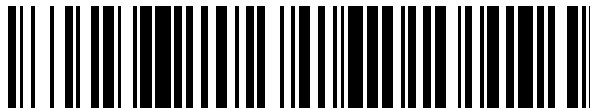


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 299**

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 15195076 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018** **EP 3018145**

54 Título: **Medios y métodos para el tratamiento del LDLBG**

30 Prioridad:

**27.10.2010 US 407107 P**

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

**10.07.2018**

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 2 675 299 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 el tratamiento del LDLBG

5 **Campo de la invención**

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

15 **Antecedentes de la invención**

El linfoma es un cáncer de linfocitos. Existen dos tipos principales de linfoma: linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no hodgkiniano (LNH). El linfoma no hodgkiniano (LNH) es el tipo de linfoma más común. Aunque existen más de 30 tipos de LNH, el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) es el tipo más común, constituyendo aproximadamente el 30 % de todos los linfomas. En los Estados Unidos, el LDLBG afecta a aproximadamente 7 de cada 100.000 personas al año.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es un linfoma agresivo, a veces llamado linfoma de grado alto o intermedio. Esto significa que el linfoma crece con rapidez y puede extenderse rápidamente a diferentes partes del organismo. El linfoma difuso de linfocitos B grandes afecta principalmente a personas de más de 50 años, aunque pueden contraerlo personas de cualquier edad. Es ligeramente más común en hombres que en mujeres. Aproximadamente 2/3 de los que padecen linfoma difuso de linfocitos B grandes tiene una enfermedad generalizada en el momento del diagnóstico, que se extiende a diferentes partes del organismo. En casi la mitad de los pacientes, la enfermedad afecta a partes del organismo fuera de los ganglios linfáticos (llamada enfermedad "extraganglionar"). La médula ósea se ve afectada aproximadamente en el 10-20 % de los pacientes. El LDLBG es mortal si no se trata.

En el LDLBG, los linfocitos B anómalos son más grandes de lo normal, y han dejado de responder a las señales que limitan normalmente el crecimiento y reproducción de las células. El LDLBG puede desarrollarse como una transformación a partir de una forma menos agresiva de linfoma o como una primera aparición de un linfoma (denominada *de novo*).

El primer signo de LDLBG es a menudo una masa no dolorosa que crece rápidamente en un ganglio linfático en el cuello, la ingle o el abdomen. Los pacientes pueden experimentar también fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos muy profusos u otros síntomas. En aproximadamente el 40 % de los casos, el cáncer no comienza en los ganglios linfáticos sino que se desarrolla en otro lugar. Se habla entonces de enfermedad extraganglionar. El sitio más común de afectación extraganglionar es el estómago o el aparato gastrointestinal, aunque la enfermedad puede aparecer prácticamente en cualquier tejido. En la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 60 %) el LDLBG no se diagnostica hasta que la enfermedad está avanzada (estadio III o IV). En el 40% restante de los pacientes, la enfermedad se restringe a un lado del diafragma (por encima o por debajo del diafragma). Se habla entonces de enfermedad localizada.

Normalmente, el diagnóstico del linfoma se realiza en general con una biopsia de los ganglios linfáticos. Una vez confirmado el diagnóstico, se realizan pruebas adicionales para obtener más información acerca del grado en la que la enfermedad se ha extendido en el organismo. Este procedimiento se denomina estadificación. Los resultados de estas pruebas ayudarán a determinar el curso más eficaz de tratamiento.

El análisis sobre el abordaje de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes puede dividirse por comodidad en 3 grupos: los que presentan enfermedad localizada, los que presentan enfermedad diseminada y los pacientes cuyo linfoma recidiva después de una remisión inicial.

El tratamiento convencional de casos avanzados fue y sigue siendo la quimioterapia basada en CHOP. CHOP consiste en cuatro fármacos quimioterapéuticos: ciclofosfamida (también llamada citoxano/neosar), doxorubicina (también llamada hidroxidaunorrubicina) (o adriamicina), vincristina (Oncovin) y prednisolona.

Sin embargo, aunque el tratamiento CHOP se aplicaba y se aplica habitualmente, se ha comunicado el desarrollo de nuevas pautas terapéuticas que incluyen M-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y dexametasona), MACOP-B (metotrexato con rescate de leucovorina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) y ProMACE/CytaBOM (ciclofosfamida, doxorubicina, etopósido Cytosar, bleomicina, vincristina, metotrexato prednisona) para lograr resultados que parecían mucho mejores de lo observado con CHOP. Estas denominadas terapias de tercera generación parecían representar un avance importante en la terapia hasta que un ensayo clínico entre grupos realizado en los Estados Unidos no demostró que fueran superiores a CHOP.

No obstante, la terapia CHOP se amplió a una combinación de quimioterapia e inmunoterapia, es decir, R-CHOP. R-CHOP es una combinación de fármacos usados en quimioterapia para linfomas no hodgkinianos (LNH) agresivos.

Añade al fármaco Rituximab, un anticuerpo monoclonal frente a CD20, a la combinación convencional llamada CHOP.

5 Una pauta terapéutica R-CHOP aplicada normalmente es la siguiente: se administra Rituximab como infusión durante unas pocas horas en el primer día de tratamiento, mientras que los fármacos de la pauta con CHOP pueden iniciarse al día siguiente. Normalmente se repite la tanda completa cada tres semanas para 6-8 ciclos. Los tres primeros fármacos del tratamiento quimioterapéutico CHOP se suministran normalmente como inyecciones o infusiones en venas en un solo día, mientras que la prednisolona se toma como pastillas durante cinco días. Cada ciclo se repite cada 3 semanas para 6-8 ciclos. La quimioterapia CHOP se usa para muchos de los tipos comunes de linfomas no hodgkinianos agresivos, incluyendo el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG). Hoy en día, R-CHOP puede considerarse el tratamiento de primera línea habitual para pacientes con LDLBG.

15 DHAP es una combinación adicional de agentes quimioterapéuticos que a veces se aplica para el tratamiento del LDLBG. Los fármacos quimioterapéuticos de DHAP incluyen: dexametasona, citarabina, que a veces se denomina Ara-C, y cisplatino, que contiene platino. DHAP también puede combinarse con Rituximab (nombre comercial Rituxan®), es decir, R-DHAP.

20 ICE es otra combinación de agentes quimioterapéuticos que a veces se aplica para el tratamiento del LDLBG y que recibe su nombre por las iniciales de los fármacos para quimioterapia usados, que son: ifosfamida, carboplatino y etopósido. R-ICE también incluye el fármaco de anticuerpo monoclonal Rituximab.

Wilson W.H. *et al.* *Leukemia & Lymphoma* (2010) 51(S1):1-10 enseñan el blinatumomab como uno de los varios agentes de investigación que se están evaluando o tienen potencial para ser evaluados en pacientes con LDLBG.

25 Sin embargo, a pesar de este avance terapéutico importante, una proporción significativa de pacientes experimentarán recidiva o serán refractarios a la quimioinmunoterapia inicial. Por consiguiente, existe la necesidad de terapias alternativas y/o complementarias para el tratamiento de la masa tumoral voluminosa agresiva y en rápido crecimiento provocada por el LDLBG. Por consiguiente, el problema técnico de la presente invención es satisfacer esta necesidad.

30 Resumen de la invención

35 La presente invención aborda esta necesidad y proporciona así, como una solución al problema técnico, realizaciones que conciernen a medios y métodos para su uso en el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o un extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente en que se aplica una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Un ejemplo de un anticuerpo biespecífico (monocatenario) 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 todos los linfocitos B y linfocitos B tumorales, y al mismo tiempo puede acoplarse con un linfocito T, activando así al linfocito T para que destruya el linfocito B o linfocito B tumoral diana. Es, así, el denominado anticuerpo BiTE® (acoplador de linfocitos T biespecíficos). El blinatumomab consiste en cuatro dominios variables de inmunoglobulinas 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 los linfocitos B y linfocitos B tumorales. Los otros dos dominios variables forman el sitio de unión para CD3 épsilon del complejo CD3 en los linfocitos T. Blinatumomab está diseñado para dirigir a los linfocitos T citotóxicos o destructores de células del organismo contra células tumorales, y en la actualidad se encuentra en ensayos clínicos.

50 Aunque el documento WO 2007/068354 menciona que podría usarse un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en diferentes linfomas no hodgkinianos de linfocitos B, para el tratamiento del LDLBG, este documento no permite extraer ninguna conclusión con respecto a la existencia real de un efecto terapéutico o cualquier efecto farmacológico que sea subyacente de forma directa y sin ambigüedades a la aplicación terapéutica reivindicada de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

55 Esto es aún más cierto cuando se pasa al LDLBG agresivo y difícil de tratar.

60 Sin embargo, para su sorpresa, los autores de la presente invención han descubierto que un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es beneficioso en el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido linforreticular (también denominado en el presente documento como tejido de ganglios linfáticos) y/o un extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente. De hecho, en los ensayos clínicos se observó que un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 conducía a resultados excelentes en el tratamiento de pacientes que padecían LDLBG, de manera que en algunos pacientes se observó una citorreducción muy acusada de la masa tumoral, ya después de sólo algunas semanas de administración. Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se trataron previamente de forma intensa con una combinación de diversos productos quimioterapéuticos, ya sea con la combinación de productos quimioterapéuticos o con la combinación  
65 junto con el anticuerpo específico para CD20 Rituximab. Sin embargo, la inmunoterapia con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como único agente terapéutico en pacientes con LDLBG dio como resultado una remisión

parcial o incluso una remisión completa (véanse los Ejemplos adjuntos, en particular los pacientes 153-001, 135-001 y 109-038).

5 En resumen, los resultados excelentes que observaron los autores de la presente invención en sus ensayos clínicos podrían no haberse esperado, dado que en la terapia del cáncer, en particular de los linfomas, no está disponible un fármaco válido para todo ("bala mágica") y, así, no para todo ensayo clínico, por así decir, existe una expectativa razonable de éxito, motivo por el cual un experto en la materia es muy cauto y nunca intentaría ensayar simplemente un fármaco experimental en un paciente humano. Así, los autores de la presente invención con su profundo conocimiento y sus datos preclínicos sobre un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 asumieron el riesgo y trataron a  
10 pacientes con LDLBG más o menos resistentes al tratamiento y tuvieron éxito. Por consiguiente, un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede, por lo tanto, allanar el camino hacia un nuevo tratamiento del LDLBG.

Los aspectos de la presente invención son:

- 15 1. Una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para su uso en (un método para) el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o un extraganglionar provocado por un linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente, que es resistente al tratamiento de quimioterapia y/o está en recidiva después de un tratamiento con quimioterapia. También un método de tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o un extraganglionar provocado por LDLBG, que comprende  
20 administrar a un paciente afectado por LDLBG una cantidad efectiva de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.
2. La composición o el método del punto 1, en donde la masa tumoral se caracteriza por tumores que tienen un tamaño de más de 10 x 10 mm.
- 25 3. La composición o el método del punto 1 o 2, en donde el tejido de ganglios linfáticos incluye ganglios linfáticos y/o bazo.
4. La composición o el método del punto 1 o 2, en donde el linfoma extraganglionar incluye sistema nervioso central (SNC), tejido cutáneo, mama, pulmones, hígado, aparato gastrointestinal, aparato genitourinario, tejido ocular,  
30 médula ósea y/o huesos.
5. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 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 a la primera dosis.  
35
6. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicho primer periodo de tiempo supera los 3 días.
7. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicho primer periodo de  
40 tiempo está entre 3 días y 10 días.
8. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, donde dicho segundo periodo de tiempo supera los 18 días.
- 45 9. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicho segundo periodo de tiempo está entre 18 días y 81 días, prefiriéndose 21 o 49 días.
10. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, y dicho segundo periodo de tiempo está entre 18 días y 81 días.  
50
11. La composición o el método del punto 10, en donde dicho primer periodo de tiempo es 7 días y dicho segundo periodo de tiempo es de 21 o 49 días.
12. La composición de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15  
55  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , 5, 10 o 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
13. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos precedentes, en donde dicha segunda dosis está entre 15 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
- 60 14. La composición o el método del punto 5, que comprende adicionalmente 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.

15. La composición o el método del punto 14, en donde el tercer periodo de tiempo supera al primer y al segundo periodos de tiempo, con lo que la segunda dosis supera a dicha primera dosis.
- 5 16. La composición o el método de los puntos 14 o 15, en donde la tercera dosis supera a la primera y la segunda dosis
17. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 16, en donde dicho primer periodo de tiempo supera los 3 días.
- 10 18. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 17, en donde dicho primer periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, prefiriéndose 7 días.
19. La composición o el método del punto 14, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera a 3 días.
- 15 20. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 19, en donde dicho segundo periodo de tiempo está entre 3 días y 10 días, prefiriéndose 7 días.
21. La composición o el método del punto 14, en donde dicho tercer periodo de tiempo supera los 8 días.
- 20 22. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 21, en donde dicho tercer periodo de tiempo está entre 8 días y 78 días, prefiriéndose 14 o 42 días.
23. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 22, en donde 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
- 25 24. La composición o el método del punto 23, en donde 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.
- 30 25. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 24, en donde dicha primera dosis está entre 1 y  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose  $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
26. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 25, en donde dicha segunda dosis está entre 1 y  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose  $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
- 35 27. La composición o el método de uno cualquiera de los puntos 14 a 26, en donde 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  $120 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose  $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
28.  
29.
- 40 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos de la técnica, notaciones y otros términos o terminología científicos usados en el presente documento pretenden tener los significados que entienden normalmente los expertos en la materia a la que concierne la presente invención. En algunos casos, se definen en el presente documento términos con significados entendidos de forma común con fines de claridad y/o para una referencia rápida, y la inclusión de dichas definiciones en el presente documento no debería considerarse necesariamente que representa una diferencia sustancial con respecto a lo que se entiende en general en la técnica. Muchas de las técnicas y métodos descritos o a los que se hace referencia en el presente documento son bien comprendidos y se emplean comúnmente usando la metodología convencional por parte de los expertos en la materia. Cuando resulte apropiado, los métodos que implican el uso de kits y reactivos disponibles comercialmente se llevan a cabo en general en conformidad con los protocolos y/o parámetros definidos por el fabricante, salvo que se especifique lo contrario.
- 45
- 50 La exposición de los métodos generales proporcionados en el presente documento está destinada solo a fines ilustrativos. Tras la revisión de la presente descripción se harán evidentes para los expertos en la materia otros métodos y realizaciones alternativos.
- 55
- Un grupo de puntos vinculados con la conjunción "o" no debe entenderse como que obliga a una exclusividad mutua entre dicho grupo, sino que debe entenderse también como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario.
- 60 Debe señalarse que como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural salvo 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 y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la materia, que podrían ser modificados o sustituidos por los métodos descritos en el presente documento.
- 65
- A no ser 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. Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando solo experimentación de rutina, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento. Dichos equivalentes pretenden estar abarcados en la presente invención.

5 A lo largo de la presente memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, salvo que el contexto exija lo contrario, la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", debe entenderse que implican la inclusión de un número entero o una etapa, o grupo de números enteros o de etapas estipuladas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa, o grupo de números enteros o de etapas. Cuando se usa en el presente documento la expresión "que comprende", puede sustituirse por el término "que contiene", en ocasiones, cuando se usa en el presente documento por el término "que tiene".

15 Cuando se usa en el presente documento "que consiste en", se excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificado en el elemento reivindicado. Cuando se usa en el presente documento, "que consiste esencialmente en", no excluye materiales o etapas que no influyen materialmente en las características básicas y nuevas de la reivindicación. En cada caso del presente documento, cualquiera de las expresiones "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" pueden sustituirse por cualquiera de los otros dos términos.

20 Como se describe en el presente documento, "realización " significa "realización preferida de la presente invención". Asimismo, como se describe en el presente documento, "diversas realizaciones" y "otra realización" significan "diversas realizaciones de la presente invención" y "otra realización de la presente invención", respectivamente.

#### Descripción detallada de la invención

25 Es evidente que para el tratamiento del DLBCL en la técnica se aplica quimioterapia en solitario o quimioterapia en combinación con inmunoterapia. Sin embargo, normalmente no se aplica un anticuerpo tal como Rituximab (un anticuerpo específico para CD20) como un único compuesto para el tratamiento del DLBCL, probablemente debido a que el DLBCL es un linfoma agresivo de crecimiento rápido para el que no puede esperarse que un anticuerpo en solitario que requiere células inmunitarias (efectoras) para ejercer una CDC y/o ADCC sea eficaz en monoterapia.

30 Por consiguiente, normalmente se aplica una combinación de productos quimioterapéuticos junto con Rituximab. Además, se observó que Rituximab podría no tener el efecto terapéutico deseado si los linfocitos B no son positivos para Bcl-2 (Armitage (2007), Blood 110(1):29-36). Por lo tanto, Rituximab podría tener, en determinadas circunstancias, un espectro terapéutico un tanto limitado.

35 Por otra parte, a menudo el DLBCL representa una masa tumoral voluminosa y puede suponerse de forma razonable que un anticuerpo Ig convencional no tendría la capacidad de penetrar de manera eficaz en una masa tumoral voluminosa y, así, no sería capaz de atraer las células efectoras que podrían destruir a continuación las células tumorales. Esto es así porque, por ejemplo, Rituximab necesita células efectoras del sistema inmunitario que podrían no estar disponibles en cantidad o calidad suficiente, dado que los pacientes a menudo se han tratado anteriormente de forma intensa con productos quimioterapéuticos que también dañan las células inmunitarias. Por lo tanto, sería conveniente tener un anticuerpo disponible que atraiga de manera eficaz (comprometa) células inmunitarias que destruyan las células tumorales. La presente invención, mediante un anticuerpo biespecífico (monocatenario) CD19xCD3 proporciona tal anticuerpo. De hecho, en ensayos clínicos, los autores de la presente invención observaron para su sorpresa que un anticuerpo biespecífico (monocatenario) CD19xCD3 como único agente terapéutico redujo con éxito la masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por DLBCL. De hecho, incluso los tumores que tienen un tamaño de hasta 63 x 47 mm o más se redujeron e incluso fueron eliminados por completo. Este notable resultado no podría haberse esperado, dado que, por ejemplo, el Rituximab no se aplica en la técnica como el único agente terapéutico. Al contrario, se aplica junto con una combinación de productos quimioterapéuticos.

50 Los autores de la presente invención no solo tuvieron que afrontar la tarea de tratar un linfoma agresivo en rápido crecimiento en los pacientes, que se habían tratado anteriormente de forma intensa con quimioterapia o una combinación de quimioterapia con inmunoterapia (incluso con un potente anticuerpo específico para CD20) y que padecían, al menos en parte, una gran carga tumoral cuando se aplicó un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como único agente terapéutico, sino que también tienen que resolver el problema de mejorar, preferentemente prevenir, los efectos adversos que se observaron previamente con el anticuerpo biespecífico. En otras palabras, los autores de la presente invención por una parte tuvieron que observar el desarrollo e incluso el inicio de la progresión del tumor después de una (inmuno)quimioterapia previa a la quimioterapia en pacientes que padecían DLBCL (los pacientes fueron tratados anteriormente con quimioterapia y quimioinmunoterapia), y por otra parte tuvieron que observar la toxicidad limitante de la dosis.

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

Para intentar controlar mejor estos efectos secundarios no deseados, se ha cambiado el modo de administración del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3, de modo que se ha pasado de una infusión embolada a una administración intravenosa continua de dicho anticuerpo durante un periodo de tiempo más prolongado. Sin embargo, se han encontrado todavía reacciones neurológicas/psiquiátricas en el transcurso de este ensayo clínico.

5 Por lo tanto, para los ensayos clínicos relacionados con la aplicación de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 para el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por DLBCL, los autores de la presente invención tuvieron que desarrollar una pauta terapéutica que fuera eficaz y que fuera bien tolerada por la mayoría de los pacientes. Para este fin, los autores de la  
10 presente invención aplicaron una aplicación por etapas de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3, en la que se administraron 5/15/60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$  h a los pacientes. De este modo, los efectos adversos, en particular los acontecimientos neurológicos/psiquiátricos, podían reducirse en número, mejorarse e incluso prevenirse. También se contempló en la administración por etapas de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 un régimen terapéutico que usa dos de las dosificaciones, tales 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  
15 durante la duración del tratamiento del paciente. El facultativo puede seleccionar por la dosificación apropiada basándose en la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad con efectos adversos mínimos en el paciente.

No obstante, los autores de la invención también contemplan que el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por DLBCL incluya la administración continua de una  
20 dosis constante sin aumento escalonado a una dosis mayor posterior. Por ejemplo, la presente pauta terapéutica 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 de un ciclo del tratamiento de hasta 8 semanas [56 días] con buena tolerabilidad y sin efectos adversos, e incluso más prolongado si se determina que es seguro y eficaz.

25 También se contempla que los métodos de la presente descripción se caractericen adicionalmente por la administración de un glucocorticoide. Esta administración se produce antes y opcionalmente durante la administración de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en el paciente con DLBCL. Esta administración conjunta puede producirse durante uno o más días consecutivos después de la administración del anticuerpo y opcionalmente durante el tratamiento continuo con el anticuerpo.  
30

Como se muestra en los Ejemplos, se descubrió que los glucocorticoides mejoran y/o previenen las reacciones neurológicas en el transcurso de los métodos de tratamiento de la presente descripción. Por lo tanto, se contempla que los métodos de la presente descripción (y, de este modo, las pautas posológicas de la presente descripción) se caractericen adicionalmente por la administración opcional de al menos un glucocorticoide. Dicha administración es  
35 preferentemente anterior al primer tratamiento con el anticuerpo y, después, de forma conjunta en los segundo y tercer días después del inicio del tratamiento, y también puede administrarse más tarde durante el tratamiento si se produjera algún acontecimiento (o acontecimientos) neurológico adverso. Si la pauta terapéutica incluye un aumento escalonado de la dosis de acuerdo con la pauta posológica, descrita en el presente documento, entonces el glucocorticoide se administra antes de cada aumento escalonado de la dosis y de forma conjunta en los segundo y  
40 tercer días siguientes después de cada nueva dosis de aumento escalonado y, opcionalmente, en días adicionales para tratar cualquier acontecimiento adverso neurológico.

Los glucocorticoides (GC) son una clase de hormonas esteroideas que se unen al receptor de glucocorticoides (GR), que está presente en casi todas las células de animales vertebrados, incluidos los seres humanos. Estos  
45 compuestos son potentes agentes antiinflamatorios, con independencia de la causa de la inflamación. Los glucocorticoides suprimen, entre otros, la inmunidad mediada por células al inhibir los genes que codifican las citocinas IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IFN- $\gamma$ .

Como se usa en el presente documento, el término "glucocorticoide" comprende al menos cortisona, cortisol, cloprednol, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, deflazacort, flucortolona, triamcinolona, dexametasona y betametasona, fluticasonapropionato, triamcinolona. Se prefiere la dexametasona y su intervalo de dosificación preferida está entre 6 y 40 mg por dosis.  
50

La dexametasona tiene la mayor potencia de glucocorticoide de los esteroides usados más comúnmente y también la vida media más larga (véase la Tabla a continuación). No obstante, un experto en la materia 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 mejorar o prevenir acontecimientos adversos neurológicos que puedan ser el resultado del tratamiento de un paciente con DLBCL con un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3.  
55  
60

Agente	Dosis equiv. aprox. (mg)	Potencia antiinflamatoria (glucocorticoide) relativa	Potencia mineralocorticoide (retención de Na <sup>+</sup> ) relativa	Vida media biológica (h)
<b>Cortisona</b>	25	0,8	0,8	8-12
<b>Hidrocortisona</b>	20	1	1	8-12
<b>Prednisona</b>	5	4	0,8	18-36
<b>Prednisolona</b>	5	4	0,8	18-36
<b>Metilprednisolona</b>	5	5	0,5	18-36
<b>Dexametasona</b>	0,75	25	0	36-54

- 5 La dexametasona posee también un efecto beneficioso en enfermedades malignas 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 (junto con otros esteroides) para tratar el edema cerebral. Aunque los corticosteroides disminuyen la permeabilidad capilar en el propio tumor, en modelos animales se ha descubierto que la dexametasona puede actuar de forma distinta y disminuir el edema por efectos sobre el flujo global lejos del tumor (Molnar, Lapin y Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995;25(1):19-28).
- 10 Los autores de la presente invención, con el propósito de reducir y/o prevenir aún más los efectos adversos, descubrieron que la administración (intermitente) de dexametasona durante el aumento de las dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 podría contribuir a una mejora y/o prevención adicional de las reacciones neurológicas. En particular, la dexametasona se administró durante un periodo de tres días durante los cuales se aumentó la dosis del anticuerpo biespecífico (monocatenario) CD19xCD3. Más específicamente, la dexametasona se administró en el día 1 en una dosis de 24 µg, en el día 2 en una dosis de 16 µg y en el día 3 en una dosis de 8 µg (véase también el Ejemplo 8). A pesar de que se sabe que la dexametasona disminuye la actividad de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), dado que es un conocido inmunodepresor y, así, podría haberse esperado que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 no pudiera reconocer linfocitos T (activos) potentes, los autores de la presente invención observaron lo contrario. De hecho, los linfocitos T reconocidos por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 eran aparentemente potentes, dado que en los ensayos clínicos con pacientes con LDLBG se observó una reducción notable de la masa tumoral (véanse los Ejemplos adjuntos).
- 25 A la vista del tratamiento con éxito de la masa tumoral de pacientes con LDLBG en un ensayo clínico con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, la presente invención proporciona en un primer aspecto una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para su uso en el tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente.
- 30 Asimismo, en la alternativa, la presente invención proporciona una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para su uso en un método de tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición al paciente que lo necesite.
- 35 Además, en la alternativa, la presente invención proporciona el uso de una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una masa tumoral de un linfoma de tejido linforreticular y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG).
- 40 Adicionalmente, en la alternativa, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente. El anticuerpo está contenido preferentemente en una composición, que es preferentemente una composición farmacéutica.
- 45 El LDLBG es una neoplasia de tejido de ganglios linfáticos, que se desarrolla a partir de linfocitos B. Desde el punto de vista clínico, morfológico y genético es un grupo heterogéneo de proliferación maligna de linfocitos B linfoides grandes que suponen aproximadamente el 40 % (25.000 casos/año) de los linfomas no hodgkinianos en adultos. Desde el punto de vista del pronóstico se han identificado dos subgrupos diferentes de LDLBG con distintos perfiles de expresión génica característicos de linfocitos B normales de centros germinales o de linfocitos B de memoria activados. El subgrupo de tipo linfocitos B de centros germinales (GC) se correlacionó con un pronóstico significativamente mejor (supervivencia a 5 años: 76 %) en comparación con el subgrupo de tipo linfocitos B activados (ABC o no GC) (supervivencia a 5 años: 16 %) (Alizadeh *et al.* (2000) Nature 403:503-511, Shipp *et al.*
- 50



(2002) Nat Med 8:68-74).

El primer signo (síntoma) de LDLBG es a menudo una masa no dolorosa en rápido crecimiento en un ganglio linfático en el cuello, la ingle o el abdomen. Los pacientes también pueden experimentar fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos muy profusos u otros síntomas.

Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo biespecífico CD19xCD3" (que incluye un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3, en ocasiones ambos términos se usan de forma indistinta en el presente documento) denota una cadena polipeptídica única que comprende dos dominios de unión. Dichos anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19xCD3 se prefieren en el contexto de los métodos/pautas posológicas de la presente invención. Cada dominio de unión comprende al menos una región variable de una cadena pesada de anticuerpos ("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 unidos opcionalmente entre sí por un espaciador polipeptídico corto. Un ejemplo no limitativo de un espaciador polipeptídico es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada dominio de unión puede comprender adicionalmente una región variable de una cadena ligera de anticuerpos ("región VL o L"), estando la región VH y la región VL dentro de cada uno de los primero y segundo dominios de unión 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 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 manera que, juntas, tengan la capacidad de unirse específicamente a los primero y segundo dominios de unión respectivos. Dichos anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19CD3 se describen en gran detalle en los documentos WO 99/54440 y WO 2004/106381 y WO2008/119565.

La expresión "dominio de unión" caracteriza, en relación con la presente invención, a un dominio de un polipéptido que se une específicamente a/interacciona con una estructura/antígeno/epítipo diana dado. Por lo tanto, el dominio de unión es un "sitio de interacción con antígeno". La expresión "sitio de interacción con antígeno" define, en conformidad con la presente invención, un motivo de un polipéptido, que tiene la capacidad de interaccionar específicamente con un antígeno específico o un grupo de antígenos específico, por ejemplo, el antígeno idéntico en diferentes especies. Se entiende también que dicha unión/interacción define un "reconocimiento específico". La expresión "reconocer específicamente" significa, en conformidad con la presente invención, que la molécula de anticuerpo tiene la capacidad de interaccionar con y/o de unirse específicamente a al menos dos, preferentemente al menos tres, más preferentemente al menos cuatro aminoácidos de un antígeno, por ejemplo, el antígeno CD3 humano, como se define en el presente documento. Dicha unión puede ejemplificarse por la especificidad de un "principio de llave y cerradura". Por lo 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 con el antígeno con su antígeno específico puede también dar como resultado una unión simple de dicho sitio con el antígeno. Además, la interacción específica del dominio de unión/sitio de interacción con el antígeno con su antígeno específico puede alternativamente dar como resultado el inicio de una señal, por ejemplo, debido a la inducción de un cambio en la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc. Un ejemplo preferido de un dominio de unión en línea con la presente invención es un anticuerpo. El dominio de unión puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal, o proceder de un anticuerpo monoclonal o policlonal. El término "anticuerpo" comprende derivados o fragmentos funcionales de los mismos que siguen conservando la especificidad de unión. Las 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. La expresión "anticuerpo" también comprende inmunoglobulinas (las Ig) de diferentes clases (es decir, IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) y subclases (tales como IgG1, IgG2 etc.).

La definición del término "anticuerpo" incluye también realizaciones tales como anticuerpos quiméricos, monocatenarios y humanizados, así como fragmentos de anticuerpos, como, entre otros, fragmentos Fab. Los fragmentos de anticuerpos o derivados comprenden adicionalmente fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv o anticuerpos de dominio único, anticuerpos de dominio variable únicos o anticuerpos de dominio variable único de inmunoglobulina que comprenden simplemente un dominio variable, el cual podría ser VH o VL, que se unen específicamente a un antígeno o epítipo independientemente de otras regiones o dominios V; véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) y (1999), citado anteriormente. Dicho dominio variable único de inmunoglobulina comprende no solo un polipéptido de dominio variable único de anticuerpo aislado, sino también polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia polipeptídica de dominio variable único de anticuerpos.

Como se usa en el presente documento, CD3 épsilon denota una molécula expresada como parte del receptor de linfocitos T y tiene el significado que se le asigna normalmente en la técnica anterior. En seres humanos, comprende en forma individual o combinada independientemente todas las subunidades conocidas de CD3, por ejemplo, CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. La CD3 épsilon humana está indicada con el n.º de referencia de GenBank NM\_000733.

La proteína CD19 humana está indicada con el n.º de referencia de GenBank AAA69966.

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

5 Sin embargo, también se contempla que los métodos de la invención pueden llevarse a cabo con anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19xCD3 de otras disposiciones de dominios tales como

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

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

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

30 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 preferentemente, 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.

35 Las CDR a las que se hace referencia en el presente documento están en conformidad con el sistema de numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es una pauta ampliamente adoptada para numerar los restos en un anticuerpo de manera uniforme (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

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

- 40 (a) 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
- 45 (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).

50 Más preferentemente, 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 preferentemente, el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende la cadena pesada y ligera variable de CD19, así como la cadena pesada y ligera variable de CD3. En otra alternativa, también se prefiere que dicho anticuerpo monocatenario biespecífico

- 55 comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en
- (a) una secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID NO: 1;
- (b) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos como se muestra en la SEQ ID NO: 2;
- 60 (c) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que tienen al menos el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 95 % o el 99 % de identidad con una secuencia de ácidos nucleicos de (b), en donde dicha secuencia de aminoácidos tiene la capacidad de unirse específicamente a CD3 y CD19; y
- (d) una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos que es degenerada como resultado del código genético, con respecto a una secuencia de nucleótidos de (b), en donde dicha secuencia de
- 65 aminoácidos tiene la capacidad de unirse específicamente a CD3 y CD19.

Debe entenderse que la identidad de secuencia se determina en toda la secuencia de aminoácidos. Para alineamientos de secuencias, por ejemplo, pueden usarse 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 programas informáticos GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, EE.UU. 53711 (1991)). Para los expertos en la materia es un método rutinario determinar e identificar una secuencia de aminoácidos que tiene por ejemplo el 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento (preferentemente MT103). Por ejemplo, de acuerdo con la hipótesis del balanceo de Crick, la base en el 5' en el anticodón no está tan confinada espacialmente como las otras dos bases, y así, podría tener un apareamiento de bases no convencional. Dicho de otro modo: la tercera posición en un triplete de codón puede variar de manera que dos tripletes que difieren en su tercera posición pueden codificar el mismo resto de aminoácidos. Dicha hipótesis es bien conocida para el experto en la materia (véase, por ejemplo, [http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble\\_Hypothesis](http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis); Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Además, para los expertos en la materia es un método rutinario 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 nucleótidos o aminoácidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento. La actividad citotóxica del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 o una construcción de anticuerpos que tiene, por ejemplo, el 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 puede determinarse por métodos tal como se ilustra, por ejemplo, en el documento WO 99/54440.

De forma particularmente preferente, dicho anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1.

Además, se prefiere particularmente 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 WO2008/119565.

Se prefiere especialmente además el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 descrito en el documento WO2008/119565. La fracción de unión a CD3 de este anticuerpo biespecífico tiene la capacidad de unirse a primates humanos y no humanos tales como monos rhesus y macacos, confiriendo de este modo reactividad específica entre especies. Por consiguiente, puede usarse para estudios preclínicos y clínicos, lo que es altamente ventajoso, dado que no se necesitan anticuerpos sustitutos y los resultados obtenidos en los estudios preclínicos pueden aplicarse directamente y adaptarse para su uso en seres humanos.

Normalmente, el diagnóstico del linfoma se realiza en general en una muestra obtenida de un paciente en el que se sospecha que ha desarrollado y/o tiene un linfoma, en particular LDLBG.

En conformidad con la presente invención, por el término "muestra" se entiende cualquier muestra biológica obtenida de un paciente humano que contiene polinucleótidos o polipéptidos, o partes de los mismos. Las muestras biológicas incluyen fluidos corporales (tales como sangre, suero, plasma, orina, saliva, líquido sinovial y líquido cefalorraquídeo) y fuentes de tejidos en las que se encuentran en linfocitos positivos para CD19. Los métodos para obtener biopsias de tejido y fluidos corporales de pacientes son bien conocidos en la técnica. En general, se prefiere como fuente una muestra biológica que incluye células mononucleares de sangre periférica (las CMSP), en particular linfocitos B y T.

Una muestra que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSP), en particular linfocitos B y linfocitos T, se toma preferentemente de sangre periférica de un paciente humano. Otras muestras preferidas son sangre entera, suero, plasma o líquido sinovial, siendo las más preferidas plasma o suero.

Otra muestra preferida obtenida de un paciente es una biopsia de ganglio linfático. Una biopsia de ganglio linfático se obtiene, por ejemplo, con una biopsia por escisión de un ganglio linfático anómalo o una biopsia por incisión abundante de un órgano afectado. En algunos casos, las biopsias con aguja de corte pueden proporcionar tejido adecuado para el diagnóstico. Además, puede realizarse una biopsia de médula ósea adecuada. El diagnóstico puede complementarse mediante un perfil de expresión génica. Más preferentemente, el diagnóstico se realiza preferentemente por un hematopatólogo con experiencia en el diagnóstico de linfomas, en particular LDLBG, preferentemente aplicando la clasificación de la OMS de neoplasias linfoides (véase la Tabla 1 en la página 30 de la publicación de Armitage en Blood (2007), Vol. 110 (1):29-36). Además, en ocasiones se prefiere realizar inmunohistoquímica y, en ocasiones, aplicar citogenética o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para esclarecer un diagnóstico inicial.

En virtud de lo anterior, es una realización preferida de la presente invención que el LDLBG se diagnostique en conformidad con los síntomas descritos anteriormente y/o aplicando los medios y métodos descritos anteriormente, tales como biopsia de ganglio linfático, inmunohistoquímica, citogenética, perfil génico y/o FISH.

Una vez realizado el diagnóstico y, preferentemente, confirmado se realizan pruebas adicionales tales como reestadificación por nueva biopsia por parte de otro hematopatólogo experimentado y/o estudios de formación de

imágenes adicionales que incluyen tomografía computarizada, ecografía y/o exploración TEP del tórax, el abdomen y/o la pelvis, para obtener más información acerca del grado en que se ha diseminado la enfermedad en el organismo. Este procedimiento recibe el nombre de estadificación. Los resultados de estas pruebas ayudarán a determinar el tratamiento más eficaz.

5 Se dispone de varias pruebas de estadificación para ayudar a determinar las zonas del cuerpo que han sido afectadas por un linfoma folicular. Las pruebas que pueden realizarse se incluyen: exploración por TC, análisis de sangre, biopsia de médula ósea y/o exploración por TEP.

10 La estadificación implica dividir a los pacientes en grupos (estadios) basándose en el grado de afectación del sistema linfático en el momento del diagnóstico. La estadificación ayuda a determinar el pronóstico de una persona prognosis y las opciones de tratamiento.

Los estadios del linfoma pueden definirse del modo siguiente:

15 Estadio I - Solo está afectada una región de ganglios linfáticos, o solo está afectada una estructura linfática.  
 Estadio II- Están afectadas dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.  
 Estadio III - Están afectadas regiones o estructuras de ganglios linfáticos en los dos lados del diafragma.  
 20 Estadio IV- Existe una afectación generalizada de varios órganos o tejidos además de las regiones o estructuras de ganglios linfáticos, tales como el hígado, el pulmón o la médula ósea.

25 Cuando se asigna un estadio, también incluye una letra, A o B, para denotar si hay fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos. "A" significa que estos síntomas no están presentes; "B" significa que lo están. Por ejemplo, una persona con enfermedad en estadio 1B tiene evidencia de cáncer en una región de ganglios linfáticos y tiene síntomas "B" (fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos).

En la presente invención, el LDLBG se estadifica preferentemente en conformidad con los criterios expuestos en Cheson *et al.* (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

30 Cuando se usa en el presente documento una "composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3" abarca preferentemente una composición farmacéutica. Por lo tanto, el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 está preferentemente en forma de un medicamento. Por consiguiente, la expresión "composición farmacéutica" y "medicamento", cuando se usan en el presente documento, son intercambiables.

35 En el presente documento descriptivo el término "farmacéutico" tendrá su significado más extenso e incluirá un compuesto (o compuestos) usados en el tratamiento del LDLBG en un paciente. Preferentemente, el compuesto usado en el tratamiento del LDLBG es un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Por consiguiente, una composición farmacéutica comprende preferentemente un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersión inyectables estériles. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso de los mismos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

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

60 Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina y soluciones tamponadoras acuosas. Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos pueden contener también uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración elegida, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, conservantes o tampones, que pueden potenciar la vida útil o la eficacia de la composición farmacéutica. Los compuestos de la presente invención pueden mezclarse por ejemplo con lactosa, sacarosa, polvos (por ejemplo, polvo de almidón), 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 arábiga,

5 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, composiciones de monofosforil-lípido A/microbacteria, alumbre, adyuvante de Freund incompleto, montanide ISA, sistema adyuvante ribi, adyuvante TiterMax, formulaciones de adyuvante syntex, complejos inmunoestimulantes (los ISCOM), adyuvante gerbu, oligodesoxinucleótidos CpG, lipopolisacárido y ácido policitidílico poliinosínico.

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

10 La prevención de la presencia de microorganismos puede asegurarse mediante métodos de esterilización y con la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ocasionarse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos que comprenden un compuesto de la presente invención también pueden incluir una sal adecuada. Puede usarse cualquier sal adecuada, tal como una sal de metal alcalinotérrico en cualquier forma adecuada (por ejemplo, una sal tamponadora), en la estabilización del compuesto de la presente invención. Las sales adecuadas incluyen normalmente cloruro de sodio, succinato de sodio, sulfato de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio y cloruro de calcio. En una realización, se usa una sal de aluminio para estabilizar un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica de la presente invención, y dicha sal de aluminio puede servir también como un adyuvante cuando tal composición se administra a un paciente. Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos pueden estar en una diversidad de formas adecuadas. Dichas formas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquida, semisólida y sólida, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusionables), dispersiones o suspensiones, emulsiones, microemulsiones, geles, cremas, gránulos, polvos, comprimidos, pastillas, 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.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que conserva la actividad biológica deseada del precursor y no confiere ningún efecto toxicológico no deseado (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 básica. Las sales de adición ácida incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos, tales como los 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 alcanóicos sustituidos en fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y similares. Las sales de adición básica incluyen las derivadas de metales alcalinotérricos, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, así como de aminas orgánicas no tóxicas, tales como N,N'-dibenciletildiamina, N-metilglucamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, procaína y similares.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y la totalidad de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de isotonicidad, antioxidantes y agentes retardantes de la absorción y similares adecuados que son compatibles fisiológicamente con un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, etanol, dextrosa, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de cacahuete, agente de semilla de algodón y aceite de sésamo, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, goma de tragacanto y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, y/o diversos tampones. Otros vehículos son bien conocidos en la técnica farmacéutica.

50 Se contempla que la composición farmacéutica de la presente invención se emplee en estrategias de coterapia, es decir, en la coadministración con otros medicamentos o fármacos, por ejemplo, otros medicamentos para tratar linfocitos malignos positivos para CD19 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 producto quimioterapéutico tal como la dexametasona. Sin embargo, como se ha mencionado en el presente documento, aunque la dexametasona es también conocida como un producto quimioterapéutico, preferentemente se usa en el contexto de la presente invención como un compuesto que ayuda a mejorar y/o a evitar/prevenir efectos adversos tales como, en particular, efectos neurológicos tal como se describe en otro lugar en el presente documento.

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

65 En el presente documento "tratamiento" se define 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 o una línea celular aislados de un paciente, cuando el paciente tiene LDLBG o está en riesgo de desarrollar LDLBG, un síntoma de LDLBG o una predisposición hacia LDLBG, cuando el fin es curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar,

remediar, mejorar, recuperar, o influir en el LDLBG, los síntomas del LDLBG, o la predisposición al LDLBG. Por "tratamiento" se entiende también 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 o una línea celular aislados de un paciente, que

5 tiene una enfermedad, un síntoma de una enfermedad o una predisposición a una enfermedad, cuando el objetivo es curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, recuperar o influir en la enfermedad, los síntomas de la enfermedad o la predisposición a la enfermedad. La composición farmacéutica aplicada en la presente invención comprende preferentemente una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

10 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad efectiva," de una composición con respecto al LDLBG se refiere indistintamente, en una realización, a una cantidad de la composición que retrasa, reduce, palia, mejora, estabiliza, previene y/o revierte uno más síntomas (por ejemplo, síntoma clínico, síntoma bioquímico, etc.) que están asociados con el LDLBG, en comparación con la ausencia de la composición. Esto incluye el uso de dosificaciones y periodos de tiempo necesarios para conseguir el resultado terapéutico deseado. El término "retraso" de los síntomas se refiere al aumento del periodo de tiempo entre la exposición al anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y el inicio de uno

15 o más síntomas, como se describe en el presente documento. El término "eliminación" de los síntomas se refiere a una reducción del 40, 50, 60, 70, 80, 90 o incluso el 100 % de uno o más síntomas, como se describe en el presente documento. Una cantidad terapéuticamente eficaz incluye también una en la cual cualquier efecto tóxico o perjudicial de la composición se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

20 Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosificaciones y durante los periodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en un estadio más temprano de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz puede ser inferior a la cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosificaciones concretas pueden determinarse fácilmente mediante ensayos clínicos y dependen, por ejemplo, de la vía de administración, la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo (por ejemplo, miligramos de fármaco por kg de peso corporal). Por ejemplo, una profilaxis podría conseguirse mediante la aplicación de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como se describe en el presente documento, cuando se administra a un paciente antes de terapia con células madre, preferentemente terapia con células madre autólogas, para eliminar (reducir) las células que expresan CD19 malignas. Las dosificaciones se

25 analizan en detalle más adelante.

La dosis exacta dependerá de la finalidad del tratamiento y puede ser determinada por el experto en la materia usando técnicas conocidas. Como se conoce en la técnica y se ha descrito anteriormente, pueden ser necesarios ajustes por edad, peso corporal, estado de salud, sexo, dieta, interacción farmacológica y la gravedad de la afección, y será determinada mediante experimentación de rutina por los expertos en la materia. El efecto terapéutico de los métodos o etapas de método respectivas de la presente invención es detectable adicionalmente por todos los métodos y enfoques establecidos, que indicarán un efecto terapéutico. Por ejemplo, se contempla que el efecto terapéutico se detecte a través de resección quirúrgica o biopsia de un tejido/órgano afectado que posteriormente se analiza mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o inmunológicas comparables. Alternativamente, también se

35 contempla que se detecten los marcadores tumorales en el suero del paciente (si están presentes) para diagnosticar si el enfoque terapéutico es ya efectivo o no. De forma adicional o alternativa es posible también evaluar el aspecto general del paciente respectivo (forma física, bienestar, disminución del malestar mediado por el tumor, etc.), lo que ayudará también al médico para evaluar si ya existe un efecto terapéutico. El experto en la materia conoce otras muchas formas que le permiten observar un efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención.

40 Por "dosis terapéuticamente o profilácticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz" también tiene por objeto una cantidad de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 que cuando se administra ocasiona una respuesta terapéutica positiva con respecto al tratamiento de un paciente con LDLBG o una afección premaligna asociada con células que expresan CD19. Las dosificaciones adecuadas se describen en más detalle en otra parte del presente documento.

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

50 Por "respuesta terapéutica positiva" con respecto al LDLBG o una afección premaligna asociada con él mismo, tiene por objeto una mejoría en el LDLBG o una afección premaligna asociada con él mismo, en asociación con la actividad terapéutica del anticuerpo biespecífico CD19xCD3, y/o una mejoría en los síntomas asociados con el LDLBG o la afección premaligna asociada con él mismo. Es decir, puede observarse un efecto antiproliferativo, la prevención de excrecencias tumorales adicionales, una reducción en el tamaño del tumor, una reducción en el número de células cancerosas y/o una disminución de uno o más síntomas asociados con las células que expresan CD19. Por lo tanto, por ejemplo, una respuesta terapéutica positiva se referiría a una o más de las siguientes mejorías 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 de la muerte de células neoplásicas; (4) la inhibición de la supervivencia de las células neoplásicas; (4) la inhibición (es decir, la ralentización hasta cierto punto, preferentemente la interrupción) del crecimiento del tumor; (5) la inhibición (es decir, la ralentización hasta cierto punto, preferentemente la interrupción) de la infiltración de células cancerosas en los órganos periféricos; (6) la

55

60

65

inhibición (es decir, la ralentización hasta cierto punto, preferentemente la interrupción) de metástasis del tumor; (7) la prevención de excrecencias tumorales adicionales; (8) una tasa de supervivencia del paciente aumentada; y (9) cierto grado de alivio de uno o más síntomas asociados con el LDLBG.

5 Las respuestas terapéuticas positivas en cualquier neoplasia maligna dada pueden determinarse mediante criterios de respuesta estandarizados específicos para esa neoplasia maligna. La respuesta tumoral puede evaluarse por los cambios en la morfología del tumor (es decir, masa tumoral total, tamaño del tumor y similares) usando técnicas de cribado tales como exploración por resonancia magnética (RM), radiografías, exploración por tomografía computarizada (TC), exploración por gammagrafía ósea, endoscopia y muestreo para biopsia del tumor que incluyen aspiración de médula ósea (AMO) y recuento de células tumorales en circulación. Además de estas respuestas terapéuticas positivas, el paciente sometido a terapia con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede experimentar el efecto beneficioso de una mejoría en los síntomas asociados con la enfermedad. Por lo tanto, para el LDLBG, el paciente puede experimentar una disminución de los denominados síntomas B como se describe en el presente documento, tales como sudores nocturnos, fiebre, pérdida de peso y/o urticaria.

15 Una mejoría en la enfermedad puede caracterizarse como una respuesta completa. Por "respuesta completa" se entiende la ausencia de enfermedad clínicamente detectable con normalización de cualquier estudio de técnicas de imagen anteriormente anómalo tal como estudios radiográficos. Dicha respuesta persiste preferentemente durante al menos 4 a 8 semanas, en ocasiones 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 mejoría en la enfermedad puede clasificarse como una respuesta parcial. Por "respuesta parcial" se entiende una disminución de al menos aproximadamente el 50 % en toda la carga tumoral mensurable (es decir, el número de células malignas presentes en el paciente, o el bulto medido de las masas tumorales) en ausencia de nuevas lesiones y que persiste durante 4 a 8 semanas o más de 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 semanas o más. Sin embargo, una "respuesta completa" no indica necesariamente que el LDLBG se haya curado, dado que un paciente puede recaer. Sin embargo, si así sucede, el paciente puede ser tratado de nuevo con una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 como se describe en el presente documento. Las definiciones detalladas de remisión y respuesta para pacientes con LNH se usan de acuerdo con Cheson *et al.*, 1999, J. Clin. Oncol. Apr; 17(4): 1244.

30 En algunas realizaciones, el paciente es tratado previamente, de forma ventajosa, con quimioterapia tal como CHOP o DHAP, quimioterapia y/o quimioinmunoterapia experimental tal como R-CHOP, R-DHAP, R-ICE, R-UIPE, R-Treo/Flud o se ha sometido a terapia con células madre autólogas (TCM). Por "pretratado" o "pretratamiento" se entiende que el paciente ha recibido una o más de otras terapias para el LDLBG (es decir, se ha tratado con al menos otra terapia frente al LDLBG) antes de recibir la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3. "Pretratado" o "pretratamiento" incluye pacientes que se han tratado con al menos otra terapia para el LDLBG dentro de los 2 años, dentro de los 18 meses, dentro de 1 año, dentro de los 6 meses, dentro de los 2 meses, dentro de las 6 semanas, dentro de 1 mes, dentro de las 4 semanas, dentro de las 3 semanas, dentro de las 2 semanas, dentro de 1 semana, dentro de los 6 días, dentro de los 5 días, dentro de los 4 días, dentro de los 3 días, dentro de los 2 días o incluso 1 día antes del inicio del tratamiento con la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3. No es necesario que el paciente respondiera al anterior pretratamiento para el LDLBG. Por lo tanto, el paciente que recibe la composición que comprende el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 podría haber respondido o podría no haber respondido (es decir, fue resistente al LDLBG), al pretratamiento con la terapia anterior para el LDLBG, o a una o más de las terapias anteriores para el LDLBG cuando el pretratamiento comprendía múltiples terapias para el LDLBG.

45 Por otra parte, en otras realizaciones el paciente se trata de acuerdo con los medios y métodos de la presente invención antes de someterse a TCM.

50 En algunas realizaciones, el paciente es resistente al tratamiento de quimioterapia o al tratamiento de quimioterapia experimental, y/o está en recidiva después de un tratamiento con quimioterapia o tratamientos de quimioterapia experimentales.

En algunas de las realizaciones anteriores, el paciente es resistente a los tratamientos quimioterapéuticos convencionales o de quimioterapia experimentales.

55 Un "paciente" es un individuo (o sujeto) humano que se trata o se tratará con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. En conformidad con la presente invención, se sospecha/supone que el paciente comprende o ya comprende linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular linfocitos B). En el último caso, ya se ha diagnosticado (preferentemente, como se describe anteriormente en el presente documento) que dicho paciente comprende dichas células y, así, padece LDLBG. Estos linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular linfocitos B) están presentes en un paciente que desarrolla y/o padece LDLBG. En conformidad con la presente invención, un paciente está así en necesidad de un tratamiento de linfocitos positivos para CD19 malignos.

65 "Maligno" describe linfocitos (en particular linfocitos B) que contribuyen a un empeoramiento progresivo de la enfermedad, en particular del LDLBG. El término es muy conocido como una descripción del cáncer, en este caso el LDLBG. Los linfocitos positivos para CD19 malignos (en particular linfocitos B) no están autolimitados en su

crecimiento, tiene la capacidad de invadir tejidos adyacentes y pueden tener la capacidad de diseminarse a tejidos distantes (metastatizar). Maligno, cuando se usa en el presente documento, es sinónimo de canceroso.

5 Sin embargo, dado que los linfocitos "normales" (no malignos) (en particular los linfocitos B) también expresan CD19, se espera que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se una también a estos linfocitos normales (en particular linfocitos B) y, tras reclutar linfocitos T citotóxicos (debido a la segunda especificidad del anticuerpo CD19xCD13 biespecífico), reduzca estos linfocitos B normales. A pesar de eso, se espera que la población de estos linfocitos B normales se reconstituya en ausencia del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Leandro y colaboradores observaron que después de su reducción mediante un anticuerpo anti-CD20, los linfocitos B se reconstituyeron en pacientes con artritis reumatoide (Arthritis Rheum. Feb. de 2006; 54(2):613-20). Dado que CD20, de forma similar a CD19, se expresa en casi todos los linfocitos B, puede esperarse que los linfocitos B, tras la reducción mediante el anticuerpo CD19xCD3 biespecífico, también se reconstituyan.

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

20 Por consiguiente, 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 los mismos, significa que el anticuerpo CD19xCD3 está en forma de una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por consiguiente, debe entenderse que se administra a un paciente humano una composición, preferentemente una composición farmacéutica, que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Cuando se administra a un paciente, se administra preferentemente a un paciente una dosis terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Por consiguiente, la composición de la presente invención incluye preferentemente una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente efectiva" de anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

30 De forma similar, se prefiere también que la composición que comprende un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tenga actividad antitumoral. Por "actividad antitumoral" se entiende una reducción en la velocidad de proliferación o acumulación de células que expresan CD19 malignas y, con ello, un descenso de la tasa de crecimiento de un tumor existente o de un tumor que aparece durante la terapia, y/o la destrucción de células neoplásicas (tumoraes) existentes, o células neoplásicas de nueva formación y, con ello, una disminución en el tamaño global de un tumor durante la terapia. La terapia con al menos un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 provoca una respuesta fisiológica que es beneficiosa con respecto al tratamiento de enfermedades.

35 "Tumor", como se usa en el presente documento, se refiere a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas de linfocitos B que expresan CD19 malignos, y todos los linfocitos B y tejidos precancerosos y cancerosos que dan lugar a LDLBG. Un tumor conduce a una masa tumoral, en particular una masa tumoral de linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por LDLBG. "Neoplásico," como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular de regulación errónea o no regulado, que da como resultado un crecimiento tisular anómalo. Por lo tanto, las "células neoplásicas" incluyen linfocitos B malignos que tienen crecimiento celular de regulación errónea o no regulado.

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

50 La masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por LDLBG se caracteriza preferentemente por tumores que tienen un tamaño de más de 10 x 10 mm, más preferentemente 15 x 15 mm e incluso más preferentemente de más de 20 x 20 mm, o incluso mayor. Asimismo, si se determina en tres dimensiones, la masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por LDLBG se caracteriza preferentemente por tumores que tienen un tamaño de más de 10 x 10 x 10 mm, más preferentemente 15 x 15 x 15 mm e incluso más preferentemente de más de 20 x 20 x 20 mm, o incluso mayor.

55 El tejido de ganglios linfáticos incluye preferentemente ganglios linfáticos (que incluyen regiones de ganglios linfáticos y/o estructuras linfáticas) y bazo. Las regiones de ganglios linfáticos pueden definirse como una zona 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 tórax. Las estructuras linfáticas pueden definirse como órganos o estructuras que son parte del sistema linfático, tales como ganglios linfáticos, bazo y timo.

60 Por consiguiente, en algunas de las realizaciones anteriores, el paciente tiene, entre otros, al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más ganglios linfáticos con tamaño aumentado.

65 "Linfoma extraganglionar": los linfomas pueden considerarse extraganglionares cuando, después de procedimientos de estadificación de rutina, no existe afectación de los ganglios o existe solo una afectación 'menor' junto con un componente extraganglionar clínicamente 'dominante', al que a menudo debe dirigirse el tratamiento primario.



Preferentemente, el linfoma extraganglionar incluye el sistema nervioso central (SNC), el tejido cutáneo, la mama, los pulmones, el hígado, el aparato gastrointestinal, el aparato genitourinario, el tejido ocular, la médula ósea y/o los huesos.

5 La administración de una composición farmacéutica a la que se hace referencia en el presente documento es, preferentemente, una administración intravenosa. Puede administrarse de forma continua (continuamente). Una administración continua se refiere a una administración que es esencialmente sin interrupción. "Esencialmente sin interrupción" incluye una administración continua, normalmente sin flujo ininterrumpido o extensión en el espacio.

10 En una realización preferida, se administra una primera dosis de la composición (farmacéutica) 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 a la primera dosis.

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

Debe entenderse que la dosis o los intervalos diarios proporcionados en el presente documento se ilustran por incrementos de uno, dos, tres, cuatro o cinco. Sin embargo, estos intervalos, en caso de incrementos superiores a uno, abarcan también incrementos menores, por ejemplo, los ejemplificados por incrementos de uno (10 a 30 incluye, por ejemplo 10, 11, 12, 13, 13, etc., hasta 30), o incrementos aún inferiores, por ejemplo, valores después de la coma decimal.

25 En otra realización preferida de la presente invención, se contempla que dicho primer periodo de tiempo es al menos de 3 días de duración, con lo que no se excluyen incluso periodos de tiempo más largos de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. "Más largo" no se limita así a un (1) día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, es también concebible ½ días u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea de un día completo.

30 Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera los 3 días. Más preferentemente, se contempla que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, prefiriéndose en particular 7 días.

35 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como de "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como de "entre X e Y". Los dos 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 a 10 días" incluye un periodo de tiempo de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

La duración del primer periodo de tiempo, la duración del segundo periodo de tiempo puede ser variable a la vista, por ejemplo, de la edad, el sexo, el peso corporal, etc., del paciente humano.

40 Por consiguiente, en otra realización preferida de la presente invención, se contempla que dicho segundo periodo de tiempo sea al menos de 18 días de duración, con lo que no se excluyen tampoco periodos de tiempo 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. "Más largo" no se limita así a un (1) día completo como unidad de tiempo más baja, es decir, pueden concebirse también ½ días u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea de un día completo.

Por consiguiente, dicho segundo periodo de tiempo supera los 18 días. Más preferentemente, se contempla que dicho segundo periodo de tiempo esté entre 18 días y 81 días, prefiriéndose particularmente 21 o 49 días.

50 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como de "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como de "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 a 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.

55 En una realización más preferida 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.

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

Por consiguiente, en una realización preferida adicional de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Se prefiere en particular una dosis de 5 o 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

65 Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como de "entre X e Y" es igual a un

intervalo de dosis que se define como de "X a Y". Ambos intervalos de dosis incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis de "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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

5 En una realización preferida adicional, la presente invención abarca la administración continua de una dosis fija del anticuerpo sin aumento escalonado a una dosis mayor posterior. 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 anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un ciclo de tratamiento de hasta 8 semanas [56 días] e incluso más si se determina que es seguro y eficaz. "d" denota un día.

10 "m<sup>2</sup>" denota un metro cuadrado de la superficie corporal de un paciente (ASC, área de superficie corporal). La ASC promedio "normal" se toma en general como de aproximadamente 1,73 m<sup>2</sup> para un adulto, para un neonato es de aproximadamente 0,25 m<sup>2</sup>, para un niño de 2 años es de aproximadamente 0,5 m<sup>2</sup>, para un niño de 9 años es de aproximadamente 1,07 m<sup>2</sup>, para un niño de 10 años es de aproximadamente 1,14 m<sup>2</sup>, para un niño de 12-13 años es de aproximadamente 1,33 m<sup>2</sup>, para los hombres es de aproximadamente 1,9 m<sup>2</sup> y para las mujeres es de aproximadamente 1,6 m<sup>2</sup>.

Sin embargo, la ASC también puede calcularse con más precisión mediante una de las siguientes fórmulas (todas estas fórmulas pueden aplicarse al calcular ASC):

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

ASC (m<sup>2</sup>) = ([Altura(cm) x Peso(kg)]/3600)<sup>1/2</sup> o en pulgadas y libras:

ASC (m<sup>2</sup>) = ([Altura(in) x Peso(lb)]/3131)<sup>1/2</sup>

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

25 ASC (m<sup>2</sup>) = 0,007184 x Altura(cm)<sup>0,725</sup> x Peso(kg)<sup>0,425</sup>

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

ASC (m<sup>2</sup>) = 0,024265 x Altura(cm)<sup>0,3964</sup> x Peso(kg)<sup>0,5378</sup>

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

ASC (m<sup>2</sup>) = 0,0235 x Altura(cm)<sup>0,42246</sup> x Peso(kg)<sup>0,51456</sup>

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

35 ASC (m<sup>2</sup>) = 0,0003207 x Altura(cm)<sup>0,3</sup> x Peso(gramos)<sup>(0,7285-(0,0188 x log10(gramos)))</sup>

En general se prefiere que cada una de las dosis divulgadas en el presente documento pueda convertirse de una cantidad (en  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  a  $\mu\text{g}/\text{d}$  multiplicando la dosis respectiva por el factor 1,9. Por consiguiente, cada una de las dosis divulgadas en el presente documento puede aplicarse en los métodos y los usos multiplicándolas 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 la cifra decimal que es el resultado de la multiplicación se redondee hacia arriba o hacia abajo, respectivamente, a un número entero. Por ejemplo, una dosis de 9,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  puede redondearse hacia abajo a 9  $\mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de 28,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  puede redondearse hacia abajo a 28  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Asimismo, una dosis de 9,5  $\mu\text{g}/\text{d}$  puede redondearse hacia arriba a 10  $\mu\text{g}/\text{d}$  y una dosis de 28,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  puede redondearse hacia arriba a 29  $\mu\text{g}/\text{d}$ .

El término " $\mu\text{g}$ " incluye " $\mu\text{g}$  de preparación del anticuerpo biespecífico CD19xCD3". Se prefiere CD19xCD3". Se prefiere que esté plegada de forma incorrecta no más del 10 % de dicha preparación del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Se desprende que en una realización preferida, el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 % o incluso el 95 % del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 está plegado de forma correcta, véase, por ejemplo, el documento WO 2005/052004. También puede concebirse que la preparación del anticuerpo puede comprender opcionalmente ingredientes adicionales, por ejemplo un lioprotector, un tensioactivo, una carga, un agente formador de volumen y/o un agente formador de masa, etc. Preferiblemente la cantidad de tales ingredientes adicionales no se incluye en el término " $\mu\text{g}$ " como se usa en el contexto de la "dosis" y/o los métodos (pautas posológicas) de la presente invención.

55 Una dosis de, por ejemplo, 1  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  significa que 1  $\mu\text{g}$  del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se administra de manera uniforme o continua durante un día por metro cuadrado de superficie corporal del paciente respectivo. "Continuamente durante un día" se refiere a una infusión que se deja que transcurra de forma permanente sin interrupción.

60 Una realización preferida es que dicha segunda dosis esté entre 15 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Se prefiere en particular una dosis de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Dicha segunda dosis es, así, terapéuticamente activa.

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

65

Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como "entre X e Y" es igual a un intervalo de dosis que se define como de "X a Y". Ambos intervalos de dosis incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis de "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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

Debe entenderse que los intervalos proporcionados en el presente documento se ilustran por incrementos de cinco. Sin embargo, estos intervalos también abarcan incrementos más pequeños, por ejemplo, los ejemplificados por incrementos de uno (10 a 30 incluye, por ejemplo, 10, 11, 12, 13, 13, etc., hasta 30), o incrementos aún más pequeños, por ejemplo, valores después de la coma decimal.

Preferentemente, no están incluidos en los usos y métodos de la presente invención que emplean un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 los siguientes programas de administración:

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

En otra realización preferida de la presente solicitud, se administra una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo después de administrar una primera y una segunda dosis durante un primer y un segundo periodo de tiempo. Por consiguiente, la presente invención proporciona un programa de administración (pauta posológica) en tres fases (tres etapas) a aplicar en los usos y métodos descritos en el presente documento.

La administración de dicha tercera dosis es preferentemente intravenosa. Puede administrarse ventajosamente de forma continua.

En una realización preferida de la presente invención, dicho tercer periodo de tiempo supera a dichos primero y segundo periodos de tiempo. El término "supera" significa que el tercer periodo de tiempo es al menos un día más largo que el primero y segundo periodos de tiempo.

Asimismo, la duración del primero y segundo periodos de tiempo, la duración del tercer periodo de tiempo puede ser variable a la vista, por ejemplo, de la edad, el sexo, el peso corporal, etc., del paciente humano.

En la pauta de administración en tres fases de la presente invención, se contempla que dicho primer periodo de tiempo tenga al menos 3 días de duración, con lo que no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. "Más largo" no se limita así a un (1) día completo como unidad de tiempo más baja, es decir, pueden concebirse también  $\frac{1}{2}$  días u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea de un día completo.

Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo de 3 días. Más preferentemente, se contempla que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, prefiriéndose en particular 7 días.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como de "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como de "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 de entre "3 a 10 días" incluye un periodo de tiempo de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

En el programa de administración de tres fases de la presente invención, se contempla que dicho segundo periodo de tiempo sea al menos de 3 días de duración, con lo que no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. "Más largo" no se limita así a un (1) día completo como unidad de tiempo más baja, es decir, pueden concebirse también  $\frac{1}{2}$  días u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea de un día completo.

Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera los 3 días. Más preferentemente, se contempla que dicho primer periodo de tiempo esté entre 3 días y 10 días, prefiriéndose en particular 7 días.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como de "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como de "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 de entre

"3 a 10 días" incluye un periodo de tiempo de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete y/u ocho días.

En el programa de administración de tres fases de la presente invención, se contempla que dicho tercer periodo de tiempo sea al menos de 8 días de duración, con lo que 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. "Más largo" no se limita así a un (1) día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, pueden concebirse también ½ días u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea de un día completo.

Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera los 8 días. Más preferentemente, se contempla que dicho primer periodo de tiempo esté entre 8 días y 78 días, prefiriéndose en particular 14 o 42 días.

Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como de "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como de "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 78 días" o de 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.

En una realización más preferida del programa 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.

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

En una realización preferida del programa de administración de tres fases de la presente invención, dicha tercera dosis es superior a dichas primera y segunda dosis. Dichas segunda y tercera dosis son preferentemente terapéuticamente activas. Debe advertirse que dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

Por consiguiente, en una realización preferida adicional del programa de administración de tres fases de la presente invención, dicha primera dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , preferentemente 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Es particularmente preferida una dosis de 5 o 10  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

En una realización preferida adicional del programa de administración de tres fases de la presente invención, dicha segunda dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , preferentemente 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Es particularmente preferida una dosis de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

Como se usa en el presente documento, un intervalo de dosis que se define como de "entre X e Y" es igual a un intervalo de dosis que se define como de "X a Y". Ambos intervalos de dosis incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis de "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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

En una realización preferida adicional del programa 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 preferentemente 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 preferentemente dicha tercera dosis está entre 15 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , aún más preferentemente incluso 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ . Es particularmente preferida una dosis de 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  o 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

En una realización preferida del programa 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

Se prefiere en particular que dicha primera dosis sea de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , dicha segunda dosis sea de 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$  y dicha tercera dosis sea de 60 o 90  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .

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

En una realización preferida, la dexametasona se administra junto con el anticuerpo biespecifico CD19xCD3.

Específicamente, esta administración incluye una o más etapas de pretratamiento con dexametasona antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3. En un programa de administración de tres fases, la dexametasona se administra antes de la primera dosis y antes del aumento de las segunda y/o tercera dosis del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3. Adicionalmente, la dexametasona se administra opcionalmente 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 (adversas) tales como confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, deterioro del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsiones, convulsiones tonicoclónicas generalizadas, parálisis y/o trastorno del equilibrio.

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

El intervalo de tiempo de 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 de 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 de 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 realización adicional, la dexametasona se administra durante un periodo de dos, tres, cuatro o cinco durante lo cual la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se incrementa. Por ejemplo, la dexametasona se administra en un primer punto temporal en una dosis de 6 a 40 mg o de 6 a 48 mg, preferentemente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 mg, prefiriéndose 20 o 24 mg, en un segundo punto temporal en una dosis preferentemente de 8, 12, 16, 20 o 24 mg, prefiriéndose 16 mg y/o en un tercer punto temporal en una dosis preferentemente de 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, prefiriéndose 8 mg. También puede administrarse en un cuarto punto temporal o en un cuarto y quinto punto temporal en una dosis de preferentemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, prefiriéndose 8 mg.

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

Por consiguiente, si la dexametasona se administra durante 3, 4 o 5 días, se contempla que el programa de administración descrito anteriormente se aplique preferentemente:

- en un primer punto temporal en una dosis de preferentemente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 µg, prefiriéndose 24 µg (puede administrarse la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un segundo punto temporal en una dosis de preferentemente 8, 12, 16, 20 o 24 µg, prefiriéndose 16 µg (puede administrarse la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un tercer punto temporal en una dosis de preferentemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, prefiriéndose 8 µg (puede administrarse la misma dosis, pero en mg en lugar de µg),
- en un cuarto punto temporal en una dosis de preferentemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, prefiriéndose 8 µg (puede administrarse la misma dosis, pero en mg en lugar de µg), y/o
- en un quinto punto temporal en una dosis de preferentemente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, prefiriéndose 8 µg (puede administrarse la misma dosis, pero en mg en lugar de µg).

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

También se contempla preferentemente que la dexametasona se administre en cualquier día durante el primero, segundo y/o tercer periodo de tiempo cuando se administra el anticuerpo biespecífico CD19xCD3, si se observan efectos neurológicos.

Una realización alternativa de la presente invención es administrar una dosis fija o constante del anticuerpo sin aumento escalonado a una dosis mayor posterior, como se expone anteriormente. Por ejemplo, la presente

administración incluye la administración de 5 µg/m<sup>2</sup>/24 h, 15 µg/m<sup>2</sup>/24 h o 60 µg/m<sup>2</sup>/24 h de un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 hasta la conclusión de un ciclo del tratamiento de hasta 8 semanas [56 días] e incluso más si se determina que es seguro y eficaz. En esta realización, la dexametasona se administra en el intervalo de 6 a 48 horas, preferentemente de 6 a 12 horas, y más preferentemente de 6 o 12 horas, y de nuevo no más tarde de 1 hora (intervalo de 15 min-2 h, que incluye 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) antes de la administración de la primera dosis del anticuerpo. La dexametasona se administra preferentemente durante 1 o más días, preferentemente 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 las células inmunitarias, incluyendo los linfocitos T (linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>), dado que es un conocido inmunodepresor y podría haberse esperado así que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 pudiera no reconocer linfocitos T potentes (activos), los autores de la presente invención observaron lo contrario. De hecho, los linfocitos T reconocidos por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 eran aparentemente potentes, dado que se observó una reducción notable de la masa tumoral en los ensayos clínicos con pacientes con LDLBG (véanse los Ejemplos adjuntos).

En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un kit farmacéutico para tratar una masa tumoral de un linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente, que comprende una composición de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y, opcionalmente, medios para instrucciones (hoja de instrucciones).

En un aspecto adicional más, la presente descripción se refiere a un kit (farmacéutico) o embalaje farmacéutico que comprende la primera dosis y la segunda dosis como se define en el presente documento.

En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un kit (farmacéutico) o embalaje farmacéutico que comprende la primera dosis y la segunda dosis como se define en el presente documento, así como la tercera dosis como se define en el contexto de la pauta posológica/método de tres fases.

En aún otro aspecto, el kit (farmacéutico) o embalaje farmacéutico comprende las tres dosis como se define 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.

Dichas primera, segunda y tercera dosis se envasan así conjuntamente en un embalaje 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 dado (ya sea el primer o el segundo periodo de tiempo). Esto significa, por ejemplo, que la "primera dosis" o la "segunda dosis" que está comprendida en el embalaje o kit farmacéutico de la presente descripción comprende, por ejemplo, 7 dosis diarias que están separadas. El número de dosis diarias envasadas refleja así 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 y así sucesivamente). En estas realizaciones, el kit (farmacéutico) o envase farmacéutico comprende las dosificaciones diarias en recipientes separados, en un único paquete.

Alternativamente, también se contempla que la primera dosis y/o segunda dosis y/o tercera dosis pretendidas no están separadas en el número respectivo de dosis diarias, sino que están contenidas, en parte o en la totalidad, en un único recipiente (por ejemplo, una bolsa de infusión) que comprende la dosis necesaria para el primer y/o el segundo periodo de tiempo, en parte (por ejemplo para 1 a 3 días) o en su totalidad (es decir, para el primer o el segundo periodo de tiempo). Esto significa que un único recipiente comprende, por ejemplo, 7 dosis diarias para la "primera dosis" que se usará durante el primer periodo de tiempo, etc.

Se entenderá que el kit (farmacéutico) o embalaje farmacéutico de la presente descripción puede comprender también más o menos dosis diarias según se necesite para el periodo de tiempo respectivo (separadas o no). Alternativamente, el kit (farmacéutico) o embalaje farmacéutico se prepara de manera que contenga el número necesario de dosis diarias (separadas o no) para el primer y el segundo periodos de tiempo, como se define en el presente documento, es decir, la "primera dosis", la "segunda dosis" y la "tercera dosis" en un único embalaje. Dicho embalaje es suficiente idealmente para un tratamiento completo de un paciente (que incluye el primer y el segundo periodos de tiempo). Partes del kit y embalaje de la descripción pueden envasarse individualmente en viales o frascos, o en combinación en recipientes o unidades multirrecipiente. La fabricación de los kits sigue preferentemente los métodos convencionales que son conocidos por el experto en la materia.

La presente descripción se refiere en un aspecto adicional a un embalaje o kit farmacéutico como se describe más arriba y a instrucciones escritas para el uso secuencial del mismo, de acuerdo con los métodos de la presente invención. Dicho embalaje o kit farmacéutico puede comprender adicionalmente una etiqueta o prospecto que indique que el contenido puede usarse para tratar linfocitos positivos para CD19 malignos presentes en el linfoma o la leucemia en un paciente humano; o para mejorar o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en un paciente.

También se contempla que el embalaje o kit farmacéutico de la presente descripción comprenda adicionalmente

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 se usan normalmente para la infusión de agentes terapéuticos. "Medios" incluye de este modo uno o más artículos seleccionados del grupo que consiste en una jeringa, una aguja hipodérmica, una cánula, un catéter, una bolsa de infusión para administración intravenosa, vehículos intravenosos, viales, tampones, estabilizantes, instrucciones escritas que ayudan al experto en la materia en la preparación de las dosis e infusiones respectivas de la invención, etc.

También se contempla que el embalaje o kit farmacéutico de la presente descripción comprenda adicionalmente un agente quimioterapéutico.

En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un embalaje o kit farmacéutico, en donde dicha primera y/o dicha segunda dosis están dispuestas de manera que resulta adecuada (preparada) para la administración de una pauta posológica en conformidad con un método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

## 15 Ejemplos

A continuación, se describirán en más detalle diversos aspectos y realizaciones de la presente invención a través solo de ejemplos. Se observará que es posible realizar modificaciones de detalles sin apartarse del alcance de la invención. Debe señalarse que todos los pacientes expresaron su consentimiento para participar en los ensayos clínicos.

## Abreviaturas

La estadificación de pacientes se realiza en conformidad con Cheson *et al.* (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586

RC: remisión completa  
 RCnc: remisión completa (no confirmada)  
 TLD: toxicidad limitante de la dosis  
 FDE: fin del estudio  
 LDH: lactato deshidrogenasa  
 EP: enfermedad progresiva  
 RP: remisión parcial  
 EAG: Efecto adverso grave  
 TCM: terapia con células madre  
 EE: enfermedad estable  
 SDD: suma del diámetro

## Ejemplo 1

### 40 Paciente 109-033

- **Mujer, 42 años, LDLBG con masa abdominal**
- **Estadio: IVBE**
- **Proporción linfocitos B:T: 0:141 (baja)**
- **Tratamientos previos:**

1. 6x R-CHOP 05/09-08/09
2. 2x R-DHAP 10/09-11/09
3. 1x R-ICE 12/09

- **Fecha de tratamiento anterior: 12/09**
- **Fecha de inicio del tratamiento: 8.3.2010**

#### 50 • **Afectación principal:**

Masa abdominal 12 x 10 x 11 cm

#### • **TC del 7 de abril: progresión del tumor con masa abdominal**

- aumento de 12 x 10 x 11 cm a 16 x 15 x 12 cm
- infiltración adicional del bazo y polo de riñón derecho con aumento paralelo de LDH
- Interrupción del tratamiento

#### • **Duración del tratamiento: 29 + 3d**

#### • **Completado 60 µg/m<sup>2</sup>/d sin acontecimiento adverso neurológico**

- **EAG: Linfopenia**
- **TLD: No**

## Ejemplo 2

### 65 Paciente 153 -001

- **Hombre, 47 años, LDLBG**

- **Estadio: IVA**
- **Proporción linfocitos B:T: 0:524 (baja)**
- **Primer diagnóstico: 09/2009**
- **Tratamientos previos:**
  1. 6x R-CHOP
  2. 2x R-UIPE
  3. Estado después de cirugía citoreductora abdominal
- **Fechas de último tratamiento previo: 09/09-12/09**
- **Inicio del tratamiento: 29.3.2010**
- **Afectación principal:**  
Pequeña lesión 2,3 x 1,7 cm en región vesical
- **Sin acontecimientos neurológicos adversos.**
- **TC después de 4 semanas: EE límite**
- **TC después de 6 semanas (adicional): reducción significativa en comparación con TC después de 4 semanas.**
- **TC después de 8 semanas: RP con SDD -64,9**
- **TLD: No**
- **Inicio del retratamiento 12.7.2010**
- **BT bajo: 0:291**
- **TC programada: 11 de agosto**

### Ejemplo 3

- **Paciente 109-034**
- **Hombre, 40 años, LDLBG**
- **Estadio II NE**
- **Proporción linfocitos B:T: 0:501 (baja)**
- **Primer diagnóstico: 06/07**
- **Tratamientos previos:**
  1. 8x R-CHOEP 06-10/07
  2. 2x DHAP 05-06/09
  3. 1x R-ICE 07/09
  4. R-Treo/Flud 08/09
  5. TCM autólogas 09/09
- **Fecha de último tratamiento anterior: 09/09**
- **Inicio del tratamiento: 19.4.2010**
- **Afectación principal:**  
Abdominal: 5,1 x 2,2 cm y 4,8 x 2,2 cm
- **Inicio del tratamiento 19.4.**
- **Sin acontecimientos neurológicos adversos**
- **EAG: Neutropenia**
- **TC después de 4 semanas: EE/EP? (SDD, aumento del 31,1 %)**  
→ Todavía debe confirmarse por radiólogo de referencia  
→ Afectación gástrica discutible; debe aclararse
- **Tratamiento en curso debido a beneficio clínico**
- **TC después de 8 semanas: EP +43,4 %**
- **TLD: No**

### Ejemplo 4

- **Paciente 109-035 (1 de 3)**
- **Mujer, 67 años, LDLBG**
- **Estadio IIB**
- **Proporción linfocitos B:T: 0:1808**
- **Primer diagnóstico: 09/06**
- **Tratamientos previos:**
  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 autólogas 11/09
- **Fecha de último tratamiento: 11/09**
- **Inicio del tratamiento: 26.04.2010**



- **Afectación principal:**
  1. Mama derecha
  2. Inguinal izquierda
  3. Parte inferior de la pierna izquierda
- 5 • **En grado d2, 2 acontecimientos de SCN (CTCAE grado 2)**
  - principalmente apraxia, solo deterioro leve del habla,
  - interrupción del tratamiento
- 10 • **12 h después de la interrupción los síntomas neurológicos se resolvieron completamente**
  - TRM sin observaciones, análisis FACS de LCR no posible
  - Intento de tinción para CD19 en muestras de LCR fijadas sin éxito
- **La paciente recibió profilaxis de LCR**
  - Linfocitos B viables en LCR no es probable que provoquen complicaciones
- 15 • **La paciente recibió entre tanto otro tratamiento**
- **Eficacia: N/D**
- **TLD: No**

### Ejemplo 5

- 20 **Paciente 135-001 (1 de 3)**
- **Hombre, 52 años, LDLBG**
  - **Estadio: IVA**
  - **Proporción linfocitos B:T: 0:565 (baja)**
  - **Primer diagnóstico: 1986 como LF**
  - 25 • **=> Transformación primer diagnóstico LDLBG 01/2008**
  - **Tratamientos previos:**
    1. R-BEA (BCNU, etopósido, AraC y melfalán reducido al 75 %)
    2. TCM autólogas 10/09
  - **Fecha de último tratamiento anterior: 10/09**
  - 30 • **Inicio de tratamiento: 10.5.2010**
  - **Afectación principal:**
    - Infradiafragmática
  - 35 • **A 5 ug temblor y apraxia (dificultad al escribir) que se resolvió con terapia con esteroides.**
  - **Aumento escalonado a 15 ug el 17 de mayo y a 60 ug el 24 de mayo**
    - Sin complicación en SNC
  - **4 días después del aumento escalonado (20:00 h) a 60 ug**
    - Complicación en SNC con afasia y desorientación
    - Interrupción del tratamiento (jueves por la noche)
    - 40 - Acontecimiento resuelto completamente en 24 h sin hallazgos en EEG y TRM; se dio de alta al paciente del hospital el sábado
    - El sábado por la tarde: pseudoalucinaciones (“ve caras”)
  - **Las pseudoalucinaciones empezaron a mejorar el 2 de junio.**
  - 45 • **9 de junio: resolución completa (d12 de aparición)**
  - **TC: RP?**
  - **TLD: sí**
  - **FDE: 28.6.10**

### Ejemplo 6

- 50 **Paciente 109-038 (1 de 3)**
- **Mujer, 65 años, LDLBG**
  - **Estadio inicial: IE**
  - 55 • **Proporción linfocitos B:T: alta: 576:863**
  - **Primer diagnóstico: 1997**
  - **Tratamientos previos:**
    1. 6x CHOP
    2. 2x R-DHAP
    - 60 3. 1x R-Dexa-Beam
    4. Haz de alta dosis con TCM autólogas
  - **Fecha de último tratamiento anterior: 09/05**
  - **Inicio del tratamiento: 7.6.2010**
  - 65 • **Afectación principal;**
    1. mama derecha

- 2. axilar derecha, supraclavicular izquierda
- 3. retroperitoneal y abdominal

• **Inicio del tratamiento 7 de junio**

- Sin acontecimientos neurológicos adversos a 5 ug

5 • **Aumento de dosis a 15 ug el 14 de junio**

- Sin acontecimientos neurológicos adversos

• **Aumento de dosis a 60 ug el 21 de junio**

- Acontecimiento neurológico leve resuelto con tratamiento con esteroides

• **TLD: No**

10 • **TC 4S: RCnc**

- Tm en curso, TC 8S programada el 4 de agosto

• **TC 4S: - supraclavicular izquierda: 20 x 13 mm => 12 x 10 mm**

17 x 13 mm => 11 x 7 mm

11 x 11 mm => 9 x 7 mm

15

- retroperitoneal: 38 x 19 mm => 20 x 9 mm

- paraaórtico: 40 x 24 mm => 20 x 11 mm

63 x 47 mm => 45 x 26 mm

48 x 45 mm => no claramente identificable

20

**Ejemplo 7**

**Resumen de pacientes con LDLBG tratados con 5/15/60 µg/m<sup>2</sup>/24 h**

N.º paciente	Entidad	Est.	Tamaño de lesión	60 µg	TLD	Respuesta	Acontecimiento del SNC
109-033	LDLBG	IVBE	Masa abd.	Sí	No	EP	No
153-001	LDLBG	IVA	Estado tras cirorreducción	Sí	No	8S: RP -64,9 % Retratamiento 12.7	No
109-034	LDLBG	IINE	Masa	Sí	No	8S: EP +43,4 %	No
109-035	LDLBG	IIB	Grande	No	No	N/D	D2 a 5, grado 2
135-001	LDLBG	IVA	Pequeña, sin masa	Sí	Sí	RP: 4S: -59 %?	A 5 y 60 Resuelto d12
109-038	LDLBG	IE	Mama dcha. extraganglionar + axila	Sí	No	TC 4S: RCnc: -75 %	Leve y con recidiva

25

**Ejemplo 8**

**MT103 (anticuerpo biespecífico CD19xCD3) – Dexametasona**

30 La dexametasona (Dex) terapéutica es beneficiosa (hace que los síntomas neurológicos desaparezcan sin necesidad de interrumpir el tratamiento):

- 109-038 paciente de alto riesgo con LDLBG en d15 (a 60 µg); funcionó contra temblor intencional

35 • Profilaxis con Dex funcionó para el paciente de riesgo bajo 135-002 con LDLBG, que solo tenía un ligero temblor en la semana 2.

**Ejemplo 9**

40 El paciente 135-001 con LDLBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m<sup>2</sup>/d durante una semana, a 15 µg/m<sup>2</sup>/d durante la 2ª semana y 60 µg/m<sup>2</sup>/d durante 4 días más. El paciente recibió dexametasona para tratar el temblor a 5 µg/m<sup>2</sup>/d en el día 3 (3 x 8 mg) y siguió recibiendo dexametasona en dosis decreciente durante menos de una semana. No se produjeron acontecimientos neurológicos después del aumento escalonado a 15 µg, lo que podría explicarse por un efecto profiláctico de la dexametasona. Sin embargo, en el día 4 después de la etapa a 60 µg/m<sup>2</sup>/d, el paciente debió interrumpir el tratamiento debido a acontecimientos adversos neurológicos que se produjeron con demasiada rapidez como para intervenir con dexametasona.

**Ejemplo 10**

50 El paciente 109-038 con LDLBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m<sup>2</sup>/d durante una semana, a 15 µg/m<sup>2</sup>/d durante la 2ª semana y a 60 µg/m<sup>2</sup>/d durante las restantes 6 semanas de tratamiento. En el día 15, el paciente desarrolló temblor intencional que se resolvió después de la dexametasona (se proporcionó 3 x 8 mg i.v. mientras se continuaba con el

tratamiento con anticuerpos).

### **Ejemplo 11**

5 El paciente 135-002 con LDLBG recibió el anticuerpo a 5 µg/m<sup>2</sup>/d durante una semana, a 15 µg/m<sup>2</sup>/d durante la 2ª semana y a 60 µg/m<sup>2</sup>/d durante las restantes 2 semanas, y además recibió profilaxis con dexametasona (dosis: 3 x 8 mg en el día de inicio del tratamiento con anticuerpos y en los días de las etapas de aumento escalonado de la dosis). El paciente no tuvo que interrumpir el tratamiento con anticuerpos debido a acontecimientos adversos neurológicos/psiquiátricos.

10

### **Ejemplo 12**

15 Se realizó un ensayo clínico en fase I en pacientes con diversos LNH-B, incluido LDLBG, para evaluar la construcción del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en pacientes con LDLBG. Se trató a los pacientes durante 4-8 semanas mediante administración i.v. continua del anticuerpo, con la siguiente pauta posológica por etapas: la primera semana a 5 µg/m<sup>2</sup>/d, la segunda semana a 15 µg/m<sup>2</sup>/d y durante el periodo de tratamiento restante a 60 µg/m<sup>2</sup>/d.

15

20

Se reclutaron dos cohortes, cada una con 6 pacientes con LDLBG. Las dos cohortes difirieron únicamente en la dosis y el programa de la medicación de glucocorticoides administrada al principio de la infusión de anticuerpo, para mitigar los acontecimientos adversos.

25

De los doce pacientes, 5 eran hombres y 7 mujeres. La media de edad fue de 57 años (intervalo de 24 a 78 años). Los pacientes habían recibido una media de 4 regímenes anteriores (intervalo de 2-6). Todos los pacientes se habían expuesto a rituximab. Ocho de los 12 pacientes se habían sometido a TCMA. El índice pronóstico internacional (IPI) en el cribado estuvo comprendido entre 1 y 3 con una media 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 (3 x 8 mg) en los días 1, 2 y 3. Antes de inicio del tratamiento en la segunda cohorte se administraron 20 mg de dexametasona a las 12 horas y 1 hora antes de la administración de una construcción de anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

30

35

Aunque en la cohorte de LDLBG de prednisolona se produjo solo una TLD (acontecimiento de SCN reversible de grado 3) y, así, la cohorte se considera segura, se abrió una cohorte de LDLBG adicional a la que se aplicó dexametasona profiláctica (3x8 mg al comienzo de la infusión o aumento de la dosis y reducción a 3x6 mg o 3x4 mg en los 2 días siguientes, respectivamente), para optimizar el tratamiento de los acontecimientos en el SNC. A la vista de que uno de los primeros dos pacientes tuvo una TLD debido a un acontecimiento adverso en el SNC reversible, se introdujo un programa modificado de "dexametasona temprana" (20 mg a -12 a -6 horas y -1 hora, al inicio de la infusión o el aumento de dosis, y 3x8 mg durante los 2 días siguientes) para probar si una administración más temprana y más intensiva de dexametasona puede mejorar los acontecimientos adversos en el SNC. No se observaron TLD adicionales después de este ajuste del programa con dexametasona. Por lo tanto, tanto la cohorte de dexametasona como la de "administración de dexametasona temprana" se consideran seguras. Entre un total de 5 pacientes con LDLBG tratados con el "programa con dexametasona temprana" no se observó TLD. Por lo tanto, se concluyó que la administración adicional de "dexametasona temprana" es la forma más segura de administrar blinatumomab a pacientes con LDLBG. También se han observado respuestas objetivas para pacientes con "dexametasona temprana".

40

45

### LISTADO DE SECUENCIAS

50

<110> Amgen Research (Munich) GmbH

<120> Medios y métodos para el tratamiento del LDLBG

<130> MIM13792PCTEPD1

55

<140> Nueva solicitud EP divisionaria basada en EP11787633.4  
<142> 2011-10-27

<150> us61/407.107

<151> 2010-10-27

60

<160> 22

<170> Patentin versión 3.5

65

<210> 1

<211> 498

ES 2 675 299 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Anticuerpo CD19xCD3 monocatenario biespecifico

<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

ES 2 675 299 T3

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

ES 2 675 299 T3

385		390		395		400									
Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg
				405					410					415	
Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Tyr	Met	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly
			420					425					430		
Thr	Ser	Pro	Lys	Arg	Trp	Ile	Tyr	Asp	Thr	Ser	Lys	Val	Ala	Ser	Gly
		435					440					445			
Val	Pro	Tyr	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu
	450					455					460				
Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu	Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln
465					470					475					480
Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu
				485					490					495	

Leu Lys

	<210>	2
	<211>	1494
5	<212>	DNA
	<213>	Secuencia artificial
	<220>	
	<223>	Anticuerpo CD19xCD3 monocatenario biespecifico
10	<400>	2

ES 2 675 299 T3

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120  
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180  
gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300  
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc 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 cactctgac 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  
ggctacacct ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggctctg 900  
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag 960  
gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020  
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080  
cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tgggaagtgga 1140  
ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200  
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt 1260  
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct ccccaaaaag atggatttat 1320  
gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc 1380  
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa 1440  
cagtgagta gtaaccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

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

10 <220>  
<223> VH anti CD19  
<400> 3

ES 2 675 299 T3

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

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

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

10 <220>  
 <223> VH anti CD19

<400> 4

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

15 <210> 5  
 <211> 111



ES 2 675 299 T3

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> VL anti CD19

<400> 5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6  
 <211> 333  
 15 <212> DNA  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttattt gaactgggtac 120  
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180  
 gggatcccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300  
 acgttcgggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

25 <210> 7  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 675 299 T3

<220>

<223> VH anti CD3

<400> 7

5

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

10 <210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> VH anti CD3

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcaactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

20 gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctca 357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

ES 2 675 299 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti CD3

5

<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> DNA

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti CD3

20

<400> 10

gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgccca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacggt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

25

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

30

<220>

<223> CD3 CDR-HI

<400> 11

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

5  
 <210> 12  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial

10  
 <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

20  
 <210> 13  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-H3

25 <400> 13

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr  
 1 5 10

30  
 <210> 14  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial

35  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-LI

<400> 14

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10

40  
 <210> 15  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> artificial

45  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-L2

50  
 <400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser  
 1 5

55  
 <210> 16  
 <211> 9  
 <212> PRT

<213> artificial  
 <220>  
 <223> CD3 CDR-L3  
 5 <400> 16  
  
**Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr**  
**1 5**  
 10 <210> 17  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
  
 <220>  
 15 <223> CD19 CDR-HI  
 <400> 17  
  
**Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn**  
**1 5 10**  
 20 <210> 18  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 25 <220>  
 <223> CD19 CDR-H2  
 <400> 18  
 30  
**Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys**  
**1 5 10 15**  
  
**Gly**  
 35 <210> 19  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
  
 <220>  
 40 <223> CD19 CDR-H3  
 <400> 19  
  
**Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10 15**  
 45 <210> 20  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> artificial  
 50 <220>  
 <223> CD19 CDR-LI  
 <400> 20

ES 2 675 299 T3

	<b>Lys</b>	<b>Ala</b>	<b>Ser</b>	<b>Gln</b>	<b>Ser</b>	<b>Val</b>	<b>Asp</b>	<b>Tyr</b>	<b>Asp</b>	<b>Gly</b>	<b>Asp</b>	<b>Ser</b>	<b>Tyr</b>	<b>Leu</b>	<b>Asn</b>
	1				5					10					15
	<210>		21												
	<211>		7												
	<212>		PRT												
5	<213>		artificial												
	<220>														
	<223>		CD19 CDR-L2												
10	<400>		21												
	<b>Asp</b>	<b>Ala</b>	<b>Ser</b>	<b>Asn</b>	<b>Leu</b>	<b>Val</b>	<b>Ser</b>								
	1				5										
	<210>		22												
15	<211>		9												
	<212>		PRT												
	<213>		artificial												
	<220>														
20	<223>		CD19 CDR-L3												
	<400>		22												
	<b>Gln</b>	<b>Gln</b>	<b>Ser</b>	<b>Thr</b>	<b>Glu</b>	<b>Asp</b>	<b>Pro</b>	<b>Trp</b>	<b>Thr</b>						
	1				5										
25															

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende un anticuerpo biespecifico CD19xCD3 para su uso en un método para el tratamiento de una masa tumoral de linfoma de tejido de ganglios linfáticos y/o extraganglionar provocado por linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) en un paciente que es resistente al tratamiento de quimioterapia y/o está en recidiva después de un tratamiento con quimioterapia.
- 10 2. La composición para el 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.
3. La composición para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el tejido de ganglios linfáticos incluye ganglios linfáticos y/o bazo.
- 15 4. La composición para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde el linfoma extraganglionar incluye el sistema nervioso central (SNC), tejido cutáneo, mama, pulmones, hígado, aparato gastrointestinal, aparato genitourinario, tejido ocular, médula ósea y/o huesos.
- 20 5. La composición para el uso de 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 a la primera dosis.
- 25 6. La composición para el uso de la reivindicación 5, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
7. La composición para el uso de la reivindicación 5 o 6, en donde dicha segunda dosis está entre 15 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
- 30 8. La composición para el uso de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente 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.
9. La composición para el uso de la reivindicación 8, en donde el tercer periodo de tiempo supera al primer y el segundo periodo de tiempo, con lo que la segunda dosis supera a dicha primera dosis.
- 35 10. La composición para el uso de la reivindicación 8 o 9, en donde la tercera dosis supera a la primera y la segunda dosis.
- 40 11. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde dicha primera dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose 5  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
12. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde dicha segunda dosis está entre 1 y 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose 15  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
- 45 13. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde dicha tercera dosis está entre 15 y 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , o prefiriéndose 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .
14. La composición para el uso de 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  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ , prefiriéndose 60  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ .