

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 3412687

DAL TITOLO:

"METODI PER TRATTARE DLBCL"

*** **

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

[0001] La presente invenzione fornisce mezzi e metodi per trattare il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) con un anticorpo che lega CD3. Nello specifico, un anticorpo bispecifico CD19 x CD3 che recluta cellule T tramite la sua porzione di legame a CD3 e lega in concomitanza CD19 sulla superficie di, in particolare, cellule di linfoma, tramite la sua porzione di legame a CD19 (ovvero un bispecific T cell engager, reclutatore bispecifico di cellule T, "BiTE") è applicato per uso nel trattamento di massa tumorale di tessuto linforeticolare e/o di linfoma extranodale causata da DLBCL in un paziente.

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

[0002] Il linfoma è un cancro dei linfociti. Vi sono due tipi principali di linfoma: Linfoma di Hodgkin (HL) e linfoma non Hodgkin (NHL). Il linfoma non Hodgkin (NHL) è il tipo più comune di linfoma. Sebbene esistano più di 30 tipi di NHL, il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è il tipo più comune, che costituisce circa il 30 per cento di tutti i linfomi. Negli Stati Uniti, DLBCL colpisce circa 7 persone su 100.000 ogni anno.

[0003] Il linfoma diffuso a grandi cellule B è un linfoma

aggressivo, a volte detto linfoma di grado elevato o intermedio. Ciò significa che il linfoma cresce rapidamente e si può diffondere velocemente in differenti parti del corpo. Il linfoma diffuso a grandi cellule B colpisce per lo più persone di età superiore ai 50 anni, anche se può presentarsi in persone di qualunque età. È leggermente più comune negli uomini rispetto alle donne. Circa i 2/3 di coloro che hanno linfoma diffuso a grandi cellule B hanno malattia diffusa al momento della diagnosi, che si estende in differenti parti del corpo. In quasi la metà dei pazienti, la malattia colpisce parti del corpo esterne ai linfonodi (dicesi malattia "extranodale"). Il midollo osseo è colpito in circa il 10-20% dei pazienti. DLBCL è fatale se non trattato.

Nel DLBCL, i linfociti B anormali sono più grandi del normale e hanno smesso di rispondere ai segnali che solitamente limitano la crescita e la riproduzione delle cellule. DLBCL può svilupparsi come trasformazione da una forma meno aggressiva di linfoma o come prima occorrenza di linfoma (dicesi de novo).

[0004] I primi segni di DLBCL sono spesso una massa crescente non dolente in un linfonodo nella regione del collo, dell'inguine o dell'addome. I pazienti possono presentare anche febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne o altri sintomi. In circa il 40 per cento dei casi il cancro non parte dai linfonodi, ma si sviluppa al contrario altrove. Questa è detta malattia extranodale. Il sito più comune di coinvolgimento extranodale è lo stomaco o il tratto gastrointestinale, ma la malattia può avere origine in virtualmente

qualsiasi tessuto. Alla maggioranza dei pazienti (circa il 60 per cento) non viene diagnosticato il DLBCL fino a che la malattia non è in stadio avanzato (stadio III o IV). Nel restante 40 per cento dei pazienti la malattia è confinata in un lato del diaframma (sotto o sopra il diaframma). Questa si dice malattia localizzata.

[0005] Tipicamente, la diagnosi di linfoma è effettuata in generale con una biopsia linfonodale. Una volta confermata la diagnosi, sono eseguite analisi aggiuntive per ottenere maggiori informazioni circa la portata della diffusione della malattia nel corpo. Questo processo è detto stadiazione. I risultati di queste analisi aiuteranno a determinare il corso di trattamento più efficace.

[0006] La discussione circa la gestione dei pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B può essere suddivisa per comodità in 3 gruppi: coloro che presentano malattia localizzata, coloro che presentano malattia disseminata e i pazienti il cui linfoma è recidivante dopo una iniziale remissione.

Il trattamento standard dell'avanzato era ed è ancora la chemioterapia a base di CHOP. CHOP consiste in quattro farmaci chemioterapici - Ciclofosfamide (detta anche Cytosan/Neosar), Doxorubicina (detta anche idrossidaunorubicina) (o Adriamicina), Vincristina (Oncovin) e Prednisolone.

Tuttavia, sebbene il trattamento CHOP fosse e sia solitamente applicato, è stato riportato che lo sviluppo di nuovi regimi di trattamento che includono M-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina,

ciclofosfamide, vincristina, e dexametasone), MACOP-B (metotrexato con recupero con leucovorina, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, prednisone, e bleomicina) e ProMACE/CytaBOM (ciclofosfamide, doxorubicina, etoposide cytozar, bleomicina, vincristina, metotrexato prednisone) ottiene risultati che sembrano di molto superiori a quelli osservati con CHOP. Questi cosiddetti regimi di terza generazione sembravano rappresentare un progresso importante nella terapia fino a che uno studio clinico su intergruppi realizzato negli Stati Uniti ha dimostrato la non superiorità rispetto a CHOP.

[0007] Ciononostante, la terapia CHOP si è allargata a una combinazione di chemioterapia e immunoterapia, ovvero R-CHOP. R-CHOP è una combinazione di farmaci usati in chemioterapia per linfomi non Hodgkin aggressivi (NHL). Alla combinazione standard detta CHOP si aggiungono Rituximab - un anticorpo monoclonale contro CD20.

[0008] Un trattamento R-CHOP comunemente applicato è il seguente: Rituximab è somministrato come infusione per qualche ora il primo giorno di trattamento, mentre la somministrazione dei farmaci del regime CHOP può essere avviata il giorno successivo. L'intero corso è ripetuto solitamente ogni tre settimane per 6-8 cicli. I primi tre farmaci del regime chemioterapico CHOP sono solitamente forniti come iniezioni o infusioni in vena in un solo giorno, mentre prednisolone è assunto in pillole per cinque giorni. Ciascun ciclo è ripetuto ogni 3 settimane per 6-8 cicli. La chemioterapia CHOP è usata per molti dei comuni tipi di linfomi non Hodgkin aggressivi incluso linfoma diffuso a

grandi cellule B (DLBCL). Oggi, R-CHOP si può considerare il trattamento standard di prima linea per pazienti con DLBCL.

[0009] DHAP è una ulteriore combinazione di agenti chemioterapici che viene a volte applicata per il trattamento di DLBCL. Gli agenti chemioterapici DHAP includono: Dexametasone, citarabina, che a volte è detta Ara-C e cisplatino, che contiene platino. Anche DHAP può essere combinato con Rituximab (nome commerciale Rituxan®), ovvero, R-DHAP.

[0010] ICE è un'altra combinazione di agenti chemioterapici che è a volte applicata per il trattamento di DLBCL e prende il nome dalle iniziali dei farmaci chemioterapici usati, che sono: Ifosfamide, Carboplatino, ed Etoposide. R-ICE include anche il farmaco anticorpo monoclonale Rituximab.

[0011] Tuttavia, malgrado questo importante progresso terapeutico, una frazione significativa di pazienti recidiverà o resterà refrattaria alla chemioimmunoterapia iniziale. Di conseguenza, esiste il bisogno di terapie alternative e/o adiuvanti per il trattamento della massa tumorale massiccia, aggressiva e in rapida crescita causata da DLBCL. Di conseguenza, il problema tecnico della presente invenzione è soddisfare questo bisogno. Bargou, R. et al., Science (2008) 321:974-977 insegna un trattamento di pazienti di NHL con il bAb per CD19xCD3 blinatumomab.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

[0012] La presente invenzione affronta questo bisogno e quindi

fornisce come soluzione al problema tecnico forme di realizzazione che riguardano mezzi e metodi per uso nel trattamento di massa tumorale di tessuto linfonodale e/o di linfoma extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente in cui viene applicata una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3. Un esempio di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 (a catena singola) è Blinatumomab (MT103).

[0013] Blinatumomab è un anticorpo per CD19xCD3 mirato sui linfomi, ricombinante, bispecifico a catena singola che lega CD19 sulla superficie di quasi tutte le cellule B e delle cellule tumorali B e in concomitanza può reclutare una cellula T, innescando in tal modo la cellula T per uccidere la cellula B o la cellula tumorale B bersaglio. Si tratta quindi un cosiddetto anticorpo BiTE® (Bispecific T-cell Engager). Blinatumomab consiste in quattro domini variabili di immunoglobulina assemblati in una singola catena polipeptidica. Due dei domini variabili formano il sito di legame per CD19, un antigene della superficie cellulare espresso sulla maggior parte delle cellule B e cellule tumorali B. I due altri domini variabili formano il sito di legame per CD3 epsilon del complesso CD3 sulle cellule T. Blinatumomab è progettato per dirigere le cellule T citotossiche o distruttrici di cellule dell'organismo verso le cellule tumorali e attualmente è testato in studi clinici.

[0014] Anche se WO 2007/068354 menziona il fatto che possa essere usato un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 tra differenti linfomi non Hodgkin a cellule B, per il trattamento di DLBCL, questo



documento non giunge ad alcuna conclusione rispetto all'effettiva esistenza di un effetto terapeutico o di un eventuale effetto farmacologico che stia alla base in modo diretto o indiretto della applicazione terapeutica rivendicata di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3.

Ciò è ancora più vero quando si passa al DLBCL aggressivo e difficile da trattare.

[0015] Tuttavia, sorprendentemente, i presenti inventori hanno trovato che un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è di beneficio nel trattamento di massa tumorale di tessuto linforeticolare (detto nella presente anche tessuto linfonodale) e/o linfoma extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente. In effetti, negli studi clinici è stato osservato che un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 ha dato luogo a risultati straordinari nel trattamento di pazienti affetti da DLBCL visto che in alcuni pazienti si è osservato un enorme debulking della massa tumorale, già dopo solamente qualche settimana di somministrazione. Si noti che i pazienti trattati con un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 erano stati pesantemente pre-trattati con una combinazione di vari agenti chemioterapici, sia con la combinazione di agenti chemioterapici o con quella combinazione assieme all'anticorpo specifico per CD20 Rituximab. Tuttavia, l'immunoterapia con un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 come unico agente terapeutico in pazienti di DLBCL ha determinato una parziale remissione o persino una completa remissione (vedere gli

esempi allegati, in particolare i pazienti 153-001, 135-001 e 109-038).

[0016] Riassumendo, gli straordinari risultati osservati dai presenti inventori nei loro studi clinici non potevano essere previsti, dato che nella terapia oncologica, non esiste nessun farmaco "per tutte le occasioni" ("magic bullet") e quindi per nessuno studio clinico, per così dire, esiste alcuna ragionevole previsione di successo, per la quale ragione un tecnico esperto è molto cauto e non proverebbe mai semplicemente un farmaco sperimentale in un paziente umano. Tuttavia, i presenti inventori con le loro approfondite conoscenze e dati preclinici su un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 se ne sono assunti il rischio e hanno trattato pazienti di DLBCL più o meno resistenti ai trattamenti e hanno avuto successo. Di conseguenza, un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 può aprire la strada a un nuovo trattamento di DLBCL.

L'invenzione è definita dalle rivendicazioni allegate.

[0018] Salvo altrimenti definiti, tutti i termini dell'arte, annotazioni e altri termini o terminologia scientifica usati nella presente sono intesi coi significati comunemente compresi dai tecnici del ramo cui questa invenzione appartiene. In alcuni casi, termini con significati comunemente compresi sono definiti nella presente per chiarezza e/o per riferimento rapido, e l'inclusione di tali definizioni nella presente non va necessariamente considerata rappresentare una differenza sostanziale rispetto a quanto è generalmente compreso nell'arte. Molte tra le tecniche e le procedure descritte o cui si fa riferimento nella



presente sono ben comprese e comunemente impiegate usando metodologia convenzionale dai tecnici del ramo. Come appropriato, procedure che prevedono l'uso di kit e reagenti disponibili in commercio sono realizzate generalmente secondo protocolli e/o parametri definiti dal produttore salvo altrimenti indicato.

[0019] La discussione dei metodi generali qui forniti è intesa solamente a scopo illustrativo. Altri metodi e forme di realizzazione alternativi saranno evidenti ai tecnici del ramo in seguito alla revisione di questa divulgazione.

[0020] Analogamente, un gruppo di oggetti collegati con la congiunzione "o" non dovrebbe essere letto come necessitante esclusività mutuale all'interno di quel gruppo, ma dovrebbe essere letto piuttosto anche come "e/o", salvo espressamente altrimenti dichiarato.

[0021] Si noti che, come usate nella presente, le forme singolari "un/un", "una/uno" e "il/lo/la/l'" includono riferimenti plurali se non altrimenti indicato in modo chiaro dal contesto.

[0023] Se non diversamente indicato, il termine "almeno" che precede una serie di elementi deve essere inteso riferirsi a ogni elemento nella serie.

[0024] In tutta questa descrizione e nelle rivendicazioni che seguono, a meno che il contesto non richieda altrimenti, il termine "comprendere", e le varianti come "comprende" e "comprendente/comprendendo", saranno intesi implicare l'inclusione di un numero intero o fase o un gruppo di numeri interi o di fasi dichiarato

ma non l'esclusione di qualsiasi altro numero intero o fase o gruppo di numeri interi o fasi. Quando usato nella presente, il termine "comprendente/comprendendo" può essere sostituito con il termine "contenente/contenendo" o "includente/includendo" o a volte, quando utilizzato nel presente documento, con il termine "avente/avendo".

[0025] Quando usato nella presente "che consiste in" esclude qualsiasi elemento, fase, o ingrediente non specificato nell'elemento di rivendicazione. Quando usato nella presente, "che consiste in" non esclude materiali o fasi che non influenzano materialmente le caratteristiche nuove e di base della rivendicazione. In ciascun caso nella presente qualsiasi tra i termini "comprendente/comprendendo", "consistente essenzialmente in" e "consistente in" può essere sostituito con uno dei due altri termini.

[0026] Come descritto nella presente, "forma di realizzazione preferita" significa "forma di realizzazione preferita della presente invenzione". Analogamente, come descritto nella presente, "varie forme di realizzazione" e "un'altra forma di realizzazione" significa rispettivamente "varie forme di realizzazione della presente invenzione" e "un'altra forma di realizzazione della presente invenzione".

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

[0027] È evidente per il trattamento di DLBCL nell'arte si applica chemioterapia da sola o chemioterapia in associazione a immunoterapia. Tuttavia, un anticorpo come Rituximab (un anticorpo specifico per CD20) non è solitamente applicato come singolo

composto per il trattamento di DLBCL, probabilmente perché DLBCL è un linfoma aggressivo, a crescita rapida, per il quale non ci si può attendere che un solo anticorpo, che richiede cellule immunitarie (effettrici) al fine di esercitare CDC e/o ADCC, sia efficiente in monoterapia. Di conseguenza, viene solitamente applicata una combinazione di agenti chemioterapici assieme a Rituximab. In aggiunta, è stato osservato che Rituximab potrebbe non avere l'effetto terapeutico desiderato se le cellule B non sono positive per Bcl-2 (Armitage (2007), Blood 110(1):29-36). Pertanto, Rituximab potrebbe, in alcune circostanze, avere uno spettro terapeutico in una certa misura limitato.

[0028] Inoltre, spesso DLBCL rappresenta una massa tumorale massiccia e si può assumere ragionevolmente che un anticorpo Ig convenzionale potrebbe non essere in grado di penetrare in modo efficiente nella massa tumorale massiccia e potrebbe quindi non essere in grado di attrarre cellule effettrici che potrebbero successivamente uccidere le cellule tumorali. Questo perché Rituximab per esempio necessita di cellule effettrici del sistema immunitario che potrebbero non essere a disposizione in quantità o qualità sufficiente, dato che spesso i pazienti sono pesantemente pre-trattati con agenti chemioterapici che danneggiano anche le cellule immunitarie. Pertanto, sarebbe desiderabile avere a disposizione un anticorpo che attragga (recluti) in modo efficiente cellule immunitarie che uccidono cellule tumorali. La presente invenzione, per mezzo di un anticorpo bispecifico



per CD19xCD3 (a catena singola), fornisce un tale anticorpo. In effetti, in studi clinici, i presenti inventori hanno osservato sorprendentemente che un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 (a catena singola) come unico agente terapeutico riusciva a ridurre la massa tumorale di tessuto linfonodale e/o linfoma extranodale causata da DLBCL. In effetti, anche tumori di dimensioni fino a 63 x 47 mm o più erano ridotti e persino del tutto eliminati. Questo straordinario risultato non poteva essere previsto, dato che per esempio Rituximab non viene applicato nell'arte come unico agente terapeutico. Al contrario, esso viene applicato assieme a una combinazione di agenti chemioterapici.

[0029] I presenti inventori non solo hanno dovuto affrontare il compito di trattare un linfoma aggressivo in rapida crescita in pazienti che erano stati pre-trattati con chemioterapia o con una combinazione di chemioterapia con immunoterapia (anche con un potente anticorpo specifico per CD20) e che presentavano, almeno parzialmente, un carico tumorale pesante quando hanno applicato un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 come unico agente terapeutico, ma hanno dovuto anche risolvere il problema di migliorare, preferibilmente prevenire, gli effetti avversi che si erano osservati precedentemente con l'anticorpo bispecifico. In altre parole, i presenti inventori da una parte hanno dovuto osservare lo sviluppo e persino la comparsa di progressione tumorale dopo precedente (immuno)chemioterapia a chemioterapia in pazienti affetti da DLBCL (i pazienti erano stati pre-trattati con chemioterapia e chemioimmunoterapia), e dall'altra parte

hanno dovuto osservare tossicità limitante la dose.

[0030] In effetti, come descritto per esempio in WO 99/54440, sono stati osservati effetti avversi in uno studio precedente eseguito con l'anticorpo per CD19xCD3, Blinatumomab (applicato in infusioni ripetute in bolo a un paziente con leucemia linfatica cronica derivata da cellule B (B-CLL). Nello specifico, in uno studio clinico 7 pazienti su 22 hanno mostrato una reazione precoce a livello neurologico/psichiatrico, inclusi, per esempio, confusione, atassia, disturbi del linguaggio o disorientamento.

Al fine di gestire meglio questi effetti collaterali indesiderati, la modalità di somministrazione dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola è stata cambiata poiché si è passati dall'infusione in bolo a una somministrazione endovenosa continua di detto anticorpo per un periodo di tempo maggiore. Tuttavia, si sono comunque riscontrate reazioni neurologiche/psichiatriche nel corso di tale studio clinico.

[0031] Pertanto, per gli studi clinici in associazione all'applicazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola per il trattamento di massa tumorale di tessuto linfonodale e/o linfoma extranodale causata da DLBCL, i presenti inventori hanno dovuto sviluppare un regime di trattamento che fosse efficiente e ben tollerato dalla maggioranza dei pazienti. A tale scopo, i presenti inventori hanno applicato una applicazione graduale di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola dato che 5/15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$

sono stati somministrati ai pazienti. Pertanto, gli effetti avversi, in particolare eventi neurologici/psichiatrici, si sono potuti ridurre in numero, migliorare e persino prevenire. È altresì contemplato nella somministrazione graduale di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola un regime di trattamento che usa due dei dosaggi, come 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, 5/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, o 15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ per la durata del trattamento del paziente. Il dosaggio appropriato può essere selezionato dal clinico in base a efficacia, tollerabilità e sicurezza con effetti avversi minimi nel paziente.

Ma gli inventori contemplano anche il trattamento di massa tumorale di tessuto linfonodale e/o linfoma extranodale causata da DLBCL per includere la somministrazione continua di una dose costante senza incremento in una successiva dose più elevata. Per esempio, il presente regime di trattamento include la somministrazione di 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola fino alla conclusione di un corso del trattamento fino a 8 settimane [56 giorni] con buona tollerabilità e nessun effetto avverso, e persino più lungo se determinato essere sicuro ed efficace.

[0032] Si prevede che i metodi della presente invenzione siano ulteriormente caratterizzati dalla somministrazione di un glucocorticoide. Questa somministrazione avviene prima di e facoltativamente durante la somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola nel paziente di DLBCL. Questa



somministrazione concomitante può avvenire per uno o più giorni consecutivi dopo la somministrazione dell'anticorpo e facoltativamente durante il trattamento continuato con l'anticorpo.

[0033] Come è mostrato negli Esempi, è stato riscontrato che i glucocorticoidi migliorano e/o prevengono le reazioni neurologiche nel corso dei metodi di trattamento della presente invenzione. Si prevede quindi che i metodi della presente invenzione (e quindi i regimi posologici della presente invenzione) siano ulteriormente caratterizzati dalla somministrazione facoltativa di almeno un glucocorticoide. Detta somministrazione è preferibilmente precedente al primo trattamento con l'anticorpo, e quindi in concomitanza col secondo e terzo giorno dopo l'inizio del trattamento e può essere somministrato anche in seguito durante il trattamento in caso si presentino uno o più eventuali eventi avversi. Se il regime di trattamento include un incremento della dose secondo il programma di dosaggio, descritto nella presente, allora il glucocorticoide è somministrato prima di ciascun incremento della dose e in concomitanza con i successivi secondo e terzo giorno dopo ciascuna dose incrementata, e facoltativamente in giorni aggiuntivi per trattare eventuali eventi avversi neurologici.

[0034] I glucocorticoidi (GC) sono una classe di ormoni steroidei che legano il recettore dei glucocorticoidi (GR), che è presente in quasi tutte le cellule degli animali vertebrati, tra cui l'uomo. Questi composti sono potenti agenti antinfiammatori, a prescindere dalla causa dell'infiammazione. I glucocorticoidi sopprimono, tra le altre cose,

B

l'immunità cellulo-mediata inibendo i geni che codificano per le citochine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IFN- γ .

[0035] Come usato nella presente, il termine "glucocorticoide" comprende almeno cortisone, cortisolo, cloprednolo, prednisone, prednisolone, metilprednisolone, deflazacort, fluocortolone, triamcinolone, dexametasone, e betametasone, flusticasone propionato, triamcinolonacetone. Il dexametasone è preferito e il suo intervallo di dosaggio preferito è tra 6 e 40 mg per dose.

[0036] Il dexametasone ha la più elevata potenza glucocorticoide tra gli steroidi più comunemente usati e anche l'emivita più lunga (vedere la Tabella di seguito). Ma un tecnico del ramo è in grado di selezionare uno tra gli altri glucocorticoidi noti, alcuni dei quali sono divulgati nella presente, e selezionare una dose efficace appropriata per migliorare o prevenire eventi neurologici avversi che possono derivare dal trattamento di un paziente di DLBCL con un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola.

Agente	Dose equivalente approssimativa (mg)	Potenza antinfiammatoria relativa (glucocorticoide)	Potenza mineralcorticoide relativa (trattenimento di Na⁺)	Emivita biologica (ore)
Cortisone	25	0,8	0,8	8-12
Idrocortisone	20	1	1	8-12
Prednisone	5	4	0,8	18-36

Prednisolone	5	4	0,8	18-36
Metilprednisolone	5	5	0,5	18-36
Dexametasone	0,75	25	0	36-54

[0037] Dexametasone possiede un effetto benefico nella malattia maligna del sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio Linfoma del SNC o metastasi cerebrali) - eventualmente a causa della specifica penetrazione nel SNC. Esso è usato preferenzialmente (rispetto ad altri steroidi) anche per trattare l'edema cerebrale. Sebbene i corticosteroidi diminuiscano la permeabilità capillare nello stesso tumore, è stato riscontrato in modelli animali che il dexametasone può agire in modo differente e diminuire l'edema mediante effetti sul flusso della massa in uscita dal tumore (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995;25(1):19-28).

[0038] I presenti inventori allo scopo di ridurre e/o prevenire ulteriormente gli effetti avversi hanno riscontrato che la somministrazione (intermittente) di dexametasone durante l'aumento delle dosi dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola potrebbe contribuire a un ulteriore miglioramento e/o prevenzione di reazioni neurologiche. In particolare, il dexametasone è stato somministrato per un periodo di tre giorni durante i quali la dose dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 (a catena singola) è stata aumentata. Più nello specifico, il dexametasone è stato somministrato il giorno 1 a una dose di 24 µg, il giorno 2 a una dose di 16 µg e il giorno 3 a una dose di 8 µg (vedere anche l'Esempio 8). Anche se è noto che

dexametasone riduce l'attività delle cellule immunitarie incluse le cellule T (cellule T CD4⁺ e CD8⁺), essendo un noto immunosoppressore, e ci si potrebbe quindi aspettare che l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 potrebbe non reclutare cellule T potenti (attive), i presenti inventori hanno osservato l'esatto contrario. In effetti, le cellule T reclutate dall'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 erano verosimilmente potenti, dato che è stata osservata una straordinaria riduzione della massa tumorale negli studi clinici con pazienti di DLBCL (vedere gli Esempi allegati).

[0039] Alla luce del successo del trattamento della massa tumorale di pazienti di DLBCL in uno studio clinico con un anticorpo bispecifico per CD19xCD3, la presente invenzione fornisce in un primo aspetto una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 per uso nel trattamento di massa tumorale di tessuto linfonodale e/o massa tumorale extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente.

[0040] Analogamente, in alternativa, la presente invenzione fornisce una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 per uso in un metodo di trattamento della massa tumorale di tessuto linfonodale e/o massa tumorale extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente che ne necessita, comprendente somministrare una quantità terapeuticamente efficace della composizione al paziente che ne necessita.

[0041] Ancora, in alternativa, la presente invenzione fornisce

l'uso di una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 per la preparazione di una composizione farmaceutica per trattare la massa tumorale di tessuto linfonodale e/o massa tumorale extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL).

[0042] Inoltre, in alternativa, la presente invenzione fornisce un metodo di trattamento della massa tumorale di tessuto linfonodale e/o massa tumorale extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente, comprendente somministrare una quantità terapeuticamente efficace di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a detto paziente. L'anticorpo è contenuto preferibilmente in una composizione che è preferibilmente una composizione farmaceutica.

[0043] DLBCL è una neoplasia del tessuto linfonodale, che si sviluppa da cellule B. Si tratta di un gruppo clinicamente, morfologicamente e geneticamente eterogeneo di proliferazione maligna di grandi cellule B linfoidi che rappresenta circa il 40% (25.000 casi/anno) dei linfomi non Hodgkin dell'adulto. Sono stati identificati due gruppi di DLBCL con differenze a livello della prognosi con profili di espressione genica distinti caratteristici di cellule B del centro germinale normali o di cellule B della memoria attivate. Il sottogruppo simile alle cellule B del centro germinale (GC) era correlato a una prognosi significativamente migliore (sopravvivenza a 5 anni: 76%) in confronto al sottogruppo simile a cellule B attivate (ABC o non-GC) (sopravvivenza a 5 anni: 16%) (Alizadeh et al. (2000) Nature 403:503-511, Shipp et al. (2002) Nat Med 8:68-74).

[0044] Il primo segno (sintomo) di DLBCL è spesso una massa in rapida crescita non dolente in un linfonodo nella regione del collo, dell'inguine o dell'addome. I pazienti possono presentare anche febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne o altri sintomi.

[0045] Come usato nella presente, un "anticorpo bispecifico per CD19xCD3" (incluso un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola - a volte entrambi i termini sono usati in modo intercambiabile nella presente) indica una singola catena polipeptidica comprendente due domini di legame. Tali anticorpi bispecifici per CD19xCD3 a catena singola sono preferiti nel contesto dei metodi/regimi posologici della presente invenzione. Ciascun dominio di legame comprende almeno una regione variabile da una catena pesante di anticorpo ("regione VH o H"), in cui la regione VH del primo dominio di legame lega specificamente la molecola CD3 epsilon, e la regione VH del secondo dominio di legame lega specificamente CD19. I due domini di legame sono facoltativamente collegati tra loro da un breve spaziatore polipeptidico. Un esempio non limitativo di uno spaziatore polipeptidico è Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) e sue ripetizioni. Ciascun dominio di legame può comprendere in aggiunta una regione variabile da una catena leggera di anticorpo ("regione VL o L"), la regione VH e la regione VL all'interno di ciascuno tra il primo e il secondo dominio di legame essendo collegate tra loro tramite un linker polipeptidico, per esempio del tipo divulgato e rivendicato in EP 623679 B1, ma in ogni caso abbastanza lungo da permettere alla regione VH e alla regione VL



del primo dominio di legame e alla regione VH e alla regione VL del secondo dominio di legame di apparirsi tra loro in modo che assieme siano in grado di legare i rispettivi primo e secondo dominio di legame. Tali anticorpi bispecifici per CD19xCD3 a catena singola sono descritti in grande dettaglio in WO 99/54440 e WO 2004/106381 e WO2008/119565.

[0046] L'espressione "dominio di legame" caratterizza in associazione alla presente invenzione un dominio di un polipeptide che lega/interagisce specificamente con un/una dato/a struttura/antigene/epitopo bersaglio. Pertanto, il dominio di legame è un "sito di interazione con l'antigene". L'espressione "sito di interazione con l'antigene" definisce, secondo la presente invenzione, un motivo di un polipeptide che è in grado di interagire specificamente con un antigene specifico o gruppo di antigeni specifico, ad esempio con l'antigene identico in specie differenti. Detto legame/interazione è inteso anche a definire un "riconoscimento specifico". L'espressione "che riconosce specificamente" significa secondo l'invenzione che la molecola di anticorpo è capace di interagire specificamente con e/o legare almeno due, preferibilmente almeno tre, più preferibilmente almeno quattro amminoacidi di un antigene, ad esempio l'antigene CD3 umano come definito nella presente. Tale legame può essere esemplificato mediante la specificità di un "principio chiave e chiavistello". Pertanto, motivi specifici nella sequenza amminoacidica del dominio di legame e dell'antigene si legano tra loro come

conseguenza della loro struttura primaria, secondaria o terziaria, nonché delle modifiche secondarie di detta struttura. La specifica interazione del sito di interazione con l'antigene con il suo antigene specifico può avere determinato anche un legame semplice di detto sito all'antigene. Inoltre, la specifica interazione del dominio di legame/sito di interazione con l'antigene con il proprio specifico antigene può determinare, in alternativa, l'avvio di un segnale, ad esempio, a causa dell'induzione di un cambiamento della conformazione dell'antigene, di una oligomerizzazione dell'antigene, ecc. Un esempio preferito di un dominio di legame in linea con la presente invenzione è un anticorpo. Il dominio di legame può essere un anticorpo monoclonale o policlonale o derivato da un anticorpo monoclonale o policlonale. Il termine "anticorpo" comprende i suoi derivati o frammenti funzionali che mantengono ancora la specificità di legame. Tecniche per la produzione di anticorpi sono ben note nell'arte e descritte, ad esempio, in Harlow e Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 e Harlow e Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. Il termine "anticorpo" comprende anche immunoglobuline (Ig) di classi (ovvero IgA, IgG, IgM, IgD e IgE) e sottoclassi differenti (come IgG1, IgG2 etc.).

[0047] La definizione del termine "anticorpo" include anche forme di realizzazione come anticorpi chimerici, a catena singola, umanizzati, nonché frammenti anticorpali, come, tra gli altri, frammenti

Fab. I frammenti anticorpali o derivati comprendono inoltre frammenti F(ab')₂, Fv, scFv o anticorpi a singolo dominio, anticorpi a singolo dominio variabile o dominio variabile singolo di immunoglobulina comprendenti solamente un dominio variabile, che potrebbe essere VH o VL, che lega specificamente un antigene o epitopo indipendentemente da altre regioni o domini V; vedere, per esempio, Harlow e Lane (1988) e (1999), sopra citati. Tale dominio variabile singolo di immunoglobulina racchiude non solo un polipeptide con dominio variabile singolo di anticorpo isolato, ma anche polipeptidi più grandi che comprendono uno o più monomeri di una sequenza polipeptidica di dominio variabile singolo di anticorpo.

Come usato nella presente, CD3 epsilon indica una molecola espressa come parte del recettore delle cellule T e ha il significato tipicamente ascritto nell'arte antecedente. Nell'uomo, esso racchiude in forma singola o indipendentemente combinata tutte le subunità note di CD3, per esempio CD3 epsilon, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa e CD3 beta. CD3 epsilon umano è indicato con il n. di accesso GenBank NM_000733.

[0048] La proteina CD19 umana è indicata con il n. di accesso GenBank AAA69966.

[0049] Preferibilmente, l'anticorpo bispecifico applicato nei metodi/regimi posologici della presente invenzione ha la disposizione dei domini VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

[0050] Si prevede anche tuttavia che i metodi dell'invenzione

possano essere realizzati con anticorpi bispecifici per CD19xCD3 a catena singola di altre disposizioni di domini, come

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).

[0051] Un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 preferito applicato nei metodi della presente invenzione comprende

(a) le CDR anti-CD3 della catena pesante mostrate come CDR-H1 di CD3 in SEQ ID NO: 11 (GYTFTRYTMH), CDR-H2 di CD3 in SEQ ID NO: 12 (YINPSRGYTNYNQQKFKD) e CDR-H3 di CD3 in SEQ ID NO: 13 (YYDDHYCLDY); e/o

(b) le CDR anti-CD3 della catena leggera mostrate come CDR-L1 di CD3 in SEQ ID NO: 14 (RASSSVSYMN), CDR-L2 di CD3 in SEQ ID NO: 15 (DTSKVAS) e CDR-L3 di CD3 in SEQ ID NO: 16 (QQWSSNPLT); e/o

(c) le CDR anti-CD19 della catena pesante mostrate come CDR-H1 di CD19 in SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMMN), CDR-H2 di CD19 in SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) e CDR-H3 di CD19 in SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRYYYAMDY); e/o

(d) le CDR anti-CD19 della catena leggera mostrate come

CDR-L1 di CD19 in SEQ ID NO: 20 (KASQSVDYDGDSYLN), CDR-L2 di CD19 in SEQ ID NO: 21 (DASNLVS) e CDR-L3 di CD19 in SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

[0052] È più preferito che l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola applicato nei metodi della presente invenzione comprenda le CDR di CD3 della catena pesante e leggera. Ancora più preferibilmente, l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 applicato nei metodi della presente invenzione comprende le CDR di CD3 della catena pesante e leggera nonché le CDR di CD19 della catena pesante e leggera.

Le CDR cui si fa riferimento nella presente seguono il sistema di numerazione di Kabat. Lo schema di numerazione di Kabat è uno standard diffusamente adottato per numerare i residui in un anticorpo in modo omogeneo (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

[0053] In alternativa, si preferisce che l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola applicato nei metodi della presente invenzione comprenda

(a) la catena pesante variabile di CD19 mostrata in SEQ ID NO: 3 (la sequenza nucleotidica è mostrata in SEQ ID NO: 4); e/o

(b) la catena leggera variabile di CD19 mostrata in SEQ ID NO: 5 (la sequenza nucleotidica è mostrata in SEQ ID NO: 6); e/o

(c) la catena pesante variabile di CD3 mostrata in SEQ ID NO: 7 (la sequenza nucleotidica è mostrata in SEQ ID NO: 8); e/o

(d) la catena leggera variabile di CD3 mostrata in SEQ ID NO: 9 (la sequenza nucleotidica è mostrata in SEQ ID NO: 10).

Più preferibilmente, l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola applicato nei metodi della presente invenzione comprende la catena variabile pesante e leggera di CD19 e/o la catena variabile pesante e leggera di CD3. Ancora più preferibilmente, l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola applicato nei metodi della presente invenzione comprende la catena variabile pesante e leggera di CD19 nonché la catena variabile pesante e leggera di CD3.

In un'altra alternativa, si preferisce anche che detto anticorpo bispecifico a catena singola comprenda una sequenza amminoacidica selezionata dal gruppo che consiste in

(a) una sequenza amminoacidica come raffigurata in SEQ ID NO: 1;

(b) una sequenza amminoacidica codificata da una sequenza di acido nucleico come mostrata in SEQ ID NO: 2;

(c) una sequenza amminoacidica codificata da una sequenza di acido nucleico avente almeno il 70%, 80%, 90%, 95% o 99% di identità con una sequenza di acido nucleico di (b), in cui detta sequenza amminoacidica è in grado di legare specificamente CD3 e CD19; e

(d) una sequenza amminoacidica codificata da una sequenza di acido nucleico che è degenerata come conseguenza del codice genetico rispetto a una sequenza nucleotidica di (b), in cui detta

sequenza amminoacidica è capace di legare specificamente CD3 e CD19.

[0054] Resta inteso che l'identità di sequenza è determinata rispetto all'intera sequenza amminoacidica. Per allineamenti di sequenza, per esempio, possono essere usati i programmi Gap o BestFit (Needleman e Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith e Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), che sono contenuti nel pacchetto software GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991)). È un metodo di routine per i tecnici del ramo determinare e identificare una sequenza amminoacidica avente identità di sequenza ad esempio del 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% rispetto alle sequenze amminoacidiche dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 descritto nella presente (preferibilmente MT103). Ad esempio, secondo l'ipotesi del vacillamento di Crick, la base 5' sull'anticodone non è confinata spazialmente come le altre due basi, e potrebbe quindi avere un appaiamento delle basi non standard. In altre parole: la terza posizione in una tripletta codone può variare in modo che due triplette che differiscono in questa terza posizione possano codificare lo stesso residuo amminoacidico. Detta ipotesi è ben nota al tecnico del ramo (vedere, ad esempio http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). È inoltre una procedura di routine per i tecnici del ramo determinare attività citotossica di una tale sequenza amminoacidica avente ad esempio il 70%, 80%, 90%, 95%,

96%, 97%, 98% o 99% di identità di sequenza con le sequenze nucleotidiche o amminoacidiche dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola descritto nella presente. L'attività citotossica dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola o del costruito anticorpale avente, ad esempio il 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% di identità di sequenza rispetto alle sequenze amminoacidiche dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola può essere determinata mediante metodi come illustrati, ad esempio, in WO 99/54440.

[0055] Particolarmente preferito, detto anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola ha la sequenza amminoacidica mostrata in SEQ ID NO: 1.

[0056] È inoltre particolarmente preferito l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 MT103 descritto in WO 99/54440 nonché quegli anticorpi bispecifici per CD19xCD3 descritti in WO 2004/106381 o WO2008/119565.

[0057] Ulteriormente particolarmente preferito è l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 descritto in WO2008/119565. La porzione funzionale CD3 di questo anticorpo bispecifico è capace di legare l'uomo e primati non umani come scimmie rhesus e macachi, conferendo quindi reattività specifica tra le specie. Di conseguenza, può essere usata per studi sia preclinici sia clinici, il che è altamente vantaggioso, dato che non sono necessari anticorpi surrogato e i risultati ottenuti in studi preclinici possono essere applicati e adattati

direttamente per uso nell'uomo.

Tipicamente, la diagnosi di linfoma viene effettuata in generale in un campione ottenuto da un paziente che si sospetta stia sviluppando e/o abbia un linfoma, in particolare DLBCL.

[0058] Secondo la presente invenzione col termine "campione" si intende qualsiasi campione biologico ottenuto da un paziente umano contenente polinucleotidi o polipeptidi o loro porzioni. I campioni biologici includono liquidi corporei (come sangue siero, plasma, urina, saliva, liquido sinoviale e liquido spinale) e fonti di tessuto in cui sono stati riscontrati linfociti maligni positivi a CD19. Metodi per ottenere biopsie tissutali e liquidi corporei da pazienti sono ben noti nell'arte. In generale, un campione biologico che include cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), in particolare cellule B e cellule T è preferito come fonte.

[0059] Un campione che include cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), in particolare cellule B e cellule T è prelevato preferibilmente dal sangue periferico di un paziente umano. Altri campioni preferiti sono sangue intero, siero, plasma o liquido sinoviale, con plasma e siero che sono i più preferiti.

[0060] Un altro campione preferito ottenuto da un paziente è una biopsia linfonodale. Una biopsia linfonodale è, per esempio, ottenuta con una biopsia escissionale di un linfonodo anormale o una biopsia incisionale abbondante di un organo coinvolto. In alcuni casi, le biopsie ad ago tagliente possono fornire tessuto adeguato alla diagnosi.

In aggiunta, può essere eseguita una adeguata biopsia di midollo osseo. La diagnosi può essere integrata con profilazione dell'espressione genica. Più preferibilmente, la diagnosi è preferibilmente realizzata da un ematopatologo con esperienza nella diagnosi di linfomi, in particolare DLBCL, preferibilmente applicando la classificazione dell'OMS delle neoplasie linfoidi (vedere la Tabella 1 a pagina 30 della pubblicazione di Armitage in Blood (2007), Vol. 110 (1):29-36). A volte si preferisce anche eseguire immunohistochimica e occasionalmente applicare citogenetica o ibridazione fluorescente in situ (FISH) al fine di fornire chiarimenti su una diagnosi iniziale.

[0061] Alla luce di quanto sopra, è una forma di realizzazione preferita della presente invenzione che DLBCL sia diagnosticato secondo i sintomi sopra descritti e/o applicando i mezzi e metodi sopra descritti come biopsia linfonodale, immunohistochimica, citogenetica, profilazione genica e/o FISH.

[0062] Una volta effettuata la diagnosi e, preferibilmente confermata, analisi aggiuntive come nuova stadiazione mediante nuova biopsia da parte di un ulteriore ematologo esperto e/o ulteriori studi di imaging inclusa tomografia computerizzata, imaging a ultrasuoni e/o scansione PET di torace, addome e/o bacino, sono eseguite per ottenere maggiori informazioni circa la misura in cui la malattia si è diffusa nel corpo. Questo processo è detto stadiazione. I risultati di queste analisi aiuteranno a determinare il corso di trattamento più efficace.

[0063] Sono a disposizione numerose analisi per la stadiazione per facilitare la determinazione delle aree del corpo che sono state colpite da linfoma follicolare. Le analisi che possono essere effettuate includono: scansione TC, analisi del sangue, biopsia del midollo osseo e/o scansione PET.

[0064] La stadiazione prevede il dividere i pazienti in gruppi (stadi) in base a quanto il sistema linfatico è coinvolto al momento della diagnosi. La stadiazione facilita la determinazione della prognosi e delle opzioni di trattamento di una persona.

Gli stadi del linfoma possono essere definiti nel modo seguente:

Stadio I - È coinvolta solamente una regione linfonodale, o è coinvolta solamente una struttura linfatica.

Stadio II - Sono coinvolte due o più regioni linfonodali o strutture linfonodali dallo stesso lato del diaframma.

Stadio III - Sono coinvolte regioni o strutture linfonodali da entrambi i lati del diaframma.

Stadio IV - Vi è un diffuso coinvolgimento di numerosi organi o tessuti diversi dalle regioni o strutture linfonodali, come fegato, polmone o midollo osseo.

Quando viene assegnato uno stadio, esso include anche una lettera A o B, per indicare se sono presenti febbre, perdita di peso o sudorazioni notturne. "A" significa che questi sintomi non sono presenti; "B" significa che lo sono. Per esempio, una persona con malattia allo stadio 1B ha evidenza di cancro in una regione linfonodale e ha sintomi

"B" (febbre, perdita di peso o sudorazioni notturne).

[0065] Nella presente invenzione, DLBCL è preferibilmente stadiato secondo i criteri esposti in Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

[0066] Quando usata nella presente una "composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3" racchiude preferibilmente una composizione farmaceutica. Pertanto, l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è preferibilmente sotto forma di un medicinale. Di conseguenza, le espressioni "composizione farmaceutica" e "medicinale" quando usate nella presente sono intercambiabili.

[0067] In questa descrizione il termine "farmaceutico" avrà il suo significato più ampio e includerà uno o più composti usati nel trattamento di DLBCL in un paziente. Preferibilmente il composto usato nel trattamento di DLBCL è un anticorpo bispecifico per CD19xCD3. Di conseguenza, una composizione farmaceutica comprende preferibilmente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 e, facoltativamente, un trasportatore farmaceuticamente accettabile.

[0068] Trasportatori farmaceuticamente accettabili includono soluzioni o dispersioni acquose sterili e polveri sterili per la preparazione estemporanea di soluzioni o dispersioni iniettabili sterili. L'utilizzo di tali mezzi e agenti per sostanze farmaceuticamente attive è noto nell'arte. A eccezione di eventuali mezzi o agenti che siano incompatibili con il composto attivo, è contemplato il loro uso nelle

composizioni farmaceutiche della presente invenzione.

La corretta fluidità può essere mantenuta, per esempio, mediante l'uso di materiali di rivestimento come lecitina, mediante il mantenimento della dimensione particellare richiesta nel caso di dispersioni e mediante l'utilizzo di tensioattivi.

[0069] Le composizioni farmaceutiche contenenti gli anticorpi possono comprendere inoltre antiossidanti farmaceuticamente accettabili, per esempio (1) antiossidanti idrosolubili come acido ascorbico, cisteina cloridrato bisolfato di sodio, metabisolfito di sodio, solfito di sodio e simili; (2) antiossidanti solubili in olio come ascorbil palmitato, idrossianisolo butilato (BHA), idrossitoluene butilato (BHT), lecitina, propilgallato, alfa-tocoferolo e simili; e (3) agenti chelanti dei metalli come acido citrico, acido etilendiammino tetracetico (EDTA), sorbitolo, acido tartarico, acido fosforico e simili. Le composizioni farmaceutiche della presente invenzione possono comprendere anche agenti di isotonicità, come zuccheri, polialcoli come mannitolo, sorbitolo, glicerolo o cloruro di sodio nelle composizioni.

[0070] Diluenti farmaceuticamente accettabili includono soluzione salina e soluzioni tampone acquose. Le composizioni farmaceutiche contenenti gli anticorpi possono contenere anche uno o più adiuvanti appropriati per la via di somministrazione scelta, come conservanti, agenti umettanti, agenti emulsionanti, agenti disperdenti, conservanti o tamponi, che possono potenziare l'emivita o l'efficacia della composizione farmaceutica. I composti della presente invenzione

possono essere miscelati, per esempio, con lattosio, saccarosio, polveri (ad esempio amido in polvere), esteri cellulosici di acidi alcanoici, acido stearico, talco, stearato di magnesio, ossido di magnesio, sali di sodio e calcio di acidi fosforici e solforici, acacia, gelatina, alginato di sodio, polivinilpirrolidone e/o alcol polivinilico. Altri esempi di adiuvanti sono QS21, GM-CSF, SRL-172, istamina bicloridrato, timocarina, Tio-TEPA, monofosforil-lipide A/composizioni di micobatteri, allume, adiuvante incompleto di Freud, montanide ISA, sistema adiuvante Ribit, adiuvante TiterMax, formulazioni adiuvanti Syntex, complessi immunostimolanti (ISCOM), adiuvante Gerbu, oligonucleotidi CpG, lipopolisaccaridi e acido poliinosinico policitidilico.

[0071] Una composizione (farmaceutica) comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è, per esempio, descritta in WO 2007/068354.

[0072] La prevenzione della presenza di microorganismi può essere garantita sia mediante procedure di sterilizzazione sia mediante inclusione di vari agenti antibatterici e antifungini, per esempio, parabeni, clorobutanolo, fenolo, acido sorbico e simili. In aggiunta, l'assorbimento prolungato della forma farmaceutica iniettabile può essere indotto dall'inclusione di agenti che ritardano assorbimento, come monostearato di alluminio e gelatina. Le composizioni farmaceutiche contenenti gli anticorpi comprendenti un composto della presente invenzione possono includere anche un relativo sale idoneo. Può essere usato qualsiasi sale idoneo, come un sale di metallo

alcalino-terroso in qualsiasi forma idonea (ad esempio un sale di tampone) può essere usato nella stabilizzazione del composto della presente invenzione. Sali idonei includono tipicamente cloruro di sodio, succinato di sodio, solfato di sodio, cloruro di potassio, cloruro di magnesio, solfato di magnesio e cloruro di calcio. In una forma di realizzazione, un sale di alluminio è usato per stabilizzare un composto della presente invenzione in una composizione farmaceutica della presente invenzione, il quale sale di alluminio può servire anche da adiuvante quando tale composizione è somministrata a un paziente. Le composizioni farmaceutiche contenenti gli anticorpi possono essere in una varietà di forme idonee. Tali forme includono, per esempio, forme di dosaggio liquide, semisolide e solide, come soluzioni liquide (ad esempio soluzioni iniettabili e infondibili), dispersioni o sospensioni, emulsioni, microemulsioni, creme, gel, granuli, polveri, compresse, pillole, polveri, liposomi, dendrimeri e altre nanoparticelle (vedere per esempio Baek et al., *Methods Enzymol.* 362, 240-9 (2003), Nigavekar et al., *Pharm Res.* 21(3), 476-83 (2004), microparticelle e supposte.

[0073] Un "sale farmaceuticamente accettabile" si riferisce a un sale che mantiene l'attività biologica desiderata e non conferisce alcun effetto tossicologico indesiderato (vedere, per esempio Berge, S. M. et al., *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977)). Esempi di tali sali includono sali di addizione di acidi e sali di addizione di basi. I sali da addizione di acidi includono quelli derivati da acidi inorganici non tossici, come acido cloridrico, nitrico, fosforico, solforico, bromidrico, iodidrico, fosforoso, e



simili, nonché da acidi organici non tossici come acidi mono e dicarbossilici alifatici, acidi alcanoici fenil-sostituiti, acidi idrossi alcanoici, acidi aromatici, acidi solfonici alifatici e aromatici e simili. I sali di addizione di basi includono quelli derivati da metalli alcalino-terrosi, come sodio, potassio, magnesio, calcio e simili, nonché da ammine organiche non tossiche come N,N'-dibenziletildiammina, N-metilglucammina, coroprocaina, colina, dietanolammina, etildiammina, procaina e simili.

[0074] Trasportatori farmaceuticamente accettabili includono qualsivoglia solvente, mezzo di dispersione, rivestimento, agente antibatterico e antifungino, agente di isotonicità, antiossidante e agente ritardante l'assorbimento, e simili, che sia fisiologicamente compatibile con un composto della presente invenzione. Esempi di trasportatori acquosi e non acquosi idonei che possono essere impiegato nelle composizioni farmaceutiche della presente invenzione includono acqua, soluzione salina, soluzione salina tamponata con fosfato, etanolo, destrosio, polioli (come glicerolo, propilen glicole, polietilen glicole, e simili) e relative miscele idonee, oli vegetali, come olio di oliva, olio di mais, olio di arachidi, olio di semi di cotone e olio di sesamo, soluzioni colloidali di carbossimetil cellulosa, gomma adragante ed esteri organici iniettabili, come etil oleato e/o vari tamponi. Altri trasportatori sono ben noti nelle arti farmaceutiche.

[0075] Si prevede che la composizione farmaceutica della presente invenzione sia impiegata in approcci di co-terapia, ovvero in



co-somministrazione con altri medicinali o farmaci, per esempio, altri medicinali per trattare linfociti maligni positivi a CD19 in un paziente e/o qualsiasi altro agente terapeutico che potrebbe essere di beneficio nel contesto dei metodi della presente invenzione. Un esempio di un medicinale o farmaco co-somministrato è un agente chemioterapico come dexametasone. Tuttavia, come menzionato nella presente, sebbene dexametasone sia noto anche come agente chemioterapico, esso viene preferibilmente usato nel contesto della presente invenzione come composto che aiuta a migliorare e/o evitare e/o prevenire effetti avversi come, in particolare, effetti neurologici come descritto nella presente altrove.

[0076] La somministrazione "in combinazione con" uno o più agenti terapeutici include la somministrazione simultanea (concomitante) e consecutiva in qualsiasi ordine.

[0077] "Trattamento" è definito nella presente come applicazione o somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a un paziente, o applicazione o somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 in un tessuto isolato o linea cellulare di un paziente, dove il paziente ha DLBCL o è a rischio di sviluppare DLBCL, un sintomo di DLBCL o una predisposizione per DLBCL, dove lo scopo è curare, guarire, alleviare, allentare, porre rimedio, migliorare, rendere migliore o influenzare DLBCL, i sintomi di DLBCL o la predisposizione per DLBCL. Per "trattamento" si intende anche l'applicazione o somministrazione di una composizione



farmaceutica comprendente l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a un paziente o l'applicazione o somministrazione di una composizione farmaceutica comprendente l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 in un tessuto isolato o linea cellulare di un paziente, che ha una malattia, un sintomo di una malattia o una predisposizione per una malattia, dove lo scopo è curare, guarire, alleviare, allentare, porre rimedio, migliorare, rendere migliore o influenzare la malattia, i sintomi della malattia o la predisposizione per la malattia. La composizione farmaceutica applicata nella presente invenzione comprende preferibilmente una "quantità terapeutamente efficace" di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3.

[0078] Una "quantità terapeutamente efficace" o "quantità efficace" di una composizione rispetto a DLBCL si riferisce in modo intercambiabile, in una forma di realizzazione, a una quantità della composizione che ritarda, riduce, fornisce palliazione, migliora, stabilizza, previene e/o inverte uno o più sintomi (ad esempio sintomo clinico, sintomo biochimico, ecc.) che sono associati a DLBCL rispetto all'assenza della composizione. Ciò include usare dosaggi e periodi di tempo necessari per ottenere il risultato terapeutico desiderato. L'espressione "ritardare" i sintomi si riferisce ad aumentare il periodo di tempo tra l'esposizione all'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 e la comparsa di uno o più sintomi come descritto nella presente. Il termine "eliminare" i sintomi si riferisce a una riduzione del 40, 50, 60, 70, 80, 90 o persino del 100% di uno o più sintomi come descritto nella presente. Una quantità terapeutamente efficace include anche una in



cui su qualsiasi effetto tossico o dannoso della composizione prevalgono gli effetti terapeuticamente benefici.

[0079] Una "quantità profilatticamente efficace" si riferisce a una quantità efficace, a dosaggi e per periodi di tempo necessari, a ottenere un risultato profilattico desiderato, dato che una dose profilattica è usata in soggetti prima di o in corrispondenza di uno stadio di malattia, la quantità profilatticamente efficace può essere inferiore alla quantità terapeuticamente efficace. Dosaggi specifici possono essere facilmente determinati mediante studi clinici e dipendono, per esempio, da via di somministrazione, stato di malattia, età, genere e peso dell'individuo (ad esempio milligrammi di farmaco per kg di peso corporeo). Una profilassi potrebbe, per esempio, essere ottenuta mediante applicazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 come descritto nella presente quando esso è somministrato a un paziente prima di terapia con cellule staminali, preferibilmente terapia con cellule staminali autologhe, al fine di eliminare (depletare) le cellule maligne esprimenti CD19. I dosaggi sono descritti ulteriormente di seguito.

[0080] La dose esatta dipenderà dallo scopo del trattamento e sarà accertabile da parte di un tecnico del ramo usando tecniche note. Come è noto nell'arte e descritto sopra, correzioni in base a età, peso corporeo, salute generale, genere, dieta, interazione tra farmaci e severità della condizione possono essere necessarie e saranno accertabili con sperimentazione di routine dai tecnici del ramo. L'effetto terapeutico dei rispettivi metodi o fasi di metodo della presente

invenzione è rilevabile in aggiunta mediante tutti i metodi e gli approcci consolidati che indicheranno un effetto terapeutico. Per esempio, si prevede che l'effetto terapeutico sia rilevato per mezzo di asportazione chirurgica o biopsia di un tessuto/organo colpito che viene successivamente analizzato per mezzo di tecniche di immunistochimica (IHC) o immunologiche confrontabili. In alternativa, si prevede anche che siano rilevati marcatori tumorali nel siero del paziente (se presenti) al fine di diagnosticare se l'approccio terapeutico è già efficace o meno. In aggiunta o in alternativa, è possibile anche valutare l'aspetto generale del rispettivo paziente (forma, benessere, diminuzione dell'indisposizione mediata dal tumore) che aiuterà anch'esso il professionista esperto nella valutazione del fatto che sia presente o meno un effetto terapeutico. Il tecnico esperto è a conoscenza di numerosi altri modi che gli permettono di osservare un effetto terapeutico dei composti della presente invenzione.

[0081] Per "dose terapeuticamente o profilatticamente efficace" o "quantità terapeuticamente o profilatticamente efficace" si intende anche una quantità di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 che, quando somministrata induce una risposta terapeutica positiva rispetto al trattamento di un paziente con un DLBCL o condizione pre-maligna associata a cellule esprimenti CD19. Altrove nella presente sono descritti in maggiore dettaglio dosaggi idonei.

Pertanto, è generalmente preferito che una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 induca una

risposta terapeutica positiva rispetto al trattamento di un paziente con un DLBCL o una condizione pre-maligna associata a cellule esprimenti CD19.

[0082] Per "risposta terapeutica positiva" rispetto a DLBCL o a una condizione pre-maligna associata ad essa si intende un miglioramento del DLBCL o di una condizione pre-maligna associata ad esso in associazione all'attività terapeutica dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 e/o un miglioramento dei sintomi associati a DLBCL o alla condizione pre-maligna associata ad esso. Vale a dire che è possibile osservare un effetto antiproliferativo, la prevenzione di ulteriore escrescenza del tumore, una riduzione della dimensione del tumore, una riduzione del numero di cellule cancerose e/o una diminuzione di uno o più sintomi associati a cellule esprimenti CD19. Pertanto, per esempio, una risposta terapeutica positiva si riferirebbe a uno o più tra i seguenti miglioramenti nella malattia: (1) una riduzione delle dimensioni del tumore; (2) una riduzione del numero di cellule cancerose (ovvero neoplastiche); (3) un aumento della morte delle cellule neoplastiche; (4) inibizione della sopravvivenza delle cellule neoplastiche; (4) inibizione (ovvero rallentamento in una certa misura, preferibilmente interruzione) della crescita tumorale; (5) inibizione (ovvero rallentamento in una certa misura, preferibilmente interruzione) dell'infiltrazione delle cellule cancerose negli organi periferici; (6) inibizione (ovvero rallentamento in una certa misura, preferibilmente interruzione) delle metastasi tumorali; (7) prevenzione di ulteriori ricrescite tumorali; (8) un tasso di

sopravvivenza del paziente aumentato; e (9) una certa misura di attenuazione di uno o più sintomi associati a DLBCL.

[0083] Risposte terapeutiche positive in qualsiasi dato tumore maligno possono essere determinate mediante criteri di responsività standard specifici per quel tumore maligno. La responsività del tumore può essere valutata cercando cambiamenti della morfologia tumorale (ovvero carico tumorale complessivo, dimensione del tumore e simili), usando tecniche di screening come scansione con imaging mediante risonanza magnetica (MRI), imaging a raggi x, scansione tomografica computerizzata (TC), imaging di scansioni ossee, endoscopia e campionamento di biopsie tumorali inclusa aspirazione del midollo osseo (BMA) e conteggio delle cellule tumorali in circolo. Oltre a queste risposte terapeutiche positive, il paziente che si sottopone alla terapia con l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 può provare l'effetto benefico di un miglioramento dei sintomi associati alla malattia. Pertanto, per DLBCL, il paziente può provare una diminuzione dei cosiddetti sintomi B come descritti nella presente, come sudorazioni notturne, perdita di peso e/o orticaria.

[0084] Un miglioramento della malattia può essere caratterizzato come risposta completa. Per "risposta completa" si intende una assenza di malattia clinicamente rilevabile con normalizzazione di eventuali studi di imaging precedentemente anomali come studi radiografici. Una tale risposta persiste preferibilmente per almeno da 4 a 8 settimane, a volte da 6 a 8 settimane o per 8, 10, 12,

14, 16, 18 o 20 o più, dopo trattamento secondo l'invenzione. In alternativa, un miglioramento della malattia può essere caratterizzato come risposta parziale. Per "risposta parziale" si intende una diminuzione di almeno il 50% di tutto il carico tumorale misurabile (ovvero numero di cellule maligne presenti nel paziente, o la massa misurata di masse tumorali) in assenza di nuove lesioni e che persiste per da 4 a 8 settimane o per 8, 10, 12, 14, 16, 18 o 20 settimane o più. Una "risposta completa" non indica tuttavia necessariamente che DLBCL è stato curato, dato che un paziente può recidivare. Tuttavia, in questo caso, il paziente può essere nuovamente trattato con una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 come descritto nella presente. Definizioni dettagliate di remissione e risposta per pazienti di NHL sono usate secondo Cheson et al., 1999, J. Clin. Oncol. Aprile; 17(4):1244.

[0085] In alcune forme di realizzazione, il paziente è pretrattato, vantaggiosamente, con chemioterapia come CHOP o DHAP, e/o chemioimmunoterapia come R-CHOP, R-DHAP, R-ICE, R-UIPE, R-Treo/Flud o si è sottoposto a terapia con cellule staminali autologhe (SCT).

Per "pretrattato" o "pretrattamento" si intende che il paziente ha ricevuto una o più terapie per DLBCL (ovvero è stato trattato con almeno un'altra terapia per DLBCL) prima di ricevere la composizione comprendente l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3. "Pretrattato" o "pretrattamento" include pazienti che sono stati trattati con almeno

un'altra terapia per DLBCL entro 2 anni, entro 18 mesi, entro 1 anno, entro 6 mesi, entro 2 mesi, entro 6 settimane, entro 1 mese, entro 4 settimane, entro 3 settimane, entro 2 settimane, entro 1 settimana, entro 6 giorni, entro 5 giorni, entro 4 giorni, entro 3 giorni, entro 2 giorni, o persino entro 1 giorno prima dell'inizio del trattamento con la composizione comprendente l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3. Non è necessario che il paziente fosse un responder al pretrattamento con il precedente DLBCL. Pertanto, il paziente che riceve la composizione comprendente l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 potrebbe non aver risposto (ovvero il DLBCL era refrattario) al pretrattamento con la precedente terapia per DLBCL, o a una o più terapie per DLBCL antecedenti dove il pretrattamento comprendeva molteplici terapie per DLBCL.

[0086] Inoltre, in altre forme di realizzazione il paziente è trattato secondo i mezzi e metodi della presente invenzione prima di essere sottoposto a SCT.

[0087] In alcune forme di realizzazione, il paziente è refrattario a trattamento chemioterapico e/o in recidiva dopo trattamento con trattamenti chemioterapici.

[0088] In alcune delle precedenti forme di realizzazione, il paziente è resistente a trattamenti chemioterapici standard.

[0089] Un "paziente" è un individuo umano (o soggetto) che sarà o è trattato con un anticorpo bispecifico per CD19xCD3. Secondo la presente invenzione, si sospetta/si pesa che il paziente comprenda o

comprenda già linfociti maligni positivi a CD19 (in particolare cellule B). In quest'ultimo caso, a detto paziente è già stato diagnosticato (preferibilmente, come descritto sopra nella presente) il fatto di comprendere tali cellule e quindi il DLBCL. Questi linfociti maligni positivi a CD19 (in particolare cellule B) sono presenti in un paziente che sta sviluppando e/o è affetto da DLBCL. Secondo la presente invenzione un paziente necessita quindi un trattamento di linfociti maligni positivi a CD19.

[0090] "Maligno" descrive i linfociti (in particolare le cellule B) che contribuiscono a una malattia in progressivo peggioramento, in particolare DLBCL. Il termine è per lo più familiare come descrizione di cancro, nella presente DLBCL. I linfociti maligni positivi a CD19 (in particolare le cellule B) non si autolimitano nella crescita, sono capaci di invadere tessuti adiacenti e possono essere capaci di diffondersi in tessuti distanti (metastatizzare). Maligno quando usato nella presente è sinonimo di canceroso.

[0091] Tuttavia, dato che anche i linfociti "normali" (non maligni) (in particolare le cellule B) esprimono CD19, ci si attende che l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 leghi anche questi linfociti normali (in particolare cellule B) e in seguito a reclutamento di cellule T citotossiche (a causa della seconda specificità dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3) depleti queste cellule B normali. Tuttavia, ci si attende che la popolazione di queste cellule B normali sia ricostituita in assenza dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3. È stato osservato da Leandro

e collaboratori che dopo la deplezione da parte di un anticorpo anti-CD20, le cellule B erano ricostituite in pazienti di artrite reumatoide (Arthritis Rheum. Febbraio 2006;54(2):613-20). Dato che CD20, analogamente a CD19, è espresso su quasi tutte le cellule B, ci si può attendere che le cellule B, in seguito a deplezione da parte dello specifico anticorpo bispecifico per CD19xCD3, siano anch'esse ricostituite.

[0092] Il termine "somministrazione" in tutte le sue forme grammaticali significa somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 (sotto forma di una composizione farmaceutica) come unico agente terapeutico o in combinazione con un altro agente terapeutico.

Di conseguenza, nel contesto della presente invenzione "somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3" o qualsiasi sua forma grammaticale significa che l'anticorpo CD19xCD3 è sotto forma di una composizione, preferibilmente una composizione farmaceutica, facoltativamente comprendente un trasportatore farmaceuticamente accettabile. Di conseguenza, resta inteso che una composizione, preferibilmente una composizione farmaceutica, comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è somministrata a un paziente umano. Quando somministrata a un paziente, preferibilmente una dose terapeuticamente efficace di una composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è somministrata a un paziente. Di conseguenza, la composizione della presente invenzione include preferibilmente una "quantità

terapeuticamente efficace" o una "quantità profilatticamente efficace" di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3.

[0093] Analogamente, si preferisce anche che la composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 abbia attività anti-tumorale. Per "attività antitumorale" si intende una riduzione nel tasso di proliferazione o accumulo di cellule maligne esprimenti CD19, e pertanto un calo del tasso di crescita di un tumore esistente o in un tumore che si origina durante la terapia, e/o distruzione di cellule (tumoriali) neoplastiche esistenti o di cellule neoplastiche appena formatesi, e pertanto una diminuzione della dimensione complessiva di un tumore durante la terapia. La terapia con almeno un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 causa una risposta fisiologica che è benefica rispetto al trattamento di stati di malattia.

[0094] "Tumore", come usato nella presente, si riferisce a tutte le crescite di cellule neoplastiche e proliferazione di cellule B esprimenti CD19 e di tutte le cellule B e tessuti pre-cancerosi e cancerosi che danno origine a DLBCL. Un tumore dà luogo a una massa tumorale, in particolare massa tumorale di tessuto linfonodale e/o di linfoma extranodale causata da DLBCL. "Neoplastico" come usato nella presente si riferisce a qualsiasi forma di crescita cellulare sregolata o non regolata che determina crescita anomala di tessuto. Pertanto "cellule neoplastiche" includono cellule B maligne aventi crescita cellulare sregolata o non regolata.

[0095] I termini "cancro" e "canceroso" si riferiscono o

descrivono la condizione fisiologica in un paziente caratterizzata tipicamente da crescita cellulare non regolata. Nel contesto della presente invenzione, il cancro è preferibilmente DLBCL.

[0096] La massa tumorale di tessuto linfonodale e/o di linfoma extranodale causata da DLBCL è caratterizzata preferibilmente da tumori aventi una dimensione superiore a 10 x 10 mm, più preferibilmente 15 x 15 mm e ancora più preferibilmente superiore a 20 x 20 mm o persino maggiore. Analogamente, se determinata in tre dimensioni, la massa tumorale di tessuto linfonodale e/o di linfoma extranodale causata da DLBCL è caratterizzata preferibilmente da tumori aventi una dimensione superiore a 10 x 10 x 10 mm, più preferibilmente 15 x 15 x 15 mm e ancora più preferibilmente superiore a 20 x 20 x 20 mm o persino maggiore.

[0097] Il tessuto linfonodale include preferibilmente linfonodi (incluse regioni linfonodali e/o strutture linfonodali) e milza. Le regioni linfonodali possono essere definite come un'area di linfonodi e tessuto circostante. Esempi includono i nodi cervicali nel collo, i nodi ascellari nell'ascella, i nodi inguinali nell'inguine e/o i nodi mediastinali nel torace. Le strutture linfatiche possono essere definite come organi o strutture che fanno parte del sistema linfatico, come linfonodi, milza e ghiandola del timo.

Di conseguenza, in alcune delle forme di realizzazione precedenti, il paziente ha, tra le altre cose, almeno uno, due, tre, quattro, cinque o più linfonodi ingrossati.



[0098] "Linfoma extranodale": i linfomi possono essere considerati come extranodali quando, dopo le procedure abituali di stadiazione, vi è poco o nessun coinvolgimento nodale assieme a un componente extranodale clinicamente "dominante", verso il quale il trattamento primario deve essere spesso mirato. Preferibilmente, linfoma extranodale include sistema nervoso centrale (SNC), tessuto cutaneo, mammella, polmoni, fegato, tratto gastrointestinale, tratto genitourinario, tessuto oculare, midollo osseo e/o ossa.

[0099] La somministrazione di una composizione farmaceutica cui si fa riferimento nella presente avviene preferibilmente tramite una somministrazione endovenosa. Può essere somministrata continuamente (in continuo).

Una somministrazione continua si riferisce a una somministrazione che è essenzialmente senza interruzioni. "Essenzialmente senza interruzioni" include una somministrazione continua solitamente senza un flusso non interrotto o estensione spaziale.

[0100] In una forma di realizzazione preferita, una prima dose della composizione (farmaceutica) è somministrata per un primo periodo di tempo e consecutivamente una seconda dose della composizione è somministrata per un secondo periodo di tempo, in cui la seconda dose supera la prima dose.

[0101] Il termine "supera" significa che il secondo periodo di tempo è più lungo di almeno un giorno rispetto al primo periodo di

tempo.

[0102] Resta inteso che gli intervalli di dose o giorni dati nella presente sono illustrati da incrementi di uno, due, tre, quattro o cinque. Questi intervalli, tuttavia, nel caso di incrementi superiori a uno racchiudono anche incrementi più piccoli, per esempio quelli esemplificati da incrementi di uno (da 10 a 30 include per esempio 10, 11, 12, 13, 13 ecc., fino a 30) o incrementi ancora più piccoli, per esempio valori dopo il punto decimale.

[0103] In un'altra forma di realizzazione preferita della presente invenzione, si prevede che detto primo periodo di tempo duri almeno 3 giorni, per cui non sono esclusi periodi di tempo ancora più lunghi di per esempio 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 giorni. "Più lungo" non è pertanto limitato a un (uno) giorno completo come unità di tempo più piccola, ovvero sono pensabili anche mezze giornate o ore intere. Si preferisce tuttavia che l'unità di tempo più piccola sia un giorno intero.

[0104] Di conseguenza, detto primo periodo di tempo supera i 3 giorni. Più preferibilmente, si prevede che detto primo periodo di tempo sia tra 3 giorni e 10 giorni, con 7 giorni che sono particolarmente preferiti.

[0105] Come usato nella presente, un intervallo di tempo che è definito come "da X a Y" equivale a un intervallo di tempo definito come "tra X e Y". Entrambi gli intervalli di tempo includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di tempo "da 3 a 10 giorni" o tra "3 a 10 giorni"

include un periodo di tempo di uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette e/o otto giorni.

[0106] La durata del primo periodo di tempo, la durata del secondo periodo di tempo può essere variabile alla luce di, per esempio, età, genere, peso corporeo ecc., del paziente umano.

[0107] Di conseguenza, in un'altra forma di realizzazione preferita della presente invenzione, si prevede che detto secondo periodo di tempo sia lungo almeno 18 giorni, per cui non sono esclusi periodi di tempo ancora più lunghi, per esempio di 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 giorni. "Più lungo" non è pertanto limitato a un (uno) giorno completo come unità di tempo più piccola, ovvero sono pensabili anche mezze giornate o ore intere. Si preferisce tuttavia che l'unità di tempo più piccola sia un giorno intero.

[0108] Di conseguenza, detto secondo periodo di tempo supera i 18 giorni. Più preferibilmente, si prevede che detto secondo periodo di tempo sia tra 18 giorni e 81 giorni, con 21 o 49 giorni che sono particolarmente preferiti.

[0109] Come usato nella presente, un intervallo di tempo che è definito come "da X a Y" equivale a un intervallo di tempo definito come "tra X e Y". Entrambi gli intervalli di tempo includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di tempo "da 18 a 81 giorni" o tra "18 a 81 giorni" include un periodo di tempo di 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 e/o 64 giorni.

[0110] In una forma di realizzazione più preferita della presente invenzione, detto primo periodo di tempo è tra 3 giorni e 10 giorni, e detto secondo periodo di tempo è tra 18 e 81 giorni.

[0111] In una forma di realizzazione ancora più preferita, detto primo periodo di tempo è 7 giorni e detto secondo periodo di tempo è 21 o 49 giorni.

[0112] Di conseguenza, in una forma di realizzazione ulteriormente preferita dei metodi/regimi posologici della presente invenzione, detta prima dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ovvero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. È particolarmente preferita una dose di 5 o 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0113] Come usato nella presente, un intervallo di dose che è definito come "tra X e Y" equivale a un intervallo di dose definito come "da X a Y". Entrambi gli intervalli di dose includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di dose "tra 1 e 15" o "da 1 a 15" include una dose di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0114] In una forma di realizzazione ulteriormente preferita, la presente invenzione racchiude la somministrazione continua di una dose costante dell'anticorpo senza incremento in una dose successiva più alta. Per esempio, la presente somministrazione include la somministrazione di 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ o 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ di un

B

anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola fino alla conclusione di un corso di trattamento fino a 8 settimane [56 giorni] e persino più lungo se determinato sicuro ed efficace. "d" indica un giorno.

[0115] "m²" indica un metro quadro della superficie corporea di un paziente (BSA). La BSA media "normale" si assume generalmente essere circa 1,73 m² per un adulto, per un neonato è circa 0,25 m², per un bambino di 2 anni è circa 0,5 m², per un bambino di 9 anni è circa 1,07 m², per un bambino di 10 anni è circa 1,14 m², per un bambino di 12-13 anni è circa 1,33 m², per gli uomini è circa 1,9 m² e per le donne è circa 1,6 m².

Tuttavia, la BSA può essere calcolata anche in modo più preciso mediante una delle seguenti formule (ciascuna di queste formule può essere applicata quando si calcola la BSA):

- La formula di Mosteller (Mosteller, N Engl J Med 22 ottobre 1987; 317(17): 1098):

$$BSA (m^2) = ([\text{altezza(cm)} \times \text{peso(kg)}] / 3600)^{1/2} \text{ o in pollici e libbre:}$$

$$BSA (m^2) = ([\text{altezza(in)} \times \text{peso(lbs)}] / 3131)^{1/2}$$

- La formula di DuBois (DuBois, Arch Int Med 1916 17:863-871):

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

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

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

- La formula di Gehan (Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):

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

- La formula di Boyd (Boyd, University of Minnesota Press, 1935)

$$BSA (m^2) = 0,0003207 \times Altezza(cm)^{0,3} \times Peso(kg)^{(0,7285 - (0,0188 \times \log_{10}(\text{grammi}))}$$

[0116] In generale si preferisce che ciascuna delle dosi divulgate nella presente possa essere convertita da quantità (in $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ in $\mu\text{g}/\text{d}$ moltiplicando la rispettiva dose per il fattore 1,9. Di conseguenza, ciascuna delle dosi divulgate nella presente può essere applicata nei metodi e usi moltiplicandola per il fattore 1,9. Per esempio, una dose di $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ è convertita in $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$, una dose di $15 \mu\text{g}/\text{m}^2$ è convertita in $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ e una dose di $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ è convertita in $114 \mu\text{g}/\text{m}^2$. Si preferisce che una eventuale cifra decimale che deriva dalla moltiplicazione sia approssimata per eccesso o per difetto, rispettivamente, a un numero intero. Per esempio, una dose di $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$ può essere approssimata per difetto a $9 \mu\text{g}/\text{d}$ e una dose di $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ può essere approssimata per difetto a $28 \mu\text{g}/\text{d}$. Analogamente, una dose di $9,5 \mu\text{g}/\text{d}$ può essere approssimata per eccesso a $10 \mu\text{g}/\text{d}$ e una dose di $28,5 \mu\text{g}/\text{m}^2$ può essere approssimata per eccesso a $29 \mu\text{g}/\text{d}$.

[0117] Il termine " μg " include " μg della preparazione di anticorpo bispecifico per CD19xCD3". Si preferisce che non più del 10% di detta preparazione di anticorpo bispecifico per CD19xCD3 sia

B

ripiegato in modo scorretto. Ne consegue che in una forma di realizzazione preferita, il 90%, 91%, 92%, 93%, 94% o persino il 95% dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è ripiegato correttamente, vedere, per esempio, WO 2005/052004. È concepibile anche che la preparazione di anticorpi possa comprendere facoltativamente ulteriori ingredienti, per esempio un lioprotettivo, un tensioattivo, una carica, un legante e/o un agente di massa, ecc. La quantità di tali ulteriori ingredienti è preferibilmente non inclusa nel termine "µg" come usato nel contesto della "dose" e/o metodi (regimi posologici) della presente invenzione.

[0118] Una dose di, per esempio, 1 µg/m²/d significa che 1 µg dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 è somministrato in modo omogeneo o continuo durante una giornata per metro quadro di superficie corporea del rispettivo paziente. "In modo continuo durante una giornata" si riferisce a una infusione che è lasciata procedere in modo permanente senza interruzione.

[0119] È una forma di realizzazione preferita che detta seconda dose sia tra 15 e 60 µg/m²/d, ovvero 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 e 60 µg/m²/d. È particolarmente preferita una dose di 60 µg/m²/d. Detta seconda dose è pertanto terapeuticamente attiva.

In una forma di realizzazione preferita, detta prima dose è tra 5 e 15 µg/m²/d e detta seconda dose è tra 15 e 60 µg/m²/d.

[0120] Come usato nella presente, un intervallo di dose che è definito come "tra X e Y" equivale a un intervallo di dose definito come

"da X a Y". Entrambi gli intervalli di dose includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di dose "tra 15 e 60" o "da 15 a 60" include una dose di 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 e/o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0121] Resta inteso che gli intervalli dati nella presente sono illustrati da incrementi di cinque. Questi intervalli, tuttavia, racchiudono anche incrementi più piccoli, per esempio quelli esemplificati da incrementi di uno (da 10 a 30 include per esempio 10, 11, 12, 13, 13 ecc., fino a 30) o incrementi ancora più piccoli, per esempio valori dopo il punto decimale.

[0122] Preferibilmente, non sono inclusi negli usi e nei metodi della presente invenzione che applicano un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 i seguenti schemi di somministrazione:

(i) 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dell'anticorpo bispecifico per un giorno seguiti da somministrazione di 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ come dose giornaliera per il restante periodo (secondo giorno e ciascun giorno consecutivo); e/o

(ii) 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dell'anticorpo bispecifico per un giorno seguiti da somministrazione di 45 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ come dose giornaliera per il restante periodo (secondo giorno e ciascun giorno consecutivo); e/o

(iii) 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dell'anticorpo bispecifico per un giorno seguiti da somministrazione di 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per un giorno seguiti da somministrazione di 45 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ come dose giornaliera per il restante

periodo (terzo giorno e ciascun giorno consecutivo); e/o

(iv) meno di 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dell'anticorpo bispecifico per un giorno seguiti da somministrazione di una dose di 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (secondo giorno e ciascun giorno consecutivo); e/o

(v) meno di 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ dell'anticorpo bispecifico per un giorno seguiti da somministrazione di una dose inferiore a 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per un giorno, seguita da somministrazione di una dose inferiore a 10-80 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (terzo giorno e ciascun giorno consecutivo).

[0123] In un'altra forma di realizzazione preferita della presente domanda, è somministrata una terza dose di detto anticorpo per un terzo periodo di tempo dopo la somministrazione di una prima e seconda dose per un primo e secondo periodo di tempo. Di conseguenza, la presente invenzione fornisce uno schema di somministrazione (regime posologico) in tre stadi (tre fasi) da applicare negli usi e nei metodi descritti nella presente.

[0124] La somministrazione di detta terza dose è preferibilmente endovenosa. Può essere vantaggiosamente somministrata in modo continuo.

[0125] In una forma di realizzazione preferita della presente invenzione, detto terzo periodo di tempo supera detto primo e secondo periodo di tempo. Il termine "supera" significa che il terzo periodo di tempo è più lungo di almeno un giorno rispetto al primo e al secondo periodo di tempo.

Analogamente, la durata del primo e secondo periodo di tempo,



la durata del terzo periodo di tempo può essere variabile alla luce di, per esempio, età, genere, peso corporeo ecc., del paziente umano.

[0126] Nel regime di somministrazione a tre stadi della presente invenzione, si prevede che detto primo periodo di tempo duri almeno 3 giorni, per cui non sono esclusi periodi di tempo ancora più lunghi di per esempio 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 giorni. "Più lungo" non è pertanto limitato a un (uno) giorno completo come unità di tempo più piccola, ovvero sono pensabili anche mezze giornate o ore intere. Si preferisce tuttavia che l'unità di tempo più piccola sia un giorno intero. Di conseguenza, detto primo periodo di tempo supera i 3 giorni. Più preferibilmente, si prevede che detto primo periodo di tempo sia tra 3 giorni e 10 giorni, con 7 giorni che sono particolarmente preferiti.

[0127] Come usato nella presente, un intervallo di tempo che è definito come "da X a Y" equivale a un intervallo di tempo definito come "tra X e Y". Entrambi gli intervalli di tempo includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di tempo "da 3 a 10 giorni" o tra "3 a 10 giorni" include un periodo di tempo di uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette e/o otto giorni.

[0128] Nello schema di somministrazione a tre stadi della presente invenzione, si prevede che detto secondo periodo di tempo duri almeno 3 giorni, per cui non sono esclusi periodi di tempo ancora più lunghi di per esempio 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 giorni. "Più lungo" non è pertanto limitato a un (uno) giorno completo come unità di tempo

più piccola, ovvero sono pensabili anche mezze giornate o ore intere. Si preferisce tuttavia che l'unità di tempo più piccola sia un giorno intero. Di conseguenza, detto primo periodo di tempo supera i 3 giorni. Più preferibilmente, si prevede che detto primo periodo di tempo sia tra 3 giorni e 10 giorni, con 7 giorni che sono particolarmente preferiti.

[0129] Come usato nella presente, un intervallo di tempo che è definito come "da X a Y" equivale a un intervallo di tempo definito come "tra X e Y". Entrambi gli intervalli di tempo includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di tempo "da 3 a 10 giorni" o tra "3 a 10 giorni" include un periodo di tempo di uno, due, tre, quattro, cinque, sei, sette e/o otto giorni.

[0130] Nello schema di somministrazione a tre stadi della presente invenzione, si prevede che detto terzo periodo di tempo sia lungo almeno 8 giorni, per cui non sono esclusi periodi di tempo persino più lunghi, per esempio, di 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 e/o 71 giorni. "Più lungo" non è pertanto limitato a un (uno) giorno completo come unità di tempo più piccola, ovvero sono pensabili anche mezze giornate o ore intere. Si preferisce tuttavia che l'unità di tempo più piccola sia un giorno intero.

Di conseguenza, detto primo periodo di tempo supera i 8 giorni. Più preferibilmente, si prevede che detto primo periodo di tempo sia tra

B

8 giorni e 78 giorni, con 14 o 42 giorni che sono particolarmente preferiti.

[0131] Come usato nella presente, un intervallo di tempo che è definito come "da X a Y" equivale a un intervallo di tempo definito come "tra X e Y". Entrambi gli intervalli di tempo includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di tempo "da 18 a 78 giorni" o tra "18 a 78 giorni" include un periodo di tempo di 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 e/o 71 giorni.

[0132] In una forma di realizzazione più preferita dello schema di somministrazione a tre stadi della presente invenzione, detto primo periodo di tempo è tra 3 giorni e 10 giorni, e detto secondo periodo di tempo è tra 3 giorni e 10 giorni, e detto terzo periodo di tempo è tra 8 giorni e 78 giorni.

[0133] In una forma di realizzazione ancora più preferita, detto primo periodo di tempo è di 7 giorni, detto secondo periodo di tempo è di 7 giorni e detto terzo periodo di tempo è di 14 o 42 giorni.

[0134] In una forma di realizzazione preferita dello schema di somministrazione in tre stadi della presente invenzione, detta terza dose supera detta prima e seconda dose. Dette seconda e terza dose sono preferibilmente terapeuticamente attive. Si noti che detta seconda dose supera detta prima dose.

[0135] Di conseguenza, in una ulteriore forma di realizzazione preferita dello schema di somministrazione in tre stadi della presente invenzione, detta prima dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferibilmente tra 5 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ovvero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. È particolarmente preferita una dose di 5 o 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0136] In una ulteriore forma di realizzazione preferita dello schema di somministrazione in tre stadi della presente invenzione, detta seconda dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, preferibilmente tra 5 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ovvero 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. È particolarmente preferita una dose di 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0137] Come usato nella presente, un intervallo di dose che è definito come "tra X e Y" equivale a un intervallo di dose definito come "da X a Y". Entrambi gli intervalli di dose includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di dose "tra 1 e 15" o "da 1 a 15" include una dose di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0138] In una ulteriore forma di realizzazione preferita dello schema di somministrazione in tre stadi della presente invenzione, detta terza dose è tra 15 e 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, più preferibilmente tra 15 e 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ovvero 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 e 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ancora più preferibilmente detta terza dose è tra 15 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ancora più preferibilmente tra 20 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, ovvero 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. È particolarmente preferita una dose di 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0139] In una forma di realizzazione preferita dello schema di somministrazione in tre stadi della presente invenzione, detta prima dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, detta seconda dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, e detta terza dose è tra 15 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15 e 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 15 e 120 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Particolarmente preferite, detta prima dose è 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, detta seconda dose è 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, e detta terza dose è 60 o 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$

[0140] Come usato nella presente, un intervallo di dose che è definito come "tra X e Y" equivale a un intervallo di dose definito come "da X a Y". Entrambi gli intervalli di dose includono specificamente il limite superiore e anche il limite inferiore. Questo significa che per esempio un intervallo di dose "tra 15 e 60" o "da 15 a 60" include una dose di 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 e/o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$. Analogamente, questo significa che per esempio un intervallo di dose "tra 15 e 90" o "da 15 a 90" include una dose di 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

[0141] In una forma di realizzazione preferita, dexametasone è somministrato assieme all'anticorpo bispecifico per CD19xCD3. Nello specifico, questa somministrazione include una o più fasi di

pretrattamento con dexametasone prima della somministrazione della prima dose dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola. In uno schema di somministrazione in tre stadi, dexametasone è somministrato prima della prima dose e prima dell'aumento nella seconda e/o terza dose dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola. Inoltre, dexametasone è facoltativamente somministrato per 1 o 2 giorni aggiuntivi dopo la prima dose e dopo ciascun aumento di dose successivo. Come menzionato in precedenza, è stato osservato che il trattamento con dexametasone riduce o allevia effetti/reazioni neurologiche (avverse) come confusione, atassia, disorientamento, disfasia, afasia, compromissione del linguaggio, sintomi cerebellari, tremori, aprassia, attacchi epilettici, convulsioni di grande male, paralisi e/o disturbi dell'equilibrio.

[0142] Più nello specifico, in uno schema di somministrazione in tre stadi, dexametasone è somministrato nell'intervallo tra 6 e 48 ore prima della somministrazione della prima dose dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3, più preferibilmente tra 6 e 12 ore, e più preferibilmente 12 ore, prima della prima somministrazione di dose. Quindi circa 1 ora prima (intervallo 15 min - 2 h inclusi 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) che sia somministrata la prima dose dell'anticorpo, una dose di dexametasone è nuovamente somministrata al paziente. Quindi dexametasone è somministrato 1 o più giorni, preferibilmente da 2 a 3 giorni, dopo la prima dose dell'anticorpo, preferibilmente i due giorni dopo la prima somministrazione di anticorpo e somministrato 2 o più

giorni dopo ciascun aumento di dose, preferibilmente i due giorni dopo ciascun aumento di dose, preferibilmente i due giorni dopo a somministrazione dell'aumento di dose dell'anticorpo. Ciascuna delle dosi di dexametasone è preferibilmente tra 6 e 40 mg, e preferibilmente circa 20 o 24 mg per dose.

[0143] L'intervallo di tempo tra 6 e 48 ore include la somministrazione della dose di dexametasone e significa che i tempi antecedenti la prima somministrazione dell'anticorpo sono 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 e 48 ore. Analogamente, l'intervallo di tempo preferito tra 6 e 12 ore include la somministrazione della dose di dexametasone prima della prima somministrazione dell'anticorpo e include 6, 7, 8, 9, 10, 11 e 12 ore.

[0144] In una ulteriore forma di realizzazione, dexametasone è somministrato per un periodo di due, tre, quattro o cinque giorni durante i quali la dose dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 viene aumentata. Per esempio, dexametasone è somministrato in corrispondenza di un primo punto temporale a una dose da 6 to 40 mg o da 6 to 48 mg, preferibilmente di 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 mg, con 20 o 24 mg che sono preferiti, in corrispondenza di un secondo punto temporale a una dose di preferibilmente 8, 12, 16, 20, o 24 mg, con 16 mg che è preferito e/o in corrispondenza di un terzo punto temporale di preferibilmente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, con 8 mg che è preferito. Può essere somministrato anche in corrispondenza di un

quarto punto temporale o quarto e quinto punto temporale a una dose di preferibilmente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 mg, con 8 che è preferito.

[0145] In una ulteriore forma di realizzazione, quando dexametasone è somministrato durante l'aumento delle dosi di anticorpo bispecifico per CD19xCD3 tra il primo e il secondo periodo o tra il secondo e terzo periodo di tempo, rispettivamente, come descritto nella presente, esso è somministrato il giorno n-3, n-2, n-1, n, n+1, n+2 e/o n+3, in cui n è l'ultimo giorno del primo o secondo periodo di tempo, rispettivamente, e in cui la quantità massima di giorni durante il giorno n-3 e n+3 è 3, 4 o 5 giorni, con 3 o 4 giorni che sono preferiti. Per esempio, dexametasone può essere somministrato durante il giorno n-3 e n+1, ovvero a 5 giorni, o durante il giorno n-3 e n, ovvero a 4 giorni, o durante il giorno n-2 e day n+1, ovvero a 4 giorni o durante il giorno n-1 e n+1, ovvero a 3 giorni.

[0146] Di conseguenza, se dexametasone è somministrato per 3, 4 o 5 giorni, si prevede che lo schema di somministrazione di cui sopra sia preferibilmente applicato:

- in corrispondenza di un primo punto temporale a una dose di preferibilmente 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 o 48 µg, con 24 µg che sono preferiti (può essere somministrata la stessa dose, ma in mg invece che µg),

- in corrispondenza di un secondo punto temporale a una dose di preferibilmente 8, 12, 16, 20 o 24 µg, con 16 µg che sono preferiti (può essere somministrata la stessa dose, ma in mg invece che

µg),

- in corrispondenza di un terzo punto temporale a una dose di preferibilmente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, con 8 µg che sono preferiti (può essere somministrata la stessa dose, ma in mg invece che µg),

- in corrispondenza di un quarto punto temporale a una dose di preferibilmente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, con 8 µg che sono preferiti (la stessa dose può essere somministrata, ma in mg invece che µg), e/o

- in corrispondenza di un quinto punto temporale a una dose di preferibilmente 2, 4, 6, 8, 10 o 12 µg, con 8 µg che sono preferiti (la stessa dose può essere somministrata, ma in mg invece che µg).

[0147] In alternativa, la dose di dexametasone può essere la stessa [6-40 mg] a ciascuna somministrazione, e preferibilmente 20 o 24 mg per dose.

[0148] È altresì preferibilmente previsto che dexametasone sia somministrato in qualsiasi giorno durante il primo, secondo e/o terzo periodo di tempo quando viene somministrato l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3, se si osservano effetti neurologici.

[0149] Una forma di realizzazione alternativa della presente invenzione è somministrare una dose costante o piatta dell'anticorpo senza incremento in una successiva dose superiore come discusso in precedenza. Per esempio, la presente somministrazione include la somministrazione di 5µg/m²/24h, 15µg/m²/24h o 60µg/m²/24h di un

anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a catena singola fino alla conclusione di un corso di trattamento fino a 8 settimane [56 giorni] e persino più lungo se determinato sicuro ed efficace. In questa forma di realizzazione, dexametasone è somministrato nell'intervallo da 6 a 48 ore, preferibilmente da 6 a 12 ore e più preferibilmente 6 o 12 ore, e ancora non più tardi di 1 ora (intervallo 15 min - 2h inclusi 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) prima della somministrazione della prima dose dell'anticorpo. Dexametasone è preferibilmente somministrato per 1 o più giorni, preferibilmente 2-3 giorni, dopo la somministrazione dell'anticorpo e se si osservano effetti neurologici.

[0150] Anche se è noto che dexametasone riduce l'attività delle cellule immunitarie incluse le cellule T (cellule T CD4⁺ e CD8⁺), essendo un noto immunosoppressore, e ci si potrebbe quindi aspettare che l'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 potrebbe non reclutare cellule T potenti (attive), i presenti inventori hanno osservato l'opposto. In effetti, le cellule T reclutate dall'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 erano verosimilmente potenti, dato che è stata osservata una straordinaria riduzione della massa tumorale negli studi clinici con pazienti di DLBCL (vedere gli Esempi allegati).

[0151] In un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un kit farmaceutico per trattare la massa tumorale di tessuto linfonodale e/o linfoma extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente comprendente una composizione di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti e facoltativamente mezzi per



istruzioni (foglietto di istruzioni).

[0152] In ancora un ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda un kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica comprendente la prima dose e la seconda dose come definite nella presente.

[0153] In un altro aspetto, la presente invenzione riguarda un kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica comprendente la prima dose e la seconda dose come definito nella presente, nonché la terza dose come definito nel contesto del regime/metodo di dosaggio in tre stadi.

[0154] In ancora un altro aspetto, il kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica comprende tutte le tre dosi come definite nella presente nel contesto del regime/metodo di dosaggio in tre stadi, ovvero la prima, la seconda e la terza dose.

[0155] Detta prima, seconda e terza dose sono pertanto confezionate assieme in una confezione o kit farmaceutico sigillato. Resta inteso che la "prima dose", la "seconda dose" e la "terza dose" racchiude a tale proposito il numero rispettivo di singole dosi che saranno usate per un dato periodo di tempo (il primo o il secondo periodo di tempo). Ciò significa che per esempio la "prima dose" o "seconda dose" che è compresa nella confezione o kit della presente invenzione comprende, per esempio, 7 dosi giornaliere che sono separate. Il numero di dosi giornaliere confezionate riflette quindi il periodo di tempo previsto (X dosi giornaliere se detto periodo di tempo è X giorni, Y dosi giornaliere se il periodo di tempo è Y giorni e così



via). In queste forme di realizzazione, il kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica comprende i dosaggi giornalieri in contenitori separati, in una singola confezione.

[0156] In alternativa, si prevede anche che la prima dose e/o seconda dose e/o terza dose prevista non sia separata nei rispettivo numero di dosi giornaliere ma sia contenuta, in toto o in parte, in un singolo contenitore (per esempio una sacca per infusioni), che comprende la dose necessaria per il primo e/o il secondo periodo di tempo in parte (per esempio per da 1 a 3 giorni) o in toto (ovvero per il primo o secondo periodo di tempo). Ciò significa che un singolo contenitore comprende per esempio 7 dosi giornaliere per la "prima dose" che va usato durante il primo periodo di tempo, ecc.

[0157] Resta inteso che il kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica della presente invenzione può comprendere anche un numero maggiore o minore di dosi giornaliere, secondo necessità per il rispettivo periodo di tempo (separate o meno). In alternativa, il kit (farmaceutico) o confezione farmaceutica è preparato in modo da contenere il numero necessario di dosi giornaliere (separate o meno) per il primo e secondo periodo di tempo, come definito nella presente, ovvero la "prima dose", la "seconda dose" e la "terza dose" in una singola confezione. Una tale confezione è idealmente sufficiente per un trattamento completo di un paziente (incluso il primo e il secondo periodo di tempo). Parti del kit e della confezione dell'invenzione possono essere confezionate singolarmente in fiale o flaconi o in

combinazione in contenitori o unità multi-contenitore. La produzione dei kit segue preferibilmente procedure standard che sono note al tecnico del ramo.

[0158] La presente invenzione riguarda in un ulteriore aspetto una confezione o kit farmaceutico come descritto nella presente in precedenza e istruzioni scritte per il relativo uso sequenziale secondo i metodi della presente invenzione. Detta confezione o kit farmaceutico può comprendere inoltre un'etichetta o stampa a indicare che il contenuto può essere usato per trattare linfociti maligni positivi a CD19 presenti in linfoma o leucemia in un paziente umano; o per migliorare o prevenire un effetto avverso mediato dalla somministrazione di un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 a un paziente.

[0159] Si prevede anche che la confezione o kit farmaceutico della presente invenzione comprende inoltre mezzi per somministrare la prima e/o la seconda dose e/o terza dose a un paziente e/o tamponi, fiale, sacche di teflon o sacche di infusione che sono normalmente usate per l'infusione degli agenti terapeutici. "Mezzi" include pertanto uno o più articoli selezionati dal gruppo che consiste in una siringa, un ago ipodermico, una cannula, un catetere, una sacca per infusione per somministrazione endovenosa, veicoli endovenosi, fiale, tamponi, stabilizzanti, istruzioni scritte delle rispettive dosi e infusioni dell'invenzione, ecc.

[0160] Si prevede anche che la confezione o kit farmaceutico della presente invenzione comprende inoltre un agente chemioterapico.



[0161] In un ulteriore aspetto, la presente invenzione fornisce una confezione o kit farmaceutico, in cui detta prima e/o seconda dose è predisposta in modo tale che sia idonea per (preparata per) la somministrazione di un regime posologico secondo un metodo di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti.

ESEMPI

[0162] Vari aspetti e forme di realizzazione della presente invenzione saranno ora descritti in maggiore dettaglio solamente a titolo esemplificativo. Si apprezzerà che modifiche di dettagli possono essere effettuate senza discostarsi dalla portata dell'invenzione. Si noti che tutti i pazienti hanno dichiarato il proprio consenso a partecipare agli studi clinici.

Abbreviazioni

[0163]

La stadiazione dei pazienti è effettuata secondo Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586

CR: remissione completa

CRu: remissione completa (non confermata)

DLT: tossicità limitante la dose

EOS: termine dello studio

LDH: lattato deidrogenasi

PD: malattia progressiva

PR: remissione parziale

SAE: effetto avverso grave

SCT: terapia con cellule staminali

SD: malattia stabile

SPD: somma del diametro

Esempio 1

[0164]

Paziente 109-033

- **Donna, 42 anni, DLBCL con massa addominale**
- **Stadio: IVBE**
- **Rapporto cellule B:T: 0:141 (basso)**
- **Trattamenti antecedenti:**

1. 6x R-CHOP 05/09-08/09

2. 2x R-DHAP 10/09-11/09

3. 1x R-ICE 12/09

- **Data del trattamento antecedente: 12/09**

- **Data dell'inizio del trattamento: 8.3.2010**

- **Coinvolgimento principale:**

Massa addominale 12x10x11 cm

- **CT il 7 aprile: progressione del tumore con massa addominale**

- crescente da 12x10x11 cm a 16x15x12 cm

- infiltrazione aggiuntiva di milza e polo renale destro con

aumento parallelo di LDH

→ Interruzione del trattamento

- **Durata del trattamento: 29+3d**

- **Completato 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ senza eventi avversi**

neurologici

- **SAE: Linfopenia**
- **DLT: No**

Esempio 2

[0165]

Paziente 153-001

- **Maschio, 47 anni, DLBCL**
- **Stadio: IVA**
- **Rapporto cellule B:T: 0:524 (basso)**
- **Prima diagnosi: 09/2009**
- **Trattamenti antecedenti:**

1. 6x R-CHOP

2. 2x R-UIPE

3. Stato dopo intervento chirurgico di debulking addominale

- **Date dell'ultimo trattamento precedente: 09/09-12/09**
- **Inizio del trattamento: 29.3.2010**
- **Coinvolgimento principale:**

Piccola lesione 2,3x1,7 cm regione della vescica

- **Nessun evento avverso neurologico.**
- **CT dopo 4 settimane: SD borderline**
- **CT dopo 6 settimane (aggiuntiva): significativa riduzione rispetto alla CT dopo 4 settimane.**
- **CT dopo 8 settimane: PR con SPD -64,9**

- **DLT: No**
- **Nuovo trattamento iniziato il 12.7.2010**
- **BT basso: 0:291**
- **CT pianificata: 11 agosto**

Esempio 3

[0166]

Paziente 109-034

- **Maschio, 40 anni, DLBCL,**
- **Stadio II NE**
- **Rapporto cellule B:T: 0:501 (basso)**
- **Prima diagnosi; 06/07**
- **Trattamenti precedenti:**
 1. 8x R-CHOEP 06-10/07
 2. 2xDHAP 05-06/09
 3. 1xR-ICE 07/09
 4. R-Treo/Flud 08/09
 5. SCT autologhe 09/09
- **Data dell'ultimo trattamento precedente: 09/09**
- **Inizio del trattamento: 19.4.2010**
- **Coinvolgimento principale:**

Addominale: 5,1x2,2 cm e 4,8x2,2 cm
- **Inizio del trattamento 19.4.**
- **Nessun evento avverso neurologico**
- **SAE: Neutropenia**

- **CT dopo 4 settimane: SD/PD? (Aumento di SPD di 31,1%)**

→ Ancora da confermare da radiologo di riferimento

→ Coinvolgimento gastrico controverso; da delucidare

- **Trattamento in corso a causa di beneficio clinico**

- **CT dopo 8 settimane: PD +43,4%**

- **DLT: No**

Esempio 4

[0167]

Paziente 109-035 (1 di 3)

- **Donna, 67 anni, DLBCL**

- **Stadio IIB**

- **Rapporto cellule B:T: 0:1808**

- **Prima diagnosi: 09/06**

- **Trattamenti precedenti:**

1. 6x R-CHOP 09/06-04/07

+ 2x Rituximab come consolidamento

2. 2x R-DHAP 01/09-08/09

3. Zevalin BEAM 10/09

4. SCT autologhe 11/09

- **Data dell'ultimo trattamento: 11/09**

- **Inizio del trattamento: 26.04.2010**

- **Coinvolgimento principale:**

1. Mammario destro

2. Inguinale sinistro

3. Gamba sinistra inferiore

- **Il d2 evento SNC di grado 2 (CTCAE di grado 2)**

- aprassia primaria, lieve compromissione del linguaggio,

- interruzione del trattamento

- **12H dopo l'interruzione i sintomi neurologici si sono completamente risolti**

- MRT non evidenziabile, analisi FACS di CSF non possibile

- Tentativo di colorare per CD19 su campioni di CSF fissato non riuscito

- **Il paziente ha ricevuto profilassi di CSF**

- Improbabile che le cellule B vitali nel CSF causino complicazioni

- **Il paziente ha ricevuto altri trattamenti nel frattempo**

- **Efficacia: N/A**

- **DLT: No**

Esempio 5

[0168]

Paziente 135-001 (1 di 3)

- **Maschio, 52 anni, DLBCL**

- **Stadio: IVA**

- **Rapporto cellule B:T: 0:565 (basso)**

- **Prima diagnosi: 1986 come FL**

- ⇒ **Trasformazione prima diagnosi DLBCL 01/2008**
- **Trattamenti antecedenti:**
 1. R-BEAM (BCNU, Etoposide, AraC e Melphalan ridotto al 75%)
 2. SCT autologhe 10/09
- **Data dell'ultimo trattamento antecedente: 10/09**
- **Inizio del trattamento: 10.5.2010**
- **Coinvolgimento principale:**

infra-diaframmatico
- **A 5ug tremore e aprassia (difficoltà nella scrittura) che si sono risolti con terapia steroidea.**
 - **Incremento a 15ug il 17 maggio e a 60ug il 24 maggio**
 - → **Assenza di complicazioni a livello di SNC**
 - **4 giorni dopo incremento (h 20:00) a 60ug**
 - Complicazione a livello di SNC con afasia e disorientamento
 - Interruzione del trattamento (giovedì sera)
 - Evento risolto completamente in 24 h e nessun riscontro in EEG e MRT; il paziente è stato dimesso dall'ospedale il sabato
 - Sabato pomeriggio: pseudo-allucinazioni ("vede facce")
 - **Le pseudo-allucinazioni hanno iniziato a migliorare il 2 giugno.**
 - **9 giugno: completa risoluzione (d12 di occorrenza)**
 - **CT: PR?**

B

- **DLT: sì**
- **EOS: 28.6.10**

Esempio 6

[0169]

Paziente 109-038 (1 di 3)

- **Donna, 65 anni, DLBCL**
- **Stadio iniziale: IE**
- **Rapporto cellule B:T: elevato:576:863**
- **Prima diagnosi: 1997**
- **Trattamenti antecedenti:**
 1. 6x CHOP
 2. 2x R-DHAP
 3. 1x R-Dexa-Radioterapia
 4. Radioterapia ad alta dose con SCT autologhe
- **Data dell'ultimo trattamento antecedente: 09/05**
- **Inizio del trattamento: 7.6 2010**
- **Coinvolgimento principale:**
 1. mammario destro
 2. ascellare destro, sopraclavicolare sinistro
 3. retroperitoneale e addominale
- **Inizio del trattamento, 7 giugno**
 - Nessun evento avverso a 5ug
- **Aumento della dose a 15ug, 14 giugno**
 - Nessun evento avverso neurologico

B

- **Aumento della dose a 60ug, 21 giugno**
- Evento neurologico lieve risolto con trattamento con steroidi
- **DLT: No**
- **CT a 4W: CRu**
- **Tm in corso, CT a 8W pianificata per il 4 agosto**
- **CT a 4 W:**
 - **sopraclavicolare sinistro:** **20x13mm ⇒ 12x10mm**
17x13mm ⇒ 11x7 mm
11x11mm ⇒ 9x7 mm
 - **retroperitoneale:** **38x19mm⇒ 20x9 mm**
 - **paraaortale:** **40x24mm⇒ 20x11mm**
63x47mm⇒ 45x26mm
48x 45mm⇒ non chiaramente identificabile

Esempio 7

[0170]

Sommario di pazienti di DLBCL trattati con 5/15/60 μ g/m²/24h

N. del paziente	Entità	St	Dimensioni della lesione	60 μ g	DLT	Risposta	Evento a livello di SNC
109-033	DLBCL	IVBE	Massa addominale	Sì	No	PD	No



153-001	DLBCL	IVA	Stat. dopo debulk.	Sì	No	BW:PR -64,9% Nuovo trattamento 12,7	No
109-034	DLBCL	IINE	In massa	Sì	No	8W:PD +43,4%	No
109-035	DLBCL	IIB	grande	No	No	N/A	D2 a 5 grado 2
135-001	DLBCL	IVA	Piccolo, assenza di massa	Sì	Sì	PR: 4W:-59%?	A 5 e 60 risolto d12
109-038	DLBCL	IE	Extranod. ri. Mam. + ascella	Sì	No	CT a 4 W: CRu:- 75%	Lieve e ricorrente

Esempio 8

[0171]

MT103 (anticorpo bispecifico per CD19xCD3) -

Dexametasone

Il Dexametasone terapeutico (dexametasone) è di beneficio (porta alla scomparsa dei sintomi neurologici senza necessità di interrompere il trattamento):

- Paziente 109-038 ad alto rischio con DLBCL il d15 (60 µg); ha funzionato contro il tremore intenzionale
- La profilassi con dexametasone ha funzionato per il paziente a basso rischio 135-002 con DLBCL, che aveva un tremore lieve alla settimana 2.



Esempio 9

[0172]

Il paziente 135-001 con DLBCL ha ricevuto l'anticorpo a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per una settimana, a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per la 2^a settimana, e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per altri 4 giorni. Il paziente ha ricevuto dexametasone per trattare il tremore a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ il giorno 3 (3x8mg) e ha continuato a ricevere dexametasone in dose decrescente nel corso di meno di una settimana. Non vi sono stati eventi neurologici dopo l'incremento a 15ug, il che si potrebbe spiegare con un effetto profilattico di dexametasone. Tuttavia, il giorno 4 dopo il passaggio a 60ug/ m^2/d il paziente ha dovuto interrompere a causa degli eventi avversi neurologici che si sono presentati troppo rapidamente per intervenire con dexametasone.

Esempio 10

[0173]

Il paziente 109-038 con DLBCL ha ricevuto l'anticorpo a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per una settimana, a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per la 2^a settimana e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per le rimanenti 6 settimane di trattamento. Il giorno 15 il paziente ha sviluppato tremore intenzionale che si è risolto dopo dexametasone (3x8mg i.v. è stato dato proseguendo il trattamento anticorpale).

Esempio 11

[0174]

Il paziente 135-002 con DLBCL ha ricevuto l'anticorpo a 5

$\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per una settimana, a $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per la 2^a settimana e $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ per le rimanenti 2 settimane e inoltre ha ricevuto profilassi con dexametasone (dose: $3 \times 8 \text{ mg}$ il giorno di inizio del trattamento anticorpale e i giorni delle fasi di incremento della dose). Il paziente non ha dovuto interrompere il trattamento con l'anticorpo a causa di eventi avversi neurologici/psichiatrici.

Esempio 12

[0175]

Uno studio clinico di Fase I è stato eseguito in pazienti con vari B-NHL incluso DLBCL per valutare il costrutto dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3 in pazienti di DLBCL. I pazienti sono stati trattati per 4-8 settimane mediante somministrazione continua i.v. dell'anticorpo con il seguente regime posologico a gradi: prima settimana $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, seconda settimana $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ e per il restante periodo di trattamento $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.

Sono state arruolate due coorti ciascuna con 6 pazienti di DLBCL. Le due coorti differivano solamente per la dose e il programma di medicinale glucocorticoide somministrato all'inizio dell'infusione di anticorpi per mitigare gli eventi avversi.

Su dodici pazienti, 5 erano uomini e 7 donne. L'età mediana era 57 anni (intervallo da 24 a 78 anni). I pazienti avevano ricevuto una mediana di 4 regimi precedenti (intervallo da 2-6). Tutti i pazienti erano stati esposti a rituximab. Otto pazienti su 12 erano stati sottoposti a ASCT. L'indice prognostico internazionale (IPI) allo screening variava

da 1 a 3 con una mediana di 2. Nella prima coorte 100 mg di prednisolone sono stati somministrati 1 ora prima dell'inizio; e nella seconda coorte i pazienti hanno ricevuto dexametasone (3x 8 mg) i giorni 1, 2, e 3. Prima dell'inizio del trattamento nella seconda coorte sono stati somministrati 20 mg di dexametasone a 12 ore e 1 ora prima della somministrazione di un costrutto di anticorpo bispecifico per CD19xCD3.

Sebbene si sia verificata solamente una DLT (evento a livello di SNC reversibile di grado 3) nella coorte DLBCL con prednisolone e quindi la coorte sia considerata sicura, è stata aperta una ulteriore coorte di DLBCL applicando dexametasone profilattico (3x8 mg all'inizio dell'infusione o all'aumento di dose e riduzione a 3x6 mg o 3x4 mg i seguenti 2 giorni, rispettivamente) per ottimizzare la gestione degli eventi a livello di SNC. Alla luce dei primi due pazienti aventi una DLT dovuta a un evento a livello di SNC reversibile, è stato introdotto un programma modificato "dexametasone precoce" (20 mg a - da -12 a -6 ore e a -1 ora, all'inizio dell'infusione o dell'aumento di dose e 3x8 mg durante i seguenti 2 giorni) per testare se una somministrazione più precoce e più intensiva di dexametasone potesse migliorare gli eventi avversi a livello di SNC. Non sono state osservate ulteriori DLT dopo questa correzione del programma di dexametasone. Pertanto, sia la coorte di dexametasone, sia quella della "somministrazione precoce di dexametasone" sono considerate sicure. Tra un totale di 5 pazienti con DLBCL trattati con il "programma di dexametasone precoce" non è

stata osservata alcuna DLT. Pertanto, si è concluso che la somministrazione aggiuntive di "dexametasone precoce" è la modalità più sicura di somministrare blinatumomab a pazienti con DLBCL. Anche per i pazienti con "dexametasone precoce" sono state osservate risposte oggettive

ELENCO DELLE SEQUENZE

<110> Amgen Research (Munich) GmbH

<120> Mezzi e metodi per trattare DLBCL

<130> MIM13792PCTEPD2

<140> Nuova domanda EP divisionale basata su
EP15195076.3

<142> 27/10/2011

<150> US 61/407.107

<151> 27/10/2010

<160> 22

<170> PatentIn versione 3.5

<210> 1

<211> 498

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Anticorpo a singola catena bispecifico CD19xCD3

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
245 250 255

Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
260 265 270

Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
275 280 285

Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
290 295 300

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
305 310 315 320

Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
325 330 335

Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
340 345 350

Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

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

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagtatttt gaactggtac 120
caacagattc caggacagcc acccaaacctc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180
gggatccac ccaggtttag tggcagtggtg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttctcg cggcggcggc 360
tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctcg gggctgagct ggtgaggcct 420
gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480
aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga 540
gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa 600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggtctat 660
ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg 720
ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag 780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct 840
ggctacacct ttactaggtg cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggctctg 900
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggtatacta attacaatca gaagttcaag 960
gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080
cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga 1140
ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt 1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat 1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgttca gtggcagtggt gtctgggacc 1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca 1440
cagtgagta gtaaccgct cagttcgggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VH anti CD19

B

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 4

<211> 372

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VH anti CD19

<400> 4

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

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 5

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

<210> 6

<211> 333

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggg atagttattt gaactggtac 120
caacagattc caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180
gggatccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
acgttcgggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VH anti CD3

<400> 7

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

<210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VH anti CD3

<400> 8

gatatacaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg	60
tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtgggta tactaattac	180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat	300
gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca	357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VL anti CD3

<400> 9

B

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

<211> 318

<212> DNA

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> VL anti CD3

<400> 10	gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
	atgacctgca gagccagttc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc	120
	acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc	180
	ttcagtgcca gtgggtctgg gacctcatic tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa	240
	gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcaggtt cgggtgctggg	300
	accaagctgg agctgaaa	318

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-H1

<400> 11

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

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-H2

<400> 12

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

Asp

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-H3

<400> 13

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

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-L1

<400> 14

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

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp	Thr	Ser	Lys	Val	Ala	Ser
1				5		

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD3 CDR-L3

<400> 16

Gln	Gln	Trp	Ser	Ser	Asn	Pro	Leu	Thr
1				5				

<210> 17

<211> 10

<212> PRT



<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-H1

<400> 17

Gly	Tyr	Ala	Phe	Ser	Ser	Tyr	Trp	Met	Asn
1				5					10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-H2

<400> 18

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

Gly

<210> 19

<211> 15

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-H3

<400> 19

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

<210> 20

<211> 15

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-L1

<400> 20

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

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser
1				5		

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> artificiale

<220>

<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln	Gln	Ser	Thr	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr
1				5				

RIVENDICAZIONI

1. Composizione comprendente un anticorpo bispecifico per CD19xCD3 per uso in un metodo per il trattamento di massa tumorale di tessuto linfonodale e/o linfoma extranodale causata da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in un paziente che è refrattario a trattamento chemioterapico e/o in recidiva dopo trattamento con chemioterapia, in cui la composizione è somministrata in combinazione con un glucocorticoide.
2. Composizione per uso di rivendicazione 1, in cui il tessuto linfonodale include linfonodi e/o milza.
3. Composizione per uso di rivendicazione 1, in cui il linfoma extranodale include sistema nervoso centrale (SNC), tessuto cutaneo, mammella, polmoni, fegato, tratto gastrointestinale, tratto genitourinario, tessuto oculare, midollo osseo e/o ossa.
4. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui una prima dose della composizione va somministrata per un periodo di tempo e consecutivamente una seconda dose della composizione va somministrata per un secondo periodo di tempo, in cui la seconda dose supera la prima dose.
5. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta prima dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
6. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta seconda dose è tra 15 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$.
7. Composizione per uso di rivendicazione 4, comprendente

inoltre somministrare dopo una prima e una seconda dose per un primo e un secondo periodo di tempo una terza dose della composizione per un terzo periodo di tempo.

8. Composizione per uso di rivendicazione 7, in cui il terzo periodo di tempo supera il primo e il secondo periodo di tempo, per cui la seconda dose supera detta prima dose.

9. Composizione per uso di rivendicazione 7 o 8, in cui la terza dose supera la prima e la seconda dose.

10. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 9, in cui detta prima dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ essendo preferito.

11. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 10, in cui detta seconda dose è tra 1 e 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ essendo preferito.

12. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 7 a 11, in cui detta terza dose è tra 15 e 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ essendo preferito.

13. Composizione per uso di una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui durante il trattamento l'anticorpo è dosato a una dose costante selezionata dal gruppo che consiste in 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ o 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ essendo preferito.

14. Composizione per uso di rivendicazione 1, in cui il glucocorticoide è selezionato dal gruppo che consiste in almeno uno tra cortisone, cortisolo, cloprednolo, prednisone, prednisolone,



metilprednisolone, deflazacort, fluocortolone, triamcinolone, dexametasone, e betametasone, flusticasone propionato, triamcinolonacetone, dexametasone essendo preferito.

15. Composizione per uso di rivendicazione 14, in cui il glucocorticoide è somministrato prima della somministrazione dell'anticorpo bispecifico per CD19xCD3.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.