

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 142**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2012 PCT/EP2012/001857**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12146394**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2012 E 12724289 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 2701741**

54 Título: **Pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a pacientes en riesgo de posibles efectos adversos**

30 Prioridad:

28.04.2011 US 201161479961 P

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

16.02.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NAGORSEN, DIRK

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 806 142 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a pacientes en riesgo de posibles efectos adversos

5 La presente invención se refiere a un método de evaluación (análisis) del riesgo de posibles efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), a dicho paciente que comprende determinar los linfocitos B totales de dicho paciente, en donde un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica es indicativo de un riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en un método (pauta posológica) para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano que tiene un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B por microlitro en sangre periférica, que comprende (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo, en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis. En algunas realizaciones, una tercera dosis de dicho anticuerpo se administra opcionalmente durante un tercer periodo de tiempo o durante el mismo periodo de tiempo como la primera y/o segunda dosis. La tercera dosis de dicho anticuerpo supera dicha segunda dosis. Esta pauta posológica se puede administrar en métodos de tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos o para mejorar y/o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de dicho anticuerpo biespecífico. La presente invención también se refiere al uso de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para la preparación de una composición farmacéutica que se va a usar en un método de la presente invención. También se desvela un paquete o kit farmacéutico que comprende una primera dosis y una segunda dosis y opcionalmente una tercera dosis de dicho anticuerpo como se define en los métodos/pauta posológica de la presente invención.

25 Las terapias contra el cáncer basadas en anticuerpos requieren un antígeno diana firmemente unido a la superficie de las células cancerosas para que sean activas. Mediante la unión a la superficie diana, el anticuerpo puede suministrar directamente una señal letal a la célula cancerosa o indirectamente, por ejemplo, reclutando un linfocito T citotóxico, si es un anticuerpo biespecífico. En un escenario de tratamiento ideal, un antígeno diana está abundantemente presente y accesible sobre cada célula cancerosa y está ausente, protegido o es mucho menos abundante sobre células normales. Esta situación proporciona la base para una ventana terapéutica en la que una cantidad definida del terapéutico basado en anticuerpo golpea eficazmente las células cancerosas, pero ahorra células normales.

30 Aunque los anticuerpos son un medio eficaz en el tratamiento de muchos trastornos, en particular el cáncer, su administración no está necesariamente exenta de efectos secundarios. Los efectos adversos pueden provocar un cambio reversible o irreversible en el estado de salud de un paciente. Como los efectos adversos podrían ser perjudiciales y no deseados, es altamente deseable evitarlos. Sin embargo, aunque se conoce que un medicamento puede provocar efectos adversos, no se puede evitar su prescripción y administración o se acepta, puesto que el medicamento tiene un excelente efecto terapéutico beneficioso o puede incluso salvar la vida.

35 En ensayos clínicos, se puede hacer una distinción general entre efectos adversos (AEs) y efectos adversos graves (SAEs). Específicamente, los efectos adversos se pueden clasificar en 5 según los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos (CTCAE). Grado 1 se refiere a AE leve, Grado 2 a AE moderado, Grado 3 a AE intenso, Grado 4 a AE potencialmente mortal o incapacitante, mientras que Grado 5 significa muerte relacionada con el AE.

45 Un efecto adverso observado en la terapia con anticuerpos es la aparición de efectos secundarios relacionados con la infusión, tales como el síndrome de liberación de citocinas ("CRS"). Otros efectos secundarios adversos que se describe que están asociados a CRS son fatiga, vómitos, taquicardia, hipertensión, dolor de espalda, pero también reacciones del sistema nervioso central (reacciones del SNC), tales como convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, meningitis aséptica y cefalea.

Las reacciones de liberación de citocinas y neurológicas no solo se han observado con anticuerpos monoclonales que se unen al receptor de linfocitos T, sino también con un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 que se une a la parte CD3 del receptor de linfocitos T (denominado blinatumomab (MT103)).

50 Blinatumomab (MT103) es un anticuerpo CD19xCD3 monocatenario biespecífico recombinante dirigido a linfoma que se une a CD19 sobre la superficie de casi todos los linfocitos B y células tumorales B y concomitantemente puede a un comprometer un linfocito T, provocando así que el linfocito T destruya el linfocito B diana o la célula tumoral B. Blinatumomab consiste en cuatro dominios variables de inmunoglobulina ensamblados en una única cadena de polipéptidos. 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 células tumorales B. Los otros dos dominios variables forman el sitio de unión para el complejo de CD3 en linfocitos T. Blinatumomab se diseña para dirigir los linfocitos T citotóxicos, o destructores de células, del cuerpo contra células tumorales, y representan un nuevo enfoque terapéutico para la terapia del cáncer. Blinatumomab está actualmente en ensayos clínicos.

Como se describe, por ejemplo, en el documento de patente WO 99/54440, se han observado efectos adversos en un estudio previo realizado con blinatumomab administrado en infusiones en bolo repetidas a un paciente con leucemia linfocítica crónica derivada de linfocitos B (LLC-B). Como se muestra en las Figuras 19 y 20 del documento de patente WO 99/54440, se ha encontrado la liberación de TNF, IL-6 e IL-8 en respuesta a cada una de las dos infusiones de 20 minutos administradas de 3 microgramos y 10 microgramos del anticuerpo monocatenario biespecífico mencionado, respectivamente, con liberación de citocinas después de cada administración. Se observó liberación máxima de citocinas después de la administración de 10 microgramos de anticuerpo monocatenario biespecífico. También se han observado efectos adversos en un estudio posterior del ensayo clínico, en el que se administraron dosis crecientes del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 a pacientes con tumores malignos de linfocitos B como infusiones en bolo. Según un análisis retrospectivo, 7 de los 22 pacientes tuvieron una reacción neurológica temprana, que incluye, por ejemplo, confusión, ataxia, trastorno del habla o desorientación.

Para intentar tratar mejor estos efectos secundarios no deseados, se ha cambiado el modo de administración del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en el sentido en que se ha cambiado de la infusión en bolo a una administración intravenosa continua de dicho anticuerpo durante un periodo de tiempo más largo. Como se muestra en Bargou et al. (Science 321 (2008): 974-7), dosis de tan solo 0,005 miligramos por metro cuadrado por día administradas continuamente a pacientes con linfoma no Hodgkin durante cuatro semanas condujeron a una eliminación de las células diana del linfoma en la sangre. Primero se observaron regresiones tumorales parciales y completas a un nivel de dosis de 0,015 miligramos/m²/d, y los siete pacientes tratados a un nivel de dosis de 0,06 miligramos/m²/d experimentaron una regresión tumoral (Bargou et al., citado anteriormente). El anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 también condujo a la eliminación de células tumorales de la médula ósea y el hígado. Sin embargo, aunque este estudio (aún en curso) estableció una prueba de concepto clínica para la potencia terapéutica del formato de anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 en el tratamiento de cáncer derivado de glóbulos sanguíneos, se han encontrado reacciones neurológicas en el transcurso del ensayo clínico anteriormente mencionado. Por consiguiente, puesto que blinatumomab es un medicamento experimental muy prometedor para tratar linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC) y/o linfoma de células del manto, es altamente deseable reducir o incluso evitar completamente los efectos secundarios no deseados en el tratamiento de pacientes en necesidad del mismo con el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3.

Evidentemente, es difícil diseñar una terapia basada en anticuerpos CD19xCD3 que no provoque reacciones (neurológicas) del SNC que incluyen reacciones neurológicas, o, dicho de otra forma, se desea proporcionar una terapia médica basada en anticuerpos CD19xCD3 con elevada tolerabilidad por el paciente, es decir, efectos adversos reducidos o incluso sin efectos adversos no deseados, tales como reacciones del SNC.

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

Así, el problema técnico que subyace a la presente invención era proporcionar métodos para evaluar el riesgo de posibles efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), a dicho paciente para entonces idear pautas posológicas y métodos para vencer el problema anterior.

La presente invención trata esta necesidad y así proporciona realizaciones referentes a métodos, así como pautas posológicas, para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), a un paciente humano.

Estas realizaciones se caracterizan y se describen en el presente documento y se reflejan en las reivindicaciones.

Se debe observar que, como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias al plural, a menos que el contexto indique claramente de otro modo. Así, por ejemplo, referencia a "un reactivo" incluye uno o más de dichos reactivos diferentes y referencia a "el método" incluye referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos habituales en la técnica que se podrían modificar o sustituir por los métodos descritos en el presente documento.

A menos que se indique lo contrario, el término "al menos" que precede a una serie de elementos se debe entender que se refiere a cada elemento en la serie. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más de experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descritas en el presente documento.

En toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero establecido o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

En vista de los acontecimientos adversos, particularmente los acontecimientos del SNC que incluyen reacciones neurológicas observadas con anticuerpos, que también incluyen el anticuerpo biespecífico CD19xCD3, es definitivamente sorprendente el hallazgo de que el anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se puede administrar de manera que sea tolerado por los pacientes, si se administra según la pauta posológica que se proporciona en el presente documento.

Específicamente, los presentes inventores observaron que los pacientes, a los que se administró un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), se enfrentaron con acontecimientos del SNC, si tuvieron un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica. Por consiguiente, la presente invención establece por primera vez un recuento total bajo de linfocitos B como un posible factor de riesgo alto de la aparición de efectos adversos que incluyen reacciones neurológicas en el tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos que ocurren en leucemias y linfomas (véanse los Ejemplos 2, 3 y 4).

Particularmente, los inventores de la presente solicitud observaron que los pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) con un recuento total bajo de linfocitos B en sangre periférica tienen un riesgo elevado de desarrollar una reacción neurológica temprana. Esta reacción neurológica ocurre principalmente durante el (los) primero(s) día(s) de tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD13. En particular, la mayoría de las reacciones neurológicas ocurrieron después de aproximadamente 12 a 120 horas después del comienzo del tratamiento. Estas reacciones neurológicas fueron transitorias, completamente reversibles, y se resolvieron sin secuelas en el plazo de 3 a 72 horas después de detener el tratamiento. Los inventores hicieron estas observaciones inesperadas en diversos estudios del ensayo clínico usando el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 blinatumomab (MT103).

Revisando los ensayos de infusión a "corto plazo" (bolo), 7 de los 22 pacientes tuvieron una reacción neurológica temprana. 6 de estos 7 pacientes tuvieron una baja relación de linfocitos B:T, es decir, una relación de linfocitos B:T de aproximadamente 1:5 o inferior, antes del tratamiento. De los 15 pacientes restantes sin reacción neurológica, solo 1 paciente tuvo una baja relación de linfocitos B:T.

En un ensayo clínico de LNH (véase Bargou et al., citado anteriormente), se han tratado un total de 39 pacientes hasta agosto de 2008. En este momento, se ha encontrado que todos los pacientes con una reacción neurológica que condujo a una retirada permanente del tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 tuvieron una baja relación de linfocitos B:T (es decir, un umbral de la relación de linfocitos B:T inferior a 1:5). En particular, se han observado 5 reacciones neurológicas en 10 pacientes con baja relación de linfocitos B:T (5/10), mientras que ningún paciente con una alta relación de linfocitos B:T (es decir, una relación de linfocitos B:T superior a 1:5) tuvo una reacción neurológica que hubiera conducido a una retirada permanente del tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (0/29).

A partir de aquí, se estableció una cohorte específica para pacientes con baja relación de linfocitos B:T y/o un recuento total de linfocitos B más baja, es decir, un riesgo elevado de reacciones neurológicas tempranas, para analizar prospectivamente la teoría brevemente expuesta y para encontrar específicamente etapas de mitigación para los pacientes en alto riesgo.

Desde el establecimiento de estas cohortes separadas de pacientes de alto riesgo, se trataron prospectivamente 8 pacientes con LNH (datos a partir de julio de 2009): 6 pacientes con baja relación de linfocitos B:T, 2 pacientes con alta relación de linfocitos B:T. Nuevamente, ningún paciente con una alta relación de linfocitos B:T tuvo una reacción neurológica, mientras que 3 de los 6 pacientes con una baja relación de linfocitos B:T tuvieron una reacción neurológica, que condujo a la retirada del tratamiento. En resumen, 69 pacientes con LNH, que incluyen leucemia linfocítica crónica (LLC) de linfocitos B y linfoma de células del manto (LCM), han sido tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, tanto con infusión en bolo como infusión continua: Se han observado reacciones neurológicas en 61 % de los pacientes con baja relación de linfocitos B:T. A diferencia, solo 2 % de los pacientes con alta relación de linfocitos B:T mostraron dichos acontecimientos adversos (véanse los siguientes ejemplos).

En otro estudio de fase II del ensayo clínico, se han administrado 15 µg de anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 por metro cuadrado de área superficial del cuerpo de paciente por día a pacientes adultos con LLA por infusión continua durante al menos cuatro semanas. Uno de los 11 pacientes con LLA del grupo de riesgo alto que tenía una relación de linfocitos B:T inferior a 1:5 mostró una reacción neurológica, que condujo a la retirada del tratamiento. A diferencia, ninguno de los 6 pacientes del grupo de riesgo bajo que tenía una relación de linfocitos B:T superior a 1:5 mostró una reacción neurológica.

Además, en un análisis retrospectivo de 39 pacientes con LNH, se identificó una relación basal entre linfocitos B y linfocitos T (B:T) en sangre periférica de 1:5 a 1:10 o inferior como el único factor predictivo para la posterior manifestación de AEs neurológicos. El valor predictivo se confirmó entonces prospectivamente en 8 pacientes adicionales (véase el Ejemplo 1).

Estos datos respaldan una baja relación de linfocitos B:T, es decir, una relación de linfocitos B:T de aproximadamente 1:5 o inferior como un posible factor de alto riesgo para la aparición de efectos adversos que incluyen reacciones neurológicas en el tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos que ocurren en leucemia y linfoma, tales como

LNH, LCM, LLC y LLA en pacientes que se tratan con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (véanse los Ejemplos 1 y 4).

Se ha determinado que el recuento inicial total de linfocitos B en la sangre periférica es un buen factor pronóstico de acontecimientos del SNC en un paciente. En ensayos clínicos continuos, se evaluaron un total de 89 pacientes que recibieron tratamiento con blinatumomab (70 pacientes con LNH y 19 pacientes con LLA). De estos 89 pacientes, 19 pacientes tuvieron una retirada permanente del tratamiento con blinatumomab debido a un acontecimiento del SNC; y recuentos bajos de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica en pacientes individuales fueron útiles en identificar estos pacientes susceptibles a un acontecimiento del SNC, y se correlacionaron con bajas relaciones de linfocitos B:T.

Más específicamente, cuando todos los pacientes evaluables se analizan por la mediana de su recuento inicial individual de linfocitos B en sangre periférica (mediana 42,5/microlitro), 16 de los 44 pacientes por debajo de esta mediana tuvieron un acontecimiento del SNC (36,4 %), mientras que 3 de los 44 pacientes por encima de esta mediana tuvieron un acontecimiento del SNC (6,8 %); digno de mención: el paciente que representa la mediana no tuvo acontecimiento del SNC.

Análisis adicionales de estos datos proporcionan cortes utilizables para separar pacientes en riesgo de acontecimientos del SNC que conducen a retirada permanente del tratamiento con blinatumomab basándose en el recuento inicial total de linfocitos B. En vista de estos datos, se ha determinado que un recuento total de linfocitos B inferior a 35/microlitro identifica 16 de los 40 pacientes con un recuento bajo de linfocitos B (<35/ μ L) que mostró un acontecimiento del SNC (35,6 %) mientras que 3 de los 49 pacientes con un recuento alto de linfocitos B (> 35/ μ L) mostró un acontecimiento del SNC (6,1 %).

Digno de mención, los 3 pacientes con los acontecimientos del SNC en el grupo con recuentos totales altos de linfocitos B tuvieron detalles que los distinguen de la mayoría de otros pacientes. Por ejemplo, 2 pacientes habían recibido la dosis más alta de 90 μ g/m²/d que se determinó que superaba la MTD como dosis inicial y el tercer paciente se retiró del tratamiento solo después de un descanso y un reinicio de blinatumomab (esto no se consideró un nuevo ciclo de tratamiento y, por tanto, se usó del recuento inicial de linfocitos B y no el recuento de linfocitos B antes del reinicio). Si se hubiera usado el recuento total de linfocitos B antes del reinicio, este paciente también se hubiera incluido en el grupo de pacientes con un recuento de linfocitos B inferior a 35/ μ L.

Similarmente, considerar un corte a un recuento de linfocitos B de aproximadamente 50/microlitro (50/ μ L) para evaluar el riesgo de efectos adversos es casi idéntico a la mediana como corte; es decir, 16 de los 45 pacientes con un recuento bajo de linfocitos B (<50/ μ L) mostraron un acontecimiento del SNC (40,0 %), mientras que 3 de los 44 pacientes con un recuento alto de linfocitos B (> 50/ μ L) mostraron un acontecimiento del SNC (6,7 %). Véase la Figura 1 para un resumen de esta información.

Similarmente, la mediana de los recuentos totales de linfocitos B antes de que empezara el tratamiento con blinatumomab fue 113,25/ μ L para todos los pacientes sin acontecimiento del SNC que condujo a la retirada permanente y 1,12/ μ L para todos los pacientes con dicho acontecimiento del SNC.

Por tanto, un recuento bajo de linfocitos B periféricos antes del inicio del tratamiento es un buen factor pronóstico de la aparición de acontecimientos del SNC que conducen a la retirada permanente del tratamiento con blinatumomab, y viceversa, un recuento total alto de linfocitos B periféricos antes de que empiece el tratamiento es un buen factor pronóstico de una manifestación reducida de acontecimientos del SNC que conduce a la retirada permanente del tratamiento con blinatumomab (véase la Figura 2A y 2B que muestran datos de dos estudios clínicos que aplican un anticuerpo biespecífico CD19xCD3). Recuentos totales bajos de linfocitos B inferiores a 40-50/microlitro se correlacionan bien con la baja relación de linfocitos B:T de menos de aproximadamente 1:8-1:9 e indica un paciente en riesgo de aparición de un acontecimiento del SNC durante el tratamiento con blinatumomab.

Así, era un objetivo de la presente invención proporcionar un método que permitiera identificar pacientes que pudieran estar en riesgo de padecer efectos adversos cuando se estuvieran tratando con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Este método mejorará el cumplimiento del fármaco, puesto que la identificación de pacientes que están en riesgo de padecer efectos adversos permite ajustar la pauta posológica del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. En realidad, los presentes inventores han aplicado su hallazgo de que un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica podría ser un posible factor de riesgo de padecer efectos adversos en el tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 y así han desarrollado una pauta posológica que pretende prevenir y/o mejorar estos efectos adversos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de evaluación (análisis) del riesgo de posibles efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), a dicho paciente que comprende determinar en una muestra de dicho paciente el recuento total de linfocitos B, en donde un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es indicativo de un riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente. Por otra parte, un recuento total de linfocitos B superior a aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es indicativo de una disminución del riesgo de posibles efectos adversos para dichos pacientes. Así, los

métodos de la presente invención permiten una "agrupación" de pacientes en pacientes de riesgo bajo y alto. Dependiente del grupo de riesgo, se debe aplicar una asignación de tratamientos a medida del paciente, como se describe en el presente documento.

5 "Evaluar (analizar) el riesgo" significa que el método del primer aspecto de la presente invención tiene como objetivo evaluar o analizar si un paciente tiene una mayor o menor verosimilitud o probabilidad (es decir, un aumento o
 10 disminución de riesgo, respectivamente) de encontrar efectos adversos. Por consiguiente, como se conoce comúnmente, un riesgo no significa necesariamente que un paciente se enfrentará o no a efectos adversos. En la presente invención, cuando un paciente tiene un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica, dicho paciente tiene (está en) un riesgo elevado de posibles efectos
 15 adversos, que también incluye la aparición de un efecto adverso, mientras que un paciente que tiene un recuento total de linfocitos B superior a aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica no tiene (no está) o al menos tiene (está en) un riesgo reducido de posibles efectos adversos, que también incluye la aparición de un efecto adverso.

Por consiguiente, un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre
 15 periférica es indicativo de un riesgo de efectos adversos, mientras que un recuento total de linfocitos B superior a 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica no es indicativo de un riesgo de efectos adversos.

Así, el término "indicativo de", cuando se usa en el contexto del método del primer aspecto de la presente invención, significa que un paciente tiene un riesgo elevado de posibles efectos adversos si el recuento total de linfocitos B es menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica o tiene un riesgo reducido de posibles
 efectos adversos si el recuento total de linfocitos B es superior a 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica.

20 Un "efecto adverso" es un efecto perjudicial y no deseado resultante de la medicación en el tratamiento de un paciente con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Un efecto adverso también se puede denominar un "efecto secundario". Algunos efectos adversos solo ocurren solo cuando se empieza, aumenta o retira un tratamiento. Los inventores han observado que el efecto adverso observado en el tratamiento de pacientes con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3
 ocurrió después de aproximadamente 12 a 120 horas después del inicio del tratamiento y es reversible.

25 Un efecto adverso puede provocar complicaciones médicas. Los inventores han observado reacciones neurológicas en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Estas reacciones neurológicas, a menos que se puedan detener o ser evitadas, conducen al no cumplimiento con el tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

30 Sin embargo, como se ha mencionado en el presente documento, los inventores encontraron que el recuento total de linfocitos B es un indicador en cuanto a si los pacientes están o no en riesgo de posibles efectos secundarios adversos. Específicamente, un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es un indicador de que los pacientes están en riesgo de posibles efectos secundarios, mientras que un
 recuento total de linfocitos B superior a aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es un indicador de que los pacientes no tienen riesgo o al menos tienen un riesgo reducido de posibles laterales.

35 Como se ha mencionado antes, el método del primer aspecto de la presente invención es para evaluar (analizar) el riesgo de efectos adversos y un riesgo incluye la evaluación/análisis de la verosimilitud o una probabilidad. Por consiguiente, el término "posible" cuando se usa en el contexto de los efectos adversos significa que - aunque un paciente puede tener un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de
 sangre periférica - dicho paciente no tiene necesariamente que enfrentarse a efectos adversos.

40 Asimismo, aunque un paciente puede tener un recuento total de linfocitos B superior a aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica - dicho paciente no tiene necesariamente que enfrentarse a efectos adversos. Por consiguiente, el término "posible" implica que el método del primer aspecto de la presente invención proporciona predicciones en cuanto a si un paciente puede enfrentarse o no a efectos adversos, pero - aunque se explica por sí
 mismo - no puede proporcionar un 100 % de predicción segura, puesto que, aparte de la relación de linfocitos B:T o
 45 el recuento total de linfocitos B, factores individuales tales como el sexo, edad, peso, estado nutricional, estado de salud, medicación previa, etc., pueden tener una influencia en cuanto a si un paciente se enfrentará o no a efectos adversos.

Según la presente invención, un efecto adverso se caracteriza preferentemente por una reacción neurológica (también denominada algunas veces en el presente documento "reacción del SNC" o "acontecimiento del SNC", motivo por el
 50 cual estos términos se pueden usar igualmente). Dicha reacción neurológica es preferentemente una o más seleccionadas del grupo que consiste en: confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, alteración del habla, síntomas cerebelosos, tremor, apraxia, convulsión, convulsión tónico-clónica generalizada, parálisis y trastorno del equilibrio.

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

Grado 1: Efectos adversos leves

Grado 2: Efectos adversos moderados

Grado 3: Efectos adversos intensos

Grado 4: Efectos adversos potencialmente mortales o incapacitantes.

5 Grado 5: Muerte del paciente.

10 Un "paciente" es un individuo humano que se tratará o se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Según la presente invención, se sospecha / supone que el paciente comprende o ya comprende linfocitos malignos CD19 positivos (en particular linfocitos B). En el último caso, ya se ha diagnosticado que dicho paciente comprende dichas células. Estos linfocitos malignos CD19 positivos (en particular linfocitos B) están presentes en un paciente que desarrolla y/o que padece leucemia y/o linfoma. Según la presente invención, así un paciente está en necesidad de un tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos. Preferentemente, un paciente que se tratará o se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se diagnostica (o ha sido diagnosticado) según el método del primer aspecto de la invención como se describe en el presente documento.

15 Un paciente se puede denominar algunas veces en el presente documento un "paciente de alto riesgo", si su recuento total de linfocitos B es inferior a 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica como se describe en el presente documento. Similarmente, un paciente se puede denominar algunas veces en el presente documento un "paciente de bajo riesgo" si su recuento total de linfocitos B es superior a 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica como se describe en el presente documento.

20 "Mediado por", cuando se usa en el contexto del método del primer aspecto de la presente invención, significa que los efectos adversos a los que puede o no enfrentarse un paciente se provocan por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Dicho de otro modo, el anticuerpo CD19xCD3 es el agente causante que puede provocar posibles efectos adversos en un paciente.

La administración puede estar en forma de una administración en bolo o administración continua, siendo preferida la administración continua.

25 Según la presente invención, por el término "muestra" está prevista cualquier muestra biológica obtenida de un paciente humano que contiene polinucleótidos o polipéptidos o porciones de los mismos. Las muestras biológicas incluyen líquidos corporales (tales como sangre, suero, plasma, orina, saliva, fluido sinovial y líquido cefalorraquídeo) y fuentes de tejido encontradas en linfocitos malignos CD19 positivos. Se conocen bien en la técnica los métodos de obtención de biopsias de tejido y líquidos corporales de pacientes. En general, se prefiere una muestra biológica que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSPs), en particular linfocitos B y linfocitos T, como una fuente. Una muestra que incluye células mononucleares de sangre periférica (CMSPs), en particular linfocitos B y linfocitos T, se toma preferentemente de la sangre periférica de un paciente humano.

Otras muestras preferidas son sangre completa, suero, plasma o fluido sinovial, siendo el plasma o suero el más preferido. Sin embargo, se prefiere particularmente una muestra de sangre periférica de un paciente humano.

35 Una "relación de linfocitos B:T", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación del número de linfocitos B y el número de linfocitos T. Se determina preferentemente en una muestra tomada de un paciente humano. Preferentemente, la muestra se toma de la sangre periférica de un paciente humano. El número de linfocitos B o T, por ejemplo, en una muestra de sangre periférica se puede determinar por cualquier medio normalmente aplicado en la técnica, por ejemplo, por análisis de FACS.

40 La relación de linfocitos B:T de la población de pacientes tratados según la presente divulgación es preferentemente aproximadamente 1:5 o inferior, que incluye una relación de linfocitos B:T de aproximadamente 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:100, 1:200, 1:400, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:3000, 1:4000, 1:5000 o incluso inferior, siendo menos de aproximadamente 1:8, 1:9, 1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:1000 indicativo de un riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente.

45 "Determinar la relación de linfocitos B:T" incluye

(a) determinar el número total de linfocitos B en una muestra de un paciente, preferentemente en una muestra de sangre periférica del paciente;

(b) determinar el número total de linfocitos T en la muestra de un paciente, preferentemente en una muestra de sangre periférica del paciente; y

50 (c) calcular la relación entre el número de linfocitos B de la etapa (a) y el número de linfocitos T de la etapa (b) para obtener una relación de linfocitos B:T.

Digno de mención, también se pueden observar una baja relación de linfocitos B:T como alta relación T:B; y viceversa. Por consiguiente, tendrían entonces que invertirse las relaciones proporcionadas en el presente documento para una baja relación de linfocitos B:T.

5 A diferencia, los pacientes que muestran una relación de linfocitos B:T superior a aproximadamente 1:5 que incluye una relación de linfocitos B:T superior a aproximadamente 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1 o mayor, tienen un riesgo reducido de padecer posibles efectos adversos tras la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Así, estos pacientes tienen números más altos de linfocitos B en comparación con linfocitos T y números más altos de linfocitos B en comparación con los pacientes en riesgo de acontecimientos del SNC.

10 Una "recuento total de linfocitos B", como se usa en el presente documento, se refiere al número de linfocitos B en el paciente. Se determina preferentemente en una muestra tomada de un paciente humano. Preferentemente, la muestra se toma de la sangre periférica de un paciente humano. El número de linfocitos B, por ejemplo, en una muestra de sangre periférica se puede determinar por cualquier medio normalmente aplicado en la técnica, por ejemplo, por análisis de FACS, y se proporciona por el número total de linfocitos B por microlitro de sangre periférica.

15 El recuento total de linfocitos B en el paciente es preferentemente aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica o mayor, que incluye un recuento total de linfocitos B de aproximadamente 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, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115 o mayor por microlitro de sangre periférica, que se prefiere.

20 En general, el número mínimo preferido de linfocitos B totales debe ser preferentemente superior a 50 linfocitos B totales, más preferentemente superior a 40, 41 o 42 linfocitos B totales, o incluso más preferentemente superior a 35 linfocitos B totales por microlitro de sangre periférica como indicativo de un menor riesgo de efectos adversos para un paciente cuando se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

25 En general, como indicativo de un mayor riesgo de efectos adversos para un paciente cuando se trata con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, el recuento total de linfocitos B en el paciente es preferentemente inferior a 50 linfocitos B totales por microlitro de sangre periférica, más preferentemente inferior a 42, 41 o 40 linfocitos B totales por microlitro de sangre periférica, incluso más preferentemente inferior a 35 linfocitos B totales por microlitro de sangre periférica.

30 Es evidente que si el valor de corte para los pacientes de alto riesgo se ajustaría de, por ejemplo, inferior a 50 o 40 linfocitos B por microlitro de sangre periférica a inferior a 35 linfocitos B por microlitro de sangre periférica, siendo superior a 35 linfocitos B por microlitro de sangre periférica indicativo de un mayor riesgo de efectos adversos, entonces el valor de corte para pacientes de bajo riesgo se ajustaría en consecuencia, por ejemplo, desde superior a 50 o 40 linfocitos B por microlitro de sangre periférica hasta superior a 35 linfocitos B por microlitro de sangre periférica, siendo superior a 35 linfocito B por microlitro de sangre periférica indicativo de un menor riesgo de efectos adversos.

35 Por consiguiente, la presente invención también prevé un método de evaluación (análisis) del riesgo de posibles efectos adversos para un paciente humano mediados por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), a dicho paciente que comprende determinar en una muestra de dicho paciente el recuento total de linfocitos B, en donde un recuento total de linfocitos B superior a aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es indicativo de un riesgo reducido de posibles efectos adversos para dicho paciente.

40 Los pacientes que se ha evaluado que tienen un riesgo reducido de posibles efectos adversos no tienen que someterse necesariamente a la asignación de tratamientos de dos o tres etapas descrita en el presente documento. Por consiguiente, estos pacientes de bajo riesgo se pueden tratar de la forma normal, es decir, no existe necesariamente una necesidad de empezar con una baja dosis y aumentar las dosis con el tiempo. Estos pacientes de bajo riesgo ya se pueden tratar con una segunda dosis, opcionalmente seguida por una tercera dosis como se describe en el presente documento.

45 Sin embargo, en caso de que estos pacientes de bajo riesgo cuando se monitorizan durante la terapia se puedan clasificar como pacientes de alto riesgo, depende del recuento de linfocitos B como se describe en el presente documento y, así, pueden tener que someterse a la asignación de tratamientos que se describe en el presente documento para pacientes de alto riesgo.

50 Habiendo observado que los pacientes que tienen un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica están en riesgo elevado de posibles efectos adversos, los inventores desarrollaron un concepto que permite el tratamiento de estos pacientes con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103). Teniendo esto en cuenta, se ha dilucidado que los linfocitos T de dichos pacientes de alto riesgo tienen que adaptarse previamente o activarse parcialmente por la administración de una baja dosis de anticuerpo durante varios días antes de que entonces se pueda aumentar la dosis. Así, se ha encontrado que una disminución significativa en la dosis administrada por unidad de tiempo aumenta posiblemente la tolerabilidad a dicho anticuerpo en los pacientes de alto riesgo. En esencia, los inventores encontraron que "adaptar" un paciente a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de la terapia con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es beneficioso

para evitar un efecto adverso no deseado (particularmente las reacciones neurológicas no deseadas) (véanse los Ejemplos 6 y 7).

5 Por consiguiente, la presente invención se refiere en un segundo aspecto al uso de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), en un método (pauta posológica) para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano que tiene menos de un recuento total de linfocitos B de 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica, que comprende:

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

(b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

10 en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

El método identifica pacientes con un recuento total de linfocitos B de menos de aproximadamente 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica de dicho paciente como indicativo de un riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente.

15 El uso en un método de la presente invención que proporciona el programa de dosificación específica para dicho paciente comprende:

(c1) administrar una primera dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente

(c2) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante el primer periodo de tiempo o durante un segundo periodo de tiempo; y opcionalmente consecutivamente, y

20 (c3) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante el primer o segundo periodo de tiempo o durante un tercer periodo de tiempo,

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis y dicha tercera dosis supera dicha segunda dosis.

25 El uso del método de la presente invención comprende además determinar periódicamente los recuentos totales de linfocitos B durante la administración de dicho anticuerpo. Además, el método también proporciona que el programa de dosificación específica se pueda ajustar basándose en los resultados de determinar periódicamente el recuento total de linfocitos B para reducir el riesgo de posibles efectos adversos durante el tratamiento.

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

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

35 El término "administrar" en todas sus formas gramaticales significa la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (en forma de una composición farmacéutica) como ya sea el único agente terapéutico o en combinación con otro agente terapéutico. Así se prevé que la composición farmacéutica de la presente invención se emplee en métodos de terapia conjunta, es decir, en coadministración con otros medicamentos o fármacos, por ejemplo, otros medicamentos para tratar linfocitos malignos CD19 positivos en un paciente y/o cualquier otro agente terapéutico que podría ser beneficioso en el contexto de los métodos de la presente invención.

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

45 La administración de una composición farmacéutica denominada en el presente documento es preferentemente una administración intravenosa. De esto resulta que en los métodos de la presente invención la vía de administración en la etapa (a) y/o la vía de administración en la etapa (b) es intravenosa. Se puede administrar como inyección en bolo o continuamente pero a intervalos (continuamente sin parar), prefiriéndose continuamente.

50 La administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica) puede ser una inyección en bolo o continuamente o como también se usa algunas veces en el presente documento continuamente sin parar, prefiriéndose continuamente pero a intervalos o continuamente sin parar. Una administración continua se refiere a una administración que es esencialmente sin interrupción. "Esencialmente sin interrupción" incluye una administración continua normalmente sin un flujo no interrumpido o extensión espacial.

En algunas realizaciones, dicha primera dosis no es terapéuticamente activa, es decir, es una dosis subterapéutica. Sin estar estrictamente obligado, con el fin de la presente invención, se mantiene una dosis de 5 µg/m²/d o inferior para ser subterapéutica.

5 En una realización preferida de la presente invención, la segunda dosis es terapéuticamente activa. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" o "terapéuticamente activa" se indica una dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 que produce los efectos terapéuticos para los que se administra.

10 La dosis exacta dependerá del fin del tratamiento, y podrá ser determinada por un experto en la técnica usando técnicas conocidas. Como se conoce en la técnica y se ha descrito anteriormente, pueden ser necesarios ajustes de edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, interacción de fármacos e intensidad de la afección, y se podrá determinar con experimentación rutinaria por los expertos en la técnica. El efecto terapéutico de los métodos respectivos o etapas de método de la presente invención se detecta además por todos los métodos establecidos y enfoques que indicarán un efecto terapéutico. Se prevé, por ejemplo, que el efecto terapéutico se detecte a modo de resección quirúrgica o biopsia de un tejido/órgano afectado que posteriormente se analiza a modo de técnicas inmunohistoquímicas (IHC) o inmunológicas comparables. Alternativamente, también se prevé que los marcadores tumorales en el suero del paciente (si están presentes) se detecten para diagnosticar si el enfoque terapéutico ya es eficaz o no. Adicionalmente o alternativamente, también es posible evaluar el aspecto general del paciente respectivo (idoneidad, bienestar, disminución de la dolencia mediada por tumor, etc.) que también ayudará al médico habitual a evaluar si un efecto terapéutico ya está allí. El experto conoce numerosas otras formas que le permitirán observar un efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención.

20 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, específicamente blinatumomab (MT103), en un método de tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos en un paciente humano que tiene un recuento total de linfocitos B de 50 linfocitos B/ microlitro de sangre periférica, comprendiendo dicho método:

25 (a) administrar una primera dosis de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente

(b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

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

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

35 Sin embargo, como los linfocitos "normales" (no malignos) (en particular los linfocitos B) también expresan CD19, cabe esperar que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 también se una a estos linfocitos normales (en particular linfocitos B) y tras el reclutamiento de linfocitos T citotóxicos (debido a la segunda especificidad del anticuerpo CD19xCD13 biespecífico) disminuya estos linfocitos B normales. Sin embargo, se espera que la población de estos linfocitos B normales se reconstituya en ausencia del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Se observó por Leandro y colaboradores que después de su disminución por un anticuerpo anti-CD20, los linfocitos B se reconstituyeron en pacientes con artritis reumatoide (Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):613-20). Ya que CD20, asimismo CD19, se expresa en casi todos los linfocitos B, se puede esperar que se reconstituyan también los linfocitos B tras la su disminución por el anticuerpo CD19xCD3 biespecífico.

45 El linfoma es preferentemente linfoma no Hodgkin de linfocitos B de escasa malignidad o de gran malignidad (LNH B), linfoma de células del manto (LCM) o leucemia linfocítica crónica (LLC). Dentro del significado de la invención, el término "linfoma no Hodgkin de linfocitos B" o "linfoma no Hodgkin derivado de linfocitos B" comprende tanto linfoma no Hodgkin de linfocitos B de escasa malignidad como de gran malignidad (LNH B). El término linfoma no Hodgkin de linfocitos B de escasa malignidad o de gran malignidad (LNH-B)", como se usa en el presente documento, representa enfermedades tumorales malignas derivadas de linfocitos B. LNH-B de escasa malignidad son linfomas de baja malignidad. LNH-B de gran malignidad son linfomas de alta malignidad. El linfoma no Hodgkin de linfocitos B (LNH-B) puede ser ventajosamente un linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, linfoma celular de la zona marginal, linfoma de células del manto (LCM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfoma de Burkitt, linfoma linfocítico pequeño (SLL/LLC) y cualquier otro subtipo derivado de linfocitos B. El término "leucemia de linfocitos B", como se usa en el presente documento, puede ser ventajosamente cualquier leucemia de linfocitos B (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda). Para referencia adicional véase, por ejemplo, <http://www.cancer.org>. Preferentemente, se puede tratar linfoma no Hodgkin de linfocitos B de escasa malignidad con un anticuerpo

monocatenario biespecífico dirigido contra tanto CD3 humano como CD19 humano, como se demuestra en los siguientes ejemplos. La leucemia es preferentemente leucemia linfocítica aguda (LLA) de linaje B.

El efecto adverso es preferentemente una reacción neurológica, preferentemente una o más seleccionadas del grupo que consiste en: confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, alteración del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsión, convulsión tónico-clónica generalizada, parálisis y trastorno del equilibrio (véanse también los Ejemplos 2 y 3).

Específicamente, las reacciones neurológicas observadas durante la fase inicial del tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 incluyen, por ejemplo, confusión y desorientación. "Confusión", como se usa en el presente documento, se refiere a la pérdida de la orientación que es la capacidad de situarse correctamente en el mundo por tiempo, localización e identidad personal, y frecuentemente memoria que es la capacidad de recordar correctamente acontecimientos previos o aprender nuevo material. Los pacientes suelen tener dificultades para la concentración y el pensamiento no solo es borroso y poco claro, sino que frecuentemente se ralentiza significativamente. Los pacientes con reacciones neurológicas también padecen pérdida de memoria. Frecuentemente, la confusión conduce a la pérdida de la capacidad para reconocer personas y/o lugares, o para decir la hora y la fecha. Las sensaciones de desorientación son comunes en la confusión, y se altera la capacidad de toma de decisiones. Las reacciones neurológicas comprenden además habla incomprendible y/o dificultades para encontrar las palabras. Este trastorno puede alterar tanto la expresión como el entendimiento del lenguaje, así como la lectura y la escritura. Además, las reacciones neurológicas pueden ir acompañadas de incontinencia urinaria, también vértigo y mareos, en algunos pacientes. La aparición de las reacciones neurológicas en el tratamiento de tumores malignos linfáticos o leucémicos dependientes de linfocitos B con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se puede influir además por los siguientes factores:

1. Presencia de fármaco

El anticuerpo biespecífico CD19xCD3 dirige la toxicidad de los linfocitos T a linfocitos malignos CD19 positivos presentes, por ejemplo, en linfoma de linfocitos B o células de leucemia. En vista de esto, se puede suponer razonablemente que es la presencia del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en el cuerpo de un paciente la que es responsable de los efectos adversos. Además, solo se observan efectos secundarios en partes del cuerpo donde el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es biológicamente activo. Por consiguiente, se supone que las reacciones neurológicas tras el tratamiento con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 son dependientes de la presencia de dicho anticuerpo en el líquido cefalorraquídeo (LCR; líquido) del paciente. Esto puede estar apoyado por el hecho de que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3, así como los linfocitos T, solo se han encontrado en el LCR de pacientes con LNH con una baja relación de linfocitos B:T. Como se explicó en el presente documento, esta población de pacientes tiene un riesgo elevado de desarrollar reacciones neurológicas tras el tratamiento con anticuerpos. Este hallazgo puede sugerir que el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 es capaz de entrar en el espacio perivascular que divide los vasos sanguíneos y el SNC (incluyendo el cerebro), en pacientes con LNH y LLA de alto riesgo. Por tanto, el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 puede entonces interaccionar con linfocitos T para actuar sobre linfocitos B locales (ya sean benignos o malignos), que posiblemente conduce a la liberación de citocinas locales que a su vez podría provocar reacciones neurológicas.

2. Dosis de fármaco

Además, las reacciones neurológicas parecen ser dependientes de la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Por ejemplo, no se han observado reacciones neurológicas tras la administración continua de 5 µg/m² de área superficial del cuerpo de anticuerpo biespecífico CD19xCD3, pero con 15 µg/m² de área superficial del cuerpo o más anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en el grupo de pacientes de alto riesgo. Por este motivo, como se mencionó en el presente documento, se considera que una dosis inferior a 5 µg/d/m² es subterapéutica. El efecto de la dosis de fármaco es evidente a partir de los datos mostrados en los ejemplos adjuntos. Esta observación puede implicar una dependencia de la dosis de las reacciones neurológicas en pacientes de alto riesgo con recuentos totales bajos de linfocitos B.

3. Presencia de células diana y células efectoras

Como se expone anteriormente, se supone que las reacciones neurológicas tras el tratamiento con anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 dependen de la presencia de i) células diana, es decir, linfocitos B que llevan antígeno CD19 y ii) células efectoras, es decir, linfocitos T citotóxicamente activos que llevan el antígeno CD3, en el SVP/SNC.

En vista de esto, es interesante suponer que la disminución de, por ejemplo, el linfocito B diana de SVP/SNC debe dar como resultado la evitación de reacciones neurológicas. En realidad, esto es exactamente lo que se ha observado en el estudio de fase II mencionado en el que pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) de linaje B están siendo actualmente tratados con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3:

En LLA, existe, en general, una alta incidencia de lesiones leucémicas en el SNC. Por tanto, cada uno de los pacientes con LLA reclutados en el estudio de fase clínica II al que se hace referencia en el presente documento habían recibido terapias convencionales para LLA tiempo atrás, que incluyeron metotrexato i.v. y/o quimioterapia intratecal, para prevenir las recaídas del sistema nervioso central. Algunos de ellos recibieron además irradiación del neuroeje. Los

pacientes con LLA recibieron a partir de aquí una terapia de consolidación, es decir, recibieron varios ciclos de tratamiento de cuatro semanas de administración continua de $15 \mu\text{g}/\text{d}/\text{m}^2$ de anticuerpo biespecífico CD19xCD3. Solo uno de los 17 pacientes con LLA reclutados hasta ahora que había sido tratado con el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 ha desarrollado reacciones neurológicas. Este paciente era uno de los 11 pacientes que pertenecían al grupo de alto riesgo que tenía una relación de linfocitos B:T inferior a 1:5. Ninguno de los seis pacientes del grupo de bajo riesgo con una relación de linfocitos B:T superior a 1:5 mostró reacciones neurológicas. Se supone, por tanto, que el tratamiento del sistema nervioso central (SNC) mencionado (presintomático) redujo el riesgo de una reacción neurológica en el paciente con LLA en que las células diana linfocíticas B se han retirado del SVP y SNC, que incluye el cerebro. Sin embargo, en ausencia de linfocitos B diana en estos tejidos, no existe activación completa de los linfocitos T citotóxicos. Por tanto, se podrían observar reacciones neurológicas menos frecuentes en dichas poblaciones de pacientes (véase también la Figura 2A y 2B)

Por consiguiente, la ausencia de uno de los factores anteriores, en el caso mencionado la presencia de linfocitos B diana en el SVP/SNC, podría ayudar posiblemente a prevenir reacciones neurológicas. Sin embargo, por ejemplo, la quimioterapia intratecal no es la terapia de elección en el tratamiento de LNH. Por ejemplo, no es eficaz en la terapia de LNH de escasa malignidad, y todavía no se sabe si podría ser una opción de tratamiento para LNH de gran malignidad. Además, la quimioterapia intratecal es altamente tóxica para los pacientes con LLA y, por tanto, está asociada a considerables riesgos para la salud.

En vista de lo anterior, la disminución de uno cualquiera de los factores anteriormente indicados sin perder la eficacia terapéutica no es una tarea trivial puesto que, por ejemplo, no es fácilmente posible evitar la presencia de linfocitos B en el SVP/SNC de LNH. Además, también se ha encontrado que otras medidas, que incluyen la pre- o coadministración de altas dosis de esteroides, podrían prevenir reacciones neurológicas en los pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, aplicando los métodos/pautas posológicas de la presente invención, es posible mejorar y/o prevenir los efectos adversos de pacientes que están en riesgo elevado de dichos efectos adversos si tienen un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B/ microlitro de sangre periférica. La presente invención prevé proporcionar pautas posológicas (métodos) que son incluso independientes de los factores anteriormente mencionados que podrían influir en un tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Así, la presente invención en un aspecto preferido se refiere a un método de evaluación (análisis) del riesgo de posibles efectos adversos para un paciente humano mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a dicho paciente que comprende determinar el recuento total de linfocitos B en una muestra de un paciente, en donde un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B/microlitro de sangre periférica es indicativo de un riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente, en donde dicho paciente

(a) se administra con una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente

(b) se administra con una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo;

en donde dicha segunda dosis supera dicha primera dosis;

para

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

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

Preferentemente, en este aspecto preferido, el paciente se administra con una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo como se describe en el presente documento más adelante. Por consiguiente, las realizaciones y los aspectos descritos en el presente documento en el contexto del método de tres etapas (pauta posológica) son aplicables a este aspecto preferido.

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

Cada uno de los métodos (pautas posológicas) de la presente invención se puede repetir, por ejemplo, durante una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más veces y, en cualquier caso, tan frecuentemente hasta que haya un efecto beneficioso para un paciente en la mejoría y/o el tratamiento de linfocitos CD19 positivos malignos, tratando así el linfoma o la leucemia. Dependiente del recuento total de linfocitos B de un paciente, según la enseñanza de la presente invención, el médico puede decidir si el paciente tiene que ser "adaptado" a un tratamiento adicional con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de aplicar las pautas posológicas de la presente invención (es decir, administrar una dosis baja de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 antes de administrar una dosis mayor para "adaptar" al paciente).

En una realización, se puede calcular la dosis del anticuerpo biespecífico. Por ejemplo, basándose en los datos que muestran la importancia del recuento total de linfocitos B en la determinación de la dosis apropiada del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en la población de pacientes en riesgo de acontecimientos del SNC, se puede usar un cálculo o fórmula para ayudar al médico en la determinación de las dosis apropiadas para esta población de pacientes. Esta fórmula se basa en la relación de la dosis del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (blinatumomab) y el recuento de linfocitos B y T. Por ejemplo,

$$c \text{ (factor constante)} = \frac{\text{dosis de anticuerpo biespecífico CD19xCD3} \times \text{cifra de linfocitos T}}{\text{cifra de linfocitos B}}$$

que significa que

$$\text{dosis de anticuerpo biespecífico CD19xCD3} = \frac{c \times \text{cifra de linfocitos B}}{\text{cifra de linfocitos T}}$$

10 o alternativamente,

se pueden utilizar dosis individualizadas basadas en los recuentos totales de linfocitos B del paciente individual, donde la dosis de anticuerpo biespecífico se calcula multiplicando cualquier recuento total de linfocitos B por el factor constante.

15 Se debe entender que los intervalos de dosis o de días dados en el presente documento se ilustran por incrementos de uno, dos, tres, cuatro o cinco. Estos intervalos, sin embargo, en caso de incrementos superiores a uno, también engloban 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 todavía más pequeños, por ejemplo, valores después del punto decimal.

20 En otro aspecto de la presente invención, se prevé que dicho primer periodo de tiempo dure al menos 3 días, por lo que no se excluyen periodos de tiempo más largos incluso de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Así, "más largo" no se limita a un día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, también se conciben ½ día, u horas completas. Se prefiere, sin embargo, que la unidad de tiempo más pequeña sea un día completo. Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferentemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

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

30 Como se mencionó en el presente documento, los inventores observaron que "adaptar" un paciente humano que tiene un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B/ microlitro de sangre periférica al tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 durante un primer periodo de tiempo permite el tratamiento del paciente humano con un aumento de la segunda dosis del anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo, por el cual se pueden controlar mejor los efectos adversos (en particular las reacciones neurológicas), es decir, se podrían evitar o al menos mantener dentro de un grado aceptable según los CTCAE.

35 Sin embargo, para lograr esta mejoría se requiere "adaptar" el paciente humano que tiene un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B/ microlitro de sangre periférica al anticuerpo biespecífico CD19xCD3 administrando una primera dosis del anticuerpo durante un primer periodo de tiempo (en donde dicha primera dosis es inferior a la (segunda) dosis consecutiva). La administración puede ser una inyección en bolo o una administración continua, por lo que se prefiere una administración continua.

40 Asimismo, la duración del primer periodo de tiempo, la duración del segundo periodo de tiempo, pueden ser variables en vista de, por ejemplo, la edad, sexo, peso corporal, etc., del paciente humano.

45 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo dure al menos 18 días, por lo que no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de, por ejemplo, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 49, 50, 55, 60, 65, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88 o 90 días. Así, "más largo" no se limita a un día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, también se conciben ½ día, u horas completas. Sin embargo, se prefiere que la unidad de tiempo más pequeña sea un día completo.

Por consiguiente, dicho segundo periodo de tiempo supera 18 días. Más preferentemente, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo sea entre 18 días y 81 días, siendo particularmente preferidos 21 o 49 días.

50 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como "entre X e Y". Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de tiempo "18 a 81 días" o entre "18 y 81 días"

incluye un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62, 63 y/o 64 días.

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

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

10 En los ensayos clínicos mencionados en el presente documento, se observó que una dosis de 15 µg/m²/d en el tratamiento de LNH efectuó el encogimiento tumoral que pudo visualizarse en la tomografía computerizada. También se observó que una dosis de 15 µg/m²/d en el tratamiento de LLA produjo enfermedad residual mínima y podría incluso eliminar la ERM.

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

20 En el tratamiento del cáncer, particularmente leucemia, la prueba de ERM tiene varias funciones importantes: determinar si el tratamiento ha erradicado el cáncer o si quedan trazas, comparar la eficacia de diferentes tratamientos, monitorizar el estado de remisión del paciente y la reaparición de la leucemia o el cáncer y elegir el tratamiento que satisfará mejor las necesidades (personalización del tratamiento)

Por consiguiente, en un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de la presente invención, dicha primera dosis es entre 1 y 15 µg/m²/d, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/m²/d. Particularmente se prefiere una dosis de 5 o 15 µg/m²/d.

25 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 "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 "entre 1 y 15" o "1 a 15" incluye una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/m²/d. "d" indica un día.

30 "m²" indica un metro cuadrado de la superficie corporal de un paciente (BSA). Se considera en general que la BSA promedio "normal" es, en general, aproximadamente 1,73 m² para un adulto, para un recién nacido es aproximadamente 0,25 m², para un niño de 2 años es aproximadamente 0,5 m², para un niño de 9 años es aproximadamente 1,07 m², para un niño de 10 años es aproximadamente 1,14 m², para un niño de 12-13 años es aproximadamente 1,33 m², para hombres es aproximadamente 1,9 m² y para mujeres es aproximadamente 1,6 m².

35 Sin embargo, la BSA también se puede calcular con más precisión por una de las siguientes fórmulas (se puede aplicar cada una de estas fórmulas cuando se calcula la BSA):

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

$$BSA (m^2) = ([Estatura (cm) \times Peso (kg)] / 3600)^{1/2}$$

o en pulgadas y libras:

$$BSA (m^2) = ([Estatura (in) \times Peso (lbs)] / 3131)^{1/2}$$

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

$$BSA (m^2) = 0,007184 \times Estatura (cm)^{0,725} \times Peso (kg)^{0,425}$$

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

$$BSA (m^2) = 0,024265 \times Estatura (cm)^{0,3964} \times Peso (kg)^{0,5378}$$

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

45
$$BSA (m^2) = 0,0235 \times Estatura (cm)^{0,42246} \times Peso (kg)^{0,51456}$$

- La fórmula de Boyd (Boyd, Universidad de Minnesota Press, 1935)

$$BSA (m^2) = 0,0003207 \times Estatura (cm)^{0,3} \times Peso (gramos)^{(0,7285 - (0,0188 \times \log 10(\text{gramos}))}$$

En general, se prefiere que cada una de las dosis desveladas en el presente documento se pueda convertir de la cantidad en $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ en $\mu\text{g}/\text{d}$ multiplicando la dosis respectiva por el factor 1,9. Por consiguiente, cada una de las dosis desveladas en el presente documento se puede aplicar en los métodos y usos multiplicándola por el factor 1,9. Por ejemplo, una dosis de $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ se convierte en $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$, una dosis de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ se convierte en $28,5 \mu\text{g}/\text{d}$ y una dosis de $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ se convierte en $114 \mu\text{g}/\text{d}$. Se prefiere que un dígito decimal que resulta de la multiplicación o se redondee hacia arriba o hacia abajo, respectivamente, a un número entero. Por ejemplo, una dosis de $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$ se puede redondear hacia abajo a $9 \mu\text{g}/\text{d}$ y una dosis de $28,5 \mu\text{g}/\text{d}$ se puede redondear hacia abajo a $28 \mu\text{g}/\text{d}$, y después de redondear la dosis de $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ de dosis, también se puede convertir en, por ejemplo, $112 \mu\text{g}/\text{d}$ ($4 \times 28 \mu\text{g}/\text{d}$). Asimismo, una dosis de $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$ se puede redondear a $10 \mu\text{g}/\text{d}$ y una dosis de $28,5 \mu\text{g}/\text{d}$ se puede redondear a $29 \mu\text{g}/\text{d}$. Un experto en la técnica puede convertir la dosis de cantidad en $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ en $\mu\text{g}/\text{d}$ y redondear hacia arriba o hacia abajo para obtener una dosis equivalente usando el factor de 1,9.

El término " μg " [microgramo] incluye " μg de la preparación de anticuerpo biespecífico CD19xCD3". Se prefiere que no más de 10 % de dicha preparación de anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se pliegue incorrectamente. De esto resulta que en una realización preferida, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o incluso 100 % del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 se pliega correctamente. También es concebible que la preparación de anticuerpo pueda comprender opcionalmente componentes adicionales, por ejemplo un lioprotector, un tensioactivo, una carga, un aglutinante y/o agente de carga, etc. La cantidad de dichos componentes adicionales no está, preferentemente, incluida en el término " μg " como se usa en el contexto de la "dosis" y/o métodos (pautas posológicas) de la presente invención.

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

En un aspecto adicional de los métodos/pauta posológica de la presente invención, dicha segunda dosis es entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Particularmente se prefiere una dosis de 60 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Dicha segunda dosis es así terapéuticamente activa. En una realización preferida, dicha primera dosis es entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ y dicha segunda dosis es entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

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

Se debe entender que los intervalos dados en el presente documento se ilustran por incrementos de cinco. Estos intervalos, sin embargo, también engloban 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 todavía incrementos más pequeños, por ejemplo valores después del punto decimal.

En un aspecto adicional para reducir el riesgo de la posibilidad de efectos adversos, particularmente efectos adversos del SNC, los métodos/pauta posológica o programa se deben administrar con la intención de reducir la intensidad del tratamiento inicial del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 al paciente. Por ejemplo, un método para reducir el tratamiento inicial incluiría una pauta posológica escalonada o programa para "adaptar" el paciente, empezando con una dosis inicial del anticuerpo biespecífico CD19xCD3 de entre 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ [o entre 9-10 $\mu\text{g}/\text{d}$ y 28-29 $\mu\text{g}/\text{d}$] con un escalonamiento adicional en una segunda dosis de 30, 45 o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ [57 $\mu\text{g}/\text{d}$, 85-86 $\mu\text{g}/\text{d}$ o 112-116 $\mu\text{g}/\text{d}$, respectivamente] en etapas graduales. Se pueden utilizar dosis fijas para cada una de estas dosis usando el factor de conversión de 1,9 y redondeando hacia arriba o hacia abajo. También pautas posológicas de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ inicialmente hasta 45 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, luego hasta 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ ya sea gradualmente, o en etapa que pudiera saltar algunos de los niveles de dosis intermedios si no se observaran efectos secundarios. Además, las pautas posológicas o programas podrían incluir la administración de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ que se eleva hasta 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ y luego hasta 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o como pautas posológicas de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o programas que aumentan hasta 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ con el tiempo. El médico puede aumentar la dosificación del anticuerpo biespecífico si las relaciones de linfocitos B:T y/o los recuentos totales de linfocitos B continúan permaneciendo en la categoría de riesgo bajo para efectos adversos (un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica), y particularmente efectos adversos del SNC. Pero el médico también debe considerar la pauta posológica apropiada para obtener resultados eficaces para la enfermedad que está tratándose por el anticuerpo biespecífico CD19xCD3, y equilibrar la eficacia del anticuerpo con la reducción en el riesgo de efectos adversos.

Preferentemente, los siguientes esquemas de administración no se incluyen en los métodos de administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3, de tratamiento de linfocitos CD19 positivos malignos, o de mejoría y/o prevención de un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3:

(i) 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ como dosis diaria durante el periodo restante (segundo día y cada día consecutivo adicional); y/o

(ii) 15 µg/m² del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de 45 µg/m² como dosis diaria durante el periodo restante (segundo día y cada día consecutivo adicional); y/o

5 (iii) 5 µg/m² del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de 15 µg/m² durante un día, seguido por la administración de 45 µg/m² como dosis diaria durante el periodo restante (tercer día y cada día consecutivo adicional); y/o

(iv) menos de 10-80 µg/m² del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de una dosis de 10-80 µg/m² (segundo día y cada día consecutivo adicional); y/o

10 (v) menos de 10-80 µg/m² del anticuerpo biespecífico durante un día seguido por la administración de una dosis de menos 10-80 µg/m² durante un día, seguido por la administración de una dosis de menos de 10-80 µg/m² (tercer día y cada día consecutivo adicional).

Nuevamente se podría dosis fija por día.

15 Como se mencionó en el presente documento, los pacientes que tienen un recuento total de linfocitos B iguales a o superior a 50 linfocitos B/ microlitro de sangre periférica no se tienen que adaptar necesariamente al tratamiento con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a modo de la pauta posológica de la presente invención. Estos pacientes que tienen un riesgo reducido de posibles efectos adversos se podrían tratar por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en una dosis constante de 5 µg a 75 µg por metro cuadrado de área superficial corporal por día durante al menos cuatro semanas. La administración es preferentemente una administración continua.

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

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

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

Asimismo, la duración del primer y segundo periodo de tiempo, la duración del tercer periodo de tiempo, pueden ser variables en vista de, por ejemplo, la edad, sexo, peso corporal, etc., del paciente humano.

30 En el aspecto de la pauta posológica de tres etapas de la presente invención, se prevé que dicho primer periodo de tiempo dure al menos 3 días, por lo que no se excluyen periodos de tiempo incluso más largos de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Así, "más largo" no se limita a un día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, también se conciben ½ día, u horas completas. Se prefiere, sin embargo, que la unidad de tiempo más pequeña sea un día completo.

35 Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferentemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

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

40 En el aspecto de la pauta posológica de tres etapas de la presente invención, se prevé que dicho segundo periodo de tiempo dure al menos 3 días, por lo que no excluyen periodo de tiempo incluso más largos de, por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 días. Así, "más largo" no se limita a un día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, también se conciben ½ día, u horas completas. Se prefiere, sin embargo, que la unidad de tiempo más pequeña sea un día completo.

45 Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera 3 días. Más preferentemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea entre 3 días y 10 días, siendo particularmente preferido 7 días.

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

En el aspecto de la pauta posológica de tres etapas de la presente invención, se prevé que dicho tercer periodo de tiempo dure al menos 8 días, por 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. Así, "más largo" no se limita a un día completo como la unidad de tiempo más baja, es decir, también se conciben ½ día, u horas completas. Se prefiere, sin embargo, que la unidad de tiempo más pequeña sea un día completo.

5 Por consiguiente, dicho primer periodo de tiempo supera 8 días. Más preferentemente, se prevé que dicho primer periodo de tiempo sea entre 8 días y 78 días, siendo particularmente preferido 14 o 42 días.

10 Como se usa en el presente documento, un intervalo de tiempo que se define como "X a Y" es igual a un intervalo de tiempo que se define como "entre X e Y". Ambos intervalos de tiempo incluyen específicamente el límite superior y también el límite inferior. Esto significa que, por ejemplo, un intervalo de tiempo "18 a 78 días" o entre "18 y 78 días" incluye un periodo de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 61, 62 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 y/o 71 días.

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

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

En una realización de los métodos/pautas posológicas de tres etapas de la presente invención, dicha tercera dosis supera dicha primera y segunda dosis. Dicha segunda y tercera dosis son preferentemente terapéuticamente activas. Digno de mención, dicha segunda dosis supera dicha primera dosis.

20 Por consiguiente, en un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de tres etapas de la presente invención, dicha primera dosis es 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Particularmente se prefiere una dosis de 5 o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

25 En un aspecto adicional de los métodos/pautas posológicas de tres etapas de la presente invención, dicha segunda dosis es 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Particularmente se prefiere 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 "entre X e Y" es igual a un intervalo de dosis que se define como "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 "entre 1 y 15" o "1 a 15" incluye una dosis de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

30 En un aspecto adicional de los métodos/pauta posológica de tres etapas de la presente invención, dicha tercera dosis es entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, más preferentemente 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Particularmente se prefiere una dosis de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Alternativamente, dicha tercera dosis es entre 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, más preferentemente entre 60 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, es decir, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

35 En una realización preferida de los métodos/pauta posológica de tres etapas de la presente invención, dicha primera dosis es entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, dicha segunda dosis es entre 1 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, y dicha tercera dosis es entre 15 y 60 o 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

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

40 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 "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 "entre 15 y 60" o "15 a 60" incluye una dosis de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 y/o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Similarmente, esto significa que, por ejemplo, un intervalo de dosis "entre 15 y 90" o "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, 86, 87, 88, 89 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

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

Por tanto, la presente invención se refiere al uso de blinatumomab en un método de tratamiento de linfocitos malignos CD19 positivos en un paciente humano, comprendiendo dicho método (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; y consecutivamente (c) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.

Además, la presente invención se refiere a un método de mejoría y/o prevención de un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano, comprendiendo dicho método (a) administrar una primera dosis de dicho anticuerpo durante un primer periodo de tiempo; (b) administrar una segunda dosis de dicho anticuerpo durante un segundo periodo de tiempo; y consecutivamente (c) administrar una tercera dosis de dicho anticuerpo durante un tercer periodo de tiempo.

Preferentemente, el primer, segundo y tercer periodo de tiempo son como se describen en cualquier parte en el presente documento.

Con respecto a las dosis, la segunda dosis supera la primera dosis y se prefiere que la tercera dosis supere la segunda dosis como se describe en cualquier parte en el presente documento. Más preferentemente, la primera dosis es 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, la segunda dosis es 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ y la tercera dosis es 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Alternativamente, la tercera dosis también puede ser 90 o 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Las dosis fijas equivalentes por día de estas dosis se pueden determinar por el factor tratado anteriormente. Por ejemplo, una dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ se convierte en 9,5 $\mu\text{g}/\text{d}$ y se redondea a 9 o 10 $\mu\text{g}/\text{d}$, una dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ se convierte en 28,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y se redondea a 28 o 29 $\mu\text{g}/\text{d}$, y una dosis de 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ se convierte en 112 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 114 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ o 116 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ que dependiendo del redondeo.

Como se observa en el presente documento anteriormente, la presente invención se refiere al uso de blinatumomab en métodos de tratamiento/pauta posológica que emplean anticuerpos biespecíficos CD19xCD3, que comprende un primer dominio de unión capaz de unirse a un epítipo de la cadena épsilon de CD3 humano y un segundo dominio de unión capaz de unirse a CD19 humano. Los ejemplos de moléculas biespecíficas según los métodos de la invención se describen en gran detalle en los documentos de patente WO 99/54440 y WO 2004/106381 y WO 2008/119565.

Como se usa en el presente documento, un "anticuerpo biespecífico CD19xCD3" (incluyendo un anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3) indica una entidad de unión ("ligante") que tiene al menos una cadena de polipéptidos que comprende dos dominios de unión tales como anticuerpos de redireccionamiento de doble afinidad (DART), diacuerpos, anticuerpos de dominio (dAbs) o nanocuerpos. Un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 particularmente preferido comprende una única cadena de polipéptidos que comprende dos dominios de unión. Dichos anticuerpos monocatenarios se prefieren en el contexto de los métodos/pauta posológica de la presente invención. Cada dominio de unión comprende al menos una región variable de una cadena pesada del anticuerpo ("región VH o H"), en donde la región VH del primer dominio de unión se une específicamente a la molécula CD3 épsilon, y la región VH del segundo dominio de unión se une específicamente a CD19. Los dos dominios de unión se unen opcionalmente entre sí por un espaciador de polipéptido corto. Un ejemplo no limitante de un polipéptido espaciador es Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) y repeticiones del mismo. Cada dominio de unión puede comprender además una región variable de una cadena ligera del anticuerpo ("región VL o L"), estando la región VH y la región VL dentro de cada uno del primer y segundo dominios de unión unidos entre sí por un conector polipeptídico, por ejemplo del tipo desvelado y reivindicado en el documento de patente EP 623679 B1, pero en cualquier caso suficientemente largo como 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 forma que, juntas, sean capaces de unirse específicamente al primer y segundo dominios de unión respectivos. Dichos anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19CD3 se describen en gran detalle en los documentos de patente WO 99/54440 y WO 2004/106381.

El término "dominio de unión" caracteriza a propósito de la presente invención un dominio de un polipéptido que se une específicamente a/interacciona con una estructura/antígeno/epítipo diana. Así, el dominio de unión es un "sitio de interacción del antígeno". El término "sitio de interacción del antígeno" define, según la presente invención, un motivo de un polipéptido, que es capaz de interactuar específicamente con un antígeno específico o un grupo específico de antígenos, por ejemplo el antígeno idéntico en diferentes especies. Dicha unión/interacción también se entiende que define un "reconocimiento específico". El término "que reconoce específicamente" significa según la presente invención que la molécula de anticuerpo es capaz de interactuar específicamente con y/o unirse 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 se puede ejemplificar por la especificidad de un "principio de llave y cerradura". Así, 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, además de como resultado de modificaciones secundarias de dicha estructura. La interacción específica del sitio de interacción del antígeno con su antígeno específico también puede resultar de una simple unión de dicho sitio con el antígeno. Además, la interacción específica del dominio de unión/sitio de interacción del antígeno con su antígeno específico puede dar alternativamente como resultado el inicio de una señal, por ejemplo debido a la inducción de un cambio de la conformación del antígeno, una oligomerización del antígeno, etc. Un ejemplo preferido de un dominio de unión en línea con la presente invención es un anticuerpo. El dominio de unión puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal o derivado de un anticuerpo monoclonal o policlonal.

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

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

Como se usa en el presente documento, CD3 épsilon indica una molécula expresada como parte del receptor de linfocitos T y tiene el significado que normalmente se le atribuye en el estado de la técnica. En humano, engloba en forma individual o independientemente combinada todas las subunidades de CD3 combinadas, por ejemplo CD3 épsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa y CD3 beta. CD3 épsilon humano se indica en N° de acceso de GenBank NM_000733. La proteína CD19 humana se indica en N° de acceso 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). Sin embargo, también se prevé que los métodos de la invención se puedan llevar a cabo con anticuerpos monocatenarios biespecíficos CD19xCD3 de otras disposiciones de dominios, tales como VH(CD19)-VL(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3), VL(CD19)-VH(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3), VH(CD19)-VL(CD19)-VL(CD3)-VH(CD3), VL(CD3)-VH(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19), VH(CD3)-VL(CD3)-VH(CD19)-VL(CD19), VL(CD3)-VH(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19) o VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

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

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

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

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

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

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

Las CDRs denominadas en el presente documento son según el sistema de numeración de Kabat. El esquema de numeración de Kabat es una norma ampliamente adoptada para la numeración de los restos en un anticuerpo en una manera consistente (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

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

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

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

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

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

5 Más preferentemente, el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 aplicado en los métodos de la presente invención comprende la cadena pesada y ligera variable de CD19 y/o la cadena pesada y ligera variable de CD3. Incluso más preferentemente, el anticuerpo 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 comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

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

Se debe entender que la identidad de secuencia se determina con respecto a la secuencia de aminoácidos entera. Para alineamientos de secuencias se pueden usar, por ejemplo, los programas Gap o BestFit (Needleman y Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith y Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), que están contenidos en el paquete de software GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991)). Es un método rutinario para que los expertos en la técnica determinen e identifiquen una secuencia de aminoácidos que tiene, por ejemplo, 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, según la hipótesis de balanceo de Crick, la base en 5' en el anticodón no está tan espacialmente confinada como las otras dos bases, y así podría tener apareamiento de bases no convencionales. Dicho de otra forma: la tercera posición en un triplete de codones puede variar de manera que dos tripletes que se diferencian en esta tercera posición puedan codificar el mismo resto de aminoácido. Dicha hipótesis se conoce bien por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hipotesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Es además un procedimiento rutinario para los expertos en la técnica determinar la actividad citotóxica de dicha secuencia de aminoácidos que tiene, por ejemplo, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 descrito en el presente documento. La actividad citotóxica del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 o una construcción de anticuerpo que tiene, por ejemplo, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia con las secuencias de aminoácidos del anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3 se pueden determinar por métodos como se ilustran, por ejemplo, en el documento de patente WO 99/54440.

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

40 También se prefiere particularmente el anticuerpo biespecífico CD19xCD3 MT103 descrito en documento de patente WO 99/54440, así como los anticuerpos biespecíficos CD19xCD3 descritos en los documentos de patente WO 2004/106381 y WO 2008/119565.

La presente invención se refiere además a un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 para:

- (i) administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano, o
- 45 (ii) tratar linfocitos malignos CD19 positivos en un paciente humano; y/o
- (iii) mejorar o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano;

en donde dicho anticuerpo se va a administrar según una pauta posológica como se define en una cualquiera de la divulgación precedente.

50 Por tanto, la presente invención se refiere al anticuerpo biespecífico CD19xCD3 blinatumomab para su uso en

- (i) administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano, o
- (ii) tratar linfocitos malignos CD19 positivos en un paciente humano; y/o

(iii) mejorar o prevenir un efecto adverso mediado por la administración de un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a un paciente humano;

en donde dicho anticuerpo se va a administrar según un método como se define en una cualquiera de la divulgación precedente.

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

10 La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender opcionalmente un vehículo farmacéutico. Los ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen disoluciones de solución salina tamponada con fosfato, disoluciones estériles, etc. Los vehículos intravenosos incluyen reforzadores de fluidos y de nutrientes, reforzadores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer), y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes y gases inertes, y similares. Además, la composición farmacéutica de la invención puede comprender agentes adicionales, tales como agentes quimioterapéuticos como se explicó en el presente documento en cualquier parte.

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

20 En otra realización, la presente invención se refiere a un kit (farmacéutico) o envase 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 etapas.

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

25 Así, dicha primera, segunda y tercera dosis se envasan juntas en un envase o kit farmacéutico cerrado. Se entenderá que la "primera dosis", la "segunda dosis" y la "tercera dosis" engloban a este respecto el número respectivo de dosis únicas que se usará 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" comprendida en el envase o kit farmacéutico de la presente invención comprende, por ejemplo, 7 dosis diarias que están separadas. El número de dosis diarias envasadas refleja así el periodo de tiempo previsto (X dosis diarias si dicho periodo de tiempo es X días, Y dosis diarias si el periodo de tiempo es Y días, etc.). En estas realizaciones, el kit (farmacéutico) o envase farmacéutico comprende las dosis diarias en recipientes separados, en un envase único.

30 Alternativamente, también se prevé que la primera dosis y/o segunda dosis y/o tercera dosis previstas no estén separadas en el número respectivo de dosis diarias, sino que estén contenidas, ya sea en total o en parte, en un único recipiente (por ejemplo, una bolsa de infusión), que comprende la dosis requerida para o el primer y/o el segundo periodo de tiempo ya sea en parte (por ejemplo, durante 1 a 3 días) o en total (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 va a usar durante el primer periodo de tiempo, y similarmente para la segunda y tercera dosis.

35 Se entenderá que el kit (farmacéutico) o envase farmacéutico de la presente invención también puede comprender más o menos dosis diarias según se requiera durante el periodo de tiempo respectivo (ya sea separado o no). Alternativamente, el kit (farmacéutico) o envase farmacéutico se prepara de forma que contenga el número requerido de dosis diarias (ya sean separadas o no) durante el primer y segundo periodo de tiempo como se define en el presente documento, es decir, la "primera dosis", la "segunda dosis" y la "tercera dosis" en un único envase. Dicho envase es idealmente suficiente para un tratamiento completo de un paciente (incluyendo el primer y el segundo periodo de tiempo). Las partes del kit y envase de la invención se pueden envasar individualmente en viales o frascos o en combinación en recipientes o unidades de múltiples recipientes. La fabricación de los kits sigue preferentemente los procedimientos convencionales que se conocen por el experto en la técnica.

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

45 También se prevé que el envase farmacéutico o kit de la presente invención comprenda además medios para administrar la primera y/o la segunda dosis y/o tercera dosis a un paciente y/o tampones, viales, bolsas de teflón o bolsas de infusión que normalmente se usan para la infusión de agentes terapéuticos. Así, "medios" incluye uno o más artículo(s) 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, estabilizadores,

instrucciones escritas que ayudan al experto en la preparación de las dosis respectivas e infusiones de la invención, etc.

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

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un envase farmacéutico o kit, en donde dicha primera y/o dicha segunda dosis están dispuestas tal que sean adecuadas para (se preparen para) administración de una pauta posológica según un método de una cualquiera de las divulgaciones precedentes.

Las figuras muestran:

10 **Figura 1:** Se estratifican los recuentos de linfocitos B de muestras de pacientes como factor pronóstico de riesgo de efectos adversos en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3.

Figura 2: Recuentos de linfocitos B de muestras de paciente como un factor pronóstico en comparación con las relaciones de linfocitos B:T. A) y B) son resultados de dos estudios clínicos que tratan pacientes con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 (A: ensayo 103-104, LNH; B: ensayo 103-202, LLA).

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no se deben interpretar como que limiten el alcance de la presente invención. Los ejemplos están incluidos para los fines de ilustración y la presente invención está limitada solo por las reivindicaciones.

Ejemplo 1

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

Blinatumomab es una construcción de anticuerpo biespecífico CD19/CD3 de la clase del acoplador de linfocitos T biespecífico (BiTE®) que muestra como agente único una alta tasa y duración de las respuestas en pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) recidivante y leucemia linfocítica aguda (LLA) de precursores B. Blinatumomab tiene un perfil de seguridad favorable, con excepción de un subconjunto de pacientes que desarrollaron acontecimientos adversos (AEs) neurológicos durante los primeros días de tratamiento, tales como confusión, alteración del habla o síntomas cerebelosos. Hasta la fecha, todos los AEs neurológicos relevantes (11 de los 48 pacientes) fueron transitorios, completamente reversibles y se resolvieron sin secuelas en el plazo de 3 a 72 horas después de parar la infusión. En ningún caso se observaron signos patológicos tras la imagen por resonancia magnética de la cabeza. A pesar de la retirada del tratamiento, 4 pacientes con AEs neurológicos han logrado una remisión objetiva del linfoma.

25 El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) tomado en el plazo de horas después de parar la infusión mostró niveles detectables de blinatumomab en la mayoría de los pacientes afectados, mientras que en un paciente sin síntomas neurológicos no fue detectable blinatumomab en el LCR durante la infusión. Además, elevados niveles de albúmina y linfocitos T en LCR apoyan una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) como un posible acontecimiento subyacente. Están en curso análisis de muestras de suero de pacientes para angiopoetina-2 y S100β para investigar si los niveles de estrés endotelial y el marcador de integridad de la BHE, respectivamente, se correlacionan con los AEs neurológicos. En un análisis retrospectivo de 39 pacientes con LNH, se identificó una relación basal entre linfocitos B y linfocitos T (B:T) en sangre periférica a 1:10 o inferior como el único valor predictivo para la posterior manifestación de AEs neurológicos. Entonces se confirmó prospectivamente el valor predictivo en 8 pacientes adicionales. En conclusión, se ha desarrollado una medida simple para identificar prospectivamente pacientes en riesgo de desarrollar AEs neurológicos después del comienzo del tratamiento con blinatumomab. Actualmente están siendo probadas medidas atenuantes en estos pacientes de alto riesgo para evitar la retirada del tratamiento.

30
35
40

Ejemplo 2

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

Características comunes de acontecimientos precoces del SNC

- Los primeros síntomas aparecen 12-48 h después del comienzo de la infusión de MT103: Agitación, alteración del habla, algunas veces temblor, ataxia
- Aparecen síntomas más intensos que conducen a detener la infusión después de 24-72 h: Confusión, desorientación, ataxia, afasia, convulsión
- Después de detener la infusión de MT103, resolución completa de los síntomas del SNC observados en el plazo de 1-3 días; en general, sin secuelas
- La mayoría de los acontecimientos del SNC se incluyen en la fase de activación precoz y redistribución de linfocitos T policlonales

Características de acontecimientos del SNC con aparición lenta

- Tendencia a síntomas cerebelosos
- Ocurren en diversos momentos de tiempo durante el tratamiento, frecuentemente al comienzo del tratamiento o en el aumento de etapa
- Temblor, leve alteración del habla, leve alteración de la escritura; puede durar durante varios días

Otros acontecimientos del SNC

- Síntomas adicionales observados sin relación demostrada con otros acontecimientos del SNC: Cefalea, fiebre, náuseas

Relación entre la respuesta y la dosis de MT103 de acontecimientos del SNC

- Es evidente la relación entre la respuesta y la dosis de acontecimientos del SNC; el corte está entre el nivel de dosis de 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$

Ejemplo 3

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

Los acontecimientos del SNC parecen ser predecibles

- Correlación entre los acontecimientos del SNC y la baja relación de linfocitos B:T (o recuento bajo de linfocitos B)
- Relación B:T de <1:10 identificada como corte evidente para el desarrollo de acontecimientos del SNC
- Parece que no se correlacionan otros parámetros bioquímicos o clínicos con los acontecimientos del SNC

IRM de la cabeza de pacientes con acontecimientos del SNC principalmente sin signos patológicos del análisis de LCR sugieren la abertura de la BHE y el acontecimiento neuroinflamatorio

- Niveles detectables de MT103 y niveles elevados de proteína y albúmina de suero encontrados en la mayoría de los pacientes afectados sugieren una rotura temporal de la barrera hematoencefálica (BHE)
- No se encontró MT103 en el LCR de un paciente sin acontecimientos del SNC
- El análisis del LCR también muestra en algunos pacientes afectados recuentos elevados de monocitos y linfocitos T indicativos de proceso neuroinflamatorio
- ¿Están reflejando los acontecimientos del SNC la abertura gradual de la BHE (agitación > confusión > afasia, ataxia > convulsión)?

La incidencia de acontecimientos del SNC se puede correlacionar con enfermedad y/o carga tumoral

- A 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 3/8 pacientes con LNH (37 %) y solo uno de 1/11 de los pacientes de 'alto riesgo' de LLA (9 %) desarrollaron acontecimientos del SNC
- Los pacientes con LLA-B reciben rutinariamente quimioterapia intratecal (y alta dosis i.v. de metotrexato) que probablemente reduce la carga de células tumorales en el SNC ("meningitis neoplásica oculta")

Ejemplo 4

Sumario de acontecimientos del SNC en pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3

Sumario de acontecimientos clínicamente relevantes del SNC en pacientes con LNH

Paciente Nº	Evaluación neurológica	Enfermedad	Relación de linfocitos B:T	Sexo, edad	Primer tratamiento o tratamiento adicional	Dosis en µg/m ² /día	Interrupción del tratamiento después del comienzo	Resolución completa, tiempo	Mejor respuesta
105-005	Confusión, trastorno de comunicación	LF	1:23,9	Mujer, 65	Primero	15	15 h	Sí, 24 h	SD
102-004	Síndrome orgánico cerebral	LCM	1:757	Varón, 75	Primero	15	50 h	Sí, 34 h	n.d.
102-006	Convulsión generalizada (acidosis)	LZM	1:1740	Varón, 59	Primero	30	48 h	Sí, 48 h	n.d.
109-011	Síntomas cerebelosos	LCM	1:9,2	Varón, 73	Reinicio	60	48 h	Sí, 24 h	PR (primera)
109-012	Encefalopatía	LCM	1:19520	Varón, 55	Adicional	60	24 h	Sí, 24 h	CR (primera)
102-007	Convulsión, afasia	LF	1:197	Varón, 61	Primero	90	48 h	Sí, 48 h	¿PR?
109-023	Encefalopatía	LCM	1:368	Varón, 60	Primero	60	17 h	Sí, 56 h	n.d.
109-025	Encefalopatía	LCM	1:873	Varón, 58	Primero	15	41 h	Sí, 48 h	n.d.
108-004	Trastorno del habla, parálisis cara y brazo	LF	0:431	Varón, 66	Primero	60	624 h	Sí, 3 h	PR
109-261	Desorientación, alteración del habla	LCM	1:20	Varón, 42	Adicional	60	30 h	Sí, 72 h	PR (primer ciclo)

5 **Ejemplo 5**

Dependencia de la dosis de acontecimientos del SNC de pacientes tratados con un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 en ensayos clínicos

Dependencia de la dosis de acontecimientos del SNC en el ensayo de LNH en curso

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

10

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

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

* Alcanzó la relación B:T frontera después del primer ciclo de tratamiento

+ Incl. Pacientes con aumento de dosis escalonado

Ejemplo 6

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

5 Paciente 108-003

- Mujer, 66 años
- Grado 2 de LF, IVB (FD: 09/2006)
- Antecedentes personales relevantes: anemia, trombocitopenia (pretratamiento 2x Zevalin e infiltración de la médula ósea por LF) elevación de gGT y AP, abuso de benzodiazepinas, estado después de septicemia por 2. aureus con espondilodiscitis y abscesos
- Tratamiento previo para linfoma:
 - 6 x R-CHOP 14, 8 x R 09/2006 - 02/2007
 - R mono 05/07
 - 1. Zevalin 11/07
 - 2. Zevalin 01/08
- Según relación inicial de linfocitos B:T (1:10,5) alto riesgo (cohorte 15/60)
- 5 de enero de 2009 Inicio del tratamiento (15 µg/m²/24 h)
- Fiebre, cefalea durante 2 días - fácilmente tratada con paracetamol oral y novalgin
- 12 de enero Aumento de dosis hasta 60 µg/m²/24 h
- Nuevamente fiebre, cefalea - tratada fácilmente por paracetamol oral y novalgin
- Sin acontecimientos neurológicos
- "Etapa" de dosis bien tolerada
- Sospecha de mejoría de la función de la médula ósea

Ejemplo 7

- 25** Un paciente que tiene un riesgo elevado de posibles efectos adversos que recibió 5 µg/m²/d durante 7 días y 60 µg/m²/d durante 21 días mostró efectos adversos leves (reacciones neurológicas)
- LCM, varón 42 años
 - B:T 1:12
 - Inicio del tratamiento 19 de enero de 2009 con 5 micg/m²/d
 - Día 1: fiebre y escalofríos, cefalea, sin más problemas
 - Etapa: 26 de enero: después de 6 h de fiebre, fuerte cefalea
 - 27.01.09: cansancio, náuseas, vómitos, endoscopia sin signos patológicos), arritmia absoluta con frecuencia hasta 170/min → resolución en el plazo de un día después de la sustitución de potasio y digitoxina.
 - Tac craneal y LCR realizado, Tac: sin signos patológicos
 - LCR: proteína ligeramente elevada 55 mg/dL, células: 23 células/micL, principalmente células monocíticas y algunos linfocitos activados
- 35**

- 27.01.09 tarde: leve temblor, apraxia, "estado mental lento", noche: leve alteración del habla (¿cerebelosa?), lenta mejoría durante los dos días siguientes 29.01.09 debido a los leves síntomas en curso decisión de administrar dexametasona
 - Lenta mejoría de los síntomas, resolución completa 31.03.09
- 5
- Durante el transcurso posterior del tratamiento: dificultades recurrentes para tocar la guitarra.
 - Después de 4 semanas de tratamiento: -37 %
 - Después de 8 semanas de tratamiento: PR/CRu

Ejemplo 8

10 Un paciente que tiene un riesgo elevado de posibles efectos adversos que recibió una asignación de tratamientos según la presente invención.

Paciente 108-005

- **Varón, 71 años, LF IIIB**
 - **Relación de linfocitos B:T: 57:1363 (baja, 1:23,9)**
 - **Primer diagnóstico: 1997**
- 15
- **Múltiples tratamientos anteriores:** 12x Rituximab (mono), 6x Rituximab-Bendamustina, 6x R-CHOP, SCT autólogo
 - **Fecha de inicio con blinatumomab: 17.08.2009**
 - **Duración del tratamiento: 8 semanas**
 - **Bien tolerado (sin SAE)**
- 20
- **Sin acontecimiento adverso neurológico**
 - **Tac de la semana 8: -65 % = remisión parcial del linfoma**

Ejemplo 9

Un paciente más que tiene un riesgo elevado de posibles efectos adversos que recibió una asignación de tratamientos según la presente invención.

25 Paciente 109-031

- **Varón, 60 años, linfoma folicular IVAE**
 - **Relación de linfocitos B:T: 0:429 (baja)**
 - **Primer diagnóstico: 05/09**
 - **Tratamientos anteriores:** Pre-fase con vincristina/decortina, 6x R-CHOP
- 30
- **Inicio del tratamiento con blinatumomab: 30.11.09**
 - **Duración del tratamiento: 8 semanas**
 - **Bien tolerado (síntomas de rubor en las etapas - sensibles a esteroides)**
 - **Sin acontecimiento adverso neurológico**
 - **Linfoma -56 % después de 8 semanas (remisión parcial del linfoma)**

35 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Micromet AG

ES 2 806 142 T3

<120> Pauta posológica para administrar un anticuerpo biespecífico CD19xCD3 a pacientes en riesgo de posibles efectos adversos

<130> MIM14192PCT

5

<150> US 61/479.961

<151> 28/04/2011

<160> 22

10

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 498

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo monocatenario biespecífico CD19xCD3

20

<400> 1

ES 2 806 142 T3

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
 115 120 125
 Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val

ES 2 806 142 T3

130																			
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							

ES 2 806 142 T3

Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

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

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

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

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

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

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

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

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Anticuerpo monocatenario biespecifico CD19xCD3

10

<400> 2

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttattt gaactggtag
120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct
180

gggatccac ccaggtttag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caacatccat
240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg
300

ES 2 806 142 T3

acgttcgggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtgggtg 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 tggaaagtcc aagggtaaag ccaactctgac tgcagacgaa
600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcgggtctat
660
ttctgtgcaa gacgggagac taagacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg
720
ggccaagggg ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtgggtg gatccgatat caaactgcag
780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct
840
ggctacacct ttactaggtg 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 tggaagtgga
1140
ggttctgggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca
1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt
1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct ccccaaaag atggatttat
1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtcctt tategettca gtggcagtgg gtctgggacc
1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca
1440
cagtgaggta gtaacceget cacgttcgggt gctgggacca agctggagct gaaa
1494

<210> 3

5

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 142 T3

<220>

<223> VH anti-CD19

<400> 3

5

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

<210> 4

<211> 372

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VH anti-CD19

15

<400> 4

caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt
60

ES 2 806 142 T3

tctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg
120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac
180

aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac
240

atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcgggtct atttctgtgc aagacgggag
300

actacgacgg taggcggtta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc
360

accgtctcct cc
372

<210> 5

<211> 111

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> VL anti-CD19

10 <400> 5

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6

15 <211> 333

ES 2 806 142 T3

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> VL anti-CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtag
120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct
180

gggatcccac ccaggtttag tggcagtggtg tctgggacag acttcacct caacatccat
240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg
300

acgttcgggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa
333

10

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> VH anti-CD3

<400> 7

20

ES 2 806 142 T3

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

<210> 8

5 <211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> VH anti-CD3

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg
 60

tcttgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg
 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatocta gccgtggta tactaattac
 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctocag cacagcctac
 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat
 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca
 357

ES 2 806 142 T3

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> VL anti-CD3

<400> 9

10

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

<210> 10

15

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> VL anti-CD3

<400> 10

ES 2 806 142 T3

gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc
60

atgacctgca gagccagttc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc
120

acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc
180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa
240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacggt cggtgctggg
300

accaagctgg agctgaaa
318

<210> 11

<211> 5

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CD3 CDR-H1

10

<400> 11

Arg Tyr Thr Met His
1 5

15 <210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

20 <220>

<223> CD3 CDR-H2

<400> 12

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

25 Asp

ES 2 806 142 T3

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

5

<220>

<223> CD3 CDR-H3

<400> 13

10

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

<210> 14

<211> 10

15

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CD3 CDR-L1

20

<400> 14

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

25

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> artificial

30

<220>

<223> CD3 CDR-L2

<400> 15

35

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
1 5

ES 2 806 142 T3

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> artificial
5
<220>
<223> CD3 CDR-L3

<400> 16
10
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 5
15 <212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> CD19 CDR-H1
20
<400> 17

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

25 <210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> artificial

30 <220>
<223> CD19 CDR-H2

<400> 18

ES 2 806 142 T3

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

Gly

<210> 19

<211> 15

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> CD19 CDR-H3

10

<400> 19

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

15 <210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> artificial

20 <220>

<223> CD19 CDR-L1

<400> 20

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu Asn
25 1 5 10 15

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

30 <213> artificial

<220>

<223> CD19 CDR-L2

ES 2 806 142 T3

<400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

5 <210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

10 <220>

<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

15

1

REIVINDICACIONES

1. Un método de identificación de pacientes humanos en riesgo de posibles efectos adversos como resultado del tratamiento por la administración de blinatumomab que comprende:

(a) determinar los linfocitos B totales en una muestra periférica de sangre de dicho paciente; y

5 (b) identificar pacientes humanos en riesgo de posibles efectos adversos basándose en los resultados de la etapa de determinar,

en donde el posible efecto adverso es uno o más seleccionados del grupo que consiste en: confusión, ataxia, desorientación, disfasia, afasia, alteración del habla, síntomas cerebelosos, temblor, apraxia, convulsión, convulsión tonicoclónica generalizada, parálisis y trastorno del equilibrio,

10 en donde un recuento total de linfocitos B inferior a 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica de dicho paciente es indicativo de un alto riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente, mientras que un recuento total de linfocitos B superior a 50 linfocitos B por microlitro de sangre periférica de dicho paciente es indicativo de un bajo riesgo de posibles efectos adversos para dicho paciente, en donde el método se realiza antes del tratamiento por la administración de blinatumomab.

15 2. Blinatumomab para su uso en un método de tratamiento de leucemia o linfoma CD19 positivo en un paciente en riesgo de posibles efectos adversos identificados por el método de la reivindicación 1, que comprende administrar una primera dosis de blinatumomab durante un primer periodo de tiempo; y consecutivamente una segunda dosis de blinatumomab durante un segundo periodo de tiempo, en donde dicho primer periodo de tiempo es 7 días, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera dicho primer periodo de tiempo, en donde dicha primera dosis es entre 1 y
20 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferido 5 o 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, en donde dicha segunda dosis supera la primera dosis.

3. Blinatumomab para el uso de la reivindicación 2, en donde dicho segundo periodo de tiempo supera 18 días.

4. Blinatumomab para el uso de la reivindicación 2 o 3, en donde dicho segundo periodo de tiempo es entre 18 días y 81 días, siendo preferidos 21 o 49 días.

25 5. Blinatumomab para el uso de las reivindicaciones 2 a 4, en donde dicho primer periodo de tiempo es 7 días y dicho segundo periodo de tiempo es 21 o 49 días.

6. Blinatumomab para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde dicha segunda dosis es entre 15 y 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, siendo preferidos 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

30 7. Blinatumomab para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde al paciente se le va a administrar con una tercera dosis de blinatumomab durante un tercer periodo de tiempo después de una primera y segunda dosis durante un primer y segundo periodo de tiempo.

8. Blinatumomab para el uso de la reivindicación 7, en donde dicho tercer periodo de tiempo supera dicho primer y segundo periodo de tiempo.

9. Blinatumomab para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, que comprende además determinar periódicamente los recuentos totales de linfocitos B durante la administración de dicho anticuerpo.

35 10. Blinatumomab para el uso de la reivindicación 9, en donde la administración de blinatumomab se puede ajustar basándose en los resultados de determinar periódicamente el recuento total de linfocitos B para reducir el riesgo de posibles efectos adversos durante el tratamiento.

40 11. Blinatumomab para el uso de una de las reivindicaciones 2 a 10, en donde el linfoma comprende linfoma no Hodgkin de linfocitos B (LNH-B) de escasa malignidad o de gran malignidad, linfoma de células del manto (LCM) o leucemia linfocítica crónica (LLC).

12. Blinatumomab para el uso de una de las reivindicaciones 2 a 11, en donde la leucemia es leucemia linfocítica aguda (LLA) de linaje B.

Figura 1

	Corte de linfocitos B 42,5/ μ L (mediana)		Corte de linfocitos B 35/ μ L		Corte de linfocitos B 50/ μ L	
	<	>	<	>	<	>
SNC+	16	3	16	3	16	3
SNC-	28	41	24	46	29	41
Total	44	44	40	49	45	44
SNC+ [%]	36,4	6,8	35,5	6,1	40,0	6,7

Figura 2

