar en un cuarto punto de tiempo o cuarto y quinto punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, siendo preferido 8 mg.

En una forma de realización adicional, cuando se administra dexametasona durante el aumento de la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 entre el primer y segundo periodo o entre el segundo y tercer periodo de tiempo, respectivamente, como se describe en el presente documento, se administra el día n-3, n-2, n-1, n, n+1, n+2 y/o n+3, en donde n es el último día del primer o segundo periodo de tiempo, respectivamente, y en donde la cantidad máxima de días durante el día n-3 y n+3 es 3, 4 o 5 días, siendo preferido 3 o 4 días. Por ejemplo, se puede administrar dexametasona durante el día n-3 y n+1, es decir, 5 días, o durante el día n-3 y n, es decir, 4 días, o durante el día n-2 y el día n+1, es decir 4 días o durante el día n-1 y n+1, es decir 3 días.

Según esto, si se administra dexametasona durante 3, 4 o 5 días, se prevé que el esquema de administración descrito anteriormente se aplique preferiblemente:

- en un primer punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 µg, siendo preferido 24 µg (se puede administrar la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un segundo punto de tiempo en una dosis de preferiblemente 8, 12, 16, 20 o 24 µg, siendo preferido 16 µg (se puede administrar la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un tercer punto de tiempo a una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, siendo preferido 8 µg (se puede administrar la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un cuarto punto de tiempo a una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, siendo preferido 8 µg (se puede administrar la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un quinto punto de tiempo a una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, siendo preferido 8 µg (se puede administrar la misma dosis, pero en mg en lugar de µg).

Alternativamente, la dosis de dexametasona puede ser iguales [6-40 mg] en cada administración, y preferiblemente a 20 o 24 mg por dosis.

También se prevé preferiblemente que se administre dexametasona cualquier día durante el primer, segundo y/o tercer periodo de tiempo cuando se administra el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 si se observan efectos neurológicos.

Una forma de realización alternativa de la presente invención es administrar una dosis plana o constante del anticuerpo sin aumentar a una dosis mayor posterior como se ha discutido anteriormente. Por ejemplo, la presente administración incluye la administración de 5 µg/m²/24 h, 15 µg/m²/24 h o 60 µg/m²/24 h de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un ciclo del tratamiento hasta 8 semanas [56 días] e incluso más largo si se determina que es seguro y eficaz. En esta forma de realización, se administra dexametasona en el intervalo de 6 a 48 horas, preferiblemente de 6 a 12 horas, y más preferiblemente 6 o 12 horas, de otra vez no después de 1 hora (intervalo 15 min – 2 h, incluyendo 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo. Preferiblemente, se administra dexametasona durante 1 o más días, preferiblemente de 2-3 días, después de la administración del anticuerpo y si se observan efectos neurológicos.

Aunque se sabe que la dexametasona reduce la actividad de células inmunitarias incluyendo células T (células T CD4⁺ y CD8⁺), puesto que se un inmunosupresor conocido, y por tanto se podría haber esperado que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 no pudiera activar potentes células T (activas), los presentes inventores observaron lo opuesto. En efecto, las células T activadas por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 eran aparentemente potentes, ya que se observó una reducción extraordinaria de la masa tumoral en los ensayos clínicos con pacientes de LDCBG (véanse los ejemplos adjuntos).

En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a un kit farmacéutico para tratar masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente que comprende una composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y opcionalmente medios para instrucciones (hoja de instrucciones).

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

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit (farmacéutico) o envase 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.

- 5 En aún otro aspecto, el kit (farmacéutico) o envase 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.

10 Dicha primera, segunda y tercera dosis están por tanto embaladas juntas en un envase 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 envase 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 envase farmacéutico comprende las dosis diarias en envases separados, en un único envase.

15 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 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.

20 Se entenderá que el kit (farmacéutico) o envase 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 envase 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 envase. Tal envase es idealmente suficiente para un tratamiento completo de un paciente (incluyendo el primer y el segundo periodo de tiempo). Partes del kit y envase 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.

25 La presente divulgación se refiere en un aspecto adicional a un envase 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 envase 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.

30 También se prevé que el envase 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.

35 También se prevé que el envase o kit farmacéutico de la presente divulgación comprenda además un agente quimioterapéutico.

40 En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona un envase 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 de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

Ejemplos

45 Varios aspectos y formas de realización de la presente invención se describirán ahora en más detalle a modo de ejemplo solo. Se apreciará que se puede hacer la modificación de detalles sin separarse del ámbito de la invención. De importancia, todos los pacientes declararon su consentimiento para participar en los ensayos clínicos.

Abreviaturas

65 La estadificación de los pacientes se hace según Cheson et al. (2007), J. Clin. Onc 25(5):579-586

- RC: remisión completa
 RCu: remisión completa (sin confirmar)
 TLD: toxicidad limitante de la dosis
 EOS: final del estudio
 5 LDH: lactato deshidrogenasa
 EP: enfermedad progresiva
 RP: remisión parcial
 EAG: efecto adverso grave
 TCM: terapia con células madre
 10 EE: enfermedad estable
 SPD: suma de diámetros

Ejemplo 1

15 Paciente 109-033

- Mujer, 42 años, LDCBG con bulto abdominal
- Estadio: IVBE
- Proporción células B:T: 0:141 (baja)
- 20 • Tratamientos anteriores:
 1. 6x R-CHOP 05/09-08/09
 2. 2x R-DHAP 10/09-11/09
 3. 1x R-ICE 12/09
- Fecha del tratamiento anterior: 12/09
- 25 • Fecha de inicio del tratamiento: 8.3.2010
- Afectación principal:
 - Bulto abdominal 12x10x11 cm
- TAC del 7 de abril: el tumor progresa con bulto abdominal
 - Aumento de 12x10x11 cm a 16x15x12 cm
 - infiltración adicional del bazo y polo del riñón derecho con aumento paralelo de LDH
 - detención del tratamiento
- Duración del tratamiento: 29+3 d
- Completado 60 µg/m²/d sin sucesos neurológicos adversos
- 35 • EAG: linfopenia
- TLD: No

Ejemplo 2

40 Paciente 153-001

- Hombre, 47 años, LDCBG
- Estadio: IVA
- Proporción células B:T: 0:524 (baja)
- 45 • Primer diagnóstico: 09/2009
- Tratamientos anteriores:
 1. 6x R-CHOP
 2. 2x R-VIPE
 3. Estado después de cirugía de citorreducción abdominal
- 50 • Fechas del último tratamiento previo: 09/09-12/09
- Inicio del tratamiento: 29.3.2010
- Afectación principal:
 - Pequeña lesión 2,3x1,7 cm en la región de la vejiga
- 55 • Sin sucesos adversos neurológicos
- TAC después de 4 semanas: EE límite
- TAC después de 6 semanas (adicional): reducción significativa comparado con el TAC después de 4 semanas
- TAC después de 8 semanas RP con SPD -64,9
- TLD: No
- 60 • El retratamiento empezó el 12.7.2010
- BT baja: 0:291
- TAC planeado: 11 de agosto

Ejemplo 3

Paciente 109-034

- 5 • Hombre, 40 años, LDCBG
- Estadio: II NE
- Proporción células B:T: 0:501 (baja)
- Primer diagnóstico: 06/07
- Tratamientos anteriores:
 - 10 1. 8x R-CHOEP 06-10/07
 2. 2x R-DHAP 05-06/09
 3. 1x R-ICE 07/09
 4. R-Treo/Flud 08/09
 5. TCM autólogo 09/09
- 15 • Fecha del último tratamiento previo: 09/09
- Inicio del tratamiento: 19.4.2010
- Afectación principal:
 - Abdominal: 5,1x2,2 cm y 4,8x2,2 cm
- 20 • Inicio del tratamiento 19.4
- Sin sucesos adversos neurológicos
- EAG: Neutropenia
- TAC después de 4 semanas: EE/EP? (aumento de SPD del 31,1%)
 - Todavía tiene que ser confirmado por radiólogo de referencia
 - Afectación gástrica controvertida; se debe calificar
- 25 • Tratamiento en marcha debido al beneficio clínico
- TAC después de 8 semanas EP +43,4%
- TLD: No

Ejemplo 4

30 Paciente 109-035 (1 de 3)

- 35 • Mujer, 67 años, LDCBG
- Estadio: IIB
- Proporción células B:T: 0:1808
- Primer diagnóstico: 09/06
- Tratamientos anteriores:
 - 40 1. 6x R-CHOP 09/06-04/07 + 2x Rituximab como consolidación
 2. 2x R-DHAP 01/09-08/09
 3. Zevalin BEAM 10/09
 4. TCM autólogo 11/09
- Fecha del último tratamiento previo: 11/09
- Inicio del tratamiento: 26.04.2010
- Afectación principal:
 - 45 1. Mama derecha
 2. Inguinal izquierda
 3. Pierna inferior izquierda
- En grado d2 2 sucesos en SNC (CTCAE de grado 2)
 - principalmente apraxia, solo deterioro del habla moderado,
 - 50 - parada del tratamiento
- 12 h después de parar síntomas neurológicos completamente resueltos
 - MRT corriente, análisis por FACS de LCR no posible
 - Intento de teñir CD19 en muestras de LCR fijadas sin éxito
- El paciente recibió profilaxis de LCR
 - 55 - Células B viables en LCR no probables que causen complicación
- El paciente recibió otros tratamientos mientras tanto
- Eficacia: N/A
- TLD: No

60 Ejemplo 5

Paciente 135-001 (1 de 3)

- Hombre, 52 años, LDCBG

Ejemplo 7Resumen de pacientes de LDCBG tratados con 5/15/60 µg/m²/24 h

Pat. No.	Entidad	Estadio	Tamaño de la lesión	60 µg	TLD	Respuesta	Suceso en CNS
109-033	LDCBG	IVBE	Bulto Abd.	Sí	No	EP	No
153-001	LDCBG	IVA	Esta. después de citorreducción	Sí	No	8S: EP - 64,9% Retratamiento 12.7	No
109-034	LDCBG	IINE	Bulto	Sí	No	8S: EP + 43,4%	No
109-035	LDCBG	IIB	grande	No	No	N/A	D2 a 5 grado 2
135-001	LDCBG	IVA	pequeño, sin bulto	Sí	Sí	EP: 4S: - 59%?	A 5 y 60 Resuelto d12
109-038	LDCBG	IE	Extraganglionar Mama der. + axila	Sí	No	TAC S 4: RCu: -75%	Leve y recurrente

5

Ejemplo 8

MT103 (anticuerpo biespecífico CD19xCD3) – Dexametasona

10 La dexametasona terapéutica (Dex) es beneficiosa (hacer desaparecer los síntomas neurológicos sin necesidad de detener el tratamiento):

- 109-038 paciente de alto riesgo con LDCBG el d15 (a 60 µg); funcionó contra temblor intencional
- La profilaxis de Dex funcionó para el paciente de bajo riesgo 135-002 con LDCBG, que tenía solo un ligero temblor la semana 2.

15

Ejemplo 9

20 El paciente 135-001 con LDCBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m²/d durante una semana, a 15 µg/m²/d durante la 2ª semana, y 60 µg/m²/d durante 4 días más. El paciente recibió dexametasona para tratar el temblor a 5 µg/m²/d el día 3 (3x8 mg) y siguió recibiendo dexametasona en dosis decreciente durante menos de una semana. No hubo sucesos neurológicos después del aumento a 15 µg, lo que se podría explicar por un efecto profiláctico de la dexametasona. Sin embargo, el día 4 después del paso a 60 µg/m²/d el paciente tuvo que parar debido a sucesos adversos neurológicos que se produjeron demasiado rápido para intervenir con dexametasona.

25

Ejemplo 10

30 El paciente 109-038 con LDCBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m²/d durante una semana, a 15 µg/m²/d durante la 2ª semana, y 60 µg/m²/d durante las restantes 6 semanas de tratamiento. El día 15 el paciente desarrolló temblor intencional que se resolvió después de dexametasona (se dio 3x8 mg i.v. mientras se seguía con el tratamiento del anticuerpo).

Ejemplo 11

35 El paciente 135-002 con LDCBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m²/d durante una semana, a 15 µg/m²/d durante la 2ª semana, y 60 µg/m²/d durante las restantes 2 semanas y además recibió profilaxis de dexametasona (dosis: 3x8 mg el día del inicio del tratamiento con el anticuerpo y en los días de pasos de aumento de la dosis). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento con el anticuerpo debido a sucesos adversos neurológicos/psiquiátricos.

Ejemplo 12

45 Se realizó un ensayo clínico de fase I en pacientes con varios B-LNH incluyendo LDCBG para evaluar la construcción de anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en pacientes de LDCBG. Los pacientes fueron tratados durante 4-8 semanas por administración i.v. continua del anticuerpo con la siguiente pauta posológica escalonada: primera semana a 5 µg/m²/d, segunda semana a 15 µg/m²/d y durante el restante periodo de tratamiento a 60 µg/m²/d.

50 Se inscribieron 2 cohortes cada una con 6 pacientes de LDCBG. Las dos cohortes se diferenciaban solamente en la dosis y programa de la medicación de glucocorticoides administrada al principio de la infusión del anticuerpo para mitigar sucesos adversos.

5 De los doce pacientes, 5 eran hombres y 7 mujeres. La edad mediana era 57 años (intervalo de 24 a 78 años). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 pautas anteriores (intervalo de 2-6). Todos los pacientes habían estado expuestos a rituximab. Ocho de los 12 pacientes habían experimentado TCMA. El índice pronóstico internacional (IPI) en el cribado varió de 1 a 3 con una mediana de 2. En la primera cohorte se administraron 100 mg de prednisolona 1 hora antes del inicio; y en la segunda cohorte los pacientes recibieron dexametasona (3x 8 mg) los días 1, 2 y 3. Antes del inicio del tratamiento en la segunda cohorte se administraron 20 mg de dexametasona 12 horas y 1 hora antes de la administración de una construcción de anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

10 Aunque solo se produjo una TLD (suceso en el SNC reversible de grado 3) en la cohorte de LDCBG con prednisolona y, por tanto, la cohorte se considera segura, se abrió una cohorte de LDCBG adicional aplicando dexametasona profiláctica (3x8 mg al inicio de la infusión o aumento de dosis y reducción a 3x6 mg o 3x4 mg los siguientes dos días, respectivamente) para optimizar el tratamiento de sucesos en el SNC. A la luz de uno de los dos primeros pacientes que tuvieron una TLD debido a un suceso adverso en el SNC reversible, se introdujo un programa modificado de “dexametasona temprana” (20 mg a las -12 a -6 horas y -1 hora, al inicio de la infusión o aumento de dosis, y 3x8 mg durante los 2 siguientes días) para probar si la administración anterior y más intensiva de dexametasona podía mejorar los sucesos adversos en el SNC. No se observaron TLD adicionales después de este ajuste del programa de dexametasona. Por tanto, tanto la cohorte de dexametasona, así como la “administración temprana de dexametasona” se consideran seguras. Entre un total de 5 pacientes con LDCBG tratados con el “programa de dexametasona temprana” no se observaron TLD. Por tanto, se concluyó que la administración adicional de “dexametasona temprana” es la manera más segura de administrar blinatumomab a pacientes con LDCBG. También para pacientes con “dexametasona temprana” se han observado respuestas objetivas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para uso en un método para el tratamiento de masa tumoral de tejido de ganglio linfático y/o linfoma extraganglionar causado por linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) en un paciente, en donde el método comprende además la administración de al menos un glucocorticoide.
- 10 2. La composición para uso de la reivindicación 1, en donde la masa tumoral se caracteriza por tumores que tienen un tamaño de más de 10 x 10 mm.
- 15 3. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el tejido de ganglio linfático incluye ganglios linfáticos y/o bazo.
- 20 4. La composición para uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el linfoma extraganglionar incluye sistema nervioso central (SNC), tejido cutáneo, pecho, pulmones, hígado, aparato digestivo, aparato genitourinario, tejido ocular, médula ósea y/o huesos.
- 25 5. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se administra una primera dosis de la composición durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis de la composición durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis supera la primera dosis.
- 30 6. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
- 35 7. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha segunda dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
- 40 8. La composición para uso de la reivindicación 5, 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 la composición durante un tercer periodo de tiempo.
- 45 9. La composición para uso de la reivindicación 8, en donde el tercer periodo de tiempo supera el primer y segundo periodo de tiempo, por lo cual la segunda dosis supera dicha primera dosis.
- 50 10. La composición para uso de la reivindicación 8 o 9, en donde la tercera dosis supera la primera y segunda dosis.
- 55 11. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
- 60 12. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde dicha segunda dosis está entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
- 65 13. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde dicha tercera dosis está entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
14. La composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde durante el tratamiento el anticuerpo se dosifica a una dosis constante seleccionada del grupo que consiste en 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
15. La composición para uso de la reivindicación 1, en donde el glucocorticoide se selecciona del grupo que consiste en al menos uno de cortisona, cortisol, cloprednol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, flucortolona, triamcinolona, dexametasona, y betametasona, propionato de flusticasona, acetónido de triamcinolona, siendo preferida dexametasona.
16. La composición para uso de la reivindicación 15, en donde el glucocorticoide se administra antes de la administración del anticuerpo biespecífico CD19xCD3.
17. La composición para uso de la reivindicación 16, en donde el glucocorticoide se administra entre 6 y 48 horas antes de la administración del anticuerpo biespecífico CD19xCD3, preferiblemente entre 6 y 12 horas.
18. La composición para uso de la reivindicación 1, en donde dicho paciente es resistente a tratamiento de quimioterapia o quimioterapia experimental y/o está en recaída después del tratamiento con tratamientos de quimioterapia o quimioterapia experimental.