SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PREKLAD ZMENENÉHO ZNENIA EURÓPSKEHO PATENTOVÉHO SPISU

(97) **EP 2 632 954 B2**

(96) Číslo a dátum podania európskej patentovej prihlášky: **EP11787633.4, 27. 10. 2011**

(97) Dátum vydania zmeneného znenia európskeho patentového spisu: **7. 7. 2021**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **407107 P**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **27. 10. 2010**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(45) Dátum sprístupnenia prekladu zmeneného znenia európskeho patentového spisu verejnosti: **13. 10. 2021**

Vestník ÚPV SR č.: **19/2021**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP2011/068851**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO 2012/055961**

(11) Číslo dokumentu:

E 20438

(13) Druh dokumentu: **T5**

(51) Int. Cl. (2021.01):

C07K 16/00
A61K 39/00
A61P 35/00

(73) Majiteľ: **Amgen Research (Munich) GmbH, München, DE;**

(72) Pôvodca: **ZUGMAIER Gerhard, Muenchen, DE;**
NAGORSEN Dirk, Muenchen, DE;
SCHEELE Juergen, Muenchen, DE;

(74) Zástupca: **inventa Patentová a známková kancelária s.r.o., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Prostriedky a spôsoby liečenia DLBCL**

(10) **SK E 20438 T5**

Preklad zmeneného znenia európskeho patentového spisu bol predložený podľa § 65 ods. 3 zákona č. 435/2001 Z. z. Za správnosť prekladu Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky nezodpovedá.

Opis

OBLASŤ VYNÁLEZU

[0001] Predkladaný vynález sa týka prostriedkov a spôsobov liečenia difúzneho veľkobunkového lymfómu (DLBCL) pomocou CD3 väzbovej protilátky ako je definovaná v nároku 1. Konkrétne, bišpecifická CD19 x CD3 protilátka, ktorá zapája T bunky prostredníctvom svojej CD3 väzbovej časti a sprievodne sa viaže na CD19 na povrchu, predovšetkým, buniek lymfómu cez svoju CD19 väzbovú časť (napr. bišpecifický T bunkový engager, "BiTE") je aplikovaná na použitie v liečení nádorovej masy lymforetikulárneho tkaniva a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobených DLBCL u pacienta.

DOTERAJŠÍ STAV TECHNIKY

[0002] Lymfóm je rakovina lymfocytov. Existujú dva hlavné typy lymfómu: Hodgkinov lymfóm (HL) a Non-Hodgkinov lymfóm (NHL). Non-Hodgkinov lymfóm (NHL) je najbežnejším typom lymfómu. Aj keď existuje viac než 30 typov NHL, difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL) je najbežnejším typom, tvorí asi 30 percent zo všetkých lymfómov. V USA, každý rok na DLBCL ochorenie asi 7 z 100000 obyvateľov.

[0003] Difúzny veľkobunkový lymfóm je agresívny lymfóm, niekedy nazývaný ako lymfóm vysokého alebo stredného stupňa. Čo znamená, že lymfóm rastie rýchlo, a môže sa rýchlo rozširovať do iných častí tela. Difúzny veľkobunkový lymfóm väčšinou postihuje pacientov nad 50 rokov, aj keď sa môže vyskytnúť aj u pacientov v ktoromkoľvek veku. O niečo častejšie postihuje mužov ako ženy. Okolo 2/3 pacientov, ktorým bol diagnostikovaný difúzny veľkobunkový lymfóm majú, v čase diagnostikovania, už ochorenie v pokročilom štádiu, rozšírené do iných častí tela. Takmer u polovice pacientov ochorenie napadá časti tela mimo lymfatických uzlín, (takéto ochorenie sa nazýva "extranodálne" ochorenie). Kosť je postihnutá u asi 10-20 % pacientov. DLBCL je fatálne ochorenie, ak nie je liečené.

[0004] Pri DLBCL, sú abnormálne B-bunkové lymfocyty väčšie než normálne a je u nich pozastavená reakcia na signály, ktoré zvyčajne obmedzujú rast a reprodukciu buniek. DLBCL sa môže vyvinúť ako transformácia menej agresívnej formy lymfómu alebo môže to byť lymfóm prvého výskytu (nazývaný de novo).

[0005] Prvým príznakom DLBCL je často rýchlo rastúca, nebolestivá masa v oblasti lymfatických uzlín na krku, v slabinách alebo v oblasti brucha. Pacienti môžu tiež mať

horúčku, úbytok hmotnosti, môžu trpieť nadmerným nočným potením alebo inými symptómami. U asi 40 percent prípadov, rakovina nezačína v lymfatických uzlinách, ale niekde inde v organizme. Takéto ochorenie sa nazýva extranodálne ochorenie. Najbežnejším miestom extranodálneho výskytu je žalúdok alebo gastrointestinálny trakt, ale ochorenie môže vzniknúť prakticky v akomkoľvek tkanive. U väčšiny pacientov (asi 60 percent) nebolo diagnostikované DLBCL až kým sa ochorenie nedostalo do pokročilého štádia (štádium III alebo IV). U zvyšných 40 percent pacientov, je ochorenie obmedzené na jednej strane membrány (nad alebo pod membránou). Takéto ochorenie sa nazýva lokalizované ochorenie.

[0006] Bežne je diagnóza lymfómu všeobecne stanovená z biopsie z lymfatických uzlín. Keď je diagnóza potvrdená, vykonávajú sa prídavné testy kvôli získaniu viacerých informácii o rozsahu ochorenia a jeho rozšírení v organizme. Tento proces sa nazýva určenie stupňa závažnosti ochorenia tzv. „staging“. Výsledky týchto testov budú nápomocné pri stanovení najúčinnejšej liečby.

[0007] Pacienti trpiaci na difúzny veľkobunkový lymfóm kvôli stanoveniu postupu liečenia sa bežne rozdeľujú do 3 skupín: pacienti s lokalizovaným ochorením, pacienti s roztrúseným ochorením a pacienti, u ktorých sa opätovne vyskytol lymfóm po počiatočnej remisii. Štandardným liečebným postupom bola a stále ešte je chemoterapia založená na CHOP. CHOP zahrnuje štyri chemoterapeutické liečivá - cyklofosfamid (tiež nazývaný Cytoxan/Neosar), doxorubicín (tiež nazývaný Hydroxydaunorubicín) (alebo Adriamycín), vinkristín (Onkovin) a prednizolón. Avšak, aj keď bola a stále je zvyčajne aplikovaná CHOP liečba, vývoj nových liečebných režimov zahrnujúcich M-BACOD (metotrexát, bleomycín, doxorubicín, cyklofosfamid, vinkristín, a dexametazón), MACOP-B (metotrexát s leukovorínom podporený doxorubicínom, cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, a bleomycín) a ProMACE/ CytaBOM (cyklofosfamid, doxorubicín, etopozid cytozar, bleomycín, vinkristín, metotrexát prednizón) umožnil dosiahnuť výsledky, ktoré boli oveľa lepšie než tie, ktoré boli pozorované pri liečení pomocou CHOP. Tieto, takzvané liečebné režimy tretej generácie sa ukazovali ako dôležitý pokrok v terapii až do kým neboli uskutočnené medziskupinové testy v Spojených štátoch, ktoré nepotvrdili ich významnú prevahu nad CHOP.

[0008] Napriek tomu, CHOP terapia sa rozšírila ako kombinácia chemoterapie a imunoterapie, napr. R-CHOP. R-CHOP je kombinácia liečiv používaných v chemoterapii pre agresívne Non-Hodgkinové Lymfómy (NHL). Ku štandardnej kombinácii nazývanej CHOP sa pridalo liečivo Rituximab - monoklonálna protilátka proti CD20.

[0009] Bežne aplikovaný R-CHOP liečebný režim je nasledujúci: Rituximab je podávaný ako infúzia počas niekoľkých hodín v prvý deň liečenia, zatiaľ čo liečivá patriace do CHOP režimu sa začnú podávať na nasledujúci deň. Celý postup je zvyčajne opakovaný každé tri týždne počas 6-8 cyklov. Prvé tri liečivá patriace do CHOP chemoterapeutického režimu sú zvyčajne podávané ako injekcie alebo infúzie do žily v jeden deň, kým prednizolón sa podáva vo forme piluliek počas piatich dní. Každý cyklus sa opakuje každé 3 týždne v rámci 6-8 cyklov. CHOP chemoterapia je používaná pre viaceré bežné typy agresívneho Non-Hodgkinovho Lymfómu vrátane difúzneho veľkobunkového lymfómu (DLBCL). V dnešnej dobe, R-CHOP môže byť považovaná za štandardný liečebný postup prvej línie pre pacientov s DLBCL.

[0010] DHAP je ďalšia kombinácia chemoterapeutických činidiel, ktorá je niekedy aplikovaná pri liečení DLBCL. DHAP chemoterapeutikum zahrnuje: dexametazón, cytarabín, ktorý sa niekedy nazýva Ara-C a cisplatina, ktorá obsahuje platinu. DHAP môže tiež byť kombinované s Rituximabom (obchodný názov Rituxan®), napr., R-DHAP.

[0011] ICE je ďalšia kombinácia chemoterapeutických činidiel, ktorá je niekedy aplikovaná na liečenie DLBCL a začiatočné písmená tohto liečiva patria: Ifosfamidu, Karboplatine (Carboplatin), a Etopozidu. R-ICE tiež zahrnuje monoklonálnu protilátku Rituximab.

[0012] Avšak, napriek týmto poskytnutým terapeutickým výhodám, významná časť pacientov vykazuje recidívu alebo nereaguje na liečenie chemoimunoterapeutikami. V súlade s týmto, stále existuje dopyt po alternatívnych a/alebo pomocných terapiách na liečenie agresívneho a rýchlo rastúceho nádoru spôsobeného DLBCL. Preto, technický problém predkladaného vynálezu je uspokojiť vyššie uvedenú potrebu.

[0013] Wilson, W.H. a kol. Leukemia & Lymphoma (2010) 51(S1):1-10 opisuje nové cieľové ochorenia a prístupy k liečeniu difúzneho veľkobunkového B-bunkového lymfómu.

PODSTATA VYNÁLEZU

[0014] Predkladaný vynález sa týka tejto potreby a teda poskytuje, ako riešenie technického problému, uskutočnenia vzťahujúce sa k prostriedkom a spôsobom na použitie v liečení nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobených difúznym veľkobunkovým lymfómom (DLBCL) u pacientov, tým že sa aplikuje kompozícia obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku ako je definovaná v patentových nárokov. Príkladom CD19xCD3 bišpecifickej (jednoreťazcová) protilátky je Blinatumomab (MT103).

[0015] Blinatumomab je na lymfóm smerovaná, rekombinantná bišpecifická jednoreťazcová CD19xCD3 protilátka, ktorá sa viaže na CD19 na povrchu väčšiny všetkých B buniek a B nádorových buniek a sprievodne môže zapájať T bunky, v dôsledku toho dochádza k spusteniu T-buniek na usmrtenie cieľových B buniek alebo B nádorových buniek. Blinatumomab je teda takzvaná BiTE® (bišpecifický T-bunkový zapájač, „Bispecific T-cell Engager“) protilátka. Blinatumomab obsahuje štyri imunoglobulínové variabilné domény spojené do jedného polypeptidového reťazca. Dve z variabilných domén vytvárajú väzbové miesto pre CD19, antigén bunkového povrchu exprimovaný na väčšine B buniek a B nádorových buniek. Ďalšie dve variabilné domény vytvárajú väzbové miesto pre CD3 epsilón CD3 komplexu na T bunkách. Blinatumomab je navrhnutý na ovládanie cytotoxicity organizmu alebo na deštrukciu buniek, T buniek proti nádorovým bunkám, a je práve teraz v klinických skúškach.

[0016] Aj keď WO 2007/068354 uvádza, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka by mohla byť použitá pre rozličné B bunkové non-Hodgkinové lymfómy, na liečenie DLBCL, tento dokument neumožňuje vyvodiť si akýkoľvek záver s ohľadom na aktuálnu existenciu terapeutického účinku alebo akýkoľvek farmakologický účinok, ktorý priamo a jasne dokladá nárokovanú terapeutickú aplikáciu CD19xCD3 bišpecifickej protilátky.
Toto platí ešte väčšmi s ohľadom na ťažkosti pri liečení agresívnej DLBCL.

[0017] Avšak, na prekvapenie, autori vynálezu zistili, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka je prospešná pri liečení nádorovej masy lymforetikulárneho tkaniva (tiež nazývanej v tomto texte ako tkanivo lymfatických uzlín) a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobených difúznym veľkobunkovým B bunkovým lymfómom (DLBCL) u pacienta. V skutočnosti, bolo v klinických testoch pozorované, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka vedie k výsledkom v liečení pacientov trpiacich na DLBCL spočívajúcich v tom, že u niektorých pacientov nastáva výrazná strata objemu nádorovej masy, už po niekoľkých týždňoch podania. Samozrejme, pacienti liečení CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou boli predtým preliečení kombináciou rôznych chemoterapeutík, a to buď kombináciou chemoterapeutík alebo kombináciou chemoterapeutík spoločne so CD20-špecifickou protilátkou Rituximab. Avšak, imunoterapia CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou ako samotným terapeutickým činidlom u DLBCL pacientov viedla k čiastočnej remisii alebo dokonca k úplnej remisii (pozri priložené príklady, najmä, pacientov 153-001, 135-001 a 109-038).

[0018] Na záver, významné výsledky pozorované pôvodcami vynálezu v nimi vykonávaných klinických skúškach nemohli byť jednoducho predpokladané, keďže v terapii rakoviny, najmä

v liečení lymfómov, neexistuje jedno presne zacielené liečivo ("magická tabletka") a teda, pre všetky prípady a pre každú klinickú skúšku platí, že nie je možné logicky predpovedať žiaden úspech, z tohto dôvodu je odborník v odbore veľmi opatrný a nikdy by len tak neskúšal experimentálne liečivo na ľudskom pacientovi. Predsa však, pôvodcovia predkladaného vynálezu s ich hlbokými znalosťami a na základe predklinických údajov o CD19xCD3 bišpecifickej protilátke vzali na seba riziko a liečili, viac alebo menej rezistentných DLBCL pacientov a boli pri tom úspešní. Teda, CD19xCD3 bišpecifická protilátka môže potom pripraviť cestu pre novú liečbu DLBCL.

[0019] Aspekty predkladaného vynálezu sú definované v pripojených nárokoch.

[0020] Pokiaľ nie je definované inak, všetky odborné termíny, poznámky a iné vedecké termíny alebo vedecká terminológia používané v tomto texte majú významy, ktoré sú bežne zaužívané u odborníkov v tomto odbore, pre ktorých je tento vynález určený. V niektorých prípadoch, termíny s bežne zaužívaným významom sú definované v tomto texte kvôli jasnosti a/alebo kvôli okamžite dostupnej odvolávke, a zahrnutie takýchto definícii do tohto textu nebolo nutne vykonané za účelom zadefinovať podstatné rozdiely v týchto definíciách od ich všeobecného znenia a významu v príslušnom odbore. Viaceré z techník a postupov opísaných alebo citovaných v tomto texte sú dobre známe a sú bežné vykonávané, za použitia bežnej metodológie, odborníkmi v tomto odbore. Primerane, postupy zahrnujúce použitie komerčne dostupných súprav (kitov) sú vykonávané v súlade s protokolmi a/alebo parametrami definovanými výrobcom pokiaľ nie je uvedené inak.

[0021] Diskusia všeobecných metód uvedených v tomto texte je uskutočňovaná len z ilustračných dôvodov. Ďalšie alternatívne metódy a uskutočnenia budú zrejmé pre odborníkov v odbore po preštudovaní tohto dokumentu.

[0022] Skupina slovných spojení v spojitosti s výrazom "alebo" by nemala byť vysvetľovaná ako požadovaná vzájomná výlučnosť spomedzi skupiny, ale skôr by mala byť chápaná vo význame "a/alebo" pokiaľ nie je uvedené inak.

[0023] Malo by byť zrejmé, že neurčitý a určitý člen "a", "an", a "the", zahrnuje aj množné číslo pokiaľ to z kontextu nevplýva inak. Teda, napríklad, odkaz na "činidlo" zahrnuje jedno alebo viacero takýchto rozdielnych činidiel a odkaz na "metódu" zahrnuje odkaz na ekvivalentné kroky a metódy známe odborníkom v danom odbore, ktoré by mohli modifikovať alebo substituovať metódy opísané v tomto texte.

[0024] Pokiaľ nie je uvedené inak, termín "aspoň, najmenej" predchádzajúci skupine prvkov je chápaný tak, že odkazuje na každý prvok v sérií. Odborník v danom odbore bude schopný zistiť, alebo bude schopný stanoviť za použitia nie viac ako bežného experimentu, akékoľvek ekvivalenty špecifických uskutočnení vynálezu opísaných v tomto texte. Takéto ekvivalenty sú tiež zahrnuté predkladaným vynálezom.

[0025] V celom tomto opise a v nárokoch, ktoré budú nasledovať, pokiaľ to z kontextu nevyplýva inak, slovný výraz "obsahovať", a obmeny tohto výrazu, také ako "obsahuje" a "obsahujúci", budú chápané tak, že zahrnujú stanovené číslo alebo krok alebo skupinu čísel alebo krokov ale nie vylúčenie akéhokoľvek celého čísla alebo kroku alebo skupiny celých čísel alebo skupiny krokov. Ak sa používa v tomto texte termín "zahŕňajúci" je možné ho nahradiť termínom "obsahujúci" alebo v niektorých prípadoch aj termínom "majúci".

[0026] Ak sa použije v tomto texte termín "pozostávajúci z" tento termín vylučuje akýkoľvek prvok, krok alebo zložku nešpecifikovanú v nárokovanom prvku. Ak sa použije v texte, termín "v podstate pozostávajúci z" tento termín nevylučuje materiály alebo kroky, ktoré podstatne neovplyvňujú základné a nové charakteristiky nároku. V každom prípade, v tomto texte, akýkoľvek z termínov "zahŕňajúci, zahrnujúci", "pozostávajúci v podstate z" a "pozostávajúci z" môžu byť vzájomne nahraditeľné.

[0027] Ako je opísané v tomto texte, "preferované uskutočnenie" znamená "preferované uskutočnenie predkladaného vynálezu". Podobne, ako je opísané v tomto texte, "rôzne uskutočnenia" a "ďalšie uskutočnenie" znamenajú "rôzne uskutočnenia predkladaného vynálezu" a "ďalšie uskutočnenie predkladaného vynálezu", respektíve.

PODROBNÝ OPIS VYNÁLEZU

[0028] Je zrejmé, že buď chemoterapia samotná alebo chemoterapia v kombinácii s imunoterapiou bola aplikovaná na liečenie DLBCL. Avšak, protilátka taká ako Rituximab (CD20-špecifická protilátka) nie je zvyčajne aplikovaná ako jediná zlúčenina na liečenie DLBCL, pravdepodobne preto, že DLBCL je agresívny, rýchlo rastúci lymfóm, u ktorého nemôžeme očakávať, že samotná protilátka, ktorá požaduje imunitné (efektorové) bunky kvôli uplatneniu CDC a/alebo ADCC bude účinná v monoterapii. Preto, zvyčajne sa aplikuje spoločne s Rituximabom kombinácia chemoterapeutík. Okrem toho, bolo pozorované, že Rituximab nemusí mať požadovaný terapeutický účinok ak B-bunky nie sú Bcl-2 pozitívne (Armitage (2007), Blood 110(1):29-36). Teda, Rituximab môže, za určitých okolností, mať čiastočne obmedzené terapeutické spektrum.

[0029] Avšak, často krát sa DLBCL predstavuje ako objemová nádorová masa, teda je možné logicky predpokladať, že konvenčná Ig protilátka nemusí byť schopná účinne prestúpiť nádorovú masu a nemusí teda byť schopná pritiahnuť efektorové bunky, ktoré by potom mohli usmrtiť nádorové bunky. Táto situácia je kvôli tomu, že Rituximab, napríklad, potrebuje efektorové bunky imunitného systému, ktoré nie sú k dispozícii v dostatočnej kvantite alebo kvalite, keďže pacienti sú často krát predliečení chemoterapeutikami, ktoré tiež poškodzujú imunitné bunky. Teda, bolo by žiaduce mať dostupnú protilátku, ktorá účinne pritiahne (zapojí) imunitné bunky, ktoré usmrtia nádorové bunky. Predkladaný vynález teda poskytuje CD19xCD3 bišpecifickú (jednoreťazcovú) protilátku ako protilátku. V skutočnosti, v klinických testoch, pôvodcovia vynálezu pozorovali, na ich prekvapenie, že CD19xCD3 bišpecifická (jednoreťazcová) protilátka, ako sólové terapeutické činidlo úspešne redukuje nádorovú masu tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálny lymfóm spôsobený DLBCL. Súčasne, dokonca nádory majúce veľkosť až do 63 x 47 mm alebo viac boli redukované a dokonca úplne odstránené. Tento vynikajúci výsledok nemohol byť očakávaný, keďže, napríklad, Rituximab nie je aplikovaný v odbore ako sólové (samostatné) terapeutické činidlo. Častejšie je aplikovaný spoločne s kombináciou chemoterapeutík.

[0030] Pôvodcovia vynálezu sa nemali len zaoberať liečením agresívneho, rýchlo rastúceho lymfómu u pacientov, ktorí boli predliečení chemoterapiou alebo kombináciou chemoterapie s imunoterapiou (dokonca silnou CD20-špecifickou protilátkou) a vykazovali, aspoň čiastočne, veľkoobjemový nádor počas aplikovania CD19xCD3 bišpecifickej protilátky ako sólového terapeutického činidla, ale taktiež mali riešiť problém zlepšenia, výhodne prevencie vedľajších účinkov, ktoré boli predtým pozorované pri bišpecifickej protilátke. Inými slovami, pôvodcovia vynálezu na jednej strane pozorovali vývoj a dokonca nástup nádorovej progresie po (imuno)chemoterapii a chemoterapii u pacientov trpiacich na DLBCL (pacienti boli predliečení chemoterapiou a chemoimunoterapiou), a na druhej strane mali stanoviť dávku obmedzujúcu toxicitu.

[0031] Teda, ako je opisované napríklad vo WO 99/54440, vedľajšie účinky boli pozorované v predchádzajúcej štúdii vykonávanej s CD19xCD3 protilátkou, Blinatumomab (aplikovanou v opakujúcich sa bolusových infúziách pacientom s chronickou lymfoblastovou leukémiou odvodenou od línie B buniek (B-CLL). Konkrétne, v klinickom teste, 7 z 22 pacientov vykazovali skorú neurologicko/psychiatrickú reakciu, zahrnujúcu, napríklad, zmätenosť, ataxiu, poruchu reči, alebo dezorientáciu. S cieľom vyskúšať lepší manažment týchto nežiaducich vedľajších účinkov, spôsob podania CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej

protilátky bol pozmenený v tom, že sa prešlo z bolusovej infúzie na kontinuálne intravenózne podanie uvedenej protilátky počas dlhšej časovej periódy. Avšak, neurologickol/psychiatrické reakcie boli tiež pozorované v priebehu klinického testu.

[0032] Teda, pre klinické testy v spojitosti s aplikáciou CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky na liečenie nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobených DLBCL, pôvodcovia predkladaného vynálezu vyvinuli liečebný režim, ktorý bol účinný a bol veľmi dobre tolerovateľný väčšinou pacientov. Na záver, pôvodcovia predkladaného vynálezu aplikovali postupne CD19xCD3 bišpecifickú jednoreťazcovú protilátku pacientovi v dávkach 5/15/60 $\mu g/m^2$/24h. Týmto, sa zredukovali, zmiernili a dokonca sa zabránilo vedľajším účinkom, najmä neurologicko/psychiatrickým prípadom. Taktiež zvažované postupné (po krokoch) podanie CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky zahrnovalo režim liečenia použitím dvoch dávok, takých ako 5/15 $\mu g/m^2$/24 h, 5/60 $\mu g/m^2$/24 h, alebo 15/60 $\mu g/m^2$/24 h v priebehu liečenia pacienta. Vhodná dávka môže byť vybraná klinickým lekárom na základe účinnosti, tolerovateľnosti a bezpečnosti s minimálnymi vedľajšími účinkami pre pacienta.

[0033] Tiež bolo zvažované liečenie nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobenej DLBCL, ktoré zahrnovalo kontinuálne podanie plochej dávky bez postupného zvyšovania na nasledujúcu vyššiu dávku. Napríklad, predkladaný režim liečenia zahrnuje podanie 5 $\mu g/m^2$/24h, 15 $\mu g/m^2$/24h, alebo 60 $\mu g/m^2$/24 h CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky až do konca liečenia teda až do 8 týždňoch [56 dní] s dobrou tolerovateľnosťou a bez žiadnych vedľajších účinkov, a dokonca dlhšie ako bolo stanovené, že je bezpečné a účinné.

[0034] Spôsoby podľa predkladaného vynálezu sú charakterizované podaním dexametazónu. Toto podanie nastalo pred a prípadne v priebehu podávania CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky u DLBCL pacientov. Toto sprevádzajúce podanie môže prebiehať počas jedného alebo viacerých po sebe idúcich dní po podaní protilátky a prípadne počas kontinuálneho liečenia protilátkou.

[0035] Ako je ukázané v príkladoch, glukokortikoidy boli vybrané kvôli zlepšeniu a/alebo prevencii neurologických reakcií počas liečenia spôsobmi podľa predkladaného vynálezu. Spôsoby podľa predkladaného vynálezu (a teda dávkové režimy podľa predkladaného vynálezu) sú charakterizované podaním dexametazónu. Uvedené podanie je výhodne pred prvou liečbou protilátkou, a potom pokračuje na druhý a tretí deň po začatí liečenia, a tiež sa môže podávať aj naďalej v priebehu liečenia v prípade, že by sa mohli objaviť nejaké

neurologické vedľajšie účinky. Ak režim liečenia zahrnuje dávku stupňujúcu sa podľa rozpisu dávok, opísaného v tomto texte, potom je glukokortikoid podávaný pred každým stupňovaním dávky a ďalej je podávaný na nasledujúci druhý a tretí deň po každom novom zdvihnutí dávky, a prípadne na ďalšie dni kvôli liečeniu akýchkoľvek neurologických vedľajších účinkov.

[0036] Glukokortikoidy (GC) sú triedou steroidných hormónov, ktoré sa viažu na glukokortikoidný receptor (GR), ktorý je prítomný v takmer každej bunke stavovca, vrátane človeka. Tieto zlúčeniny sú účinné protizápalové činidlá, bez ohľadu na príčinu zápalu. Glukokortikoidy potláčajú, okrem iného, imunitu sprostredkovanú bunkou prostredníctvom inhibičných génov, ktoré kódujú cytokíny IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 a IFN-γ.

[0037] Ako bolo použité v tomto texte, termín "glukokortikoid" zahrnuje prinajmenšom kortizón, kortizol, kloprednol, prednizón, prednizolón, metylprednizolón, deflazakort, fluokortolón, triamcinolón, dexametazón, a betametazón, flustikazónpropionát, triamcinolónacetonid. Dexametazón je preferovaný a jeho preferovaný dávkový interval je medzi 6 až 40 mg na dávku.

[0038] Dexametazón má najvyšší glukokortikoidný účinok spomedzi väčšiny bežne používaných steroidov a tiež má najdlhší polčas životnosti (pozri tabuľku uvedenú nižšie). Ale odborník v tomto odbore môže vybrať jeden z iných známych glukokortikoidov, niektoré z nich sú spomínané v tomto texte, a vybrať vhodnú účinnú dávku na zmiernenie alebo prevenciu neurologických vedľajších účinkov, ktoré môžu byť dôsledkom liečenia DLBCL pacienta pomocou CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky.

činidlo	Približná ekviv. dávka (mg)	Relatívny proti zápalový (glukokortikoidný) účinok	Relatívny minerálny kortikoidný Na^+ podporný) účinok	Biologický polčas (hod.)
Kortizón	25	0,8	0,8	8-12
Hydrokortizón	20	1	1	8-12
Prednizón	5	4	0,8	18-36
Prednizolón	5	4	0,8	18-36
Metylprednizolón	5	5	0,5	18-36
Dexametazón	0,75	25	0	36-54

[0039] Dexametazón tiež vykazuje prospešný účinok pri zhubných nádoroch centrálneho nervového systému (CNS) (napr. CNS lymfóm alebo mozgové metastázy) – pravdepodobne kvôli špecifickej penetrácii do CNS. Je tiež prednostne (oproti iným steroidom) používaný na liečenie edému mozgu. Aj napriek tomu, že kortikosteroidy znižujú kapilárnu permeabilitu

v nádore, v živočíšnych modeloch sa zistilo, že dexametazón môže pôsobiť rozdielne a redukuje edém pôsobením na hmotu odchádzajúcu z nádoru (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995;25(1):19-28).

[0040] Pôvodcovia predkladaného vynálezu za účelom ďalšej redukcie a/alebo prevencie vedľajších účinkov zistili, že (nesúvislé) podanie dexametazónu v priebehu zvyšovania dávok CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky by mohlo prispieť k ďalšiemu zlepšeniu a/alebo prevencii neurologických reakcií. Najmä, dexametazón bol podávaný počas periódy troch dní, počas ktorých bola dávka CD19xCD3 bišpecifickej (jednoreťazcovej) protilátky zvyšovaná. Konkrétnejšie, dexametazón bol podávaný na deň 1 v dávke 24 µg, na deň 2 v dávke 16 µg a na deň 3 v dávke 8 µg (pozri tiež príklad 8). Aj keď je známe, že dexametazón znižuje aktivitu imunitných buniek, vrátane T-buniek ($CD4^+$ a $CD8^+$ T-buniek), keďže je známy imunosupresant, a mohlo by sa teda očakávať, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka by nemohla angažovať účinné (aktívne) T-bunky, pôvodcovia predkladaného vynálezu pozorovali pravý opak. Samozrejme, T-bunky zapojené prostredníctvom CD19xCD3 bišpecifickej protilátky boli evidentne účinné, keďže bola pozorovaná pozoruhodná redukcia nádorovej masy v klinických testoch s DLBCL pacientmi (pozri pripojené príklady).

[0041] Vzhľadom na úspešné liečenie nádorovej masy u DLBCL pacientov v klinickej skúške pomocou CD19xCD3 bišpecifickej protilátky, predkladaný vynález poskytuje kompozíciu obsahujúcu CD19xCD3 bišpecifickú protilátku na použitie v liečení nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobeného difúznym veľkobunkovým lymfómom (DLBCL) u pacientov, a ďalej zahrnujúce podanie dexametazónu ako je definované v nároku 1.

[0042] Takisto, alternatívne, predkladaný vynález poskytuje pre kompozíciu obsahujúcu CD19xCD3 bišpecifickú protilátku na použitie v spôsobe liečenia nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobeného difúznym veľkobunkovým (B bunkovým) lymfómom (DLBCL) u pacienta, podanie terapeuticky účinného množstva kompozície pacientovi a ďalej podanie dexametazónu ako je definované v nároku 1, pacientovi, ktorý potrebuje takéto liečenie.

[0043] DLBCL je neoplázia tkaniva lymfatických uzlín, rozvíjajúca sa z B-buniek. Je klinicky, morfologicky a geneticky heterogénna skupina malígnej proliferácie veľkých lymfoidných B buniek, ktorá postihuje približne 40 % (25000 prípadov/rok) dospelých pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom. Dve prognosticky rozdielne podskupiny DLBCL

boli identifikované s odlišnými profilmi génovej expresie, buď charakteristické normálne zárodočné centrálne B bunky alebo aktivované pamäťové B bunky. Podskupina zárodočných centrálnych B buniek (GC) korelovala s významne lepšou prognózou (prežitie 5 rokov: 76 %) v porovnaní s podskupinou s aktivovanými B bunkami (ABC alebo non-GC) (prežitie 5 rokov: 16 %) (Alizadeh a kol. (2000) Nature 403:503-511, Shipp a kol. (2002) Nat Med 8:68-74).

[0044] Prvý znak (symptóm) DLBCL je často rýchlo rastúca, nebolestivá masa v lymfatických uzlinách v oblasti krku, slabín, alebo brucha. Pacienti taktiež môžu trpieť horúčkou, stratou hmotnosti, úporným nočným potením, alebo inými symptómami.

[0045] Ako sa používa v tomto texte, "CD19xCD3 bišpecifická protilátka" (zahrnujúca CD19xCD3 bišpecifickú jednoreťazcovú protilátku –niekedy obidva termíny sú používané v tomto texte zameniteľne) označuje jeden polypeptidový reťazec obsahujúci dve väzbové domény. Takéto CD19xCD3 bišpecifické jednoreťazcové protilátky sú preferované v kontexte spôsobov/dávkovacieho režimu podľa predkladaného vynálezu. Každá väzbová doména obsahuje najmenej jednu variabilnú oblasť z ťažkého reťazca protilátky ("VH alebo H oblasť"), pričom VH oblasť prvej väzbovej domény sa špecificky viaže na molekulu CD3 epsilónu, a VH oblasť druhej väzbovej domény sa špecificky viaže na CD19. Dve väzbové domény sú prípadne prepojené s ďalšou pomocou krátkeho polypeptidového spacera. Neobmedzujúcim príkladom polypeptidového spacera je Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (GG-G-G-S) a príslušné opakovania. Každá väzbová doména môže navyše obsahovať jednu variabilnú oblasť z ľahkého reťazca protilátky ("VL alebo L oblasť"), VH oblasť a VL oblasť vo vnútri prvej a druhej väzbovej domény je prepojená s ďalšou oblasťou prostredníctvom polypeptidového linkera, napríklad, takého typu, ktorý je opísaný a nárokovaný v EP 623679 B1, ale v prípade, že je dosť dlhý na to, aby bolo umožnené párovanie VH oblasti a VL oblasti prvej väzbovej domény a VH oblasti a VL oblasti druhej väzbovej domény s ďalšími oblasťami tak, že spoločne sú schopné sa špecificky viazať na príslušnú prvú a druhá väzbovú doménu. Takéto CD19CD3 bišpecifické jednoreťazcové protilátky sú opísané podrobnejšie vo WO 99/54440 a WO 2004/106381 a WO2008/119565.

[0046] Termín "väzbová doména" charakterizuje v spojitosti s predkladaným vynálezom doménu polypeptidu, ktorá sa špecificky viaže na/interaguje s danou cieľovou štruktúrou/antigénom/epitopom. Preto, väzbová doména je "interakčné miesto pre antigén". Termín "interakčné miesto pre antigén" definuje, v súlade s predkladaným vynálezom, motív polypeptidu, ktorý je schopný špecificky interagovať so špecifickým antigénom alebo

špecifickou skupinou antigénov, napr. s identickým antigénom u rozdielnych druhov. Spomínané naviazanie/interakcia je tiež chápané, že definuje "špecifické rozpoznanie". Termín "špecifické rozpoznanie" znamená v súlade s týmto vynálezom, že molekula protilátky je schopná špecificky interagovať s a/alebo sa naviazať na aspoň dva, výhodne tri, výhodnejšie najmenej štyri aminokyseliny antigénu, napr. na ľudský CD3 antigén ako bolo definované v tomto texte. Takéto naviazanie môže byť ilustrované pomocou špecificity "princípu zámok-a-kľúč". Teda, špecifické motívy v aminokyselinovej sekvencii väzbovej domény a antigén sa vzájomne viažu ako následok ich primárnej, sekundárnej alebo terciárnej štruktúry rovnako ako následok sekundárnych modifikácii uvedenej štruktúry. Špecifická interakcia interakčného miesta pre antigén so špecifickým antigénom môže nastať rovnako dobre pri jednoduchom naviazaní uvedeného miesta na antigén. Navyše, špecifická interakcia väzbovej domény/interakčného miesta pre antigén so špecifickým antigénom sa môže alternatívne prejaviť v spustení signálu, napr. následkom indukcie zmeny konformácie antigénu, oligomerizácie antigénu, atď. Preferovaným príkladom väzbovej domény v duchu predkladaného vynálezu je protilátka. Väzbová doména môže byť monoklonálna alebo polyklonálna protilátka alebo môže byť odvodená od monoklonálnej alebo polyklonálnej protilátky. Termín "protilátka" zahrnuje deriváty alebo ich funkčné fragmenty, ktoré si aj naďalej udržiavajú väzbovú špecificitu. Techniky výroby protilátok sú dobre známe v stave techniky a sú opísané, napr. v Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 and Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. Termín "protilátka" tiež zahrnuje imunoglobulíny (Ig) rozdielnych tried (napr. IgA, IgG, IgM, IgD a IgE) a podtried (takých ako IgG1, IgG2 atď.).

[0047] Definícia termínu "protilátka" tiež zahrnuje uskutočnenia také ako chimerické, jednoreťazcové a humanizované protilátky, rovnako ako fragmenty protilátok, ako, okrem iného, Fab fragmenty. Fragmenty protilátky alebo deriváty ďalej zahrnujú F(ab')2, Fv, scFv fragmenty alebo jedno doménové protilátky, protilátky s jednou variabilnou doménou alebo imunoglobulín s jednou variabilnou doménou zahrnujúcou iba jednu variabilnú doménu, ktorou by mohla byť VH alebo VL, ktorá sa špecificky viaže na antigén alebo epitop nezávisle na iných V oblastiach alebo doménach, pozri, napríklad, Harlow a Lane (1988) a (1999), citované vyššie. Takáto imunoglobulínová jedno variabilná doména zahŕňa nie len izolovanú jedno variabilnú doménu polypeptidu protilátky, ale tiež väčšie polypeptidy, ktoré obsahujú jeden alebo viacero monomérov jedno variabilnej doménovej polypeptidovej

sekvencie protilátky. Ako je používaný v tomto texte, termín, CD3 epsilón, označuje molekulu exprimovanú ako časť T bunkového receptora a má význam ako je zvyčajne uvádzaný a chápaný v stave techniky. U ľudí, tento termín zahŕňa samostatne alebo nezávisle kombinovanú formu všetkých známych CD3 podjednotiek, napríklad CD3 epsilón, CD3 delta, CD3 gamma, CD3 zeta, CD3 alfa a CD3 beta. Ľudský CD3 epsilón je uložený v GenBank, prístupové číslo No.NM_000733.

[0048] Ľudský CD19 proteín je uložený v GenBank, prístupové číslo AAA69966.

[0049] Výhodne, bišpecifická protilátka aplikovaná v spôsoboch/dávkovacích režimoch podľa predkladaného vynálezu má doménové usporiadanie VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

[0050] Avšak, je tiež predpokladané, že spôsoby vynálezu môžu byť uskutočňované pomocou CD19xCD3 bišpecifických jednoreťazcových protilátok s inými doménovými usporiadaniami, takými ako
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), alebo
VH(CD3)-VL(CD3)-VL(CD19)-VH(CD19).

[0051] Preferovaná CD19xCD3 bišpecifická protilátka aplikovaná v spôsoboch predkladaného vynálezu zahrnuje

(a) anti-CD3 CDR ťažkého reťazca znázornené ako CD3 CDR-H1 v SEQ ID č: 11 (GYTFTRYTMH), CD3 CDR-H2 v SEQ ID č: 12 (YINPSRGYTNYNQKFKD) a CD3 CDR-H3 v SEQ ID č: 13 (YYDDHYCLDY); a/alebo

(b) anti-CD3 CDR ľahkého reťazca znázornené ako CD3 CDR-L1 v SEQ ID č: 14 (RASSSVSYMN), CD3 CDR-L2 v SEQ ID č: 15 (DTSKVAS) a CD3 CDR-L3 v SEQ ID č: 16 (QQWSSNPLT); a/alebo

(c) anti-CD19 CDR ťažkého reťazca znázornené ako CD19 CDR-H1 v SEQ ID č: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDRH2 v SEQ ID č: 18 (QIWPGDGDTNYNGKFKG) a CD19 CDR-H3 v SEQ ID č: 19 (RETTTVGRYYYAMDY);

a/alebo

(d) anti-CD19 CDR ľahkého reťazca znázornené ako CD19 CDR-L1 v SEQ ID č: 20 (KASQSVDYDGDSYLN), CD19 CDR-L2 v SEQ ID č: 21 (DASNLVS) a CD19 CDR-L3 v SEQ ID č: 22 (QQSTEDPWT).

[0052] Je preferovanejšie, aby CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka aplikovaná v spôsoboch podľa predkladaného vynálezu zahrnovala CD3 CDR ťažké a ľahkého reťazca. Ešte výhodnejšie, CD19xCD3 bišpecifická protilátka aplikovaná v spôsoboch podľa predkladaného vynálezu zahrnuje CD3 CDR ťažkého a ľahkého reťazca rovnako ako CD19 CDR ťažkého a ľahkého reťazca. CDR spomínané v tomto texte sú v súlade s číslovacím systémom podľa Kabata. Číslovacia schéma podľa Kabata je všeobecne osvojený štandard na číslovanie zvyškov v protilátke v súlade s (Kabat a kol., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

[0053] Alternatívne, je preferované, že CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka aplikovaná v spôsoboch podľa predkladaného vynálezu zahrnuje

(a) CD19 variabilný ťažký reťazec znázornený v SEQ ID č: 3 (nukleotidová sekvencia je znázornená v SEQ ID č: 4); a/alebo

(b) CD19 variabilný ľahký reťazec znázornený v SEQ ID č: 5 (nukleotidová sekvencia je znázornená v SEQ ID č: 6); a/alebo

(c) CD3 variabilný ťažký reťazec znázornený v SEQ ID č: 7 (nukleotidová sekvencia je znázornená v SEQ ID č: 8); a/alebo

(d) CD3 variabilný ľahký reťazec znázornený v SEQ ID č: 9 (nukleotidová sekvencia je znázornená v SEQ ID č: 10).

Výhodnejšie, CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka aplikovaná v spôsoboch podľa predkladaného vynálezu zahrnuje CD19 variabilný ťažký a ľahký reťazec a/alebo CD3 variabilný ťažký a ľahký reťazec. Ešte výhodnejšie, CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka aplikovaná v spôsoboch podľa predkladaného vynálezu zahrnuje CD19 variabilný ťažký a ľahký reťazec rovnako ako CD3 variabilný ťažký a ľahký reťazec. V ďalšej alternatíve, je tiež preferované, že uvedená bišpecifická jednoreťazcová protilátka obsahuje aminokyselinovú sekvenciu vybranú zo skupiny zahrnujúcej

(a) aminokyselinovú sekvenciu ako je znázornená v SEQ ID č: 1;

(b) aminokyselinovú sekvenciu kódovanú pomocou sekvencie nukleovej kyseliny ako je znázornené v SEQ ID č: 2;

(c) aminokyselinovú sekvenciu kódovanú pomocou sekvencie nukleovej kyseliny majúcej aspoň 70%, 80%, 90%, 95% alebo 99% identitu so sekvenciou nukleovej

kyseliny z bodu (b), pričom uvedená aminokyselinová sekvencia je schopná špecificky sa viazať na CD3 a CD19; a

(d) aminokyselinovú sekvenciu kódovanú pomocou sekvencie nukleovej kyseliny, ktorá je degenerovaná ako dôsledok genetického kódu nukleotidovej sekvencie z bodu (b), pričom uvedená aminokyselinová sekvencia je schopná sa špecificky viazať na CD3 a CD19.

[0054] Malo by byť zrejmé, že sekvenčná identita je stanovená cez celú aminokyselinovú sekvenciu. Na sekvenčne usporiadanie, je možné použiť, napríklad, programy Gap alebo BestFit (Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith and Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), ktoré sú obsiahnuté v GCG softvérovom balíku (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991). Je bežnou praxou pre odborníkov v tomto odbore, stanoviť a identifikovať aminokyselinovú sekvenciu majúcu napr. 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% alebo 99% sekvenčnú identitu s aminokyselinovými sekvenciami CD19xCD3 bišpecifickej protilátky opísanej v tomto texte (výhodne MT103). Napríklad, podľa Crickovej hypotézy o kmitaní (Crick's Wobble hypothesis), 5' báza na anti-kodóne nie je tak priestorovo obmedzená ako ďalšie dve bázy, a mohla by preto mať neštandardné párovanie báz. Inými slovami, tretia poloha v kodónovom triplete sa môže odlišovať tak, že dva triplety, ktoré sa líšia v tejto tretej polohe môžu kódovať rovnaký aminokyselinový zvyšok. Spomínaná hypotéza je dobre známa odborníkom v odbore (pozri napr. http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Okrem toho, je bežným postupom pre odborníkov v odbore, stanoviť cytotoxickú aktivitu takejto aminokyselinovej sekvencie majúcej napr. 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% alebo 99% sekvenčnú identitu s nukleotidovými alebo aminokyselinovými sekvenciami CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky. Cytotoxická aktivita CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky alebo protilátkového konštruktu majúcich napr. 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% alebo 99% sekvenčnú identitu s aminokyselinovými sekvenciami CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky môže byť stanovená metódami uvedenými napríklad vo WO 99/54440.

[0055] Zvlášť je preferované, že spomínaná CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka má aminokyselinovú sekvenciu znázornenú v SEQ ID č: 1.

[0056] Tiež je najmä preferovaná CD19xCD3 bišpecifická protilátka MT103 opísaná v WO 99/54440 rovnako ako CD19xCD3 bišpecifické protilátky opísané vo WO 2004/106381 alebo WO2008/119565.

[0057] Ďalej je najmä preferovaná CD19xCD3 bišpecifická protilátka opísaná vo WO2008/119565. CD3 väzbová skupina tejto bišpecifickej protilátky je schopná viazať sa u ľudí a u iných primátov takých ako rhesus apes a makak, v dôsledku čoho je dostupná krížová špecifická reaktivita medzi druhmi. Preto, môže byť použitá pre klinické a aj pred klinické štúdie, ktoré sú veľmi výhodné, keďže nie sú vyžadované žiadne náhradné protilátky a výsledky získané v predklinických štúdiách môžu byť priamo aplikované a adaptované na použitie u ľudí. Zvyčajne, diagnóza lymfómu, je všeobecne realizovaná vo vzorke získanej od pacienta, u ktorého je podozrenie vývoja lymfómu a/alebo od pacienta, ktorý už má lymfóm, najmä DLBCL.

[0058] V súlade s predkladaným vynálezom, termínom "vzorka" je označovaná akákoľvek biologická vzorka získaná z ľudského pacienta obsahujúca polynukleotidy alebo polypeptidy alebo ich časti. Biologické vzorky zahrnujú telesné tekutiny (také ako krv, sérum, plazma, moč, sliny, synoviálna tekutina a spinálna tekutina) a zdroje tkanív, ktoré boli pozitívne na malígne CD19 pozitívne lymfocyty. Metódy získania biopsie z tkanív a telesných tekutín z pacientov sú veľmi dobre známe v stave techniky. Vo všeobecnosti, biologická vzorka, ktorá zahrnuje periférne krvné monojadrové bunky (PBMCs), najmä, B bunky a T bunky je preferovaná ako zdroj.

[0059] Vzorka, ktorá zahrnuje periférne krvné monojadrové bunky (PBMCs), najmä B bunky a T bunky je výhodne odobraná z periférnej krvi ľudského pacienta. Ďalšie preferované vzorky sú neporušená krv, sérum, plazma alebo synoviálna tekutina, pričom plazma alebo sérum sú najpreferovanejšie.

[0060] Ďalšia preferovaná vzorka získaná od pacienta je biopsia z lymfatických uzlín. Biopsia z lymfatických uzlín je, napríklad, získaná z excíznej biopsie abnormálnej lymfatickej uzliny alebo z všeobecnej incizionálnej biopsie súvisiaceho orgánu. V niektorých prípadoch, biopsia v rozsahu odberu ihlou môže poskytnúť adekvátne tkanivo na diagnózu. Navyše, môže byť vykonaná adekvátna biopsia z kostnej drene. Diagnóza môže byť doplnená o profil génovej expresie. Výhodnejšie, je diagnóza vykonaná hematopatológom so skúsenosťou s diagnostikovaním lymfómu, najmä DLBCL, výhodne, aplikovaním WHO klasifikácie lymfoidnej neoplazmy (pozri tabuľku 1 na strane 30 článku Armitage in Blood (2007), Vol. 110 (1):29-36). Niekedy je tiež preferované vykonať imunohistochémiu a príležitostne

aplikovať cytogenetiká alebo fluorescenčnú in situ hybridizáciu (FISH) za účelom spresnenia počiatočnej diagnózy.

[0061] Teda, preferovaným uskutočnením predkladaného vynálezu je to, že DLCBL je diagnostikovaná v súlade s vopred opísanými symptómami a/alebo aplikovaním vyššie opísaných prostriedkov a metód takých ako biopsia z lymfatických uzlín, imunohistochémia, cytogenetika, génove profilovanie a/alebo FISH.

[0062] Hneď ako je stanovená diagnóza a, výhodne, je potvrdená ďalšími testami ako sú zopakovanie biopsie ďalším skúseným hematopatológom, je vykonávané snímkovanie zahrnujúce počítačovú tomografiu, ultrazvuk, a/alebo PET sken hrudníka, brušnej dutiny a/alebo panvy, na získanie viacerých informácii o rozsahu rozšírenia ochorenia v organizme. Tento proces je nazývaný určenie štádia ochorenia (tzv. „staging“). Výsledky týchto testov budú nápomocné na stanovenie najúčinnejšej liečby.

[0063] Viacero testov je dostupných za účelom stanovenia, ktorá oblasť organizmu je postihnutá folikulárnym lymfómom. Medzi testy, ktoré môžu byť použité patria: CT sken, krvné testy, biopsia z kostnej drene a/alebo PET sken.

[0064] Určenie stupňa závažnosti ochorenia (staging) zahrnuje rozdelenie pacientov na skupiny (štádia) na základe toho ako veľmi je lymfatický systém napadnutý v čase diagnózy. Určenie stupňa závažnosti ochorenia (staging) napomáha stanoviť osobnú prognózu a možnosti liečenia. .

Štádia lymfómu môžu byť definované podľa nasledujúceho:

Štádium I – Len oblasť jednej lymfatickej uzliny je zasiahnutá, alebo len jedna lymfatická štruktúra je zasiahnutá.

Štádium II – Dve alebo viac oblasti lymfatickej uzliny alebo štruktúry lymfatickej uzliny na rovnakej strane bránice je zasiahnutých.

Štádium III – Oblasti lymfatickej uzliny alebo štruktúry na obidvoch stranách bránice sú zasiahnuté.

Štádium IV – Je prítomné veľmi rozsiahle zasiahnutie viacerých orgánov alebo tkanív iných než oblasti lymfatických uzlín alebo štruktúr, takých ako pečeň, pľúca, alebo kostná dreň.

Ak sa stanoví štádium, priradia sa písmena A alebo B, na označenie či je prítomná horúčka, strata hmotnosti alebo nočné potenie. "A" znamená, že tieto symptómy nie sú prítomné; "B"

znamená, že sú prítomné. Napríklad, osoba so štádiom 1 B ochorenia trpí rakovinou v jednej oblasti lymfatickej uzliny a má "B" symptómy (horúčka, strata hmotnosti alebo nočné potenie).

[0065] V predkladanom vynáleze, DLBCL je výhodne zaradené do štádia v súlade s kritériami uvedenými v Cheson a kol. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

[0066] Termín, "kompozícia obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku", ako sa používa v tomto texte zahŕňa výhodne farmaceutickú kompozíciu. Teda, CD19xCD3 bišpecifická protilátka je výhodne vo forme liečiva. Teda, termín "farmaceutická kompozícia" a "liečivo" ako sa používajú v tomto texte sú zameniteľné.

[0067] V tomto opise, termín "farmaceutický, farmaceutikum" má byť chápaný v najširšom slova zmysle a zahrnuje zlúčeninu (zlúčeniny) použité na liečenie DLBCL u pacienta. Výhodne, zlúčenina použitá na liečenie DLCBL je CD19xCD3 bišpecifická protilátka. V súlade s týmto, farmaceutická kompozícia výhodne obsahuje CD19xCD3 bišpecifickú protilátku a, prípadne, farmaceuticky prijateľný nosič.

[0068] Farmaceuticky prijateľné nosiče zahrnujú sterilné vodné roztoky alebo disperzie a sterilné prášky na improvizovanú prípravu sterilných injektovateľných roztokov alebo disperzii. Použitie takéhoto média a činidiel pre farmaceuticky účinné látky je známe v stave techniky. Výnimku tvorí akékoľvek konvenčné médium alebo činidlo, ktoré je nezlučiteľné s účinnou zlúčeninou, a ich použitie v farmaceutických kompozíciách predkladaného zverejnenia je zvažované. Primeraná tekutosť musí byť udržiavaná, napríklad, použitím povlakových materiálov takých ako lecitín, musí byť udržiavaná požadovaná veľkosť častíc, v prípade disperzií použitím povrchových aktívnych látok.

[0069] Farnaceutické kompozície obsahujúce protilátky môžu tiež zahrnovať farmaceuticky prijateľné antioxidanty, napríklad (1) vo vode rozpustné antioxidanty, také ako kyselina askorbová, cysteín hydrochlorid, bisulfát sodný, metabisulfit sodný, sulfit a podobne; (2) v oleji rozpustné antioxidanty, také ako askorbyl palmitát, butylovaný hydroxyanizol (BHA), butylovaný hydroxytoluén (BHT), lecitín, propyl galát, alfa-tokoferol, a podobne; a (3) kovové chelatačné činidlá, také ako kyselina citrónová, etyléndiamín tetraoctová kyselina (EDTA), sorbitol, kyselina vínna, kyselina fosforečná, a podobne. Farmaceutické kompozície používané v predkladanom vynáleze môžu tiež zahrnovať izotonické činidlá, také ako cukry, polyalkoholy také ako manitol, sorbitol, glycerol alebo chlorid sodný v kompozíciách.

[0070] Farmaceuticky prijateľné riedidlá zahrnujú soľný roztok a vodné pufrovacie roztoky. Farmaceutické kompozície obsahujúce protilátky môžu tiež obsahovať jednu alebo viacero prídavných látok vhodných pre vybraný spôsob podania, takých ako konzervačné látky, zvlhčujúce činidlá, emulzifikačné činidlá, dispergačné činidlá, ochranné látky alebo pufry, ktoré môžu zvyšovať životnosť alebo účinnosť farmaceutickej kompozície. Zlúčeniny predkladaného zverejnenia môžu, napríklad, byť zmiešané s laktózou, sacharózou, práškami (napr. škrobovým práškom), estermi celulózy alkánových kyselín, kyselinou steárovou, mastencom, stearátom horečnatým, oxidom horečnatým, so sodnými a vápenatými soľami kyseliny fosforečnej a sírovej, s akáciou, želatínou, alginátom sodným, polyvinylpyrolidínom, a/alebo polyvinyl alkoholom. Ďalšie príklady pomocných látok sú QS21, GM-CSF, SRL-172, histamín dihydrochlorid, tymokartín, Tio-TEPA, monofosforyl-lipid A/mikrobakteriálne kompozície, kamenec, neúplné Freundovo činidlo, montanid ISA, ribi adjuvans systém, TiterMax adjuvans, syntaxné adjuvans formulácie, imunitu stimulujúce komplexy (ISCOMs), gerbu adjuvans, CpG oligodeoxynukleotidy, lipopolysacharid, a polyinozínová polycytidylová kyselina.

[0071] Farmaceutická kompozícia obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku je, napríklad, opísaná vo WO 2007/068354.

[0072] Zabránenie prítomnosti mikroorganizmov môže byť zaistené sterilizačnými postupmi a tiež zavedením rôznych antibakteriálnych a antifungicídnych činidiel, napríklad, parabén, chlórbutanol, fenol, kyselina sorbová, a podobne. Okrem toho, predĺžená absorpcia injikovanej farmaceutickej formy môže byť dosiahnutá začlenením činidiel, ktoré oneskorujú absorpciu, takých ako aluminium monostearát a želatína. Farmaceutické kompozície obsahujúce protilátky zahrnujúce zlúčeninu predkladaného vynálezu môžu tiež obsahovať ich vhodné soli. Akékoľvek vhodné soli, také ako soli kovov alkalických zemín v akejkoľvek vhodnej forme (napr. pufrovacia soľ), môžu byť použité na stabilizáciu zlúčeniny predkladaného vynálezu. Vhodné soli zvyčajne zahrnujú chlorid sodný, jantaran sodný, síran sodný, chlorid draselný, chlorid horečnatý, síran horečnatý, a chlorid vápenatý. V jednom uskutočnení, je použitá soľ hliníka na stabilizáciu zlúčeniny predkladaného vynálezu vo farmaceutickej kompozícii predkladaného zverejnenia, pričom soľ hliníka tiež môže slúžiť ako adjuvans, keď takáto kompozícia je podávaná pacientovi. Farmaceutické kompozície obsahujúce protilátky môžu byť v rôznych vhodných formách. Takéto formy zahrnujú, napríklad, kvapalné, polotuhé a tuhé dávkové formy, také ako kvapalné roztoky (napr. injikovateľné roztoky a roztoky podávané infúziou), disperzie alebo suspenzie, emulzie,

mikroemulzie, gély, krémy, granule, prášky, tablety, pilulky, prášky, lipozómy, dendriméry a iné nanočastice (pozri napríklad Baek a kol., Methods Enzymol. 362, 240-9 (2003), Nigavekar et al., Pharm Res. 21(3), 476-83 (2004), mikročastice, a čapíky.

[0073] Termín "farmaceuticky prijateľná soľ" odkazuje na soľ, ktorá si udržiava požadovanú biologickú aktivitu rodičovskej zlúčeniny a nevykazuje žiaden nežiaduci toxikologický účinok (pozri napríklad Berge, S. M. a kol., J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)). Príklady takýchto solí zahrnujú kyslé adičné soli a bázické adičné soli. Kyslé adičné soli zahrnujú tie, ktoré sú odvodené od netoxických anorganických kyselín, takých ako kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fosforitá a podobne, rovnako ako od organických kyselín, takých ako alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylom substituované alkánové kyseliny, hydroxy alkánové kyseliny, aromatické kyseliny, alfatické a aromatické sulfónové kyseliny a podobne. Bázické adičné soli zahrnujú tie soli, ktoré sú odvodené od kovov alkalických zemín, takých ako sodík, draslík, horčík, vápnik a podobne, rovnako ako od netoxických organických amínov, takých ako N,N'-dibenzyletyléndiamín, N-metylglukamín, chlórprokaín, cholín, dietanolamín, etyléndiamín, prokaín a podobne.

[0074] Farmaceuticky prijateľné nosiče zahrnujú akékoľvek a všetky vhodné rozpúšťadlá, disperzné média, povlakové činidlá, antibakteriálne a antifungicídne činidlá, izotonické činidlá, antioxidanty a absorpčné oneskorujúce činidlá a podobne, ktoré sú fyziologicky kompatibilné so zlúčeninou predkladaného vynálezu. Príklady vhodných vodných a nevodných nosičov, ktoré môžu byť využité v farmaceutických kompozíciách predkladaného vynálezu zahrnujú vodu, soľný roztok, fosfátový pufrovací fyziologický roztok, etanol, dextrózu, polyóly (také ako glycerol, propylén glykol, polyetylén glykol, a podobne), a ich vhodné zmesi, rastlinné oleje, také ako olivový olej, kukuričný olej, arašidový olej, bavlníkový olej a sezamový olej, karboxymetyl celulózové koloidné roztoky, tragantovú živicu a injikovateľné organické estery, také ako etyl oleát, a/alebo rôzne pufre. Ďalšie nosiče sú veľmi dobre známe v oblasti farmácie.

[0075] Predpokladá sa, že farmaceutická kompozícia predkladaného vynálezu bude využívaná v kooperujúcich terapeutických prístupoch, napr. v kooperujúcom podávaní spoločne s inými liečivami alebo liekmi, napríklad, inými liečivami na liečenie zhubných CD19 pozitívnych lymfocytov u pacienta a/alebo s iným terapeutickým činidlom, ktoré môže byť prospešné v kontexte metód predkladaného vynálezu. Príkladom ko-podávaného liečiva alebo lieku je chemoterapeutikum také ako dexametazón. Avšak, ako bolo uvedené v predchádzajúcom

texte, hoci dexametazón je už známe chemoterapeutikum, je výhodne ho použiť v kontexte predkladaného vynálezu ako zlúčeninu, ktorá napomáha pri zlepšení a/alebo predchádzaní/prevencii vedľajších účinkov takých ako, najmä, neurologické vedľajšie účinky ako boli opísané v inej časti tohto textu.

[0076] Podanie "v kombinácii s " jedným alebo viacerými ďalšími terapeutickými činidlami zahrnuje simultánne (súbežné) a súvislé podávanie v akomkoľvek poradí.

[0077] "Liečenie" je v tomto texte definované ako aplikácia alebo podanie CD19xCD3 bišpecifickej protilátky pacientovi, alebo aplikácia alebo podanie CD19xCD3 bišpecifickej protilátky do izolovaného tkaniva alebo bunkovej línie od pacienta, pričom pacient trpel na DLBCL alebo hrozilo mu riziko rozvoja DLBCL, vykazoval symptóm DLBCL, alebo predispozíciu na DLBCL, pričom cieľom je liečiť, vyliečiť, zmierniť, uľaviť, upraviť, napraviť, zlepšiť, skvalitniť, alebo ovplyvniť DLBCL, symptómy DLBCL, alebo predispozíciu na DLBCL. Pod termínom "liečenie" je tiež zamýšľaná aplikácia alebo podanie farmaceutickej kompozície obsahujúcej CD19xCD3 bišpecifickú protilátku pacientovi, alebo aplikácia alebo podanie farmaceutickej kompozície obsahujúcej CD19xCD3 bišpecifickú protilátku, do izolovaného tkaniva alebo bunkovej línie od pacienta, ktorí trpí na ochorenie, vykazuje symptómy ochorenia, alebo má predispozíciu na ochorenie, pričom cieľom je liečiť, vyliečiť, zmenšiť, zmierniť, pozmeniť, napraviť, zlepšiť, skvalitniť, alebo ovplyvniť ochorenie, symptómy ochorenia, alebo predispozíciu na ochorenie. Farmaceutická kompozícia aplikovaná v predkladanom vynáleze výhodne obsahuje "terapeuticky účinné množstvo" CD19xCD3 bišpecifickej protilátky.

[0078] Termín "terapeuticky účinné množstvo," alebo "účinné množstvo," kompozície s ohľadom na DLBCL je zameniteľný a odkazuje na, v jednom uskutočnení, na množstvo kompozície, ktorá oneskoruje, redukuje, zmierňuje, zlepšuje, stabilizuje, zabraňuje a/alebo zvráti jeden alebo viacero symptómov (napr., klinický symptóm, biochemický symptóm, atď.) ktoré sú spojené s DLBCL v porovnaní s neprítomnosťou kompozície. Vyššie uvedené zahrnuje použitie dávok a časových periód nevyhnutných na dosiahnutie požadovaného terapeutického výsledku. Termín "oneskorenie" symptómov odkazuje na zväčšenie časovej periódy medzi podaním CD19xCD3 bišpecifickej protilátky a nástupom jedného alebo viacerých symptómov ako boli opísané v tomto texte. Termín "eliminácia" symptómov odkazuje na 40, 50, 60, 70, 80, 90 alebo dokonca 100% redukciu jedného alebo viacerých symptómov ako boli opísané v tomto texte. Terapeuticky účinné množstvo tiež zahrnuje

množstvo, pri ktorom akékoľvek toxické alebo škodlivé účinky kompozície sú prevážené terapeuticky prospešnými účinkami.

[0079] Termín "profylakticky účinné množstvo" odkazuje na množstvo účinné, pri dávkovaní a počas časovej periódy, na dosiahnutie požadovaného profylaktického výsledku, odvtedy čo profylaktická dávka je použitá u subjektov pred alebo v skoršom štádiu ochorenia, profylakticky účinné množstvo môže byť nižšie než terapeuticky účinné množstvo. Špecifické dávkovanie môže byť jednoducho stanovené na základe klinických skúšok a bude závisieť, napríklad, od spôsobu podania, stavu ochorenia, veku, pohlavia a hmotnosti pacienta (napr. miligramy liečiva na kg telesnej hmotnosti). Profylaktický účinok by sa mohol dosiahnuť, napríklad, aplikovaním CD19xCD3 bišpecifickej protilátky opísanej v tomto texte, ak je podaná pacientovi pred terapiou kmeňovými bunkami, výhodne autológnymi kmeňovými bunkami, za účelom eliminácie (deplécie) malígnych CD19 exprimujúcich buniek. Dávkovanie je ďalej opísané podrobnejšie.

[0080] Presná dávka bude závisieť od cieľu liečenia, a bude stanovená odborníkom v odbore za použitia známych techník. Ako je známe v stave techniky a opísané vyššie v texte, je nevyhnuté prispôsobenie dávky vzhľadom na vek, telesnú hmotnosť, všeobecný zdravotný stav, pohlavie, diétu, interakciu s inými liečivami a vážnosťou stavu a dávka bude stanovená na základe bežnej praxe príslušného odborníka v tomto odbore. Terapeutický účinok príslušných spôsobov alebo krokov spôsobu predkladaného vynálezu je navyše zistiteľný pomocou všetkých uznávaných metód a prístupov, ktoré budú indikovať terapeutický účinok. Napríklad sa predpokladá, že terapeutický účinok je detegovaný chirurgickou resekciou alebo biopsiou postihnutého tkaniva/orgánu, ktorá je následne analyzovaná imunohistochemickými (IHC) alebo porovnateľnými imunologickými technikami. Alternatívne, sa tiež predpokladá, že sa detegujú nádorové markery v sére pacienta (ak sú prítomné) za účelom diagnostikovania či je už terapeutický prístup účinný alebo nie. Prípadne alebo alternatívne, je tiež možné vyhodnotiť celkový vzhľad príslušného pacienta (fyzickú zdatnosť, pocit zdravia, zmiernenie ochorenia spôsobeného nádorom atď.), ktorý bude tiež nápomocný odborníkovi v odbore na vyhodnotenie či sa už dostavil terapeutický účinok. Odborník si je vedomý viacerých iných spôsobov, ktoré mu umožňujú pozorovať terapeutický účinok zlúčenín predkladaného vynálezu.

[0081] Termín "terapeuticky alebo profylakticky účinná dávka" alebo "terapeuticky alebo profylakticky účinné množstvo" tiež odkazuje na množstvo CD19xCD3 bišpecifickej protilátky, ktoré po podaní poskytuje pozitívnu terapeutickú odpoveď s ohľadom na liečenie

pacienta trpiaceho na DLBCL alebo na pred malígny stav spojený s CD19-exprimujúcimi bunkami. Vhodné dávkovanie bude opísané podrobnejšie na inom mieste v texte. Teda, je všeobecne preferované, že kompozícia obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku spôsobuje pozitívnu terapeutickú odozvu s ohľadom na liečenie pacienta s DLBCL alebo pred malígnym stavom spojeným s CD19-exprimujúcimi bunkami.

[0082] Termín "pozitívna terapeutická odozva" s ohľadom na DLBCL alebo na pred-malígny stav spojený s DLBCL odkazuje na zlepšenie DLBCL alebo pred-malígneho stavu spojeného s týmto ochorením vzhľadom na terapeuticky účinok CD19xCD3 bišpecifickej protilátky, a/alebo zmiernenie symptómov spojených s DLBCL alebo pred-malígnym stavom súvisiacim s týmto ochorením. V súlade s vyššie uvedeným je pozorovaný anti-proliferačný účinok, prevencia ďalšieho rastu nádoru, redukcia veľkosti nádoru, redukcia počtu rakovinových buniek, a/alebo zmiernenie jedného alebo viacerých symptómov spojených s CD19-exprimujúcimi bunkami. Teda, napríklad, pozitívna terapeutická odozva bude odkazovať na jedno alebo viacero z nasledujúcich zmiernení ochorenia: (1) redukcia veľkosti nádoru; (2) redukcia počtu rakovinových (napr. neoplastických) buniek; (3) zvýšenie úmrtnosti neoplastických buniek; (4) inhibícia prežívania neoplastických buniek; (4) inhibícia (napr., spomalenie narastania objemu, výhodne zastavenie) rastu nádoru; (5) inhibícia (napr. spomalenie narastania objemu, výhodne zastavenie) infiltrácie rakovinových buniek do periférnych orgánov; (6) inhibícia (napr. spomalenie narastania objemu, výhodne zastavenie) metastázovania nádoru; (7) zabránenie rastu ďalších nádorov; (8) zvýšenie intervalu prežitia pacienta; a (9) nejaký rozsah zmiernenia jedného alebo viacerých symptómov spojených s DLBCL.

[0083] Pozitívna terapeutická odozva pri akomkoľvek druhu zhubného bujnenia môže byť stanovená pomocou štandardizovaných špecifických kritérií pre odozvu vzhľadom na toto zhubné bujnenie. Reakcia nádoru môže byť vyhodnotená na základe zmien morfológie nádoru (napr. celkové zaťaženie nádorom, veľkosť nádoru a podobne) za použitia techník skríningu, takých ako magnetické rezonančné snímkovanie (MRI), snímkovanie rtg. žiarením, počítačová tomografia (CT), snímkovanie kosti, endoskopia, a biopsia nádoru, odoberanie vzoriek zahrnujúce aspiráciu kostnej drene (BMA) a počítanie nádorových buniek v obehu. Okrem týchto pozitívnych terapeutických odoziev, pacient podstupujúci terapiu CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou má skúsenosť s prospešným účinkom vzhľadom na zmiernenie symptómov spojených s ochorením. Teda, pre DLBCL, pacient má skúsenosť so zmiernením

takzvaných B symptómov ako bolo opísané v predchádzajúcom texte, takých ako nočné potenie, horúčka, strata hmotnosti, a/alebo urtikária (žihľavka).

[0084] Zmiernenie ochorenia môže byť charakterizované ako kompletná odozva. Termín "kompletná odozva" odkazuje na absenciu klinicky detekovateľného ochorenia s normalizáciou akýchkoľvek predchádzajúcich abnormálnych zobrazovacích štúdii takých ako rádiografické štúdie. Takáto odozva výhodne pretrváva počas najmenej 4 až 8 týždňov, niekedy 6 až 8 týždňov alebo viac než 8, 10, 12, 14, 16, 18 alebo 20 týždňov alebo dlhšie, po liečení v súlade s predkladaným vynálezom. Alternatívne, zmiernenie ochorenia môže byť kategorizované ako čiastočná odozva. Termín "čiastočná odozva" odkazuje najmenej na 50% zmiernenie vo všetkých merateľných znakoch nádoru (napr. počet malígnych buniek prítomných u pacienta, alebo meranie objemu nádorovej masy) za neprítomnosti nových lézii a pretrvávajúce počas 4 až 8 týždňov alebo viac než 8, 10, 12, 14, 16, 18 alebo 20 týždňov alebo dlhšie. "Kompletná odozva", avšak, nie nevyhnutne naznačuje, že DLBCL bola vyliečená, keďže u pacient môže nastať recidíva. Avšak, pacient môže byť znova liečený kompozíciou obsahujúcou CD19xCD3 bišpecifickú protilátku ako bolo opísané v tomto texte. Podrobné definície remisie a odozvy u NHL pacientov sú uvedené v Cheson a kol., 1999, J. Clin. Oncol. Apr;17(4):1244.

[0085] V niektorých uskutočneniach, je pacient pred liečený, výhodne chemoterapiou, takou ako CHOP alebo DHAP, experimentálna chemoterapia a/alebo chemoimunoterapia taká ako R-CHOP, R-DHAP, R-ICE, R-VIPE, R-Treo/Flud alebo podstúpil autológnu terapiu kmeňovými bunkami (SCT).

Termín "pred-liečený" alebo "pred-liečenie" odkazuje na pacienta, ktorý prijal jednu alebo viacero DLBCL terapii (napr. bol liečený aspoň jednou inou DLBCL terapiou) pred prijatím kompozície obsahujúcej CD19xCD3 bišpecifickú protilátku. "Pred-liečený" alebo "pred-liečenie" zahrnuje pacientov, ktorí boli liečení aspoň jednou inou DLBCL terapiou v rámci 2 rokov, v rámci 18 mesiacov, v rámci 1 roku, v rámci 6 mesiacov, v rámci 2 mesiacov, v rámci 6 týždňov, v rámci 1 mesiaca, v rámci 4 týždňov, v rámci 3 týždňov, v rámci 2 týždňov, v rámci 1 týždňa, v rámci 6 dní, v rámci 5 dní, v rámci 4 dní, v rámci 3 dní, v rámci 2 dní, alebo dokonca v rámci 1 dňa pred začatím liečenia kompozíciou obsahujúcou CD19xCD3 bišpecifickú protilátku. Je nevyhnutné, aby pacient reagoval na pred-liečenie DLBCL. Teda, pacient, ktorý prijal kompozíciu obsahujúcu CD19xCD3 bišpecifickú protilátku by mal reagovať alebo by nemal reagovať (napr. DLBCL bola nereagujúca na liečenie), na pred-

liečenie predchádzajúcou DLBCL terapiou, alebo jednou alebo viacerými predchádzajúcimi DLBCL terapiami, pričom pred-liečenie pozostáva z viacnásobných DLBCL terapií.

[0086] Avšak, v iných uskutočneniach, je pacient liečený v súlade s prostriedkami a spôsobmi predkladaného vynálezu pred tým ako podstúpi SCT.

[0087] V niektorých uskutočneniach, pacient nereaguje na chemoterapiu alebo experimentálnu chemoterapiu a/alebo je v recidíve po liečení chemoterapiou alebo experimentálnou chemoterapiou.

[0088] V niektorých vyššie uvedených uskutočneniach, je pacient nereagujúci na štandardnú chemoterapeutickú alebo experimentálnu chemoterapeutickú liečbu.

[0089] "Pacient" je ľudský jedinec (alebo subjekt), ktorý bude alebo je liečený CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou. V súlade s predkladaným vynálezom, je pacient podozrivý/predpokladá sa, že má alebo už má malígne CD19 pozitívne lymfocyty (najmä B bunky). Vo vyššie uvedených prípadoch, u spomínaného pacienta bola už diagnostikovaná (výhodne, ako boli opísané vyššie) prítomnosť takýchto buniek a, teda, DLBCL. Tieto malígne CD19 pozitívne lymfocyty (najmä B bunky) sú prítomné u pacienta s rozvíjajúcou DLBCL a/alebo trpiaceho na DLBCL. V súlade s predkladaným vynálezom existuje teda potreba liečenia malígnych CD19 pozitívnych lymfocytov.

[0090] Termín "malígny" opisuje lymfocyty (najmä B bunky), ktoré prispievajú k postupnému zhoršovaniu ochorenia, najmä DLBCL. Termín je najzaužívanejší na opis rakoviny, v tomto texte DLCBL. Malígne CD19 pozitívne lymfocyty (najmä B bunky) nie sú samo o sebe limitované vo svojom raste, sú schopné napadnúť susediace tkanivá, a sú schopné sa rozšíriť do vzdialených tkanív (metastázovať). Termín malígny ako sa používa v tomto texte je synonymom pre rakovinový.

[0091] Avšak, keďže "normálne" (ne-malígne) lymfocyty (najmä B bunky) tiež exprimujú CD19, očakáva sa, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka tiež viaže tieto normálne lymfocyty (najmä B bunky) a po získaní cytotoxických T buniek (vzhľadom na druhú špecificitu bišpecifickej CD19xCD13 protilátky) depletuje tieto normálne B bunky. Napriek tomu, sa očakáva, že populácia týchto normálnych B buniek je rekonštituovaná v neprítomnosti CD19xCD3 bišpecifickej protilátky. Leandrom a spolupracovníkmi bolo pozorované, že po ich deplécii anti-CD20 protilátkou, B bunky boli rekonštituované u pacienta s reumatoidnou artritídou (Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):613-20). Keďže CD20, rovnako ako CD19 je

exprimovaná v takmer vo všetkých B bunkách, očakáva sa, že B bunky po deplécii bišpecifickou CD19xCD3 protilátkou sú tiež rekonštituované.

[0092] Termín "podanie" vo všetkých jeho gramatických formách odkazuje na podanie CD19xCD3 bišpecifickej protilátky (vo forme farmaceutickej kompozície) buď ako samotného terapeutického činidla alebo v kombinácii s ďalším terapeutickým činidlom. Preto, v kontexte predkladaného vynálezu termín "podanie CD19xCD3 bišpecifickej protilátky" alebo termín "podanie CD19xCD3 bišpecifickej protilátky" alebo akákoľvek iná ich gramatická forma znamená, že CD19xCD3 protilátka je vo forme kompozície, výhodne farmaceutickej kompozície, prípadne obsahujúcej farmaceuticky prijateľný nosič. Preto by malo byť zrejmé, že kompozícia, výhodne farmaceutická kompozícia, obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku je podávaná ľudskému pacientovi. Pri podávaní pacientovi, je výhodne podávaná terapeuticky účinná dávka kompozície obsahujúcej CD19xCD3 bišpecifickú protilátku.. Následne, kompozícia predkladaného vynálezu zahrnuje "terapeuticky účinné množstvo" alebo "profylakticky účinné množstvo" CD19xCD3 bišpecifickej protilátky.

[0093] Podobne, je tiež preferované, že kompozícia obsahujúca CD19xCD3 bišpecifickú protilátku má proti nádorový účinok. Termínom "proti nádorový účinok" je myslená redukcia miery bunkovej proliferácie malígnych CD19-exprimujúcich buniek alebo akumulácie, a teda zníženie rýchlosti rastu existujúceho nádoru alebo nádoru, ktorý sa objavil počas terapie, a/alebo deštrukcie existujúcich neoplastických (nádorových) buniek alebo novo vytvorených neoplastických buniek,, a teda zníženie celkovej veľkosti nádoru počas terapie. Terapia aspoň jednou CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou spôsobuje fyziologickú odpoveď, ktorá je prospešná s ohľadom na liečenie chorobných stavov.

[0094] Termín "nádor", ako sa používa v tomto texte, odkazuje na každý neoplastický bunkový rast a proliferáciu malígnych CD19-exprimujúcich B buniek, a na všetky pred-rakovinové a rakovinové B-bunky a tkanivá, ktoré narastajú pri DLBCL. Nádor vedie k nádorovej mase, najmä k nádorovej mase tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálnemu lymfómu spôsobenej DLBCL. Termín "neoplastický," ako sa používa v tomto texte, odkazuje na akúkoľvek formu dysregulovaného alebo neregulovaného bunkového rastu, ktorý sa prejaví v abnormálnom náraste tkaniva. Teda, "neoplastické bunky" zahrnujú malígne B-bunky majúce dysregulovaný alebo neregulovaný bunkový rast.

[0095] Termíny "rakovina" a "rakovinový" odkazujú na alebo opisujú fyziologický stav u pacienta, ktorý je typicky charakterizovaný neregulovaným bunkovým rastom. V kontexte predkladaného vynálezu je rakovinou DLBCL.

[0096] Nádorová masa tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálny lymfóm spôsobená DLBCL je výhodne charakterizovaná nádormi majúcimi veľkosť viac než 10 x 10 mm, výhodnejšie 15 x 15 mm a ešte výhodnejšie viac než 20 x 20 mm alebo dokonca väčšie. Takisto, ak ide o trojrozmernú charakteristiku, je nádorová masa tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálny lymfóm spôsobená DLBCL výhodne charakterizovaná nádormi majúcimi veľkosť viac než 10 x 10 x 10 mm, výhodnejšie 15 x 15 x 15 mm a ešte výhodnejšie viac než 20 x 20 x 20 mm alebo dokonca ešte väčšími.

[0097] Tkanivo lymfatických uzlín výhodne zahrnuje lymfatické uzliny (vrátane oblastí lymfatických uzlín a/alebo lymfatické štruktúry) a slezinu. Oblasti lymfatických uzlín môžu byť definované ako plocha lymfatických uzlín a okolité tkanivo. Príklady zahrnujú cervikálne uzliny v krku, axilárne uzliny v pazuchovej jamke, slabinové uzliny v rozkroku, a/alebo medzipľúcne uzliny v hrudníku. Lymfatické štruktúry môžu byť definované ako orgány alebo štruktúry, ktoré sú súčasťou lymfatického systému, také ako lymfatické uzliny, slezina a týmus. Preto, v niektorých vyššie uvedených uskutočneniach, pacient má, okrem iného, najmenej jednu, dve, tri, štyri, päť alebo viac zväčšených lymfatických uzlín.

[0098] "Extranodálny lymfóm": lymfómy môžu byť považované za extranodálne ak, po bežnom postupe stanovenia štádia ochorenia, je prítomná buď žiadna alebo len 'malá' nodálna účasť spoločne s klinicky 'dominantnou' extranodálnou zložkou, na ktorú musí byť zamerané primárne liečenie. Výhodne, extranodálny lymfóm zahrnuje centrálny nervový systém (CNS), kožné tkanivo, prsník, pľúca, pečeň, gastrointestinálny trakt, genitourinárny trakt, očné tkanivo, kostnú dreň a/alebo kosti.

[0099] Podanie farmaceutickej kompozície diskutované v tomto texte, je výhodne intravenózne podanie. A môže ním byť kontinuálne (súvisle) podanie.
Kontinuálne podanie odkazuje na podanie, ktoré je v podstate bez prerušenia. "V podstate bez prerušenia" zahrnuje kontinuálne podanie zvyčajne bez prerušenia prúdu alebo priestorového rozšírenia.

[0100] V preferovanom uskutočnení, prvá dávka (farmaceutickej) kompozície je podávaná počas prvej periódy a postupne druhá dávka kompozície je podávaná počas druhej časovej periódy, pričom druhá dávka prevyšuje prvú dávku.

[0101] Termín "prevyšuje" znamená, že druhá časová periódu je najmenej o jeden deň dlhšia než prvá časová perióda.

[0102] Malo by byť zrejmé, že dávka alebo interval dní uvedený v tomto texte je ilustrovaný vzrastom o jeden, dva, tri, štyri alebo päť. Tieto intervaly, avšak, v prípade nárastu viac než o jeden, tiež zahrnujú menšie prírastky, napríklad, prírastky po jednom (10 až 30 zahrnuje napríklad 10, 11, 12, 13, 13 atď. až do 30), alebo ešte menšie prírastky, napríklad, hodnoty po desatinných číslach.

[0103] V ďalšom preferovanom uskutočnení predkladaného vynálezu, sa predpokladá, že uvedená prvá časová perióda trvá najmenej 3 dni, pričom dokonca dlhšie časové periódy napríklad 8, 9, 10, 11, 12, 13 alebo 14 dní nie sú vylúčené. "Dlhšie" je týmto neobmedzené na (jeden) celý deň ako na najnižšiu časovú jednotku, napr. ½ dňa alebo celé hodiny sú tiež možné. Je však preferované, aby najmenšia časová jednotka bola jeden celý deň.

[0104] Preto, uvedená prvá časová perióda trvá 3 dni. Výhodnejšie, je predpokladané, že uvedená prvá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, pričom 7 dní je najmä výhodné.

[0105] Termín, časový interval, ktorý je definovaný ako "X až Y", ako sa používa v tomto texte, sa rovná časovému intervalu, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y". Obidva časové intervaly špecificky zahrnujú hornú hranicu a tiež dolnú hranicu. Čo znamená, že napríklad časový interval "3 až 10 dní" alebo medzi "3 až 10 dňami" zahrnuje časovú periódu jeden, dva, tri, štyri, päť, šesť, sedem a /alebo osem dní.

[0106] Trvanie prvej časovej periódy, trvanie druhej časovej periódy môže byť variabilné vzhľadom na, napríklad, vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, pacienta.

[0107] Preto, v ďalšom preferovanom uskutočnení predkladaného vynálezu, sa predpokladá, že uvedená druhá časová perióda je najmenej 18 dní dlhá, pričom dokonca dlhšia časová perióda, napríklad 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 alebo 90 dní nie je vylúčená. "Dlhšia" je týmto neobmedzená na (jeden) celý deň ako najmenšiu časovú jednotku, napr. 1/2 dňa, alebo celé hodiny sú tiež možné. Avšak je preferované, aby najmenšia časová jednotka bola jeden celý deň.

[0108] Preto, uvedená druhá časová perióda prevyšuje 18 dní. Výhodnejšie, sa predpokladá, že uvedená druhá časová perióda je medzi 18 dňami a 81 dňami, 21 alebo 49 dní je najmä preferovaných.

[0109] Ako je používané v tomto texte, časový interval, ktorý je definovaný ako "X až Y" sa rovná časovému intervalu, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y". Obidva časové intervaly špecificky zahrňujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že, napríklad, časový interval "18 až 81 dní" alebo medzi "18 až 81 dňami" zahŕňa časovú periódu 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 a/alebo 64 dní.

[0110] Vo výhodnejšom uskutočnení predkladaného vynálezu, uvedená prvá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, a uvedená druhá časová perióda je medzi 18 a 81 dňami.

[0111] V ešte výhodnejšom uskutočnení, uvedená prvá časová perióda je 7 dní a uvedená druhá časová perióda je 21 alebo 49 dní.

[0112] Teda, v ďalšom preferovanom uskutočnení metód/dávkovacích režimov predkladaného vynálezu, uvedená prvá dávka je medzi 1 a 15 µg/m^2/d, t.j. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/ m^2/d. Najmä je preverovaná dávka 5 alebo 15 µg/m^2/d.

[0113] Ako sa používa v tomto texte, dávkový interval, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y" sa rovná dávkovému intervalu, ktorý je definovaný ako "X až Y". Obidva dávkové intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že, napríklad, dávkový interval "medzi 1 a 15" alebo "1 až 15" zahrnuje dávku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/m^2/d.

[0114] V ďalšom preferovanom uskutočnení, predkladaný vynález zahŕňa kontinuálne podávanie rovnomernej dávky protilátky bez stupňovania na nasledujúcu vyššiu dávku. Napríklad, predkladané podanie zahrnuje podanie 60 µg/m^2/24h, 15 µg/m^2/24h alebo 5 µg/m^2/24h CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky až do ukončenia liečenia až počas 8 týždňov [56 dní] a dokonca dlhšie, ak je dávka označená ako bezpečná a účinná. "d" označuje jeden deň.

[0115] "m^2" označuje meter štvorcový povrchu tela pacienta (BSA). "Normálna" priemerná hodnota BSA je všeobecne asi 1,73 m^2 pre dospelého, pre novorodenca je asi 0,25 m^2, pre 2 ročné dieťa je asi 0,5 m^2, pre 9 ročné dieťa je asi 1,07 m^2, pre 10 ročné dieťa je asi 1,14 m^2, pre 12-13 ročné dieťa je asi 1,33 m^2, pre muža je asi 1,9 m^2 a pre ženu je asi 1,6 m^2.

[0116] Avšak, hodnota BSA môže tiež byť vypočítaná presnejšie pomocou jedného z nasledujúcich vzorcov (každý z týchto vzorcov môže byť aplikovaný pri výpočte BSA):

- Vzorec podľa Mostellera (Mosteller, N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098): BSA (m^2) = ([výška (cm) x hmotnosť (kg)] /3600)$^{1/2}$ alebo v palcoch a librách:

$$\text{BSA } (m^2) = ([\text{výška(in)} \times \text{hmotnosť (ibs)}]/3131)^{1/2}$$

- Vzorec podľa DuBois(DuBois, Arch Int Med 1916 17:863-871):

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

- Vzorec podľa Haycocka (Haycock, The Journal of Pediatrics 1978 93:1: 62-66):

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

- Vzorec podľa Gehana (Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):

$$BSA\ (m^2) = 0{,}0235 \times \text{výška}\ (cm)^{0{,}42246} \times \text{hmotnosť}\ (kg)^{0{,}51456}$$

- Vzorec podľa Boyda (Boyd, University of Minnesota Press, 1935)

$$BSA\ (m^2) = 0{,}0003207 \times \text{výška}\ (cm)^{0{,}3} \times \text{hmotnosť}\ (\text{gramoch})^{0{,}7285-(0{,}0188 \times \log10(\text{gramov})}$$

[0117] Všeobecne je preferované, že každá z dávok zahrnutá v tomto texte môže byť konvertovaná z množstva (v µg)/m^2/d na µg/d násobením príslušnej dávky faktorom 1,9. Následne, každá z dávok zahrnutých v tomto texte môže byť aplikovaná v metódach a používaná jej násobením faktorom 1,9. Napríklad, dávka 5 µg/m^2/d je konvertovaná na 9,5 µg/d, dávka 15 µg/m^2 je konvertovaná na 28,5 µg/m^2/ a dávka 60 µg/m^2/ je konvertovaná na 114 µg/m^2. Je preferované, aby desatinné číslo, ktoré je výsledkom násobenia bolo zaokrúhlené buď nahor alebo zaokrúhlené nadol, respektíve, na celé číslo. Napríklad, dávka 9,5 µg/d môže byť zaokrúhlená nadol na 9 µg/d a dávka 28,5 µg/m^2 môže byť zaokrúhlená nadol na 28 µg/d. Podobne, dávka 9,5 µg/d môže byť zaokrúhlená nahor na 10 µg/d a dávka 28,5 µg/m^2 môže byť zaokrúhlená nahor na 29 µg/d.

[0118] Termín "µg" zahrnuje „µg“ prípravku CD19xCD3 bišpecifickej protilátky. Je preferované, že nie viac než 10 % uvedeného prípravku CD19xCD3 bišpecifickej protilátky je nesprávne naformulovaných. Z toho vyplýva, že v preferovanom uskutočnení, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 % alebo dokonca 95 % z CD19xCD3 bišpecifickej protilátky je správne naformulovaných, pozri, napríklad, WO 2005/052004. Tiež je predstaviteľné, že prípravok protilátky môže prípadne obsahovať ďalšie zložky, napríklad, lyoprotektant, povrchovo aktívnu látku, plnivo, spojivo, a/alebo objemové činidlo, atď. Množstvo takýchto ďalších

zložiek, nie je, výhodne, uvedené v "µg" ako sa používa v kontexte "dávky" a/alebo metód (dávkovacie režimy) predkladaného vynálezu.

[0119] Dávka, napríklad, 1 µg/ m^2/d znamená, že 1µg CD19xCD3 bišpecifickej protilátky je podávaný pravidelne alebo kontinuálne počas jedného dňa na meter štvorcový povrchu tela príslušného pacienta. "Kontinuálne počas jedného dňa" odkazuje na infúziu, ktorá je podávaná permanentne bez prerušenia.

[0120] Preferovaným uskutočnením je, že uvedená druhá dávka je medzi 15 a 60 µg/m^2/d, napr. 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 a 60 µg/m^2/d. Najmä je preferovaná dávka 60 µg/m^2/d. Uvedená druhá dávka je teda terapeuticky účinná. V preferovanom uskutočnení, uvedená prvá dávka je medzi 5 a 15 µg/m^2/d a uvedená druhá dávka je medzi 15 a 60 µg/m^2/d.

[0121] Ako sa používa v tomto texte, dávkový interval, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y" sa rovná dávkovému intervalu, ktorý je definovaný ako "X až Y". Obidva dávkové intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že, napríklad, dávkový interval "medzi 15 a 60" alebo "15 až 60" zahrnuje dávku 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 a/alebo 60 µg/m^2/d.

[0122] Malo by byť zrejmé, že intervaly uvedené v tomto texte sú doložené prírastkami po piatich. Tieto intervaly, avšak, tiež zahŕňajú menšie prírastky, napríklad, príkladne prírastky po jednotke (10 až 30 zahrnuje, napríklad, 10, 11, 12, 13, 13 atď. až do 30), alebo ešte menšie prírastky, napríklad, hodnoty po desatinných číslach.

[0123] Výhodne, nie je zahrnuté v použitiach a v metódach predkladaného vynálezu, že CD19xCD3 bišpecifickú protilátku je možné aplikovať podľa nasledujúcich schém podania:

(i) 5 µg/m^2 bišpecifickej protilátky na jeden deň, nasledovaných podaním 15 µg/m^2 ako dennej dávky počas zvyšnej periódy (druhý a každý ďalší nasledujúci deň); a/alebo

(ii) 15 µg/m^2 bišpecifickej protilátky počas jedného dňa, nasledovaných podaním 45 µg/m^2 ako dennej dávky počas zvyšnej periódy (druhý a každý ďalší nasledujúci deň); a/alebo

(iii) 5 µg/m^2 bišpecifickej protilátky počas jedného dňa, nasledovaných podaním 15 µg/m^2 počas jedného dňa, nasledovaných podaním 45 µg/m^2 ako dennej dávky počas zvyšnej periódy (tretí a každý ďalší nasledujúci deň); a/alebo

(iv) menej než 10-80 μg/m^2 bišpecifickej protilátky počas jedného dňa, nasledovaných podaním dávky 10-80 μg/m^2 (druhý a každý ďalší nasledujúci deň); a/alebo

(v) menej než 10-80 μg/m^2 bišpecifickej protilátky na jeden deň, nasledovaných podaním dávky menšej ako 10-80 μg/m^2 počas jedného dňa, nasledovaných podaním dávky menšej než 10-80 μg/m^2 (tretí a každý ďalší nasledujúci deň).

[0124] V ďalšom preferovanom uskutočnení predkladanej prihlášky, tretia dávka uvedenej protilátky je podaná počas tretej časovej periódy po podaní prvej a druhej dávky počas prvej a druhej časovej periódy. Teda, predkladaný vynález poskytuje trojetapovú (trojkrokovú) schému podania (dávkový režim) aplikovanú v použitiach a metódach opísaných v tomto texte.

[0125] Podanie uvedenej tretej dávky je výhodne intravenózne. A toto podanie je s výhodou kontinuálne.

[0126] V preferovanom uskutočnení predkladaného vynálezu, uvedená tretia časová perióda prevyšuje uvedenú prvú a druhú časovú periódu. Termín "prevyšuje" znamená, že tretia časová perióda je najmenej o jeden deň dlhšia než prvá a druhá časová perióda.

[0127] Podobne, trvanie prvej a druhej časovej periódy, trvanie tretej časovej periódy môže byť premenlivé vzhľadom na, napríklad, vek, pohlavie, telesnú hmotnosť, atď. ľudského pacienta.

[0128] V trojetapovom režime podávania podľa predkladaného vynálezu, sa predpokladá, že uvedená prvá časová perióda je najmenej 3 dni dlhá, pričom dokonca dlhšie časové periódy, napríklad, 8, 9, 10, 11, 12, 13 alebo 14 dní nie sú vylúčené. "Dlhšie" je týmto neobmedzené na (jeden) celý deň ako najmenšiu časovú jednotku, napr. 1/2 dňa, alebo celé hodiny sú tiež prípadne možné. Avšak, je preferované, že menšia časová jednotka je jeden celý deň. Takže, uvedená prvá časová perióda prevyšuje 3 dni. Výhodnejšie, sa predpokladá, že uvedená prvá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, 7 dní je najmä preferovaných.

[0129] Ako sa používa v tomto texte, časový interval, ktorý je definovaný ako "X až Y" sa rovná časovému intervalu, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y". Obidva časové intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že napríklad, časový interval "3 až 10 dní" alebo medzi "3 až 10 dňami" zahrnuje časovú periódu jeden, dva, tri, štyri, päť, šesť, sedem a/alebo osem dní.

[0130] V trojetapovej schéme podania podľa predkladaného vynálezu, sa predpokladá, že uvedená druhá časová perióda trvá najmenej 3 dni, pričom dokonca dlhšie časové periódy

napríklad 8, 9, 10, 11, 12, 13 alebo 14 dní nie sú vylúčené. "Dlhšie" je týmto neobmedzené na (jeden) celý deň ako na najmenšiu časovú jednotku, napr. ½ dňa, alebo celé hodiny sú tiež možné. Avšak je preferované, že najmenšia jednotka je jeden celý deň. V súlade s tým, uvedená prvá časová perióda prekračuje 3 dni. Výhodnejšie, je predpokladané, že uvedená prvá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, pričom 7 dní je najmä preferovaných.

[0131] Ako sa používa v tomto texte, časový interval, ktorý je definovaný ako "X až Y" sa rovná časovému intervalu, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y". Obidva časové intervale špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že napríklad, časový interval "3 až 10 dní" alebo medzi "3 až 10 dní" zahrnuje časovú periódu jeden, dva, tri, štyri, päť, šesť, sedem a/alebo osem dní.

[0132] V trojetapovej schéme podania podľa predkladaného vynálezu, je predpokladané, že uvedená tretia časová perióda je najmenej 8 dní dlhá, pričom dokonca dlhšie časové periódy, napríklad 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 a/alebo 71 dní nie sú vylúčené. "Dlhšie" je týmto neobmedzené na (jeden) celý deň ako najnižšiu časovú jednotku, napr. ½ dňa, alebo celé hodiny sú tiež možné. Avšak je preferované, že najmenšia časová jednotka je jeden celý deň. V súlade s týmto, uvedená prvá časová perióda prevyšuje 8 dní. Výhodnejšie, sa predpokladá, že uvedená prvá časová perióda je medzi 8 a 78 dňami, pričom 14 alebo 42 dní je najmä preferovaných.

[0133] Ako sa používa v tomto texte, časový interval, ktorý je definovaný ako "X až Y" sa rovná časovému intervalu, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y". Obidva časové intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že napríklad, časový interval "18 až 78 dní" alebo medzi "18 až 78 dní" zahrnuje časovú periódu 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 a/alebo 71 dní.

[0134] Vo výhodnejšom uskutočnení trojetapovej schémy podávania podľa predkladaného vynálezu, uvedená prvá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, a uvedená druhá časová perióda je medzi 3 dňami a 10 dňami, a uvedená tretia časová perióda je medzi 8 dňami a 78 dňami.

[0135] V ešte výhodnejšom uskutočnení, uvedená prvá časová perióda je 7 dní, uvedená druhá časová perióda je 7 dní, a uvedená tretia časová perióda je 14 alebo 42 dní.

[0136] V preferovanom uskutočnení trojetapovej schémy podania predkladaného vynálezu, uvedená tretia dávka prevyšuje uvedenú prvá a druhú dávku. Uvedená druhá a tretia dávka sú výhodne terapeuticky účinné. Pričom je dôležité, že uvedená druhá dávka prevyšuje uvedenú prvú dávku.

[0137] V súlade s týmto, v ďalšom preferovanom uskutočnení trojetapovej schémy podania podľa predkladaného vynálezu, uvedená prvá dávka je medzi 1 a 15 µg/m^2/d, výhodne, medzi 5 a 15 µg/m^2/d, napr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/ m^2/d. Najmä, preferovaná dávka je dávka 5 alebo 10 µg/m^2/d.

[0138] V ďalšom preferovanom uskutočnení trojetapovej schémy podania podľa predkladaného vynálezu, uvedená druhá dávka je medzi 1 a 15 µg/m^2/d, výhodne medzi 5 a 15 µg/m^2/d, napr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 µg/ m^2/d. Najmä, preferovaná dávka je 15 µg/m^2/d.

[0139] Ako sa používa v tomto texte, dávkový interval, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y" sa rovná dávkovému intervalu, ktorý je definovaný ako "X až Y". Obidva dávkové intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že napríklad, dávkový interval "medzi 1 a 15" alebo "1 až 15" zahrnuje dávku 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,15 µg/m^2/d.

[0140] V ďalšom preferovanom uskutočnení trojetapovej schémy podania predkladaného vynálezu, uvedená tretia dávka je medzi 15 a 120 µg/m^2/d, výhodnejšie medzi 15 a 90 µg/m^2/d, napr. 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 a 90 µg/m^2/d, dokonca výhodnejšie uvedená tretia dávka je medzi 15 a 60 µg/m^2/d, dokonca ešte výhodnejšie medzi 20 a 60 µg/m^2/d, napr. 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 a 60 µg/m^2/d. Najmä je preferovaná dávka 60 µg/m^2/d alebo 90 µg/m^2/d.

[0141] V preferovanom uskutočnení trojetapovej schémy podania podľa predkladaného vynálezu, uvedená prvá dávka je medzi 1 a 15 µg/m^2/d, uvedená druhá dávka je medzi 1 a 15 µg/m^2/d, a uvedená tretia dávka je medzi 15 a 60 µg/m^2/d alebo 15 a 90 µg/m^2/d alebo 15 a 120 µg/m^2/d.
Najmä je preferované, že uvedená prvá dávka je 5 µg/m^2/d, uvedená druhá dávka je 15 µg/m^2/d, a uvedená tretia dávka je 60 alebo 90 µg/m^2/d.

[0142] Ako sa používa v tomto texte, dávkový interval, ktorý je definovaný ako "medzi X a Y" sa rovná dávkovému intervalu, ktorý je definovaný ako "X až Y". Obidva dávkové

intervaly špecificky zahrnujú horný limit a tiež dolný limit. Čo znamená, že napríklad, dávkový interval "medzi 15 a 60" alebo "15 až 60" zahrnuje dávku 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 a/alebo 60 $\mu g/m^2/d$. Podobne, to znamená, že napríklad, dávkový interval "medzi 15 a 90" alebo "15 až 90" zahrnuje dávku 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 alebo 90 $\mu g/m^2/d$.

[0143] V predkladanom vynáleze, dexametazón je podávaný spoločne s CD19xCD3 bišpecifickou protilátkou. Špecificky, toto podanie zahrnuje jeden alebo viacero krokov pred-liečenia dexametazónom pred podaním prvej dávky CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky. V trojetapovej schéme podania, je dexametazón podávaný pred prvou dávkou a pred zvyšovaním druhej a/alebo tretej dávky CD19xCD3 bišpecifickej jednoreťazcovej protilátky. Ďalej, dexametazón je prípadne podávaný ďalší 1 alebo 2 dni po prvej dávke a po každom nasledujúcom zvýšení dávky. Ako bolo uvedené vyššie, bolo pozorované, že liečenie dexametazónom redukuje alebo zmierňuje (vedľajšie) neurologické účinky/reakcie také ako zmätok, ataxia, dezorientácia, dysfázia, afázia, porucha reči, cerebelárne symptómy, tremor, apraxia, záchvat, veľký epileptický záchvat, paralýza a/alebo poruchy rovnováhy.

[0144] Konkrétnejšie, v trojetapovej schéme podania, dexametazón je podávaný v intervale medzi 6 a 48 hodín pred podaním prvej dávky CD19xCD3 bišpecifickej protilátky, výhodnejšie medzi 6 a 12 hodín, a ešte výhodnejšie 12 hodín, pred podaním prvej dávky. Potom približne 1 hodinu pred (interval 15 min – 2 hod. zahrnujúci 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min) podaním prvej dávky protilátky, dávka dexametazónu je znova podaná pacientovi. Potom je dexametazón podávaný 1 alebo viacero dní, výhodne 2 až 3 dní, po prvej dávke protilátky, výhodne na druhý deň po podaní prvej protilátky a je podávaný 2 alebo viacero dní po každom zvýšení dávky protilátky. Každá z dexametazónových dávok je výhodne medzi 6 a 40 mg, a výhodne približne 20 alebo 24 mg na dávku.

[0145] Časový interval medzi 6 a 48 hodinami zahrnuje podanie dávky dexametazónu čo znamená, že časy pred prvým podaním protilátky sú 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 a 48 hodín. Podobne, preferovaný časový interval medzi 6 a 12 hodinami

zahrnuje podanie dávky dexametazónu pred prvým podaním protilátky a zahrnuje 6, 7, 8, 9, 10, 11 a 12 hodín.

[0146] V ďalšom uskutočnení, je dexametazón podávaný pred periódou dva, tri, štyri alebo päť dní, počas ktorej bola dávka CD19xCD3 bišpecifickej protilátky zvýšená. Napríklad, dexametazón je podávaný v prvom časovom bode v dávke 6 až 40 mg alebo 6 až 48 mg, výhodne 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 alebo 48 mg, pričom 20 alebo 24 mg je preferovaných, v druhom časovom bode v dávke výhodne 8, 12, 16, 20, alebo 24 mg, pričom 16 mg je preferovaných a/alebo v treťom časovom bode v dávke výhodne 2, 4, 6, 8, 10 alebo 12 mg, pričom 8 mg je preferovaných. Dexametazón môže byť tiež podávaný v štvrtom časovom bode alebo v štvrtom a piatom časovom bode v dávke výhodne 2, 4, 6, 8, 10 alebo 12 mg, pričom 8 mg je preferovaných.

[0147] V ďalšom uskutočnení, ak je podávaný dexametazón počas zvyšovania dávok CD19xCD3 bišpecifickej protilátky medzi prvou a druhou periódou alebo medzi druhou a treťou časovou periódou, respektíve, ako je opísané v tomto texte, je podávaný na deň n-3, n-2, n-1, n, n+1, n+2 a/alebo n+3, pričom n je posledný deň prvej alebo druhej časovej periódy, respektíve, a pričom maximálny počet dní počas dňa n-3 a n+3 je 3, 4 alebo 5 dní, kde 3 alebo 4 dni sú preferované. Napríklad, dexametazón môže byť podávaný v priebehu dňa n-3 a n+1, t.j. 5 dni, alebo v priebehu dňa n-3 a n, t.j. 4 dni, alebo v priebehu dňa n-2 a dňa n+1, t.j. 4 dni alebo v priebehu dňa n-1 a n+1, t.j. 3 dni.

[0148] Takže, ak sa dexametazón podáva počas 3, 4 alebo 5 dní, je predpokladané, že bude aplikovaná nižšie uvedená schéma podania:

- v prvom časovom bode v dávke výhodne 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 alebo 48 µg, pričom 24 µg je preferovaných (môže sa podávať rovnaká dávka, ale v mg namiesto µg),
- v druhom časovom bode v dávke výhodne 8, 12, 16, 20, alebo 24 µg, pričom 16 µg je preferovaných (môže sa podávať rovnaká dávka, ale v mg namiesto µg),
- v treťom časovom bode v dávke výhodne 2, 4, 6, 8, 10 alebo 12 µg, pričom 8 µg je preferovaných (môže sa podávať rovnaká dávka, ale v mg namiesto µg),
- v štvrtom časovom bode v dávke výhodne 2, 4, 6, 8, 10 alebo 12 µg, pričom 8 µg je preferovaných (môže sa podávať rovnaká dávka, ale v mg namiesto µg), a/alebo
- v piatom časovom bode v dávke výhodne 2, 4, 6, 8, 10 alebo 12 µg, pričom 8 µg je preferovaných (môže sa podávať rovnaká dávka, ale v mg namiesto µg).

[0149] Alternatívne, dávka dexametazónu, môže byť rovnaká [6-40 mg] pri každom podaní, a výhodne 20 alebo 24 mg na dávku.

[0150] Podľa predloženého vynálezu je dexametazón podávaný v akýkoľvek deň počas prvej, druhej a/alebo tretej časovej periódy, v ktorej je podávaná CD19xCD3 bišpecifická protilátka, v prípade, že sú pozorované neurologické vedľajšie účinky.

[0151] Aj keď je známe, že dexametazón redukuje aktivitu imunitných buniek zahrnujúcich T-bunky ($CD4^+$ a $CD8^+$ T-bunky), keďže je to známy imunosupresant, a dalo by sa teda očakávať, že CD19xCD3 bišpecifická protilátka nemusí zapojiť účinné (aktívne) T-bunky, pôvodcovia predkladaného vynálezu pozorovali opak. Naozaj, T-bunky zapojené prostredníctvom CD19xCD3 bišpecifickej protilátky boli očividne účinné, keďže bola pozorovaná významná redukcia nádorovej masy v klinických testoch s DLBCL pacientmi (pozri priložené príklady).

[0152] V ďalšom aspekte, predkladaný vynález sa týka farmaceutickej súpravy (kitu) na liečenie nádorovej masy tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobeného difúznym veľkobunkovým (B bunkovým) lymfómom (DLBCL) u pacienta užívajúceho kompozíciu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov a prípadne podľa pokynov z inštrukcií (z inštrukčného návodu).

[0153] V ešte ďalšom aspekte, predkladaný vynález sa týka (farmaceutickej) súpravy alebo farmaceutického balenia zahrnujúceho prvá dávku a druhá dávku ako boli definované v tomto texte.

[0154] V ďalšom aspekte, predkladaný vynález sa týka (farmaceutickej) súpravy alebo farmaceutického balenia obsahujúceho prvú dávku a druhú dávku ako boli definované v tomto texte rovnako ako tretiu dávku ako bola definovaná v kontexte trojetapového dávkovacieho režimu/metódy.

[0155] V ešte ďalšom aspekte, (farmaceutická) súprava alebo farmaceutické balenie obsahujú všetky tri dávky ako boli definované v kontexte trojetapového dávkovacieho režimu/metódy, t.j., prvá, druhú a tretiu dávku.

[0156] Uvedená prvá, druhá a tretia dávka sú teda zabalené spoločne v jednom uzatvorenom farmaceutickom balení alebo súprave. Malo by byť zrejmé, že "prvá dávka", "druhá dávka" a "tretia dávka" sú naformulované s ohľadom na príslušný počet jednotlivých dávok, ktoré budú použité počas danej časovej periódy (buď v prvej alebo druhej časovej perióde). Čo znamená,

napríklad, že "prvá dávka" alebo "druhá dávka", ktorá je obsiahnutá vo farmaceutickom balení alebo súprave podľa predkladaného vynálezu zahrnuje, napríklad, dávky na 7 dní, ktoré sú oddelené. Počet zabalených denných dávok týmto reflektuje na plánovanú časovú periódu (X denných dávok, ak uvedená časová perióda je X dní, Y denných dávok ak časová perióda je Y dní atď.). V týchto uskutočneniach, (farmaceutická) súprava alebo farmaceutické balenie obsahujú denné dávky v oddelených kontajneroch, v jednom balení.

[0157] Alternatívne, sa tiež predpokladá, že zamýšľaná prvá dávka a/alebo druhá dávka a/alebo tretia dávka nie sú separované vzhľadom na príslušný počet denných dávok ale sú obsiahnuté buď vcelku alebo v časti, v jednom kontajneri (napríklad v infúznom vrecku), ktorý zahrnuje požadovanú dávku pre buď prvú a/alebo druhú časovú periódu buď v časti (napríklad pre 1 až 3 dni) alebo vcelku (t.j. pre prvú alebo druhú časovú periódu). Čo znamená, že jeden kontajner obsahuje napríklad dávky na 7 dní pre "prvú dávku" ktorá má byť použitá v priebehu prvej časovej periódy atď.

[0158] Malo by byť zrejmé, že (farmaceutická) súprava alebo farmaceutické balenie podľa predkladaného vynálezu môže tiež obsahovať viac alebo menej denných dávok ako je potrebné pre príslušnú časovú periódu (buď separované alebo nie). Alternatívne, (farmaceutická) súprava alebo farmaceutické balenie je pripravené tak, že obsahuje požadovaný počet denných dávok (buď separovaných alebo nie) pre prvú a druhú časovú periódu ako sú definované v tomto texte, t.j. "prvú dávku", "druhú dávku" a "tretiu dávku" v jednom balení. Takéto balenie je ideálne postačujúce na jedno kompletné liečenie pacienta (zahrnujúce prvú a druhú časovú periódu). Časti súpravy a balenia podľa opisu vynálezu môžu byť zabalené jednotlivo v ampulkách alebo fľašiach alebo v kombinácii v kontajneroch alebo vo viacnásobných kontajnerových jednotkách. Výroba súprav (kitov) vychádza výhodne zo štandardných postupov, ktoré sú známe odborníkom v odbore.

[0159] Predkladaný vynález sa týka v ďalšom aspekte farmaceutického balenia alebo súpravy ako boli opísané v predchádzajúcom texte a písomných inštrukcií na ich postupné použitie v súlade s metódami predkladaného vynálezu. Uvedené farmaceutické balenie alebo súprava ďalej obsahujú nálepku alebo nápis naznačujúci, že obsah môže byť použitý na liečenie malígnych CD19 pozitívnych lymfocytov prítomných pri lymfóme alebo leukémii u pacienta; alebo na zmiernenie alebo prevenciu vedľajších účinkov vyvolaných podaním CD19xCD3 bišpecifickej protilátky pacientovi.

[0160] Taktiež sa predpokladá, že farmaceutické balenie alebo súprava podľa predkladaného vynálezu, ďalej obsahuje prostriedky na podanie prvej a/alebo druhej dávky a/alebo tretej dávky pacientovi a/alebo pufre, ampulky, teflónové vrecká alebo infúzne vaky, ktoré sú bežne používané pri podávaní infúzie obsahujúcej terapeutické činidlá. "Prostriedky" teda zahrnujú jeden alebo viacero výrobkov vybraných zo skupiny zahrnujúcej injekčnú striekačku, podkožnú ihlu, kanylu, katéter, infúzny vak na intravenózne podanie, intravenózne vehikulá, ampulky, pufry, stabilizátory, písomné inštrukcie, ktoré napomáhajú odborníkom v odbore pri príprave príslušných dávok a infúzií na použitie vo vynáleze.

[0161] Taktiež sa predpokladá, že farmaceutické balenie alebo súprava podľa predkladaného vynálezu ďalej obsahuje chemoterapeutické činidlo.

[0162] V ďalšom aspekte, predkladaný vynález poskytuje farmaceutické balenie alebo súpravu, kde uvedená prvá a/alebo uvedená druhá dávka sú usporiadané tak, že sú vhodné na (pripravené na) uskutočnenie dávkového režimu v súlade s metódou podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov.

PRÍKLADY

[0163] Rôzne aspekty a uskutočnenia predkladaného vynálezu budú teraz opísané podrobnejšie pomocou príkladov. Malo by byť zrejmé, že pozmenenie detailov môže byť uskutočnené bez odbočenia od rozsahu vynálezu. Samozrejme, všetci pacienti poskytli súhlas so zúčastnením sa na klinických skúškach.

Skratky

[0164]

Určenie štádia ochorenia (staging) u pacientov je vykonané v súlade s Cheson a kol. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586

CR: úplná remisia

CRu: úplná remisia (nepotvrdená)

DLT: dávkou limitujúca toxicity

EOS: koniec štúdie

LDH: laktát dehydrogenáza

PD : progresia ochorenia

PR: čiastočná remisia

SAE. Vážny vedľajší účinok

SCT: terapia kmeňovými bunkami

SD: stabilizované ochorenie

SPD: súčet priemeru

Príklad 1

Pacient 109-033

[0165]

• Žena, 42 ročná, DLBCL w. abdominálny objemový nádor

• Štádium: IVBE

• B:T bunkový pomer: 0:141 (nízky)

• Predchádzajúce liečenia:

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

• Dátum predchádzajúcej liečby: 12/09

• Dátum začiatku liečenia: 8.3.2010

• Hlavný nález:

Abdominálny objemový nádor 12x10x11 cm

• CT 7. apríl: vývoj nádoru v abdominálnej oblasti

- nárast z 12x10x11 cm na 16x15x12 cm
- prídavná infiltrácia sleziny a pravej obličky so súbežným zvýšením LDH

→ Ukončenie liečenia

• Trvanie liečenia: 29+3d

• Celkovo 60 µg/m^2/d bez neurologických vedľajších účinkov

• SAE: Lymfopénia

• DLT: Žiadne

Príklad 2

Pacient 153-001

[0166]

• Muž, 47 ročný, DLBCL

- **Štádium: IVA**
- **B:T bunkový pomer: 0:524 (nízky)**
- **Prvá diagnóza: 09/2009**
- **Predchádzajúce liečenie:**
    1. 6x R-CHOP
    2. 2x R-VIPE
    3. Stav po chirurgickom odstránení abdominálneho objemového nádoru
- **Dátumy posledného predchádzajúceho liečenia: 09/09-12/09**
- **Začiatok liečenia: 29.3.2010**
- **Hlavný nález:**

    Malé lézie 2,3x1,7 cm v oblasti močového mechúra
- **Žiadne neurologické vedľajšie účinky.**
- **CT po 4 týždňoch: hraničné SD**
- **CT po 6 týždňoch** (prídavné): **významná redukcia v porovnaní s CT po 4 týždňoch.**
- **CT po 8 týždňoch: PR s SPD -64,9**
- **DLT: žiadne**
- **Opätovné liečenie začaté 12.7.2010**
- **NízkyBT: 0:291**
- **Plánované CT: August 11**

Príklad 3

Pacient 109-034

[0167]

- **Muž, 40 ročný, DLBCL,**
- **Štádium II NE**
- **B:T bunkový pomer: 0:501 (nízky)**
- **Prvá diagnóza: 06/07**
- **Predchádzajúce liečenia:**
    1. 8x R-CHOEP 06-10/07
    2. 2xDHAP 05-06/09
    3. 1xR-ICE 07/09
    4. R-Treo/Flud 08/09
    5. Autológna SCT 09/09

- **Dátum posledného predchádzajúceho liečenia: 09/09**
- **Začiatok liečenia: 19.4.2010**
- **Hlavný nález:**

  Abdominálny nález : 5,1x2,2 cm a 4,8x2,2 cm
- **Začiatok liečenia 19.4.**
- **Žiadne neurologické vedľajšie účinky**
- **SAE: Neutropénia**
- **CT po 4 týždňov : SD/PD? (SPD zvýšené od 31,1%**)

  → Ešte potvrdené špecializovaným rádiológom

  → Sporný nález na žalúdku, je potrebné objasniť
- **Liečenie pretrváva pretože je klinicky úspešné**
- **CT po 8 týždňoch: PD +43,4%**
- **DLT: žiadne**

Príklad 4

Pacient 109-035 (1 z 3)

[0168]

- **Žena, 67 ročná, DLBCL**
- **Štádium IIB**
- **B:T bunkový pomer: 0:1808**
- **Prvá diagnóza: 09/06**
- Predchádzajúce liečenia:

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

  + 2x Rituximab ako konsolidačné liečivo

  2. 2x R-DHAP 01/09-08/09
  3. Zevalin BEAM 10/09
  4. Autológna SCT 11/09
- **Dátum posledného liečenia: 11/09**
- **Začiatok liečenia: 26.04.2010**
- **Hlavný nález:**

  1. Pravý prsník
  2. Ľavá slabina
  3. Ľavá dolná časť nohy

• Na druhý deň, stupeň 2 pre CNS vedľajšie príznaky (CTCAE stupeň 2)

- predovšetkým apraxia, len mierna porucha reči,

→ zastavené liečenie

• 12 hodín po zastavení liečenia neurologické symptómy úplne vymizli

- MRT nevýrazné, FACS-analýza CSF nie je možná

- Pokus o zafarbenie CD19 na fixovaných CSF vzorkách nebol úspešný

• Pacient postúpil CSF profylaxiu

→ životaschopné B bunky v CSF sotva spôsobili komplikácie

• Pacient dostával medzitým iné liečenie

• Účinnosť: N/A

• DLT: žiadne

Príklad 5

Pacient 135-001 (1 z 3)

[0169]

• Muž, 52 ročný, DLBCL

• Štádium: IVA

• B:T bunkový pomer: 0:565 (nízky)

• Prvá diagnóza: 1986 ako FL

• ⇒ Zmena prvej diagnózy DLBCL 01/2008

• Predchádzajúce liečenia:

1. R-BEAM (BCNU, Etopozid, AraC a Melfalan zredukovaný na 75%)
2. Autológna SCT 10/09

• Dátum posledného predchádzajúceho liečenia: 10/09

• Začiatok liečenia: 10.5.2010

• Hlavný nález:

Infradiafragmálny

• Pri 5 µg tremor a apraxia (ťažkosti s písaním), ktoré ustúpia po terapii steroidmi

• Zvýšenie dávky na 15 µg 17. mája a na 60 µg 24. mája

→ Žiadne CNS komplikácie

• 4 dni po zvýšení dávky (20:00 hod.) na 60 µg

- CNS komplikácia s afáziou a dezorientáciou

- Zastavenie liečenia (Štvrtok v noci)

- Vedľajší príznak úplne odznel v rámci 24 hodín a žiadny nález nebol prítomný na EEG a MRT; pacient bol prepustený z nemocnice v sobotu

- V sobotu popoludní: pseudo-halucinácie ("videnie tvárí")

• Pseudo-halucinácie sa začali zmierňovať 2. júna.

• 9. jún: úplne vymiznutie (12 dní od výskytu)

• CT: PR?

• DLT: áno

• EOS: 25.6.10

Príklad 6

Pacient 109-038 (1 z 3)

[0170]

• Žena, 65 ročná, DLBCL

• Začiatočné štádium: IE

• B:T bunkový pomer: vysoký: 576:863

• Prvá diagnóza: 1997

• Predchádzajúce liečenia:

1. 6x CHOP
2. 2x R-DHAP
3. 1x R-Dexa-Beam
4. Vysoká dávka ožiarenia, autológna SCT

• Dátum posledného predchádzajúceho liečenia: 09/05

• Začiatok liečenia: 7.6. 2010

• Hlavný nález:

1. pravý prsník
2. pravé podpazušie, ľavá kľúčna kosť (nadkľučný)
3. mimo brušnej dutiny a abdominálna oblasť

• Liečenia začalo 7. júna

- Žiadne neurologické vedľajšie príznaky pri dávke 5 µg

• Dávka bola zvýšená na 15 µg 14. júna

- Žiadne neurologické vedľajšie príznaky

• Dávka zvýšená na 60 µg, 21. júna

- Mierny vedľajší neurologický príznak, ktorý vymizol po steroidnej liečbe

• DLT: žiadne

• 4W CT: CRu

• Tm pretrvávajúci, 8W CT plánované na 4. august

• 4 W CT:

- nádor v ľavej nadkľúčnej oblasti: 20 x 13 mm ⇒ 12 x 10 mm

17 x 13 mm ⇒ 11 x 7 mm

11 x 11 mm ⇒ 9 x 7 mm

- nádor mimo brušnej dutiny :38 x 19 mm ⇒ 20 x 9 mm

- paraaortálny : 40 x 24 mm⇒ 20 x 11 mm, 63 x 47 mm ⇒ 45 x 26 mm

48 x 45 mm⇒ nie presne identifikovateľné

Príklad 7

Súhrn DLBCL pacientov liečených 5/15/60 µg/m^2/24 hod.

[0171]

Pacient číslo	subjekt	štádium	Veľkosť lézie	60 µg	DLT	Reakcia (odozva)	CNS Vedľajší účinok
109-033	DLBCL	IVBE	Abd. objem. nádor	áno	nie	PD	žiaden
153-001	DLBCL	IVA	Stav po odstránení nádoru	áno	nie	8W:PR-64,9% Opätovné liečenie 12.7.	žiaden
109-034	DLBCL	IINE	Objem. nádor	áno	nie	8W:PD+43,4%	žiaden
109-035	DLBCL	IIB	Veľký	nie	nie	N/A	D2 v 5 stupeň 2
135-001	DLBCL	IVA	Malý, nie objem.	áno	áno	PR:4W:-59%?	Pri 5 a 60 Vymizol na d12
109-038	DLBCL	IE	Extranod. prsník +podpazušie	áno	nie	4W CT:CRu:-75%	Mierny a opakujúci

<u>Príklad 8</u>

MT103 (CD19xCD3 bišpecifická protilátka) - Dexametazón

[0172] Terapeutický dexametazón (Dex) je prospešný (získané neurologické symptómy vymiznú bez nutnosti zastaviť liečenie):

• 109-038 vysoko rizikový pacient s DLBCL na deň 15 (pri 60 µg); snaha proti predpokladanému tremoru

• Dex. pôsobil ako profylaxia u nízko rizikového pacienta 135-002 s DLBCL, ktorý mal len nepatrný tremor v druhom týždni.

Príklad 9

[0173] Pacient 135-001 s DLBCL užíval protilátku v dávke 5 µg/m^2/d počas jedného týždňa, v dávke 15 µg/m^2/d počas dvoch týždňov, a v dávke 60 µg/m^2/d počas štyroch a viacerých dní. Pacient užíval dexametazón za účelom liečenia tremoru v dávke 5 µg/m^2/d na deň 3 (3 x 8 mg) a pokračoval v užívaní dexametazónu v znižujúcej sa dávke počas menej než týždňa. Neboli prítomné žiadne neurologické prípady po zvýšení dávky na 15 µg, čo by sa mohlo vysvetliť profylaktickým účinkom dexametazónu. Avšak, na deň 4, po zvýšení na 60 µg/m^2/d, liečenie pacienta sa zastavilo kvôli neurologickým prípadom, ktoré sa vyskytli príliš rýchlo pre intervenciu dexametazónu.

Príklad 10

[0174] Pacient 109-038 s DLBCL užíval protilátku v dávke 5 µg/m^2/d počas jedného týždňa, v dávke 15 µg/m^2/d počas druhého týždňa, a v dávke 60 µg/m^2/d počas zostávajúcich 6 týždňov liečenia. Na deň 15, pacient začal vykazovať tremor, ktorý odznel po dexametazóne (3x8 mg i.v. bolo podaných počas pokračujúceho liečenia protilátkou).

Príklad 11

[0175] Pacient 135-002 s DLBCL užíval protilátku v dávke 5 µg/m^2/d počas jedného týždňa, v dávke 15 µg/m^2/d počas druhého týždňa, a v dávke 60 µg/m^2/d počas zvyšných 2 týždňov a navyše užíval dexametazón ako profylaxiu (dávka: 3 x 8 mg v deň začatia liečenia protilátkou a počas dní kedy sa dávka stupňovala). Pacient neprerušil liečenie protilátkou kvôli neurologicko/psychiatrickým vedľajším účinkom.

Príklad 12

[0176] Fáza I klinickej skúšky bola vykonávaná na pacientoch s rôznymi B-NHL vrátane DLBCL na stanovenie účinku CD19xCD3 bišpecifického protilátkového konštruktu u DLBCL pacientov. Pacienti boli liečení počas 4-8-týždňov kontinuálnym i.v. podaním protilátky s nasledujúcim dávkovacím režimom: prvý týždeň, dávka 5 µg/m^2/d, druhý týždeň, dávka 15 µg/m^2/d a počas zvyšnej časovej periódy liečenia, dávka 60 µg/m^2/d. Zaznamenali sa dve kohorty, každá zahrnujúca 6 DLBCL pacientov. Dve kohorty výhradne odlišujúce sa dávkou a rozpisom podávaného glukokortikoidu na začiatku infúzie protilátky počas

zmierňovania vedľajších účinkov. Z dvanástich pacientov, 5 boli muži a 7 boli ženy. Priemerný vek bol 57 rokov (interval od 24 až 78 rokov). Pacienti podstúpili priemerne 4 predchádzajúce liečenia (interval od 2-6). Všetci pacienti užívali rituximab. Osem z 12 pacientov podstúpilo ASCT. Medzinárodný predikčný index (IPI) používaný pri skríningu bol z intervalu od 1 do 3 so strednou hodnotou 2. Prvej kohorte bolo podávaných 100 mg prednizolónu 1 hodinu pred začiatkom, a v druhej kohorte pacienti užívali dexametazón (3 x 8 mg) v dňoch 1, 2, a 3. Pred začatím liečenia, druhej kohorte, bolo podávaných 20 mg dexametazónu počas 12 hodín a 1 hodinu pred podaním CD19xCD3 bišpecifického protilátkového konštruktu. Aj keď sa vyskytol len jeden DLT (reverzibilný CNS prípad stupňa 3) v kohorte DLBCL užívajúcej prednizolón a, teda, kohorta bola považovaná za bez rizika, v ďalšej kohorte DLBCL bol aplikovaný profylaktický dexametazón (3 x 8 mg pri začatí infúzie alebo pri zvyšovaní dávky a potom znížený na 3 x 6 mg alebo 3 x 4 mg počas nasledujúcich dvoch dní) na optimalizovanie manažmentu CNS prípadov. Kvôli jednému z prvých dvoch pacientov majúcich DLT spôsobené reverzibilným CNS vedľajším účinkom, bol zavedený modifikovaný "skorší dexametazónový" rozpis (20 mg počas - 12 až -6 hodín a -1 hodiny, po začatí infúzie alebo po zvýšení dávky, a 3 x 8 mg počas nasledujúcich 2 dní) na testovanie či skoršie a intenzívnejšie podanie dexametazónu môže zmierniť CNS vedľajšie účinky. Žiadne ďalšie DLT neboli pozorované po tejto úprave rozpisu dexametazónu. Teda, obidve dexametazónové kohorty rovnako ako "skoršie podanie dexametazónu" boli považované za bez rizika. Medzi celkovým počtom 5 pacientov s DLBCL liečených s "skorším dexametazónovým rozpisom" neboli pozorované žiadne DLT. Potom je možné, z vyššie uvedeného vyvodiť záver, že dodatočné podanie "skoršieho dexametazónu" je bezpečnejší spôsob podania blinatumomabu pacientom s DLBCL. Taktiež u pacientov s "skorším dexametazónom" boli pozorované faktické odozvy.

ZOZNAM SEKVENCIÍ

[0177]

<110> Micromet GmbH

<120> Prostriedky a spôsoby liečenia DLBCL

<130> MIM13792PCT

<150> US 61/407,107

<151> 2010-10-27

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 498

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka

<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
385                 390                 395                 400
```

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

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

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

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

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

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

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> DNA

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> CD19xCD3 bišpecifická jednoreťazcová protilátka

<400> 2

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180

gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttctgg cggcggcggc 360

tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagtctg gggctgagct ggtgaggcct 420

gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480

aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga 540

gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag 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 ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg 900

gaatggattg gatacattaa tcctagccgt ggttatacta attacaatca gaagttcaag 960

gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020

ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080

cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga 1140

ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200

gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcaccatga cctgcagagc cagttcaagt 1260

gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat 1320

gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc 1380

tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa 1440

cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VH anti CD19

<400> 3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 4

<211> 372

<212> DNA

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VH anti CD19

<400> 4

caggtgcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatggtga tactaactac 180

aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300

actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cc 372

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<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> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 6

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180

gggatcccac ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7

<211> 119

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<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> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VH anti CD3

<400> 8

```
gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg        60

tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg       120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggtta tactaattac       180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac       240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat       300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca          357
```

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VL anti CD3

<400> 9

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> Syntetická sekvencia

<220>

<223> VL anti CD3

<400> 10

```
gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc       60

atgacctgca gagccagttc aagtgtaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc      120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc      180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa      240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg      300

accaagctgg agctgaaa                                                    318
```

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Syntetická sekvencia

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<220>

<223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<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> Syntetická

<220>

<223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser
1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Syntetická

<220>

<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

Patentové nároky

1. Kompozícia obsahujúca bišpecifickú protilátku CD19xCD3 na použitie v spôsobe liečenia nádorovej hmoty tkaniva lymfatických uzlín a/alebo extranodálneho lymfómu spôsobeného difúznym veľkobunkovým B lymfómom (DLBCL) u pacienta, kde prvá dávka kompozície sa podáva počas prvého časového obdobia a následne druhá dávka kompozície sa podáva počas druhého časového obdobia, pričom druhá dávka presahuje prvú dávku, pričom spôsob ďalej zahŕňa podanie tretej dávky kompozície, po prvej a druhej dávke počas prvého a druhého časového obdobia, počas tretieho časové obdobie, pričom spôsob ďalej zahŕňa podávanie dexametazónu, pričom dexametazón sa podáva v ktorýkoľvek deň počas prvého, druhého a/alebo tretieho časového obdobia, kedy je podávaná bišpecifická protilátka CD19xCD3, ak sú pozorované neurologické účinky, pričom nádorová hmota je **charakterizovaná** nádormi s veľkosťou viac než 10 x 10 mm.

2. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, kde tkanivo lymfatických uzlín zahŕňa lymfatické uzliny a/alebo slezinu.

3. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, kde extranodálny lymfóm zahŕňa centrálny nervový systém (CNS), kožné tkanivo, prsník, pľúca, pečeň, gastrointestinálny trakt, genitourinárny trakt, očné tkanivo, kostnú dreň a/alebo kosti.

4. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde uvedená prvá dávka je medzi 1 a 15 $\mu g/m^2/d$.

5. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, kde uvedená druhá dávka je medzi 15 a 60 $\mu g/m^2/d$.

6. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, kde tretie časové obdobie presahuje prvé a druhé časové obdobie, pričom druhá dávka presahuje uvedenú prvú dávku.

7. Kompozícia na použitie podľa nároku 6, kde tretia dávka presahuje prvú a druhú dávku.

8. Kompozícia na použitie podľa nároku 6 alebo 7, kde uvedená prvá dávka je medzi 1 a 15 $\mu g/m^2/d$, 5 $\mu g/m^2/d$.

9. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 8, kde uvedená druhá dávka je výhodne medzi 1 a 15 µg/m^2/d, 15 µg/m^2/d.

10. Kompozícia na použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 6 až 9, kde uvedená tretia dávka je výhodne medzi 15 a 60 µg/m^2/d, 60 µg/m^2/d.

11. Kompozícia na použitie podľa nároku 1, kde uvedený pacient je refraktérny na chemoterapeutickú liečbu alebo experimentálnu chemoterapiu a/alebo je v relapse po liečení chemoterapiou alebo experimentálnou chemoterapiou.