

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

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

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

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

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2637670**

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

30 Prioridad:

**10.11.2010 US 412229 P**

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

**28.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 627 538 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sin embargo, es difícil diseñar una terapia basada en anticuerpos CD19xCD3 que no provoque reacciones en el SNC (neurológicas y/o psiquiátricas) o, por decirlo de otro modo, se desea proporcionar terapias médicas basadas en anticuerpos CD19xCD13 con una tolerabilidad incrementada del paciente, es decir, efectos adversos no deseados reducidos o incluso sin ellos tales como reacciones del SNC.

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

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

La presente invención aborda esta necesidad y proporciona de este modo formas de realización referentes a los medios y métodos para uso en un método de mejora, tratamiento o profilaxis de efectos neurológicos adversos provocados por un dominio de unión a CD3 tales como un anticuerpo CD19xCD3 biespecífico, en el que el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3.

Estas formas de realización se caracterizan y describen en esta memoria y se reflejan en las reivindicaciones.

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

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

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

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

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

Específicamente, los autores de la invención observaron que los pacientes, a los que se administró un anticuerpo CD19xCD3 biespecífico, toparon con efectos secundarios neurológicos y, además, que estos efectos secundarios neurológicos podrían prevenirse o aliviarse por medio de una (pre)- y/o (co)-terapia con glucocorticoides.

5 Por consiguiente, la presente invención establece por primera vez que glucocorticoides tales como dexametasona mitigan o incluso previenen los efectos adversos psiquiátricos/neurológicos que pueden producirse en el curso de un tratamiento con dominios de unión específicos para CD3 (véase también la sección de Ejemplos).

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

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

30 En una primera realización, la presente invención se refiere a un glucocorticoide (GC) para uso en un método de mejora, tratamiento o profilaxis de efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3, en donde el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3. Como se ha esbozado anteriormente, estos efectos adversos no deseados acompañan con frecuencia a una terapia con un dominio de unión a CD3. La presente invención remedia estos inconvenientes y proporciona glucocorticoide(s) para uso en un método de mejora, tratamiento o profilaxis de efectos adversos neurológicos en un paciente tal como se describe en esta memoria, en donde dicho paciente está sujeto a la terapia con un dominio de unión a CD3. Por consiguiente, la presente invención se refiere a un glucocorticoide (GC) para uso en un método de mejora, tratamiento o profilaxis de efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3 tal como se describe en esta memoria.

El GC se administra preferiblemente en una cantidad que es suficiente para mejorar, tratar o prevenir dichos efectos adversos neurológicos provocados por un dominio de unión a CD3.

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

50 El término "glucocorticoides" significa compuestos que se unen, de preferencia específicamente, al receptor de glucocorticoides. Dicho término incluye compuesto(s) seleccionados del grupo que consiste en cortisona, cortisol (hidrocortisona), cloprednol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, fluocortolona, triamcinolona, (incluyendo acetónido de triamcinolona), dexametasona, betametasona, cortivazol, parametasona, propionato de flusticasona, acetónido de triamcinolona y/o fluticasona (incluyendo propionato de flusticasona), incluyendo derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En el contexto de las realizaciones de la presente invención, los compuestos mencionados se pueden utilizar solos o en combinación. Se prefiere la dexametasona. Sin embargo, la presente invención no se limita a los GCs específicos mencionados anteriormente. Se prevé que todas las sustancias que ya han sido o que serán clasificadas como un "glucocorticoide", también se pueden emplear en el contexto de la presente invención. Glucocorticoides futuros de este tipo incluyen compuestos que se

unen específicamente a y que activan al receptor de glucocorticoides. La expresión "se une específicamente al receptor de GC" significa, de acuerdo con la presente invención, que el GC (o un compuesto que se supone que actúa como un GC) se asocia con (p. ej., interactúa con) el receptor de GC (también conocido como NR3C1) en un grado estadísticamente significativo en comparación con la asociación con proteínas/receptores en general (es decir, la unión no específica). Cuando el receptor de GC se une a glucocorticoides, su mecanismo de acción principal es la regulación de la transcripción génica. En ausencia de GC, el receptor de glucocorticoides (GR) reside en el citosol complejoado con una diversidad de proteínas, incluyendo proteína de choque térmico 90 (hsp90), la proteína de choque térmico 70 (hsp70) y la proteína FKBP52 (proteína 52 de unión a FK506). La unión del GC al receptor de glucocorticoides (GR) resulta en la liberación de las proteínas de choque térmico. Por lo tanto, se prevé que un GC futuro, o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de un GC sea capaz preferiblemente de unirse al receptor de GC y libere las proteínas de choque térmico anteriormente mencionadas. El complejo GR activado regula al alza la expresión de proteínas anti-inflamatorias en el núcleo o reprime la expresión de proteínas pro-inflamatorias en el citosol (mediante la prevención de la translocación de otros factores de transcripción desde el citosol hasta el núcleo).

En una realización preferida, dicho GC se selecciona de los GCs utilizados y pertinentes más clínicos tales como dexametasona, propionato de fluticasona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona, acetónido de triamcinolona o combinaciones de los mismos.

En una realización incluso más preferida, dicho GC es dexametasona.

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

Agente	Dosis equiv. Aprox. (mg)	Potencia anti-inflamatoria (glucocorticoide)relativa	Potencia mineralocorticoide (retención de Na <sup>+</sup> ) relativa	Semi-vida 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 la enfermedad maligna del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., linfoma del SNC o metástasis cerebrales) - posiblemente debido a la penetración específica del SNC. También se utiliza preferentemente (frente a otros esteroides) para tratar el edema cerebral. Aunque los corticosteroides disminuyen la permeabilidad capilar en el propio tumor, se ha encontrado en modelos animales que la dexametasona puede actuar de manera diferente y disminuir el edema por los efectos sobre flujo a granel lejos del tumor (Molnar, Lapin y Goothuis, 1995, Neurooncol 1995; 25 (1): 19-28).

Para los ensayos clínicos en relación con la aplicación de un anticuerpo CD19xCD3 de cadena sencilla biespecífico para el tratamiento de la masa tumoral de tejido de los ganglios linfáticos y/o linfoma extranodal provocado por DLBCL, los autores de la invención tuvieron que desarrollar un régimen de tratamiento que fuese eficiente y bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Con este fin, los autores de la invención emplearon una aplicación escalonada de un anticuerpo CD19xCD3 de cadena sencilla biespecífico, en el que se administraron a los pacientes 5/15/60 mg/m<sup>2</sup>/24 h. De esta manera, los efectos adversos, en particular los eventos neurológicos/psiquiátricos podrían reducirse en número, mejorarse e incluso prevenirse. También se contempla en la administración escalonada de un anticuerpo CD19xCD3 de cadena sencilla biespecífico un régimen de tratamiento utilizando dos de las dosis, tales como 5/15 µg/m<sup>2</sup>/24 h, 5/60 µg/m<sup>2</sup>/24 h o 15/60 µg/m<sup>2</sup>/24 h durante la duración del tratamiento del paciente. La dosificación apropiada puede ser seleccionada por el médico sobre la base de la eficacia, tolerabilidad y

seguridad con un mínimo de efectos adversos en el paciente. Sin embargo, los autores de la invención también contemplan el tratamiento de la masa tumoral de tejido de los ganglios linfáticos y/o linfoma extranodal provocada por DLBCL que incluya la administración continua de una dosis plana sin escalonamiento a una dosis mayor subsiguiente. Por ejemplo, el presente régimen de tratamiento incluye la administración de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h, 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h o 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h de un anticuerpo CD19xCD3 de cadena sencilla biespecífico hasta la conclusión de un curso del tratamiento de hasta 8 semanas [56 días] con buena tolerabilidad y ausencia de efectos adversos, e incluso más tiempo si se determina que es seguro y efectivo.

Generalmente se prefiere que cada una de las dosis descritas en esta memoria se pueda convertir de cantidad (en  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  en  $\mu\text{g}/\text{d}$  multiplicando la dosis respectiva por el factor 1,9. Por consiguiente, cada una de las dosis descritas en esta memoria puede ser aplicada en los métodos y usos multiplicándola por el factor 1,9. Por ejemplo, una dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  se convierte en 9,5  $\mu\text{g}/\text{d}$ , una dosis de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  se convierte en 28,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  y una dosis de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  se convierte en 114  $\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Se prefiere que un dígito decimal que resulta de la multiplicación se ya sea redondeado hacia arriba o redondea hacia abajo, respectivamente, a un número entero. Por ejemplo, una dosis de 9,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  puede ser redondeada hacia abajo a 9  $\mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de 28,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  puede ser redondeado hacia abajo a 28  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Asimismo, una dosis de 9,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  puede ser redondeada a 10  $\mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de 28,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  se puede redondear hasta 29  $\mu\text{g}/\text{d}$ .

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Tal como se utiliza en esta memoria, "CD3" designa una molécula expresada como parte del receptor de células T y tiene el significado que normalmente se le asigna en la técnica anterior. En seres humanos abarca, en forma individual o combinada independientemente, todas las subunidades CD3 conocidas, por ejemplo CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. El CD3 épsilon humano se indica en GenBank N° de Acceso NM\_000733.

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

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

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

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

45 La definición del término "anticuerpo" también incluye formas de realización tales como anticuerpos quiméricos de cadena sencilla, des-inmunizados y humanizados, así como fragmentos de anticuerpos tales como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos o derivados de anticuerpos comprenden además fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv o anticuerpos de dominio simple, anticuerpos de dominio variable simple o inmunoglobulina de dominio variable simple que comprenden meramente un dominio variable, que puede ser VH o VL, que se une específicamente a un antígeno o epítomo independientemente de otras regiones o dominios V; véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) y (1999), citado anteriormente. Una inmunoglobulina de dominio variable simple de este tipo abarca no sólo un polipéptido de dominio variable simple de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos más grandes que  
50 comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipeptídica de dominio variable simple de anticuerpo.

Se prefieren los formatos de anticuerpos biespecíficos; sin embargo, no se excluyen otros formatos de anticuerpos multiespecíficos (triespecíficos, tetracuerpos, etc.).

55 En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a anticuerpos CD19xCD3 biespecíficos, que comprenden un primer dominio de unión capaz de unirse a un epítomo de la cadena CD3 épsilon humano y un segundo dominio de unión capaz de unirse a CD19 humano para uso en métodos de tratamiento/régimen de dosificación tal como se describe en esta memoria. Ejemplos de moléculas biespecíficas de acuerdo con los

métodos de la invención se describen en gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381 y WO 2008/119565. Todos los anticuerpos CD19xCD3 biespecíficos específicos descritos en dichos documentos, incluyendo sus variantes, fragmentos, equivalentes etc., son anticuerpos CD19xCD3 biespecíficos particularmente preferidos de la presente invención.

- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, un "anticuerpo CD19xCD3 biespecífico" (incluyendo un anticuerpo CD19xCD3 de cadena sencilla biespecífico) designa una cadena polipeptídica sencilla que comprende dos dominios de unión. Tales anticuerpos de cadena sencilla se prefieren en el contexto de los métodos/régimen de dosificación de la presente invención. Cada uno de los dominios de unión comprende al menos una región variable de una cadena pesada del anticuerpo ("región VH o H"), en donde la región VH del primer dominio de unión se une específicamente a la molécula CD3 épsilon, y la región VH del segundo dominio de unión se une específicamente a CD19. Los dos dominios de unión están opcionalmente unidos entre sí por un espaciador polipeptídico corto. Un ejemplo no limitante de un espaciador polipeptídico es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada uno de los dominios de unión puede comprender adicionalmente una región variable de una cadena ligera de anticuerpo ("región VL o L"), estando unidas entre sí la región VH y la región VL dentro de cada uno de los primero y segundo dominios de unión a través de un enlazador polipeptídico, por ejemplo del tipo descrito y reivindicado en el documento EP 623679 B1, pero en cualquier caso el tiempo suficiente para permitir que la región VH y la región VL del primer dominio de unión y la región VH y la región VL del segundo dominio de unión se emparejen con otra de manera que, juntas, son capaces de unirse específicamente a la respectivos dominios primero y segundo de unión. Anticuerpos CD19CD3 de cadena sencilla biespecíficos se describen con gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un anticuerpo CD19xCD3 biespecífico preferido empleado en los métodos de la presente invención comprende el

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

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

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

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

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

Las CDRs aludidas en esta memoria están en conformidad con el sistema de numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es un patrón ampliamente adoptado para la numeración de los residuos en un anticuerpo de una manera consistente (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological interest, 1991).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 En una realización preferida, una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer período de tiempo; y opcionalmente de forma consecutiva una segunda dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un segundo período de tiempo, en el que la segunda dosis es superior a la primera dosis.

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

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

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

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

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

45 En una realización adicional, la dexametasona se administra durante un período de dos, tres, cuatro o cinco días durante el cual se aumenta la dosis del dominio de unión. Por ejemplo, la dexametasona se administra 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, prefiriéndose 8 mg. También se puede administrar en un cuarto punto de tiempo o cuarto y quinto puntos de tiempo en una dosis de preferiblemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, prefiriéndose 8 mg.

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

pacientes que se caracterizan por una relación de células B/T de más de 1:5 (véase el documento PCT/EP2010/066207).

5 También se describe en esta memoria un kit o envase (farmacéutico) que comprende un GC y/o un dominio de unión a CD3, e instrucciones y/o una huella que indica que el GC se ha de emplear para la mejora del tratamiento y/o la profilaxis de los eventos adversos neurológicos provocados por dicho dominio de unión a CD3. Dicho GC y dominio de unión a CD3 se envasan preferiblemente juntos en un envase sellado o kit. También se prevé que el envase o kit de la presente invención comprenda, además, medios para administrar el GC y/o dominio de unión a CD3 a un paciente y/o tampones, viales, bolsas de Teflon o bolsas de infusión que se utilizan normalmente para la infusión de agentes terapéuticos. "Medios" incluyen con ello uno o más artículo(s) seleccionados del grupo que  
10 consiste en una jeringa, una aguja hipodérmica, una cánula, un catéter, una bolsa de infusión para la administración intravenosa, vehículos intravenosos, viales, tampones, estabilizadores, instrucciones por escrito que ayudan a la persona experta en la preparación de las respectivas dosis e infusiones de la invención, etc.

15 Por "respuesta completa" se entiende la ausencia de una enfermedad clínicamente detectable con normalización de cualquier estudio de formación de imágenes previamente anormales tales como estudios radiográficos. Una respuesta de este tipo persiste preferiblemente durante al menos 4 a 8 semanas, a veces de 6 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más, después del tratamiento de acuerdo con la invención. Alternativamente, una mejora en la enfermedad puede clasificarse como una respuesta parcial.

20 Preferiblemente, la remisión completa en ALL se define como un recuento de blastos por debajo del 5% en la médula ósea y la recuperación de la función de la médula ósea. Las definiciones detalladas de remisión y respuesta para los pacientes con NHL se utilizan de acuerdo con Cheson et al., 1999, J Clin Oncol. Apr; 17(4):1244.

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

#### Ejemplos

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

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

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

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

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

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

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

- 5 El paciente 109-036 con linfoma folicular fue tratado con 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la primera semana, seguido de tratamiento a razón de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  con blinatumomab durante las 6 semanas restantes del tratamiento. El paciente experimentó eventos adversos neurológicos (temblor y apraxia) a partir del día 11, es decir, cuatro días después de la etapa a 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Dexametasona se administró i.v. (3 x 8 mg) y los eventos adversos neurológicos se resolvieron bajo tratamiento continuado con blinatumomab.
- 10 El paciente 109-038 con DLBCL recibido blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante las 6 semanas restantes del tratamiento. El día 15, el paciente desarrolló temblor de intención que se resolvió después de administrar dexametasona (3 x 8 mg i.v.) (tratamiento continuado con blinatumomab).
- 15 El paciente 109-039 con MCL recibido blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante los restantes 12 días de tratamiento. El día 17, el paciente desarrolló temblor y ligera alteración del habla que se resolvió después de dar dexametasona; se administraron 3 x 8 mg i.v. de dexametasona (tratamiento continuado con blinatumomab).
- 20 El paciente 153-002 con MCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana. El paciente desarrolló problemas del habla leves el día 4 que se resolvieron por completo después de administrar dexametasona (3 x 8 mg p.o.), en dosis decrecientes durante unos pocos días. El día 22, el paciente tuvo que interrumpir el tratamiento debido a una paresia que desapareció sin intervención.
- Además del uso terapéutico de dexametasona para mitigar los efectos adversos neurológicos, la dexametasona también se utilizó como profilaxis para evitar eventos adversos neurológicos.
- 25 El paciente 135-002 con DLBCL recibió blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante una semana, a razón de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante las 2 semanas restantes y, además, recibió profilaxis con dexametasona (dosis: 3 x 8 mg el día de inicio del tratamiento con blinatumomab y los días de la etapa de escalada de la dosis). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento con blinatumomab debido a eventos neurológicos adversos.
- 30 El paciente 155-001 en el ensayo 103-206 con recaída de ALL fue tratado con una infusión continua de blinatumomab a una dosificación de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante 16 días. Al paciente se le administró dexametasona antes de la administración de blinatumomab de acuerdo con la enseñanza de la presente solicitud. Específicamente, se realizó una profilaxis con dexametasona (8 mg antes del inicio del tratamiento): El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. El paciente logró una remisión completa.
- 35 Cada uno de los siguientes 5 pacientes en el ensayo 103-104 (todos con DLBCL) fueron tratados mediante infusión continua con blinatumomab a razón de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 1ª semana, a continuación, con 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante la 2ª semana y luego con 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  durante el periodo de tratamiento restante que podría ser de 2-6 semanas adicionales. También cada uno de los siguientes pacientes fueron tratados profilácticamente con 20 mg de dexametasona a las doce horas y 1 hora antes del comienzo del tratamiento con blinatumomab y antes de cada incremento de la dosis a partir de 5 a 15  $\mu\text{g}$  y de 15 a 60  $\mu\text{g}$ .
- Los pacientes 135-003 no tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a eventos neurológicos/psiquiátricos adversos.
- 40 El paciente 108-007 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos neurológicos/psiquiátricos adversos. Este paciente logró una remisión completa del linfoma.
- El paciente 108-008 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos neurológicos/psiquiátricos adversos.
- El paciente 108-009 no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos neurológicos/psiquiátricos adversos. Este paciente logró una respuesta objetiva del linfoma.
- 45 El paciente 108-010 recibió adicionalmente 100 mg de prednisolona una hora antes del inicio de la infusión. El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos neurológicos/psiquiátricos adversos.
- 50 La dexametasona se utilizó como profilaxis para los eventos neurológicos adversos en un paciente de sexo femenino 14-y con ALL que fue tratada con 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  de blinatumomab sobre una base de uso compasivo de un paciente nombrado. 4 semanas en primer ciclo el paciente recibió dexametasona el día 1: 3 x 6 mg p.o., el día 2: 2 x 6 mg p.o. y el día 3: 1 x 6 mg). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. El paciente logró una remisión completa.
- Se llevó a cabo un ensayo clínico de Fase I en pacientes con diversos B-NHL, incluyendo DLBCL, para evaluar la construcción de anticuerpo CD19xCD3 biespecífico en pacientes con DLBCL. Los pacientes fueron tratados durante

4-8 semanas por administración i.v. continua del anticuerpo con el siguiente régimen de dosificación por etapas: primera semana a razón de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , segunda semana a razón de  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  y para el restante período de tratamiento a razón de  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

5 Se enrolaron dos cohortes, cada uno con 6 pacientes con DLBCL. Las dos cohortes se diferenciaban únicamente por la dosis y el programa de la medicación con glucocorticoides administrada al comienzo de la infusión de anticuerpos para mitigar los efectos adversos.

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

15 Aunque sólo se produjo una DLT (evento grado 3 de SNC reversible) en la cohorte DLBCL de prednisona y, por lo tanto, la cohorte se considera segura, una cohorte DLBCL adicional aplicando dexametasona profiláctica (3 x 8 mg al inicio de la infusión o incremento y reducción de la dosis a 3 x 6 mg o 3 x 4 mg en los siguientes 2 días, respectivamente) fue abierta para optimizar la gestión de eventos del SNC. A la vista de uno de los dos primeros  
20 pacientes que tienen una DLT debido a un evento adverso reversible del SNC, se introdujo un programa "dexametasona temprana" modificado (20 mg a -12 a -6 horas y -1 hora, al inicio de la infusión o incremento de la  
25 dosis, y 3 x 8 mg durante los siguientes 2 días) para probar si una administración anterior y más intensa de dexametasona puede mejorar eventos adversos del SNC. No se observaron otros DLTs después de este ajuste del programa con dexametasona. Así, tanto la cohorte con dexametasona como la "administración temprana con dexametasona" se consideran seguros. Entre un total de 5 pacientes con DLBCL tratados con el "programa de dexametasona temprana" no se observó DLT. Por lo tanto, se concluyó que la administración adicional de "dexametasona temprana" es la forma más segura de administrar blinatumomab a pacientes con DLBCL. También para los pacientes con "dexametasona temprana" se han observado respuestas objetivas.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Micromet GmbH
- <120> Prevención de los efectos adversos causados por la unión específica a dominios CD3
- 30 <130> MIM13896PCT
- <150> US 61/412.229
- <151> 11-10-2010
- <160> 22
- <170> PatentIn versión 3.5
- 35 <210> 1
- <211> 498
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Anticuerpo de cadena sencilla biespecífico CD19xCD3

ES 2 627 538 T3

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 627 538 T3

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

ES 2 627 538 T3

	405		410		415										
Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly
			420					425					430		
Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Thr	Ser	Lys	Val	Ala	Ser	Gly
		435					440					445			
Val	Pro	Tyr	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu
	450					455					460				
Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
465					470					475					480
Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
				485					490					495	

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo de cadena sencilla biespecifico CD19xCD3

<400> 2

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

ES 2 627 538 T3

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

<210> 3

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti CD19

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

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

115

120

<210> 4

<211> 372

15 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

ES 2 627 538 T3

<220>

<223> VH anti CD19

<400> 4

```

caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgagggc ctgggtcctc agtgaagatt      60
tcttgcaagg cttctgggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg      120
cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatgggtga tactaactac      180
aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac      240
atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag      300
actacgacgg taggccggtta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc      360
accgtctcct cc                                                                372

```

5

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> VL anti CD19

<400> 5

```

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

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

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

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

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

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

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

```

15

<210> 6

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti CD19

ES 2 627 538 T3

<400> 6  
gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120  
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180  
gggatccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300  
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> VH anti CD3

<400> 7  
Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr  
20 25 30  
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110

10

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> VH anti CD3

ES 2 627 538 T3

<400> 8  
gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60  
tcttgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 120  
cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggta tactaattac 180  
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240  
atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300  
gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 9  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> VL anti CD3

<400> 9  
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

10

<210> 10  
<211> 318  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> VL anti CD3

<400> 10  
gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60  
atgacctgca gagccagttc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120  
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180  
ttcagtggca gtgggtctgg gacctacac tctctcaca tcagcagcat ggaggctgaa 240  
gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtgctggg 300  
accaagctgg agctgaaa 318

ES 2 627 538 T3

<210> 11  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 5 <220>  
 <223> CD3 CDR-H1  
 <400> 11  
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His  
 1 5 10  
 10 <210> 12  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-H2  
 15 <400> 12  
 Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Asp  
 <210> 13  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 20 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-H3  
 <400> 13  
 Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr  
 1 5 10  
 25 <210> 14  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 30 <223> CD3 CDR-L1  
 <400> 14  
 Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10  
 35 <210> 15  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-L2  
 <400> 15  
 Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser  
 40 1 5  
 <210> 16  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 45 <220>  
 <223> CD3 CDR-L3

ES 2 627 538 T3

<400> 16  
 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr  
 1 5  
 <210> 17  
 <211> 10  
 5 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD19 CDR-H1  
 <400> 17  
 Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn  
 10 1 5 10  
 <210> 18  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 15 <220>  
 <223> CD19 CDR-H2  
 <400> 18  
 Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys  
 1 5 10 15  
 Gly  
 <210> 19  
 20 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD19 CDR-H3  
 25 <400> 19  
 Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 20  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 30 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD19 CDR-L1  
 <400> 20  
 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn  
 1 5 10 15  
 35 <210> 21  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 40 <223> CD19 CDR-L2  
 <400> 21  
 Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser  
 1 5  
 <210> 22  
 <211> 9  
 45 <212> PRT  
 <213> artificial

<220>

<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Glucocorticoide (GC) para uso en un método de mejora, tratamiento o profilaxis de eventos neurológicos adversos provocados por la administración de un dominio de unión a CD3, en donde el GC se administra antes de la administración de la primera dosis del dominio de unión a CD3 y antes de la administración de la segunda y/o tercera dosis del dominio de unión a CD3.
2. El glucocorticoide para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho GC es dexametasona.
- 10 3. El glucocorticoide para el uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde una primera dosis del dominio de unión a CD3 se administra durante un primer periodo de tiempo y consecutivamente se administra una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un segundo periodo de tiempo, en donde la segunda dosis excede de la primera dosis.
- 15 4. El glucocorticoide para el uso de la reivindicación 3, en donde después de una primera y una segunda dosis del dominio de unión a CD3 durante un primer y un segundo periodo de tiempo se administra una tercera dosis del dominio de unión a CD3, en donde la tercera dosis excede de la primera y segunda dosis.
5. El glucocorticoide para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el dominio de unión a CD3 se administra continuamente.
- 20 6. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho evento neurológico adverso es uno o más de trastornos de los sentidos, convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, confusión, ataxia, apraxia, trastornos del habla, alucinaciones, paresia, temblor, dolor de cabeza o desorientación.
7. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el GC se administra tras la aparición del evento neurológico adverso.
- 25 8. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho dominio de unión a CD3 es un anticuerpo de cadena sencilla biespecífico.
9. El glucocorticoide para el uso de la reivindicación 8, en donde dicho anticuerpo de cadena sencilla biespecífico es un anticuerpo CD19 x CD3 de cadena sencilla biespecífico.
- 30 10. El glucocorticoide para el uso de la reivindicación 9, en donde dicho anticuerpo CD19 x CD3 de cadena sencilla biespecífico es MT103.
11. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho paciente es un ser humano.
12. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho paciente se caracteriza por una relación de células B/T menor que 1:5.
13. El glucocorticoide para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicho dominio de unión a CD3 se une a CD3 épsilon humano.