



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0038367

(51)⁷ C07K 16/28; C07K 16/46; A61K
39/395; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2013-01603

(22) 27/10/2011

(86) PCT/EP2011/068851 27/10/2011

(87) WO 2012/055961 A1 03/05/2012

(30) 61/407,107 27/10/2010 US

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/10/2013 307A

(73) Amgen Research (Munich) GmbH (DE)

Staffelseestr. 2, 81477 Muenchen, Germany

(72) ZUGMAIER, Gerhard (DE); NAGORSEN, Dirk (DE); SCHEELE, Juergen (DE).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) KIT DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP
CD19 X CD3 VÀ DEXAMETASON ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH U LYMPHÔ TẾ BÀO B
LỚN LAN TỎA

(57) Sáng chế đề cập đến kit dược phẩm chứa chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19 x CD3 và dexametason để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL). Cụ thể, kháng thể đặc hiệu kép CD19 x CD3 này liên hợp với các tế bào T qua phần liên kết CD3 của nó và đồng thời liên kết với CD19 trên bề mặt của, cụ thể là, các tế bào u lymphô qua phần liên kết CD19 của nó (tức là yếu tố liên hợp tế bào T đặc hiệu kép, “bispecific T cell engager - BiTE”) được sử dụng trong điều trị khối u của mô lưới hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19 x CD3 và kit được phẩm chứa chế phẩm này để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL). Cụ thể, kháng thể đặc hiệu kép CD19 x CD3 mà liên hợp với các tế bào T qua phần liên kết CD3 của nó và đồng thời liên kết với CD19 trên bề mặt của, cụ thể là, các tế bào u lymphô qua phần liên kết CD19 của nó (tức là yếu tố liên hợp tế bào T đặc hiệu kép, “bispecific T cell engager - BiTE”) được sử dụng trong điều trị khối u của mô lưới hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

U lymphô là ung thư tế bào lymphô. Có hai dạng u lymphô chính: u lymphô Hodgkin (Hodgkin lymphoma - HL) và u lymphô không Hodgkin (Non-Hodgkin lymphoma - NHL). U lymphô không Hodgkin (NHL) là dạng u lymphô phổ biến nhất. Mặc dù có trên 30 dạng u lymphô không Hodgkin (NHL), nhưng u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là dạng thường gặp nhất, chiếm khoảng 30% trong tất cả các dạng u lymphô. Ở Mỹ, DLBCL ảnh hưởng đến khoảng 7 trong số 100.000 người hàng năm.

U lymphô tế bào B lớn lan tỏa là u lymphô xâm lấn, đôi khi được gọi là u lymphô lan tỏa cấp độ nhanh hoặc trung bình. Điều này có nghĩa là u lymphô phát triển nhanh, và có thể xâm lấn nhanh đến các bộ phận khác nhau của cơ thể. U lymphô tế bào B lớn lan tỏa thường ảnh hưởng đến những người trên 50 tuổi, mặc dù ở bất kỳ độ tuổi nào con người cũng có thể mắc bệnh này. Nam giới có tỷ lệ mắc nhiều hơn một chút so với phụ nữ. Khoảng 2/3 những người mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, tại thời điểm chẩn đoán thì bệnh đã bị phát tán rộng, lan ra đến các bộ phận khác nhau của cơ thể. Trong gần một nửa số người bệnh, bệnh này đã ảnh hưởng đến các bộ phận của cơ thể bên ngoài hạch bạch huyết (được gọi là bệnh “ngoài hạch”). Có khoảng 10-20% người bệnh bị ảnh hưởng ở tủy xương. Nếu không được điều trị, người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) sẽ bị tử vong.

Trong u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), các tế bào lymphô B bất thường là lớn hơn bình thường, và chúng dừng đáp ứng với các tín hiệu mà thường giới hạn sự sinh trưởng và sinh sản của các tế bào. U lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) có thể hoặc phát triển dưới dạng biến đổi từ dạng u lymphô kém xâm lấn hoặc dưới dạng xuất hiện đầu tiên của u lymphô (gọi là mới).

Dấu hiệu đầu tiên của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) thường là một khối không đau, phát triển nhanh trong hạch bạch huyết ở cổ, háng, hoặc bụng. Người bệnh cũng có thể bị sốt, giảm cân, đổ mồ hôi nhiều vào ban đêm, hoặc các triệu chứng khác. Ở khoảng 40% trường hợp, bệnh ung thư không bắt đầu trong các hạch bạch huyết, nhưng thay vào đó là phát triển ở một vị trí khác. Hiện tượng này được gọi là bệnh ngoài hạch. Vị trí ngoài hạch thường gặp nhất là dạ dày hoặc đường dạ dày-ruột, nhưng bệnh có thể xuất hiện trong hầu hết các mô bất kỳ. Phần lớn người bệnh (khoảng 60%) không được chẩn đoán mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) cho đến khi bệnh tiến triển (giai đoạn III hoặc IV). Trong 40% người bệnh còn lại, bệnh này được giới hạn ở một phía của cơ hoành (trên hoặc dưới cơ hoành). Hiện tượng này được gọi là bệnh khu trú.

Thông thường, chẩn đoán u lymphô thường được thực hiện bằng sinh thiết hạch bạch huyết. Khi chẩn đoán đã xác nhận bệnh, tiến hành thêm các thử nghiệm bổ sung để thu nhận thêm thông tin về phạm vi mà bệnh đã lan ra trong cơ thể. Quá trình này được gọi là xác định giai đoạn tiến triển của bệnh. Kết quả của các thử nghiệm này sẽ giúp xác định quá trình điều trị hiệu quả nhất.

Thảo luận về việc kiểm soát người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa có thể thường được chia thành 3 nhóm: người bệnh biểu hiện bệnh cục bộ, người bệnh biểu hiện bệnh lan tỏa, và người bệnh mắc u lymphô tái phát sau khi đã thuyên giảm ban đầu.

Phương pháp điều trị chuẩn đã từng và hiện nay vẫn được sử dụng là phương pháp hóa trị dựa trên CHOP. CHOP bao gồm bốn thuốc hóa trị liệu - Xyclophosphamit (còn được gọi là Xytosan/Neosar), Doxorubixin (còn được gọi là Hydroxydaunorubixin) (hoặc Adriamycin), Vincristin (Oncovin) và Prednisolon.

Tuy nhiên, mặc dù phương pháp điều trị CHOP đã và đang thường được sử dụng, việc phát triển các phác đồ điều trị mới bao gồm M-BACOD (metotrexat, bleomycin, doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, và dexametason), MACOP-B (metotrexat với leucovorin rescue doxorubixin, xyclophosphamit, vincristin, prednison, và bleomycin) và

ProMACE/CytaBOM (xyclophosphamit, doxorubixin, etoposit xytozar, bleomysin, vincristin, metotrexat prednison) được báo cáo là đạt được các kết quả đường như tốt hơn nhiều so với kết quả quan sát được khi sử dụng phương pháp điều trị CHOP. Những phác đồ này còn được gọi là phác đồ điều trị thể hệ thứ ba có vẻ thể hiện tiến bộ quan trọng trong liệu pháp điều trị bệnh cho đến khi thử nghiệm giữa các nhóm được tiến hành ở Mỹ cho thấy không vượt trội so với phương pháp điều trị CHOP.

Tuy nhiên, liệu pháp CHOP được mở rộng thành liệu pháp điều trị kết hợp gồm hóa trị liệu và liệu pháp miễn dịch, tức là R-CHOP. R-CHOP là liệu pháp điều trị sử dụng kết hợp các thuốc trong hóa trị liệu đối với u lymphô xâm lấn không Hodgkin (NHL). Liệu pháp này có bổ sung thuốc Rituximab - kháng thể đơn dòng kháng CD20, vào liệu pháp điều trị kết hợp tiêu chuẩn được gọi là CHOP.

Phác đồ điều trị R-CHOP thường được áp dụng như sau: Rituximab được dùng qua đường tiêm truyền trong một vài giờ vào ngày điều trị đầu tiên, trong khi các thuốc của phác đồ CHOP có thể được bắt đầu vào ngày tiếp theo. Toàn bộ quá trình điều trị thường được lặp lại theo chu kỳ ba tuần một lần trong thời gian từ 6 đến 8 chu kỳ. Ba thuốc đầu tiên của phác đồ hóa trị liệu CHOP thường được dùng qua đường tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch trong một ngày, trong khi prednisolon được dùng ở dạng viên trong năm ngày. Mỗi chu kỳ được lặp lại ba tuần một lần trong thời gian từ 6 đến 8 chu kỳ. Phương pháp hóa trị liệu CHOP được sử dụng để điều trị nhiều dạng u lymphô xâm lấn không Hodgkin phổ biến bao gồm U lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Ngày nay, phác đồ R-CHOP có thể được xem là phác đồ điều trị tiêu chuẩn được ưu tiên hàng đầu đối với người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

DHAP là một phác đồ điều trị kết hợp khác sử dụng các tác nhân hóa trị liệu mà đôi khi được dùng để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Các chất hóa trị liệu được sử dụng trong phác đồ DHAP bao gồm: Dexametason, xytarabin, mà đôi khi được gọi là Ara-C và xisplatin, là hợp chất có chứa platin. DHAP còn có thể được kết hợp với Rituximab (tradenname Rituxan®), tức là, R-DHAP.

ICE là một phác đồ điều trị kết hợp khác sử dụng các tác nhân hóa trị liệu mà đôi khi được dùng để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) và được đặt tên theo các chữ viết tắt của các thuốc hóa trị liệu được sử dụng, đó là: Ifosfamit, Carboplatin, và Etoposit. R-ICE còn bao gồm thuốc kháng thể đơn dòng Rituximab.

Tuy nhiên, mặc dù đã có những tiến bộ quan trọng trong các liệu pháp điều trị, nhưng vẫn có một phần đáng kể người bệnh sẽ tái phát hoặc duy trì tình trạng kháng với liệu pháp hóa trị liệu miễn dịch ban đầu. Do đó, cần có các liệu pháp điều trị thay thế và/hoặc bổ trợ để điều trị khối u lớn xâm lấn và phát triển nhanh do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra. Do đó, vấn đề kỹ thuật của sáng chế là phải đáp ứng nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm giải quyết nhu cầu nêu trên và do đó đề cập đến giải pháp cho các phương án của vấn đề kỹ thuật liên quan đến các phương tiện và phương pháp để sử dụng trong điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh trong đó sử dụng chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Ví dụ về kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 (chuỗi đơn) là Blinatumomab (MT103).

Blinatumomab là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn tái tổ hợp được định hướng u lymphô mà liên kết với CD19 trên bề mặt của hầu hết các tế bào B và các tế bào khối u B và đồng thời có thể liên hợp với tế bào T, qua đó kích hoạt tế bào T để tiêu diệt tế bào B đích hoặc tế bào khối u B. Do đó nó còn được gọi là kháng thể BiTE® (**B**ispecific **T**-cell **E**ngager – yếu tố liên hợp tế bào T đặc hiệu kép). Blinatumomab bao gồm bốn vùng biến đổi của globulin miễn dịch được tổ hợp tạo thành chuỗi polypeptit đơn. Hai trong số các vùng biến đổi này tạo thành vị trí liên kết đối với CD19, kháng nguyên bề mặt tế bào được biểu hiện trên phần lớn các tế bào B và các tế bào khối u B. Hai vùng biến đổi còn lại tạo thành vị trí liên kết đối với epsilon CD3 của phức CD3 trên các tế bào T. Blinatumomab được thiết kế để hướng đến các tế bào T gây độc tế bào của cơ thể, hoặc hủy hoại tế bào, kháng lại các tế bào khối u, và được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng.

Mặc dù tài liệu WO 2007/068354 có đề cập đến việc kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể được sử dụng trong số các u lymphô tế bào B không Hodgkin khác nhau, để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), nhưng tài liệu này không cho phép đưa ra kết luận bất kỳ liên quan đến sự tồn tại thực tế của hiệu quả điều trị hoặc tác dụng dược lý bất kỳ mà là cơ sở nền tảng trực tiếp và rõ ràng cho ứng dụng trị liệu được yêu cầu bảo hộ theo sáng chế của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Điều này thậm chí đúng hơn khi liên hệ với DLBCL khó điều trị và xâm lấn.

Tuy nhiên, ngạc nhiên là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có hiệu quả trong điều trị khối u của mô lưới hạch bạch huyết (trong bản mô tả còn được gọi là mô hạch bạch huyết) và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh. Thực tế, trong các thử nghiệm lâm sàng, quan sát được rằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 đã mang lại kết quả nổi bật trong điều trị cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), trong đó ở một số người bệnh, đã quan sát được sự loại bỏ mạnh mẽ khối u chỉ sau một vài tuần sử dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Lưu ý rằng, những người bệnh được điều trị bằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 đã được điều trị tích cực trước đó bằng tổ hợp gồm nhiều tác nhân hóa trị liệu khác nhau, hoặc bằng tổ hợp gồm các tác nhân hóa trị liệu hoặc bằng tổ hợp với kháng thể đặc hiệu CD20 Rituximab. Tuy nhiên, liệu pháp miễn dịch dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 làm tác nhân trị liệu duy nhất cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) dẫn đến thuyên giảm một phần hoặc thậm chí thuyên giảm hoàn toàn bệnh (xem các ví dụ kèm theo, cụ thể là những người bệnh số 153-001, 135-001 và 109-038).

Tóm lại, các kết quả nổi bật mà các tác giả sáng chế quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của họ là không thể dự đoán được, bởi vì trong liệu pháp điều trị ung thư, cụ thể là các u lymphô, hiện nay chưa có một thuốc nào phù hợp với tất cả các dạng bệnh ung thư (“thuốc thần”) và, do đó, đối với mỗi và mọi thử nghiệm lâm sàng, phải nói rằng, không mong đợi thành công quá mỹ mãn, vì lý do đó người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rất thận trọng và sẽ không bao giờ thử một cách đơn giản một thuốc đang thử nghiệm lên người bệnh. Và, các tác giả sáng chế với kiến thức chuyên sâu của họ và các dữ liệu cận lâm sàng trên kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 đã tiến hành thử nghiệm trên người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) kháng điều trị ít hoặc nhiều và đã thành công. Do đó, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể nhờ đó mở đường cho phương pháp mới điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Các khía cạnh của sáng chế là:

1. Chế phẩm bào gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 để sử dụng trong (phương pháp để) điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh. Ngoài ra, phương pháp

điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra bao gồm cho người bệnh mắc DLBCL sử dụng lượng có hiệu quả của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

2. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 1, trong đó khối u được đặc trưng bởi các khối u có kích cỡ lớn hơn 10 x 10mm.

3. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó mô hạch bạch huyết bao gồm hạch bạch huyết và/hoặc lá lách.

4. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 1 hoặc mục 2, trong đó u lymphô ngoài hạch bao gồm ở hệ thần kinh trung ương (CNS), mô ở da, vú, phổi, gan, đường dạ dày-ruột, đường niệu-sinh dục, mô mắt, tủy xương và/hoặc xương.

5. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó liều dùng thứ nhất của chế phẩm được dùng trong khoảng thời gian đầu tiên và tiếp đến liều dùng thứ hai của chế phẩm được dùng trong khoảng thời gian thứ hai, trong đó liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.

6. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó khoảng thời gian đầu tiên dài hơn 3 ngày.

7. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày.

8. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó khoảng thời gian thứ hai dài hơn 18 ngày.

9. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 18 đến 81 ngày, ưu tiên là 21 hoặc 49 ngày.

10. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, và khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 18 đến 81 ngày.

11. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 10, trong đó khoảng thời gian đầu tiên là 7 ngày và khoảng thời gian thứ hai là 21 hoặc 49 ngày.

12. Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, ưu tiên là liều 5, 10 hoặc $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

13. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, ưu tiên là liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

14. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 5, còn bao gồm liều dùng thứ ba của chế phẩm này trong khoảng thời gian thứ ba sau khi dùng liều thứ nhất và thứ hai của chế phẩm trong khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai.

15. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 14, trong đó khoảng thời gian thứ ba vượt quá khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai, do đó liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.

16. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 14 hoặc 15, trong đó liều dùng thứ ba vượt quá liều dùng thứ nhất và thứ hai

17. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 16, trong đó khoảng thời gian đầu tiên dài hơn 3 ngày.

18. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 17, trong đó khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, ưu tiên là 7 ngày.

19. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 14, trong đó khoảng thời gian thứ hai dài hơn 3 ngày.

20. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 19, trong đó khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, ưu tiên là 7 ngày.

21. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 14, trong đó khoảng thời gian thứ ba vượt quá 8 ngày.

22. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 21, trong đó khoảng thời gian thứ ba nằm trong khoảng từ 8 đến 78 ngày, ưu tiên là 14 hoặc 42 ngày

23. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 22, trong đó khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, khoảng thời gian

thứ hai nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, và khoảng thời gian thứ ba nằm trong khoảng từ 8 đến 78 ngày

24. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục 23, trong đó khoảng thời gian đầu tiên là 7 ngày, khoảng thời gian thứ hai là 7 ngày và khoảng thời gian thứ ba là 14 hoặc 42 ngày.

25. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 24, trong đó liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, ưu tiên là liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

26. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 25, trong đó liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, ưu tiên là liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

27. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 14 đến 26, trong đó liều dùng thứ ba nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc từ 15 đến $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc từ 15 đến $120\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, trong đó ưu tiên là liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

28. Chế phẩm hoặc phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây, trong đó chế phẩm còn bao gồm ít nhất một tác nhân hóa trị liệu.

29. Chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây để sử dụng trong phương pháp điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh cần điều trị này, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chế phẩm cho người bệnh cần điều trị này.

30. Kit được phẩm để điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh, kit này bao gồm chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây và tùy ý các hướng dẫn sử dụng (bảng hướng dẫn).

31. Sử dụng chế phẩm theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây để bào chế được phẩm để điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra.

32. Gói hoặc kit được phẩm bao gồm liều dùng thứ nhất và liều dùng thứ hai như được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây.

33. Gói hoặc kit được phẩm theo mục 32, còn bao gồm liều dùng thứ ba như được xác định theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây.

34. Gói hoặc kit được phẩm theo mục 32 hoặc mục 33, gói hoặc kit này còn bao gồm các phương cách để dùng liều dùng thứ nhất và/hoặc thứ hai và/hoặc thứ ba cho người bệnh.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ chuyên ngành, các ký hiệu và các thuật ngữ khoa học khác hoặc thuật ngữ học được sử dụng trong bản mô tả là có ý nghĩa thông thường như được hiểu bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà sáng chế đề cập đến. Trong một số trường hợp, các thuật ngữ có ý nghĩa thông thường như được hiểu được định nghĩa trong bản mô tả để làm rõ ràng và/hoặc để tiện tham khảo, và việc đưa các định nghĩa này vào trong bản mô tả không nhất thiết phải được hiểu là thể hiện sự khác biệt về bản chất so với nghĩa thường được hiểu trong lĩnh vực này. Nhiều kỹ thuật và quy trình được mô tả hoặc được viện dẫn trong bản mô tả là đã được hiểu rõ và thường được sử dụng bằng cách dùng phương pháp luận thông thường bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Trừ khi có lưu ý khác, để thích hợp, các quy trình liên quan đến việc sử dụng các kit và các chất phản ứng có bán trên thị trường thường được tiến hành theo quy trình chuẩn và/hoặc các thông số do nhà sản xuất đưa ra.

Phần trình bày các phương pháp thông thường được đưa ra trong bản mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa. Các phương pháp và các phương án thay thế khác sẽ là hiển nhiên đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi đọc bản mô tả này.

Trừ khi có quy định khác, nhóm các mục được liên kết bằng liên từ “hoặc” không nên được hiểu là có tính loại trừ lẫn nhau trong nhóm đó, mà cần được hiểu là “và/hoặc”.

Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả, dạng số ít bao gồm cả việc đề cập đến các dạng số nhiều, trừ khi có quy định rõ ràng khác. Do đó, ví dụ, khi đề cập đến “chất phản ứng” bao gồm một hoặc nhiều chất phản ứng khác nhau và khi đề cập đến “phương pháp” bao gồm cả đề cập đến các bước và các phương pháp tương đương đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mà có thể được biến đổi hoặc được thay thế cho phương pháp được mô tả trong sáng chế.

Tất cả các công bố đơn yêu cầu cấp patent và các patent được trích dẫn trong phần mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Nếu nội dung trong các tài liệu được kết hợp bằng cách viện dẫn này mâu thuẫn hoặc không thống nhất với bản mô tả này, thì bản mô tả này sẽ thay thế cho tài liệu viện dẫn bất kỳ này.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "ít nhất" đứng trước một loạt các yếu tố được hiểu là để chỉ mọi yếu tố trong loạt này. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thừa nhận, hoặc có thể biết chắc chắn chỉ nhờ sử dụng không gì ngoài thực nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả trong bản mô tả. Các dạng tương đương này đều được bao gồm trong sáng chế.

Trong toàn bộ bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ sau đó, trừ khi có quy định khác, từ "bao gồm", và các dạng biến đổi như "bao gồm" và "sự bao gồm", sẽ được hiểu là chỉ sự bao hàm số nguyên hoặc bước hoặc nhóm được nêu của các số nguyên hoặc các bước nhưng không loại trừ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm khác bất kỳ của số nguyên hoặc bước bất kỳ. Khi được sử dụng ở đây thuật ngữ "bao gồm" có thể được thay thế bằng thuật ngữ "chứa" hoặc đôi khi được sử dụng ở đây với nghĩa là "có".

Khi được sử dụng ở đây thuật ngữ "được tạo thành từ" loại trừ yếu tố, bước, hoặc thành phần bất kỳ không được chỉ ra trong đối tượng yêu cầu bảo hộ. Khi được sử dụng ở đây, "cơ bản được tạo thành từ" không loại trừ các chất hoặc các bước mà không ảnh hưởng về mặt vật chất đến các đặc tính cơ bản và mới của điểm yêu cầu bảo hộ. Trong mỗi trường hợp ở đây, bất kỳ thuật ngữ trong số các thuật ngữ "bao gồm", "cơ bản được tạo thành từ" và "được tạo thành từ" có thể được thay thế với hoặc một trong hai thuật ngữ còn lại.

Như được mô tả ở đây, "phương án được ưu tiên" là để chỉ "phương án được ưu tiên theo sáng chế". Tương tự, như được mô tả ở đây, "các phương án khác nhau" và "phương án khác" là để chỉ "các phương án khác nhau của sáng chế" và "phương án khác của sáng chế", tương ứng.

Một số tài liệu được trích dẫn trong toàn bộ nội dung bản mô tả. Mỗi tài liệu được trích dẫn ở đây (bao gồm tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, các công bố khoa học, các bản mô tả, hướng dẫn của nhà sản xuất, v.v.), dù là ở trên hoặc ở dưới, được kết hợp trong bản mô tả bằng cách viện dẫn. Không có phần nào trong bản mô tả này là để

được hiểu là sự thừa nhận rằng sáng chế không được quyền được bộc lộ sớm hơn phần mô tả này bởi sáng chế trước đó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Việc sử dụng chỉ một liệu pháp hóa trị hoặc hóa trị kết hợp với liệu pháp miễn dịch trong lĩnh vực này để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là đã được biết đến. Tuy nhiên, kháng thể như Rituximab (kháng thể đặc hiệu CD20) thường không được dùng ở dạng hợp chất đơn để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), có thể là bởi vì u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là dạng u lymphô xâm lấn, phát triển nhanh mà không thể mong đợi rằng, chỉ một kháng thể mà đòi hỏi các tế bào miễn dịch (tế bào tác động) gây ra CDC và/hoặc ADCC sẽ có hiệu quả trong một liệu pháp đơn. Do đó thông thường sẽ áp dụng dạng kết hợp của các chất hóa trị liệu cùng với Rituximab. Ngoài ra, quan sát được rằng Rituximab có thể không có hiệu quả điều trị mong muốn nếu các tế bào B không dương tính với Bcl-2 (Armitage (2007), Blood 110(1):29-36). Do đó, trong một số trường hợp, phổ trị liệu của Rituximab có phần bị giới hạn.

Hơn nữa, thông thường u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) thể hiện dưới dạng khối u lớn và có thể được giả thiết một cách hợp lý rằng kháng thể Ig thông thường có thể không có khả năng thâm nhập một cách hiệu quả khối u lớn và do đó có thể không có khả năng tấn công các tế bào tác động mà có thể sau đó tiêu diệt các tế bào khối u. Hiện tượng này xảy ra là bởi vì, Rituximab, ví dụ, đòi hỏi các tế bào tác động của hệ miễn dịch mà có thể không có đủ về số lượng hoặc chất lượng, do người bệnh thường được điều trị tích cực trước đó bằng các chất hóa trị liệu cũng đã gây hại các tế bào miễn dịch. Do đó, mong muốn là có kháng thể khả thi mà thu hút hiệu quả các tế bào miễn dịch mà sẽ tiêu diệt các tế bào khối u. Sáng chế được hoàn thiện bằng cách đề xuất kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 (chuỗi đơn). Thực tế, trong các thử nghiệm lâm sàng, các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 (chuỗi đơn) khi được sử dụng dưới dạng tác nhân trị liệu duy nhất đã làm giảm thành công khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra. Thực tế, thậm chí đối với các khối u có kích cỡ lên đến 63 x 47mm hoặc lớn hơn cũng được giảm và thậm chí còn loại bỏ được hoàn toàn khối u. Kết quả nổi bật này là không thể dự đoán được, là do, ví dụ, Rituximab không được sử dụng trong

lĩnh vực này dưới dạng tác nhân trị liệu duy nhất. Mà nó được dùng kết hợp các tác nhân hóa trị liệu khác.

Các tác giả sáng chế không chỉ phải giải quyết nhiệm vụ điều trị u lymphô xâm lấn, phát triển nhanh ở người bệnh mà đã được điều trị tích cực trước đó bằng liệu pháp hóa trị hoặc liệu pháp hóa trị kết hợp với liệu pháp miễn dịch (thậm chí bằng kháng thể đặc hiệu CD20 mạnh) và chịu đau đớn, ít nhất một phần, do gánh nặng khối u khi dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 làm tác nhân trị liệu duy nhất, mà còn phải giải quyết vấn đề cải thiện, tốt hơn là ngăn ngừa các tác dụng phụ mà quan sát được trước đó khi điều trị bằng kháng thể đặc hiệu kép. Nói cách khác, một mặt các tác giả sáng chế phải quan sát sự phát triển và thậm chí cả sự khởi phát của tiến trình khối u sau khi điều trị bằng hóa trị liệu (miễn dịch) trước đó đến hóa trị liệu ở người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) (người bệnh được điều trị trước đó bằng hóa trị liệu và hóa trị liệu miễn dịch), và mặt khác phải quan sát độc tính giới hạn liều dùng.

Thực tế, như được mô tả trong tài liệu WO 99/54440, các tác dụng phụ quan sát được trong nghiên cứu được tiến hành trước đó với kháng thể CD19xCD3, Blinatumomab (được dùng trong tiêm truyền lượng lớn được lặp lại cho người bệnh mắc bệnh bạch cầu thể bạch huyết mạn tính có nguồn gốc từ tế bào B (B-cell derived chronic lymphatic leukaemia - B-CLL). Cụ thể là, trong thử nghiệm lâm sàng 7 trong số 22 người bệnh thể hiện phản ứng thần kinh/tâm thần sớm, bao gồm, ví dụ, lẫn, mất điều hòa, rối loạn khả năng nói, hoặc mất định hướng.

Để cố gắng kiểm soát tốt hơn các tác dụng phụ không mong muốn này, cách sử dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn đã được thay đổi trong đó việc tiêm truyền lượng lớn thuốc được thay đổi thành việc dùng kháng thể này liên tục trong tĩnh mạch trong khoảng thời gian lâu hơn. Tuy nhiên, vẫn còn thấy các phản ứng thần kinh/tâm thần trong quá trình thử nghiệm lâm sàng đó.

Do đó, đối với các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến ứng dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn để điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra, các tác giả sáng chế đã phải phát triển phác đồ điều trị hiệu quả và được dung nạp tốt bởi hầu hết người bệnh. Để đạt được mục tiêu này, các tác giả sáng chế đã áp dụng việc sử dụng từng bước kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn, trong đó sử dụng các liều

5/15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ cho người bệnh. Do đó, các tác dụng phụ, cụ thể các triệu chứng thần kinh/tâm thần có thể được giảm về số lượng, được cải thiện và thậm chí được ngăn ngừa. Còn được dự tính trong việc sử dụng theo từng bước kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn là phác đồ điều trị sử dụng hai phân liều, là 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ, 5/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ, hoặc 15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ trong khoảng thời gian điều trị của người bệnh. Phân liều thích hợp có thể được lựa chọn bởi bác sĩ lâm sàng trên cơ sở tính hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn với sự giảm thiểu thấp nhất các tác dụng phụ ở người bệnh.

Nhưng các tác giả sáng chế còn dự tính việc điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra bao gồm việc dùng liên tục một liều như nhau mà không có sự tăng liều cho liều dùng tiếp theo. Ví dụ, phác đồ điều trị theo sáng chế bao gồm việc dùng liều 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ, hoặc 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn cho đến khi kết thúc quá trình điều trị lên đến 8 tuần [56 ngày] với khả năng dung nạp tốt và không có các tác dụng phụ, và thậm chí còn lâu hơn nếu được xác định là an toàn và hiệu quả.

Các tác giả còn dự tính rằng phương pháp theo sáng chế còn được đặc trưng bằng việc dùng glucocorticoit. Việc dùng glucocorticoit này xảy ra trước và tùy ý trong quá trình dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Việc dùng đồng thời này có thể xảy ra trong một hoặc nhiều ngày liên tiếp sau khi dùng kháng thể và tùy ý trong quá trình điều trị liên tục bằng kháng thể.

Như được thể hiện trong các ví dụ, glucocorticoit được phát hiện là có tác dụng cải thiện và/hoặc ngăn ngừa các phản ứng thần kinh trong quá trình điều trị theo phương pháp của sáng chế. Do đó dự tính rằng phương pháp theo sáng chế (và do đó các phác đồ dùng liều theo sáng chế) còn được đặc trưng bởi việc sử dụng tùy ý ít nhất một glucocorticoit. Tốt hơn, việc dùng glucocorticoit này xảy ra trước khi điều trị đầu tiên bằng kháng thể, và sau đó đồng thời vào các ngày thứ hai và thứ ba sau khi bắt đầu điều trị, và còn có thể được dùng sau quá trình điều trị nếu xuất hiện bất kỳ (các) tác dụng phụ về thần kinh. Nếu phác đồ điều trị bao gồm liều tăng dần theo lịch dùng thuốc theo liều, được mô tả trong bản mô tả, thì glucocorticoit được dùng trước mỗi lần tăng liều và đồng

thời vào các ngày thứ hai và thứ ba tiếp theo sau mỗi liều tăng mới, và tùy ý vào các ngày bổ sung để điều trị tác dụng phụ bất kỳ về thần kinh.

Glucocorticoit (GC) là loại hormon steroid liên kết với thụ thể glucocorticoit (GR), thụ thể này có mặt ở hầu hết mọi tế bào động vật có xương sống, bao gồm con người. Các hợp chất này là tác nhân kháng viêm tiềm năng, bất kể nguyên nhân gây viêm. Ngoài các tác dụng khác, glucocorticoit ức chế sự miễn dịch qua trung gian tế bào bằng cách ức chế các gen mã hóa cho các xytokin IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 và IFN- γ .

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “glucocorticoit” bao gồm ít nhất cortison, cortisol, cloprednol, prednison, prednisolon, metylprednisolon, deflazacort, fluocortolon, triamxinolon, dexametason, và betametason, flusticasonepropionat, triamcinolonaxetonit. Dexametason được ưu tiên sử dụng và khoảng liều được ưu tiên của nó là từ 6 đến 40mg cho mỗi liều dùng.

Dexametason là glucocorticoit có hiệu lực cao nhất trong số của các steroid được sử dụng phổ biến nhất và còn có thời gian bán thải sinh học dài nhất (xem bảng dưới đây). Nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể lựa chọn một trong số các glucocorticoit đã biết khác, một vài glucocorticoit trong số này được bộc lộ trong bản mô tả, và lựa chọn liều dùng hiệu quả thích hợp để cải thiện hoặc ngăn ngừa các tác dụng phụ về thần kinh mà có thể là hệ quả từ việc điều trị cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) bằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn.

Tác nhân	Liều dùng đương lượng xấp xỉ (mg)	Khả năng kháng viêm tương đối (glucocorticoit)	Khả năng khoáng- corticoit (duy trì Na ⁺) tương đối	Thời gian bán thải sinh học (giờ)
Cortison	25	0,8	0,8	8-12
Hydrocortison	26	1	1	8-12
Prednison	5	4	0,8	18-36
Prednisolon	5	4	0,8	18-36
Metylprednisolon	5	5	0,5	18-36
Dexametason	0,75	25	0	36-54

Dexametason còn có ảnh hưởng tích cực đối với bệnh ác tính thuộc hệ thần kinh trung ương (CNS) (chẳng hạn u lymphô trong hệ thần kinh trung ương (CNS) hoặc di căn não) - có thể là do sự thâm nhập đặc hiệu vào hệ thần kinh trung ương (CNS). Hợp chất này còn được ưu tiên (so với các steroid khác) sử dụng để điều trị chứng phù não. Mặc dù

các corticosteroid làm giảm độ thâm mao dẫn trong chính khối u, trong các mô hình động vật, người ta cũng phát hiện ra rằng dexametason có thể tác động theo cách khác và làm giảm chứng phù nề bằng cách gây ảnh hưởng lên dòng chảy khối cách xa khối u (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, *Neurooncol.* 1995;25(1):19-28).

Các tác giả sáng chế, với mục đích làm giảm hơn nữa và/hoặc ngăn ngừa các tác dụng phụ, đã phát hiện ra rằng việc dùng (không liên tục) dexametason trong quá trình tăng liều kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn có thể làm cải thiện hơn nữa và/hoặc ngăn ngừa các phản ứng thần kinh. Cụ thể là, dexametason được dùng trong khoảng thời gian ba ngày trong quá trình đó liều dùng của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 (chuỗi đơn) được tăng lên. Cụ thể hơn, dexametason được dùng vào ngày 1 với liều là 24µg, vào ngày 2 với liều là 16µg và vào ngày 3 với liều là 8µg (xem thêm Ví dụ 8). Mặc dù, đã biết rằng dexametason làm giảm hoạt tính của các tế bào miễn dịch bao gồm các tế bào T (các tế bào T CD4⁺ và CD8⁺), do nó đã được biết là chất ức chế miễn dịch, và do đó có thể mong đợi rằng, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể không liên hợp với các tế bào T tiềm năng (hoạt hóa), các tác giả sáng chế đã quan sát được kết quả ngược lại. Thực tế, các tế bào T được liên hợp bởi kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, rõ ràng là tiềm năng, bởi vì đã quan sát được sự giảm rõ rệt của khối u trong các thử nghiệm lâm sàng với người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) (xem các ví dụ kèm theo).

Dựa trên việc điều trị thành công khối u của người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) trong thử nghiệm lâm sàng bằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 để sử dụng trong điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh.

Tương tự, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 để sử dụng trong phương pháp điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh cần điều trị này, phương pháp này bao gồm việc dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của chế phẩm cho người bệnh cần điều trị này.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 để bào chế được phẩm điều trị khối u của mô lưới hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra.

Ngoài ra, theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra ở người bệnh, phương pháp này bao gồm việc cho người bệnh dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Tốt hơn là kháng thể có trong chế phẩm, mà ưu tiên là trong được phẩm.

U lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là sự tạo u của mô hạch bạch huyết, phát triển từ các tế bào B. Về mặt lâm sàng, hình thái học và di truyền học, đó là một nhóm không đồng nhất của các tế bào lymphô B lớn tăng sinh ác tính mà chiếm khoảng 40% (25.000 trường hợp/năm) trong tổng số ca mắc u lymphô không Hodgkin ở người trưởng thành. Hai nhóm phụ của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) khác nhau về tiên lượng đã được nhận diện bằng các đặc tính biểu hiện gen riêng biệt hoặc đặc tính của các tế bào B bình thường ở trung tâm mầm hoặc của các tế bào B nhớ được hoạt hóa. Nhóm phụ giống tế bào B ở trung tâm mầm (GC) tương quan với tiên lượng tốt hơn rõ rệt (sống sót sau 5 năm: 76%) khi so sánh với nhóm phụ giống tế bào B được hoạt hóa (ABC hoặc không GC) (sống sót sau 5 năm: 16%) (Alizadeh et al. (2000) Nature 403:503-511, Shipp et al. (2002) Nat Med 8:68-74).

Dấu hiệu (triệu chứng) đầu tiên của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) thường là một khối không đau, phát triển nhanh trong hạch bạch huyết ở cổ, háng, hoặc bụng. Người bệnh cũng có thể bị sốt, giảm cân, đổ mồ hôi nhiều vào ban đêm, hoặc các triệu chứng khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3” (bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn - đôi khi cả hai thuật ngữ được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả) là để chỉ chuỗi polypeptit đơn gồm có hai vùng liên kết. Các kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 này được ưu tiên sử dụng trong phương pháp/phác đồ phân liều theo sáng chế. Mỗi vùng liên kết bao gồm ít nhất một vùng biến đổi từ chuỗi nặng của kháng thể (“vùng VH hoặc H”), trong đó vùng VH của vùng liên kết thứ nhất liên kết đặc hiệu với phân tử CD3 epsilon, và vùng VH của

vùng liên kết thứ hai liên kết đặc hiệu với CD19. Hai vùng liên kết tùy ý liên kết với nhau bằng vùng đệm polypeptit ngắn. Ví dụ không giới hạn về vùng đệm polypeptit là Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) và trình tự lặp lại của nó. Mỗi vùng liên kết có thể bao gồm thêm một vùng biến đổi từ chuỗi nhẹ của kháng thể (“vùng VL hoặc L”), vùng VH và vùng VL nằm trong mỗi vùng liên kết thứ nhất và thứ hai được liên kết với nhau bằng liên kết polypeptit, ví dụ về dạng này được bộc lộ và yêu cầu bảo hộ trong patent EP 623679 B1, nhưng trong trường hợp bất kỳ mà độ dài đủ để cho phép vùng VH và vùng VL của vùng liên kết thứ nhất và vùng VH và vùng VL của vùng liên kết thứ hai bắt cặp với nhau sao cho, chúng có khả năng liên kết đặc hiệu với vùng liên kết thứ nhất và thứ hai tương ứng. Các kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 này được mô tả rất chi tiết trong các tài liệu WO 99/54440 và WO 2004/106381 và WO2008/119565.

Thuật ngữ “vùng liên kết” được dùng trong sáng chế mô tả vùng polypeptit mà liên kết đặc hiệu /tương tác với cấu trúc /kháng nguyên/epitop đích được đưa ra. Do đó, vùng liên kết là “vị trí tương tác kháng nguyên”. Thuật ngữ “vị trí tương tác kháng nguyên” được dùng trong sáng chế xác định môtip của polypeptit, mà có khả năng tương tác đặc hiệu với kháng nguyên đặc hiệu hoặc nhóm các kháng nguyên đặc hiệu, chẳng hạn kháng nguyên tương đồng ở các loài khác nhau. Mỗi liên kết/tương tác này còn được hiểu là để xác định “sự nhận diện đặc hiệu”. Theo sáng chế, thuật ngữ “sự nhận diện đặc hiệu” là để chỉ phân tử kháng thể có khả năng tương tác cụ thể với và/hoặc liên kết với ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất ba, tốt hơn nữa là ít nhất bốn axit amin của kháng nguyên, ví dụ kháng nguyên CD3 ở người như được xác định trong bản mô tả. Liên kết này có thể được minh họa bằng tính đặc hiệu của “nguyên tắc khóa và chìa khóa”. Do đó, các môtip đặc hiệu trong trình tự axit amin của vùng liên kết và kháng nguyên liên kết với nhau là kết quả của cấu trúc bậc một, bậc hai hoặc bậc ba cũng như kết quả của sự biến đổi thứ cấp của cấu trúc này. Mỗi tương tác đặc hiệu của vị trí tương tác kháng nguyên với kháng nguyên đặc hiệu của nó có thể cũng dẫn đến liên kết đơn giản của vị trí này với kháng nguyên. Hơn nữa, mỗi tương tác đặc hiệu của vùng liên kết/vị trí tương tác kháng nguyên với kháng nguyên đặc hiệu của nó có thể theo cách khác dẫn đến sự khởi đầu của một tín hiệu, ví dụ do cảm ứng sự thay đổi hình dạng của kháng nguyên, sự oligome hóa kháng nguyên, v.v.. Ví dụ được ưu tiên về vùng liên kết theo sáng chế là kháng thể. Vùng liên kết này có thể là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đa dòng hoặc được tạo ra từ kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đa dòng.

Thuật ngữ “kháng thể” bao gồm các dẫn xuất hoặc các đoạn chức năng của chúng mà vẫn còn giữ lại tính đặc hiệu liên kết. Các kỹ thuật để sản xuất kháng thể là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được mô tả, ví dụ trong tài liệu của Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 và Harlow and Lane "Using Antibodies: A Laboratory Manual" Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. Thuật ngữ “kháng thể” còn bao gồm các globulin miễn dịch (Ig) của các lớp khác nhau (tức là IgA, IgG, IgM, IgD và IgE) và các lớp phụ (như IgG1, IgG2 v.v.).

Định nghĩa thuật ngữ “kháng thể” còn bao gồm các phương án như kháng thể khảm, kháng thể chuỗi đơn và kháng thể người hóa, cũng như các đoạn kháng thể, như ngoài các loại kể trên, các đoạn Fab. Các đoạn hoặc các dẫn xuất của kháng thể còn bao gồm các đoạn $F(ab')_2$, F_v , scF_v hoặc các kháng thể vùng đơn, các kháng thể vùng biến đổi đơn hoặc vùng biến đổi đơn của globulin miễn dịch chỉ bao gồm một vùng biến đổi, vùng này có thể là VH hoặc VL, mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitop độc lập của các vùng V hoặc các vùng khác; tham khảo, ví dụ, Harlow and Lane (1988) và (1999), được nêu trên đây. Vùng đơn biến đổi của globulin miễn dịch này không chỉ bao gồm polypeptit vùng đơn biến đổi của kháng thể được phân lập, mà cả các polypeptit lớn hơn bao gồm một hoặc nhiều monome của trình tự polypeptit vùng đơn biến đổi ở kháng thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả, CD3 epsilon là để chỉ phân tử được biểu hiện như một phần của thụ thể tế bào T và có ý nghĩa như thường được quy định trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ở người, nó bao gồm các tiểu đơn vị ở dạng riêng hoặc kết hợp độc lập tất cả các tiểu đơn vị CD3 đã biết, ví dụ CD3 epsilon, CD3 delta, CD3 gama, CD3 zeta, CD3 alpha và CD3 beta. CD3 epsilon ở người được đăng ký trong GenBank với số đăng ký là NM_000733.

Protein CD19 ở người được đăng ký trong GenBank với số đăng ký là AAA69966.

Tốt hơn là, kháng thể đặc hiệu kép được dùng trong phương pháp/phác đồ liệu dùng theo sáng chế có trình tự sắp xếp vùng là VL(CD19)-VH(CD19)-VH(CD3)-VL(CD3).

Tuy nhiên, sáng chế còn dự tính các phương pháp khác có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 có trình tự sắp xếp vùng khác, như sau

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

Kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 ưu tiên được dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm

(a) CDR kháng CD3 của chuỗi nặng được thể hiện là CD3 CDR-H1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 11 (GYTFTRYTMH), CD3 CDR-H2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 12 (YINPSRGYTNYNQKFKD) và CD3 CDR-H3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 13 (YYDDHYCLDY); và/hoặc

(b) CDR kháng CD3 của chuỗi nhẹ được thể hiện là CD3 CDR-L1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 14 (RASSSVSYMN), CD3 CDR-L2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 15 (DTSKVAS) và CD3 CDR-L3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 16 (QQWSSNPLT); và/hoặc

(c) CDR kháng CD19 của chuỗi nặng được thể hiện là CD19 CDR-H1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 17 (GYAFSSYWMN), CD19 CDR-H2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 18 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG) và CD19 CDR-H3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 19 (RETTTVGRYYYAMDY); và/hoặc

(d) CDR kháng CD19 của chuỗi nhẹ được thể hiện là CD19 CDR-L1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 20 (KASQSVDYDGD SYLN), CD19 CDR-L2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 21 (DASNLV S) và CD19 CDR-L3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

Ưu tiên hơn là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn được dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm CDR CD3 của chuỗi nặng và nhẹ. Thậm chí ưu tiên hơn nữa là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được dùng trong các phương pháp theo sáng chế bao gồm CDR CD3 của chuỗi nặng và nhẹ cũng như CDR CD19 của chuỗi nặng và nhẹ.

Các CDR được đề cập trong bản mô tả là theo hệ thống đánh số Kabat. Sơ đồ đánh số Kabat là tiêu chuẩn đã được thông qua rộng rãi để đánh số các gốc trong kháng thể theo một cách thống nhất (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 1991).

Theo cách khác, được ưu tiên là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn được dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm

(a) chuỗi nặng biến đổi CD19 được thể hiện trong SEQ ID NO: 3 (trình tự nucleotit được thể hiện trong SEQ ID NO: 4); và/hoặc

(b) chuỗi nhẹ biến đổi CD19 được thể hiện trong SEQ ID NO: 5 (trình tự nucleotit được thể hiện trong SEQ ID NO: 6); và/hoặc

(c) chuỗi nặng biến đổi CD3 được thể hiện trong SEQ ID NO: 7 (trình tự nucleotit được thể hiện trong SEQ ID NO: 8); và/hoặc

(d) chuỗi nhẹ biến đổi CD3 được thể hiện trong SEQ ID NO: 9 (trình tự nucleotit được thể hiện trong SEQ ID NO: 10).

Ưu tiên hơn là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn được dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm chuỗi nặng và nhẹ biến đổi CD19 và/hoặc chuỗi nặng và nhẹ biến đổi CD3. Thậm chí ưu tiên hơn là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn được dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi CD19 cũng như chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi CD3.

Theo cách khác, còn được ưu tiên là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép này bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm

(a) trình tự axit amin như được mô tả trong SEQ ID NO: 1;

(b) trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic như được thể hiện trong SEQ ID NO: 2;

(c) trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic có mức độ tương đồng ít nhất là 70%, 80%, 90%, 95% hoặc 99% với trình tự axit nucleic nêu ở mục (b), trong đó trình tự axit amin này có khả năng liên kết đặc hiệu với CD3 và CD19; và

(d) trình tự axit amin được mã hóa bởi trình tự axit nucleic mà thoái hóa do kết quả của mã di truyền cho trình tự nucleotit nêu ở mục (b), trong đó trình tự axit amin này có khả năng liên kết đặc hiệu với CD3 và CD19.

Cần phải hiểu rằng mức độ tương đồng về trình tự là được xác định trên toàn bộ trình tự axit amin. Để canh thẳng trình tự, có thể sử dụng các chương trình ví dụ như Gap hoặc BestFit (Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48 (1970), 443-453; Smith and Waterman, Adv. Appl. Math 2 (1981), 482-489), các chương trình này có trong gói phần mềm GCG (Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wisconsin, USA 53711 (1991)). Đây là phương pháp thông dụng đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để xác định và nhận diện trình tự axit amin có mức độ tương đồng về trình tự, ví dụ, là 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự axit amin của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được mô tả ở đây (ưu tiên là MT103). Ví dụ, theo giả thuyết Wobble của Crick, bazơ 5' trên bộ ba đối mã không bị hạn chế về không gian như hai bazơ còn lại, và do đó có thể có sự bắt cặp bazơ không chuẩn. Nói theo cách khác: vị trí thứ ba trong bộ ba mã hóa có thể biến đổi sao cho hai bộ ba mà khác nhau về vị trí thứ ba này có thể mã hóa cho một cùng gốc axit amin. Giả thuyết này đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (tham khảo chẳng hạn http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis; Crick, J Mol Biol 19 (1966): 548-55). Hơn nữa, đây là quy trình thông thường đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để xác định hoạt tính gây độc tế bào của trình tự axit amin có mức độ tương đồng ví dụ 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự nucleotit hoặc axit amin của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn được mô tả trong sáng chế. Hoạt tính gây độc tế bào của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn hoặc cấu trúc kháng thể có mức độ tương đồng về trình tự ví dụ là 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự axit amin của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn có thể được xác định bằng các phương pháp như được minh họa trong ví dụ, tài liệu WO 99/54440.

Được đặc biệt ưu tiên là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn này có trình tự axit amin được thể hiện trong SEQ ID NO: 1.

Cũng được đặc biệt ưu tiên là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 MT103 được mô tả trong tài liệu WO 99/54440 cũng như các kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được mô tả trong tài liệu WO 2004/106381 hoặc WO2008/119565.

Được ưu tiên đặc biệt hơn nữa là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được mô tả trong tài liệu WO2008/119565. Gốc liên kết CD3 của kháng thể đặc hiệu kép này có khả năng liên kết với động vật linh trưởng là người và không phải là người như khỉ không đuôi rhesus và khỉ macaca, do đó cho khả năng phản ứng đặc hiệu chéo giữa các loài. Do đó, kháng thể này có thể được sử dụng cho cả nghiên cứu cận lâm sàng và lâm sàng, kháng thể này có ưu điểm lớn do không đòi hỏi các kháng thể thay thế và kết quả thu được trong các nghiên cứu cận lâm sàng có thể được áp dụng trực tiếp và được làm thích ứng để sử dụng cho người.

Thông thường, chẩn đoán u lymphô thường được thực hiện trong mẫu thu được từ người bệnh bị nghi ngờ phát triển và/hoặc có u lymphô, cụ thể là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo sáng chế, thuật ngữ “mẫu” hàm ý là mẫu sinh học bất kỳ thu được từ người bệnh chứa các polynucleotit hoặc các polypeptit hoặc các phần của chúng. Các mẫu sinh học bao gồm dịch thể (như máu, huyết thanh, huyết tương, nước tiểu, nước bọt, hoạt dịch và dịch tủy) và các nguồn mô được phát hiện là có tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính. Phương pháp để lấy sinh thiết mô và dịch thể từ những người bệnh là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Thông thường, mẫu sinh học bao gồm các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs), cụ thể là các tế bào B và các tế bào T được ưu tiên làm nguồn mẫu nghiên cứu.

Mẫu bao gồm các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cells - PBMCs), cụ thể là các tế bào B và tế bào T, ưu tiên được lấy từ máu ngoại vi của người bệnh. Các mẫu được ưu tiên khác là máu toàn phần, huyết thanh, huyết tương hoặc hoạt dịch, trong đó huyết tương hoặc huyết thanh được ưu tiên nhất.

Mẫu được ưu tiên khác thu được từ người bệnh là sinh thiết hạch bạch huyết. Sinh thiết hạch bạch huyết, ví dụ, thu được bằng sinh thiết cắt hạch bạch huyết bất thường hoặc sinh thiết rạch ở cơ quan liên quan. Trong một số trường hợp, sinh thiết bằng kim

cắt có thể cung cấp mô đủ để chẩn đoán. Ngoài ra, có thể tiến hành sinh thiết tủy xương thích hợp. Có thể tiến hành nghiên cứu sự biểu hiện gen để củng cố thêm cho chẩn đoán. Tốt hơn là, việc chẩn đoán được thực hiện bởi chuyên gia về bệnh huyết học có kinh nghiệm trong chẩn đoán các u lymphô, cụ thể u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) bằng cách, ưu tiên áp dụng phân loại của WHO về sự tạo u bạch huyết (tham khảo Bảng 1 ở trang 30 của công bố Armitage in Blood (2007), Vol. 110 (1):29-36). Đôi khi còn ưu tiên thực hiện kỹ thuật hóa mô miễn dịch và trong trường hợp này áp dụng di truyền học tế bào hoặc kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ hybridisation - FISH) để làm rõ chẩn đoán ban đầu.

Cho rằng, phương án được ưu tiên theo sáng chế mà u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được chẩn đoán dựa trên các triệu chứng được mô tả nêu trên và/hoặc bằng cách áp dụng các kỹ thuật và phương pháp được mô tả nêu trên như sinh thiết hạch bạch huyết, hóa mô miễn dịch, di truyền học tế bào, lập hồ sơ gen và/hoặc kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH).

Khi đưa ra chẩn đoán và, tốt hơn là để xác nhận lại chẩn đoán, nên tiến hành thêm các thử nghiệm như xác định lại giai đoạn tiến triển bệnh bằng cách thực hiện lại sinh thiết nhờ chuyên gia về bệnh huyết học có nhiều kinh nghiệm hơn và/hoặc nghiên cứu thêm về hình ảnh bao gồm chụp cắt lớp vi tính, hình ảnh siêu âm, và/hoặc chụp Positron cắt lớp (PET scan) các vị trí ngực, bụng và/hoặc hông chậu, để thu được nhiều thông tin hơn về phạm vi mà bệnh đã lan ra trong cơ thể. Quá trình này được gọi là xác định giai đoạn tiến triển của bệnh. Kết quả của các thử nghiệm này sẽ giúp xác định quá trình điều trị hiệu quả nhất.

Số lượng các thử nghiệm về giai đoạn tiến triển bệnh có thể giúp xác định vùng nào trong cơ thể đã bị ảnh hưởng bởi u lymphô thể nang. Các thử nghiệm mà có thể được thực hiện bao gồm: chụp cắt lớp vi tính (CT scan), xét nghiệm máu, sinh thiết tủy xương và/hoặc chụp Positron cắt lớp (PET scan).

Việc xác định giai đoạn tiến triển bệnh yêu cầu chia người bệnh thành các nhóm (các giai đoạn) dựa trên tỷ phần của hệ bạch huyết đã bị ảnh hưởng tại thời điểm chẩn đoán. Việc xác định giai đoạn tiến triển bệnh giúp đưa ra tiên lượng bệnh cho một người và các lựa chọn điều trị.

Các giai đoạn của u lymphô có thể được xác định như sau:

Giai đoạn I - Chỉ một vùng hạch bạch huyết, hoặc chỉ một cấu trúc lymphô bị tấn công.

Giai đoạn II - Hai hoặc nhiều vùng hạch bạch huyết hoặc cấu trúc hạch bạch huyết trên cùng phía của cơ hoành bị tấn công.

Giai đoạn III - Các vùng hoặc các cấu trúc hạch bạch huyết trên cả hai phía của cơ hoành bị tấn công.

Giai đoạn IV – Đã lan rộng đến một số cơ quan hoặc mô khác ngoài các vùng hoặc các cấu trúc hạch bạch huyết, như gan, phổi, hoặc tủy xương.

Khi xác định một giai đoạn bệnh, có thể dùng thêm các chữ cái A hoặc B để biểu thị rằng giai đoạn này đã xuất hiện triệu chứng sốt, giảm cân, hoặc đổ mồ hôi nhiều vào ban đêm hay chưa. "A" là để chỉ tình trạng chưa xuất hiện các triệu chứng này; "B" là để chỉ tình trạng đã xuất hiện các triệu chứng này. Ví dụ, một người mắc bệnh ở giai đoạn 1B bệnh có bằng chứng của bệnh ung thư trong một vùng hạch bạch huyết và có các triệu chứng "B" (bao gồm sốt, giảm cân, hoặc đổ mồ hôi nhiều vào ban đêm).

Trong sáng chế, tốt hơn là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được phân chia giai đoạn theo tiêu chuẩn được đưa ra bởi Cheson và các đồng tác giả (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3" tốt hơn bao gồm được phẩm. Do đó, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 ưu tiên là ở dạng thuốc. Do đó, thuật ngữ "được phẩm" và "thuốc" khi được sử dụng trong bản mô tả là có thể thay thế cho nhau.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "được" sẽ có ý nghĩa rộng nhất và bao gồm (các) hợp chất được sử dụng trong điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) ở người bệnh. Ưu tiên là hợp chất được sử dụng trong điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Do đó, được phẩm ưu tiên là bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 và tùy ý chất mang được dụng.

Chất mang được dụng bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc dạng phân tán và dạng bột vô trùng để pha chế ngay trước khi sử dụng các dung dịch vô trùng có thể tiêm hoặc dạng phân tán. Việc sử dụng môi trường và các tác nhân này cho các hoạt chất được lý là đã biết trong ngành. Ngoại trừ môi trường thông thường hoặc tác nhân bất kỳ không

tương thích với hoạt chất, sáng chế dự tính cả việc sử dụng các môi trường và tác nhân này trong dược phẩm theo sáng chế.

Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng các vật liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp phân tán, và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Dược phẩm chứa các kháng thể này còn có thể bao gồm các chất chống oxy hóa được dùng ví dụ (1) các chất chống oxy hóa tan trong nước, như axit ascorbic, cystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và các hợp chất tương tự; (2) các chất chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (butylated hydroxyanisole - BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (butylated hydroxytoluene - BHT), lexitin, propyl galat, alpha-tocopherol, và các hợp chất tương tự; và (3) chất tạo chelat kim loại, như axit citric, axit etylenđiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit phosphoric, và các hợp chất tương tự. Dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm các tác nhân đẳng trương, như đường, rượu đa chức như manitol, sorbitol, glyxerol hoặc natri clorua trong chế phẩm.

Chất pha loãng được dùng bao gồm nước muối và dung dịch đệm trong nước. Dược phẩm bao gồm các kháng thể này còn có thể có chứa một hoặc nhiều tá dược thích hợp với đường sử dụng được chọn, như chất bảo quản, chất làm ẩm, chất nhũ hóa, chất làm phân tán, chất bảo quản hoặc chất đệm, mà có thể làm tăng thời hạn sử dụng hoặc tính hiệu quả của dược phẩm. Các hợp chất theo sáng chế có thể được trộn với, ví dụ lactoza, sucroza, bột (ví dụ, tinh bột), các xenluloza este của axit alkanoic, axit stearic, bột talc, magie stearat, magie oxit, các muối natri và canxi của axit phosphoric và sulphuric, acacia, gelatin, natri alginat, polyvinylpyrrolidin, và/hoặc polyvinyl alcohol. Ví dụ khác về các tá dược là QS21, GM-CSF, SRL-172, histamin dihydroclorua, thymocartin, Tio-TEPA, chế phẩm monophosphoryl-lipit A/vi khuẩn, phèn, tá dược Freund không đầy đủ, montanit ISA, hệ tá dược ribi, tá dược TiterMax, chế phẩm tá dược syntex, các phức kích thích miễn dịch (immune-stimulating complexes - ISCOMs), tá dược gerbu, CpG oligodeoxynucleotit, lipopolysacarit, và axit polyinosinic polyxytidylic.

Chế phẩm (dược) bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, ví dụ, được mô tả trong tài liệu WO 2007/068354.

Việc ngăn ngừa sự có mặt của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng các quy trình tiệt trùng và bằng cách đưa các tác nhân kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau vào chế phẩm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các hợp chất tương tự. Ngoài ra, có thể đạt được sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm có thể tiêm được bằng cách đưa vào các tác nhân làm chậm sự hấp thụ, như nhôm monostearat và gelatin.

Do đó, dược phẩm chứa các kháng thể này bao gồm hợp chất theo sáng chế có thể còn bao gồm cả muối phù hợp. Muối phù hợp bất kỳ, như muối kim loại kiềm thổ ở dạng phù hợp bất kỳ (chẳng hạn, muối đệm), có thể được sử dụng để làm ổn định hợp chất theo sáng chế. Thông thường, các muối phù hợp bao gồm natri clorua, natri suxinat, natri sulfat, kali clorua, magie clorua, magie sulfat, và canxi clorua. Theo một phương án, muối nhôm được sử dụng để làm ổn định hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm theo sáng chế, muối nhôm còn có thể được dùng làm tá dược khi chế phẩm này được dùng cho người bệnh. Dược phẩm chứa các kháng thể này có thể ở nhiều dạng phù hợp khác nhau. Các dạng này bao gồm, ví dụ, dạng bào chế lỏng, bán rắn và rắn, như dung dịch lỏng (ví dụ, dung dịch có thể pha và tiêm), dạng phân tán hoặc huyền phù, nhũ tương, vi nhũ tương, gel, kem, dạng hạt, dạng bột, viên nén, thuốc viên, dạng bột, liposom, dendrime và dạng hạt kích thước nano khác (tham khảo ví dụ Baek et al., *Methods Enzymol.* 362, 240-9 (2003), Nigavekar et al., *Pharm Res.* 21(3), 476-83 (2004), vi hạt, và thuốc đạn.

"Muối dược dụng" là để chỉ muối mà vẫn giữ lại hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất gốc và không gây ra tác động độc hại không mong muốn bất kỳ (tham khảo, ví dụ, Berge, S. M. et al., *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977)). Ví dụ về các muối này bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ. Muối cộng axit bao gồm các loại được tạo ra từ axit vô cơ không độc, như axit clohydric, axit nitric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit phosphorơ và các hợp chất tương tự, cũng như các muối cộng axit được tạo ra từ axit hữu cơ không độc, như axit béo mono- và dicarboxylic, axit alkanoic được thế phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm và các hợp chất tương tự. Muối cộng bazơ bao gồm các loại được tạo ra từ kim loại kiềm thổ, như natri, kali, magie, canxi và các hợp chất tương tự, cũng như các muối cộng bazơ được tạo ra từ các amin hữu cơ không độc, như N,N'-dibenzyletylendiamin, N-metylglucamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, procain và các hợp chất tương tự.

Chất mang được dụng bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi phù hợp, môi trường phân tán, các chất bao, tác nhân kháng khuẩn và kháng nấm, tác nhân đẳng trương, chất chống oxy hóa và tác nhân làm chậm sự hấp thụ, và các hợp chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ về chất mang chứa nước và chất mang không chứa nước phù hợp mà có thể được dùng trong được phẩm theo sáng chế bao gồm nước, nước muối, nước muối đậm phosphat, etanol, dextroza, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và các hợp chất tương tự), và các hỗn hợp phù hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ôliu, dầu ngô, dầu lạc, dầu hạt bông, và dầu vừng, dung dịch keo xenluloza metyl carboxy, gồm tragacan và các este hữu cơ có thể tiêm được, như etyl oleat, và/hoặc các chất đậm khác nhau. Các chất mang khác là đã biết trong ngành dược.

Dược phẩm theo sáng chế được dự tính là sử dụng theo hướng đồng trị liệu, tức là được sử dụng đồng thời với các dược phẩm hoặc thuốc khác, ví dụ, các thuốc khác để điều trị tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính ở người bệnh và/hoặc tác nhân trị liệu bất kỳ khác mà có thể mang lại hiệu quả trong phương pháp theo sáng chế. Ví dụ về dược phẩm hoặc thuốc được sử dụng đồng thời là chất hóa trị liệu như dexametason. Tuy nhiên, như được đề cập ở đây, mặc dù dexametason còn được biết đến là chất hóa trị liệu, hợp chất này được ưu tiên sử dụng theo phương pháp của sáng chế dưới dạng hợp chất có tác dụng hỗ trợ trong việc cải thiện và/hoặc phòng tránh/ngăn ngừa các tác dụng phụ như, cụ thể là, các tác động về thần kinh như được mô tả trong bản mô tả này.

Việc sử dụng "ở dạng kết hợp" một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bao gồm việc sử dụng đồng thời (cùng một thời gian) và sử dụng tiếp nối nhau theo trình tự bất kỳ.

"Điều trị" được xác định trong bản mô tả là việc ứng dụng hoặc sử dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho người bệnh, hoặc ứng dụng hoặc sử dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho mô hoặc dòng tế bào phân lập được từ người bệnh, trong đó người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc có nguy cơ phát triển u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), có triệu chứng của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), hoặc có bầm chất dễ mắc bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), trong đó mục đích là để chữa bệnh, làm lành bệnh, làm nhẹ bớt, làm giảm đau, thay đổi, cứu chữa, làm tốt hơn, cải thiện, hoặc tác động đến u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), các triệu chứng của u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), hoặc bầm chất dễ mắc bệnh

u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). "Điều trị" còn hàm ý là việc ứng dụng hoặc sử dụng được phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho người bệnh, hoặc ứng dụng hoặc sử dụng được phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho mô hoặc dòng tế bào phân lập được từ người bệnh, là những người mang bệnh, có triệu chứng bệnh, hoặc có bệnh chất dễ mắc bệnh, trong đó mục đích là để chữa bệnh, làm lành bệnh, làm nhẹ bớt, làm giảm đau, thay đổi, cứu chữa, làm tốt hơn, cải thiện, hoặc tác động đến bệnh, các triệu chứng của bệnh, hoặc bệnh chất dễ mắc bệnh. Dược phẩm được sử dụng trong sáng chế ưu tiên là bao gồm "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

"Lượng có hiệu quả điều trị bệnh," hoặc "lượng có hiệu quả," của chế phẩm để điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) có thể dùng thay thế cho nhau là để chỉ, theo một phương án, lượng chế phẩm mà làm chậm, làm giảm, làm nhẹ bớt, cải thiện, làm ổn định, ngăn ngừa và/hoặc đảo ngược một hoặc nhiều triệu chứng (ví dụ, triệu chứng lâm sàng, triệu chứng hóa sinh, v.v.) đi kèm với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) so với khi không dùng chế phẩm này. Phương pháp này bao gồm việc sử dụng các liều lượng và khoảng thời gian cần thiết để đạt được kết quả trị liệu mong muốn. Thuật ngữ "làm chậm" các triệu chứng là để chỉ việc tăng khoảng thời gian giữa việc cho tiếp xúc với kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 và sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng như được mô tả ở đây. Thuật ngữ "loại bỏ" các triệu chứng là để chỉ việc sự giảm 40, 50, 60, 70, 80, 90 hoặc thậm chí 100% một hoặc nhiều triệu chứng như được mô tả ở đây. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh còn bao gồm một lượng trong đó độc tính hoặc các tác động có hại của chế phẩm bị ảnh hưởng nhiều hơn bởi các tác dụng điều trị có lợi.

"Lượng có hiệu quả phòng bệnh" là để chỉ lượng hiệu quả, với liều và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được kết quả phòng bệnh mong muốn, do liệu điều trị dự phòng được sử dụng cho đối tượng trước hoặc ở giai đoạn sớm của bệnh, lượng có hiệu quả phòng bệnh có thể là ít hơn lượng có hiệu quả điều trị bệnh. Việc phân liều cụ thể có thể được xác định dễ dàng bằng các thử nghiệm lâm sàng và phụ thuộc vào, ví dụ, đường dùng thuốc, tình trạng bệnh, độ tuổi, giới tính, và cân nặng của cá thể (ví dụ số mg thuốc cho 1 kg thể trọng). Phòng bệnh có thể, ví dụ, đạt được bằng cách dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 như được mô tả ở đây khi nó được dùng cho người bệnh trước liệu pháp tế bào gốc, tốt hơn là liệu pháp tế bào gốc cùng cơ quan, để loại trừ (làm tiêu) các tế bào ác tính biểu hiện CD19. Các dạng liều được trình bày rõ hơn dưới đây.

Liều chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích điều trị, và có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhờ sử dụng các kỹ thuật đã biết. Như đã biết trong ngành này và được mô tả trên đây, việc điều chỉnh theo độ tuổi, cân nặng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, tương tác thuốc và mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý có thể là cần thiết, và có thể được xác định bằng thực nghiệm thông thường bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, có thể nhận thấy hiệu quả điều trị của các phương pháp hoặc các bước trong phương pháp tương ứng của sáng chế bằng tất cả các phương pháp và các cách tiếp cận được thiết lập để cho thấy hiệu quả điều trị. Ví dụ, sáng chế dự tính rằng có thể nhận thấy hiệu quả điều trị bằng cách phẫu thuật cắt bỏ hoặc sinh thiết của mô/cơ quan chịu ảnh hưởng, sau đó phân tích bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch (immunohistochemical - IHC) hoặc kỹ thuật miễn dịch có thể so sánh được. Theo cách khác, sáng chế còn dự tính rằng, các dấu hiệu của khối u trong huyết thanh của người bệnh (nếu có mặt) được thăm dò để chẩn đoán xem liệu hướng điều trị này có hiệu quả hay không. Ngoài ra hoặc theo cách khác, còn có thể đánh giá trạng thái biểu hiện bên ngoài chung của người bệnh tương ứng (độ sung sức, tình trạng khỏe mạnh, sự giảm bệnh gây ra bởi khối u v.v.) để giúp bác sĩ chuyên khoa đánh giá xem liệu có hiệu quả điều trị hay không. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đều biết đến nhiều cách khác để cho phép họ quan sát hiệu quả điều trị của các hợp chất theo sáng chế.

"Liều có hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh" hoặc "lượng có hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh" còn để chỉ lượng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 mà khi được dùng sẽ đem lại đáp ứng điều trị tích cực trong việc điều trị cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc tình trạng bệnh tiên ác tính đi kèm với các tế bào biểu hiện CD19. Các phân liều phù hợp được mô tả chi tiết hơn ở phần khác của bản mô tả này.

Do đó, thường được ưu tiên là chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 đem lại đáp ứng điều trị tích cực trong việc điều trị cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc tình trạng bệnh tiên ác tính đi kèm với các tế bào biểu hiện CD19.

"Đáp ứng điều trị tích cực" đối với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc tình trạng bệnh tiên ác tính đi kèm với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) là để chỉ sự cải thiện u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc tình trạng bệnh tiên ác tính đi

kèm với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), do hoạt tính điều trị của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, và/hoặc sự cải thiện các triệu chứng đi kèm với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hoặc tình trạng bệnh tiến ác tính đi kèm với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Ví dụ, có thể quan sát được tác dụng chống tăng sinh, ngăn ngừa sự phát triển tiếp tục của khối u, giảm kích cỡ khối u, giảm số lượng các tế bào ung thư, và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với các tế bào biểu hiện CD19. Do đó, ví dụ, đáp ứng điều trị tích cực để chỉ một hoặc nhiều tình trạng cải thiện bệnh sau đây: (1) giảm kích cỡ khối u; (2) giảm số lượng các tế bào ung thư (tức là, khối u); (3) tăng sự chết tế bào khối u; (4) ức chế sự sống sót tế bào khối u; (4) ức chế (tức là, làm chậm đến mức độ nào đó, tốt hơn là làm ngừng) sự phát triển khối u; (5) ức chế (tức là, làm chậm đến mức độ nào đó, tốt hơn là làm ngừng) sự thâm nhiễm của tế bào ung thư vào các cơ quan ngoại vi; (6) ức chế (tức là, làm chậm lại đến mức độ nào đó, tốt hơn là làm ngừng) sự di căn của khối u; (7) ngăn ngừa sự phát triển tiếp tục của khối u; (8) tăng tỷ lệ người bệnh sống sót; và (9) giảm nhẹ đến mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với DLBCL.

Đáp ứng điều trị tích cực ở khối u ác tính bất kỳ có thể được xác định bằng các tiêu chuẩn đáp ứng đã được chuẩn hóa cụ thể đối với khối u ác tính đó. Đáp ứng khối u có thể được đánh giá về sự thay đổi hình thái của khối u (tức là, tổng thể gánh nặng khối u, kích cỡ khối u, và các đặc tính tương tự) bằng cách sử dụng các kỹ thuật sàng lọc như chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI), chụp X quang, chụp cắt lớp vi tính (computed tomographic - CT), chụp cắt lớp xương, nội soi, và lấy mẫu sinh thiết khối u bao gồm chọc hút tủy xương (bone marrow aspiration - BMA) và đếm các tế bào khối u trong hệ tuần hoàn. Ngoài các đáp ứng điều trị tích cực này, người bệnh được điều trị bằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể nhận được những ảnh hưởng có lợi là cải thiện các triệu chứng đi kèm với bệnh này. Do đó đối với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), người bệnh có thể nhận được sự giảm các triệu chứng B như được mô tả ở đây, như đổ mồ hôi ban đêm, sốt, giảm cân, và/hoặc chứng mày đay.

Sự cải thiện bệnh có thể được đặc trưng dưới dạng đáp ứng hoàn toàn. "Đáp ứng hoàn toàn" có nghĩa là không phát hiện bệnh về mặt lâm sàng với sự bình thường hóa của về các nghiên cứu hình ảnh bất thường bất kỳ trước đó như các nghiên cứu chụp X quang. Tốt hơn, đáp ứng này kéo dài trong ít nhất 4 đến 8 tuần, đôi khi 6 đến 8 tuần hoặc lâu hơn 8, 10, 12, 14, 16, 18 hoặc 20 tuần hoặc lâu hơn, sau khi điều trị theo sáng chế.

Theo cách khác, sự cải thiện bệnh này có thể được phân loại là đáp ứng một phần. "Đáp ứng một phần" có nghĩa là ít nhất giảm khoảng 50% trong tổng gánh nặng khối u đo được (tức là, số lượng các tế bào ác tính có trong người bệnh, hoặc khối đo được của các khối u) khi không có các thương tổn mới và kéo dài trong 4 đến 8 tuần hoặc nhiều hơn 8, 10, 12, 14, 16, 18 hoặc 20 tuần hoặc lâu hơn. Tuy nhiên, "đáp ứng hoàn toàn" không cần thiết chỉ ra rằng u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) đã được chữa khỏi, do người bệnh có thể tái phát. Tuy nhiên, nếu vậy, người bệnh có thể được điều trị lại bằng chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 như được mô tả ở đây. Sự thuyên giảm chi tiết và các định nghĩa về đáp ứng đối với người bệnh NHL được sử dụng theo Cheson và các đồng tác giả, 1999, J. Clin. Oncol. Apr;17(4):1244.

Theo một số phương án, người bệnh được điều trị trước, thuận lợi là điều trị bằng hóa trị như CHOP hoặc DHAP, hóa trị thực nghiệm và/hoặc hóa trị miễn dịch như R-CHOP, R-DHAP, R-ICE, R-UIPE, R-Treo/Flud hoặc đã trải qua liệu pháp điều trị bằng tế bào gốc cùng cơ quan (stem cell therapy - SCT).

"Được điều trị trước" hoặc "việc điều trị trước" có nghĩa là người bệnh đã được nhận một hoặc nhiều liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) khác (tức là, đã được điều trị bằng ít nhất một liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) khác) trước khi tiếp nhận chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. "Được điều trị trước" hoặc "việc điều trị trước" bao gồm những người bệnh mà đã được điều trị bằng ít nhất một liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) khác trong vòng 2 năm, trong vòng 18 tháng, trong vòng 1 năm, trong vòng 6 tháng, trong vòng 2 tháng, trong vòng 6 tuần, trong vòng 1 tháng, trong vòng 4 tuần, trong vòng 3 tuần, trong vòng 2 tuần, trong vòng 1 tuần, trong vòng 6 ngày, trong vòng 5 ngày, trong vòng 4 ngày, trong vòng 3 ngày, trong vòng 2 ngày, hoặc thậm chí trong vòng 1 ngày trước khi bắt đầu điều trị bằng chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Không cần thiết là người bệnh đáp ứng đối với việc điều trị trước với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) trước đó. Do đó, người bệnh mà tiếp nhận chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể đã đáp ứng, hoặc có thể đã không đáp ứng (tức là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) dai dẳng), đối với việc điều trị trước bằng liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) trước đó, hoặc đối với một hoặc nhiều liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

trước đó, trong đó việc điều trị trước bao gồm nhiều liệu pháp điều trị u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Hơn nữa, theo các phương án khác người bệnh được điều trị theo các cách và phương pháp theo sáng chế trước khi người bệnh trải qua liệu pháp điều trị bằng tế bào gốc cùng cơ quan (SCT).

Theo một số phương án, người bệnh kháng liệu pháp điều trị bằng hóa trị hoặc bằng hóa trị thực nghiệm và/hoặc tái phát sau khi được điều trị bằng hóa trị hoặc bằng hóa trị thực nghiệm.

Trong một số phương án nêu trên, người bệnh kháng lại các liệu pháp điều trị bằng hóa trị tiêu chuẩn hoặc bằng hóa trị thực nghiệm.

"Người bệnh" là cá thể người (hoặc đối tượng), là người sẽ hoặc đang được điều trị bằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Theo sáng chế, người bệnh bị nghi ngờ/được cho rằng có hoặc đã có tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính (cụ thể là các tế bào B). Trong trường hợp sau, người bệnh này đã được chẩn đoán (tốt hơn là, như được mô tả trên đây) là có các tế bào này và, do đó, là mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính này (cụ thể là các tế bào B) có ở người bệnh đang phát triển và/hoặc mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Theo sáng chế, người bệnh do đó cần được điều trị tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính.

"Ác tính" mô tả các tế bào lymphô (cụ thể là các tế bào B) góp phần làm bệnh trầm trọng dần, cụ thể là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Thuật ngữ này là quen thuộc nhất khi mô tả bệnh ung thư, ở đây là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính (cụ thể là các tế bào B) không tự giới hạn được về sự sinh trưởng của chúng, có khả năng xâm lấn vào các mô liên kề, và có thể có khả năng lan rộng sang các mô ở xa (di căn). Ác tính khi được sử dụng ở đây đồng nghĩa với ung thư.

Tuy nhiên, do tế bào lymphô "bình thường" (không ác tính) (cụ thể là các tế bào B) cũng biểu hiện CD19, mong đợi rằng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cũng liên kết với các tế bào lymphô bình thường này (cụ thể là các tế bào B) và khi thu hút các tế bào T gây độc tế bào (do vùng đặc hiệu thứ hai của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD13) làm tiêu các tế bào B bình thường này. Tuy nhiên, mong đợi rằng quần thể các tế bào B bình thường này được tái lập khi không có kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Leandro

và các cộng sự đã quan sát được rằng sau khi làm tiêu chúng bằng kháng thể kháng CD20, các tế bào B được tái lập ở người bệnh viêm đa khớp dạng thấp (Arthritis Rheum. 2006 Feb;54(2):613-20). Do CD20, tương tự như CD19 được biểu hiện trên hầu hết các tế bào B, có thể mong đợi rằng các tế bào B cũng được tái lập khi làm tiêu bởi kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Thuật ngữ "dùng" trong tất cả các dạng ngữ pháp của nó là để chỉ việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 (ở dạng dược phẩm) dưới dạng tác nhân trị liệu duy nhất hoặc ở dạng kết hợp với tác nhân trị liệu khác.

Do đó, trong phạm vi của sáng chế "việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3" hoặc "dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3" hoặc dạng ngữ pháp bất kỳ khác của nó có nghĩa là kháng thể CD19xCD3 ở dạng chế phẩm, tốt hơn là được phẩm, tùy ý bao gồm chất mang dược dụng. Do đó, cần phải hiểu rằng chế phẩm, tốt hơn là dược phẩm, bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được dùng cho người bệnh. Khi được dùng cho người bệnh, tốt hơn là, liều dùng có hiệu quả điều trị của chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được dùng cho người bệnh. Do đó, tốt hơn chế phẩm theo sáng chế bao gồm "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" hoặc "lượng có hiệu quả phòng bệnh" của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Tương tự, còn được ưu tiên là chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có hoạt tính kháng khối u. "Hoạt tính kháng khối u" có nghĩa là làm giảm tốc độ tăng sinh hoặc kết cụm tế bào ác tính biểu hiện CD19, và do đó giảm tốc độ phát triển khối u hiện tại hoặc giảm xuất hiện khối u trong quá trình điều trị, và/hoặc hủy diệt các tế bào khối u (khối u) hiện tại hoặc các tế bào khối u mới được hình thành, và do đó làm giảm tổng thể kích cỡ của khối u trong quá trình điều trị. Điều trị bằng ít nhất một kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 gây ra đáp ứng sinh lý có lợi đối với việc điều trị tình trạng bệnh.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "khối u" là để chỉ tất cả sự sinh trưởng và tăng sinh tế bào tạo u của các tế bào B biểu hiện CD19 ác tính, và tất cả các tế bào B và mô tiền ung thư và ung thư mà dẫn đến u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). U dẫn đến khối u, cụ thể là dẫn đến khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra. Như được sử dụng trong bản mô tả, "khối u" là để chỉ dạng bất kỳ của sự sinh trưởng tế bào mất kiểm soát hoặc không kiểm

soát được dẫn đến sự phát triển mô bất thường. Do đó, "các tế bào khối u" bao gồm các tế bào B ác tính có sự sinh trưởng tế bào mất kiểm soát hoặc không kiểm soát được.

Các thuật ngữ "ung thư" và "thuộc ung thư" để chỉ hoặc mô tả tình trạng sinh lý ở người bệnh mà thường được đặc trưng bởi sự sinh trưởng không kiểm soát được của tế bào. Trong phạm vi của sáng chế, bệnh ung thư ưu tiên là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Tốt hơn, khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra được đặc trưng là các khối u có kích cỡ lớn hơn 10 x 10 mm, tốt hơn là 15 x 15mm và tốt hơn nữa là lớn hơn 20 x 20mm hoặc thậm chí lớn hơn nữa. Tương tự, nếu được xác định theo kích thước ba chiều, tốt hơn khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) gây ra được đặc trưng là các khối u có kích cỡ lớn hơn 10 x 10 x 10 mm, tốt hơn là 15 x 15 x 15mm và tốt hơn nữa là lớn hơn 20 x 20 x 20mm hoặc thậm chí lớn hơn nữa.

Tốt hơn, mô hạch bạch huyết bao gồm hạch bạch huyết (bao gồm các vùng hạch bạch huyết và/hoặc cấu trúc lymphô) và lá lách. Các vùng hạch bạch huyết có thể được xác định là vùng các hạch bạch huyết và mô bao quanh. Ví dụ bao gồm các hạch bạch huyết vùng cổ, các hạch bạch huyết vùng nách, các hạch bạch huyết vùng háng, và/hoặc các hạch bạch huyết trung thất trong ngực. Cấu trúc lymphô có thể được xác định là các cơ quan hoặc các cấu trúc là một phần của hệ bạch huyết, như hạch bạch huyết, lá lách, và tuyến ức.

Do đó, trong một số phương án nêu trên, người bệnh có ít nhất một, hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều hơn (các) hạch bạch huyết lớn.

“U lymphô ngoài hạch”: các u lymphô có thể được xem là ngoài hạch nếu, sau các quy trình xác định giai đoạn tiến triển của bệnh thông thường, không có hoặc chỉ có hạch nhỏ cùng với thành phần ngoài hạch chiếm ưu thế trên lâm sàng, mà thường chỉ cần điều trị cơ bản. Tốt hơn, u lymphô ngoài hạch bao gồm ở hệ thần kinh trung ương (CNS), mô ở da, vú, phổi, gan, đường dạ dày-ruột, đường niệu-sinh dục, mô mắt, tủy xương và/hoặc xương.

Tốt hơn, việc dùng được phẩm được đề cập trong sáng chế là dùng trong tĩnh mạch. Có thể là được dùng tiếp tục (liên tục).

Việc dùng liên tục là để chỉ việc dùng mà cơ bản là không gián đoạn. “Cơ bản là không gián đoạn” bao gồm việc dùng liên tục thường không có dòng chảy không gián đoạn hoặc mở rộng về không gian.

Theo phương án được ưu tiên, liều dùng thứ nhất của chế (dược) phẩm được dùng trong khoảng thời gian đầu tiên và tiếp đến liều dùng thứ hai của chế phẩm được dùng trong khoảng thời gian thứ hai, trong đó liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.

Thuật ngữ “vượt quá” có nghĩa là khoảng thời gian thứ hai ít nhất là lâu hơn một ngày so với khoảng thời gian thứ nhất.

Cần phải hiểu rằng khoảng giá trị liều dùng hoặc ngày được đưa ra ở đây được minh họa bằng số gia một, hai, ba, bốn hoặc năm. Tuy nhiên, khoảng giá trị này trong trường hợp có số gia lớn hơn một còn bao gồm số gia nhỏ hơn, ví dụ dãy số có số gia bằng một (10 đến 30 bao gồm ví dụ 10, 11, 12, 13, 13 v.v. đến 30), hoặc số gia nhỏ hơn nữa, ví dụ các giá trị sau dấu thập phân.

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên ít nhất là 3 ngày, do đó các khoảng thời gian thậm chí lâu hơn, ví dụ, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 ngày là không loại trừ. Do đó “lâu hơn” không bị giới hạn ở đơn vị thời gian ngắn nhất là (một) ngày trọn vẹn, tức là $\frac{1}{2}$ ngày, hoặc nguyên một giờ cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, được ưu tiên là, đơn vị thời gian nhỏ nhất là một ngày trọn vẹn.

Do đó, khoảng thời gian đầu tiên vượt quá 3 ngày. Tốt hơn là, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, trong đó được ưu tiên đặc biệt là 7 ngày.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách thời gian mà được xác định theo phương trình “X đến Y” với khoảng cách thời gian mà được xác định là “giữa X và Y”. Cả hai khoảng cách thời gian cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách thời gian “3 đến 10 ngày” hoặc giữa “3 đến 10 ngày” bao gồm khoảng thời gian là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy và/hoặc tám ngày.

Khoảng thời gian đầu tiên, khoảng thời gian thứ hai có thể thay đổi khi xem xét đến các yếu tố, ví dụ, độ tuổi, giới tính, cân nặng, v.v. của người bệnh.

Do đó, theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, dự tính rằng khoảng thời gian thứ hai ít nhất là dài 18 ngày, do đó các khoảng thời gian thậm chí lâu hơn, ví dụ, là 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 hoặc 90 ngày là không loại trừ. Do đó “lâu hơn” không bị giới hạn ở đơn vị thời gian ngắn nhất là (một) ngày trọn vẹn, tức là $\frac{1}{2}$ ngày, hoặc nguyên một giờ cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, được ưu tiên là, đơn vị thời gian nhỏ nhất là một ngày trọn vẹn.

Do đó, khoảng thời gian thứ hai vượt quá 18 ngày. Tốt hơn là, dự tính rằng khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 18 đến 81 ngày, trong đó được ưu tiên đặc biệt là 21 hoặc 49 ngày.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách thời gian mà được xác định theo phương trình “X đến Y” với khoảng cách thời gian mà được xác định là “giữa X và Y”. Cả hai khoảng cách thời gian cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách thời gian “18 đến 81 ngày” hoặc giữa “18 đến 81 ngày” bao gồm khoảng thời gian là 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 và/hoặc 64 ngày.

Theo phương án được ưu tiên hơn theo sáng chế, khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, và khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 18 và 81 ngày.

Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa, khoảng thời gian đầu tiên là 7 ngày và khoảng thời gian thứ hai là 21 hoặc 49 ngày.

Do đó, theo phương án được ưu tiên hơn nữa của phương pháp/các phác đồ phân liều theo sáng chế, liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Được ưu tiên đặc biệt là liều 5 hoặc $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách liều dùng mà được xác định theo phương trình “giữa X và Y” với khoảng cách liều dùng mà được xác định là “X đến Y”. Cả hai khoảng cách liều dùng cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách liều dùng “nằm trong khoảng từ 1 đến 15” hoặc “1 đến 15” bao gồm liều dùng là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế bao gồm việc dùng liên tiếp một liều kháng thể như nhau mà không tăng lên liều cao hơn tiếp theo. Ví dụ, việc sử dụng theo sáng chế bao gồm dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn với liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ hoặc $5\mu\text{g}/\text{m}^2/24$ giờ cho đến khi kết thúc quá trình điều trị lên đến 8 tuần [56 ngày] và thậm chí lâu hơn nếu được xác định là an toàn và hiệu quả. “d” là chữ viết tắt cho một ngày.

“m²” là mét vuông của bề mặt cơ thể người bệnh (BSA). BSA trung bình “bình thường” thường bằng khoảng $1,73\text{m}^2$ đối với người trưởng thành, đối với trẻ sơ sinh bằng khoảng $0,25\text{m}^2$, đối với trẻ 2 tuổi bằng khoảng $0,5\text{m}^2$, đối với trẻ 9 tuổi bằng khoảng $1,07\text{m}^2$, đối với trẻ 10 tuổi bằng khoảng $1,14\text{m}^2$, đối với trẻ 12-13 tuổi bằng khoảng $1,33\text{m}^2$, đối với nam giới bằng khoảng $1,9\text{m}^2$ và đối với phụ nữ bằng khoảng $1,6\text{m}^2$.

Tuy nhiên, BSA còn có thể được tính toán chính xác hơn bằng một trong các công thức dưới đây (mỗi công thức trong số các công thức này có thể được dùng khi tính BSA):

- Công thức Mosteller (Mosteller, N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = ([\text{Chiều cao(cm)} \times \text{Cân nặng (kg)}] / 3600)^{1/2}$$

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = (\text{Chiều cao(in)} \times \text{Cân nặng (lbs)} / 3131)^{1/2}$$

- Công thức DuBois (DuBois, Arch Int Med 1916 17:863-871):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Chiều cao(cm)}^{0,725} \times \text{Cân nặng(kg)}^{0,425}$$

- Công thức Haycock (Haycock, Journal of Pediatrics 1978 93:1: 62-66):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,024265 \times \text{Chiều cao (cm)}^{0,3964} \times \text{Cân nặng (kg)}^{0,5378}$$

- Công thức Gehan (Gehan, Cancer Chemother Rep 1970 54:225-35):

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,0235 \times \text{Chiều cao (cm)}^{0,42246} \times \text{Cân nặng (kg)}^{0,51456}$$

- Công thức Boyd (Boyd, University of Minnesota Press, 1935)

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0,0003207 \times \text{Chiều cao (cm)}^{0,3} \times \text{Cân nặng (g)}^{(0,7285 - (0,0188 \times \log_{10}(\text{g}))}$$

Thường được ưu tiên là, mỗi liều trong số các liều dùng được bộc lộ ở đây có thể được chuyển từ lượng (tính theo μg)/m²/ngày thành μg /ngày bằng cách nhân liều dùng tương ứng với hệ số 1,9. Do đó, mỗi liều dùng được bộc lộ ở đây có thể được dùng trong

phương pháp và sử dụng bằng cách nhân nó với hệ số 1,9. Ví dụ, liều dùng là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ được chuyển thành $9,5\mu\text{g}/\text{ngày}$, liều dùng là $15\mu\text{g}/\text{m}^2$ được chuyển thành $28,5\mu\text{g}/\text{m}^2/$ và liều dùng là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/$ được chuyển thành $114\mu\text{g}/\text{m}^2$. Được ưu tiên là số thập phân là kết quả từ phép nhân hoặc được làm tròn lên hoặc xuống, tương ứng, đến số nguyên. Ví dụ, liều dùng là $9,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể là làm tròn xuống đến $9\mu\text{g}/\text{ngày}$ và liều dùng là $28,5\mu\text{g}/\text{m}^2$ có thể là làm tròn xuống đến $28\mu\text{g}/\text{ngày}$. Tương tự, liều dùng $9,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể làm tròn lên $10\mu\text{g}/\text{ngày}$ và liều dùng là $28,5\mu\text{g}/\text{m}^2$ có thể làm tròn lên $29\mu\text{g}/\text{ngày}$.

Thuật ngữ “ μg ” bao gồm “ μg của chế phẩm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3”. Được ưu tiên là không quá 10% chế phẩm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 này được đóng gói không chính xác. Theo đó, theo phương án được ưu tiên, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% hoặc thậm chí 95% kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được đóng gói chính xác, tham khảo, ví dụ, WO 2005/052004. Cũng có thể chấp nhận chế phẩm kháng thể có thể tùy ý bao gồm các thành phần khác, ví dụ chất bảo vệ vật liệu đông khô, chất hoạt động bề mặt, chất độn, chất liên kết, và/hoặc tác nhân tạo khối v.v.. Lượng các thành phần khác này, tốt hơn là, không dùng đơn vị “ μg ” như được sử dụng đối với đơn vị “liều dùng” và/hoặc phương pháp (phác đồ phân liều) của sáng chế.

Ví dụ, liều dùng $1\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ có nghĩa là $1\mu\text{g}$ kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được dùng đều hoặc liên tục qua một ngày trên mỗi mét vuông bề mặt cơ thể của người bệnh tương ứng. “Liên tục qua một ngày” là để chỉ sự truyền thuốc được cho phép tiến hành lâu dài mà không bị gián đoạn.

Theo một phương án ưu tiên, liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 và $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Được ưu tiên đặc biệt là liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Do đó, liều dùng thứ hai có hoạt tính chữa bệnh.

Theo phương án được ưu tiên, liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 5 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ và liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách liều dùng được xác định theo phương trình “giữa X và Y” với khoảng cách liều dùng được xác định là “X đến Y”. Cả hai khoảng cách liều dùng cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách liều dùng “nằm trong khoảng từ 15 đến 60” hoặc “15 đến 60” bao gồm liều dùng là 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 và/hoặc $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Cần phải hiểu rằng, các khoảng giá trị được đưa ra ở đây được minh họa bằng số gia là năm. Tuy nhiên, khoảng giá trị này còn bao gồm các số gia nhỏ hơn, ví dụ dãy số có số gia là một (10 đến 30 bao gồm ví dụ 10, 11, 12, 13, 13 v.v. đến 30), hoặc số gia nhỏ hơn nữa, ví dụ các giá trị sau dấu thập phân.

Ưu tiên là, các lịch dùng liều sau không nằm trong việc sử dụng và các phương pháp theo sáng chế sử dụng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3:

(i) Liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ kháng thể đặc hiệu kép trong một ngày, sau đó dùng liều hàng ngày là $15\mu\text{g}/\text{m}^2$ trong giai đoạn duy trì (ngày thứ hai và mỗi ngày tiếp theo); và/hoặc

(ii) Liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2$ kháng thể đặc hiệu kép trong một ngày, sau đó dùng liều hàng ngày là $45\mu\text{g}/\text{m}^2$ trong giai đoạn duy trì (ngày thứ hai và mỗi ngày tiếp theo); và/hoặc

(iii) Liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2$ kháng thể đặc hiệu kép trong một ngày, tiếp theo dùng liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2$ trong một ngày, sau đó dùng liều hàng ngày $45\mu\text{g}/\text{m}^2$ trong giai đoạn duy trì (ngày thứ ba và mỗi ngày tiếp theo); và/hoặc

(iv) Liều ít hơn $10\text{-}80\mu\text{g}/\text{m}^2$ kháng thể đặc hiệu kép trong một ngày, sau đó dùng liều $10\text{-}80\mu\text{g}/\text{m}^2$ (ngày thứ hai và mỗi ngày tiếp theo); và/hoặc

(v) Liều ít hơn $10\text{-}80\mu\text{g}/\text{m}^2$ kháng thể đặc hiệu kép trong một ngày, tiếp theo dùng liều ít hơn $10\text{-}80\mu\text{g}/\text{m}^2$ trong một ngày, sau đó dùng liều ít hơn $10\text{-}80\mu\text{g}/\text{m}^2$ (ngày thứ ba và mỗi ngày tiếp theo).

Theo phương án được ưu tiên khác của ứng dụng theo sáng chế, liều dùng thứ ba của kháng thể này được dùng trong khoảng thời gian thứ ba sau khi dùng liều thứ nhất và thứ hai trong khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai. Do đó, sáng chế đề xuất lịch trình dùng liều (phác đồ phân liều) ba giai đoạn (ba bước) để áp dụng trong việc sử dụng và các phương pháp được mô tả trong sáng chế.

Tốt hơn, việc dùng liều dùng thứ ba là theo đường trong tĩnh mạch. Có thể có ưu điểm khi được dùng liên tục.

Theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, khoảng thời gian thứ ba vượt quá khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai. Thuật ngữ “vượt quá” có nghĩa là khoảng thời gian thứ ba ít nhất là lâu hơn một ngày so với khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai.

Tương tự như khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai, khoảng thời gian thứ ba có thể thay đổi tùy theo một số yếu tố như độ tuổi, giới tính, cân nặng, v.v. của người bệnh.

Trong phác đồ dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên ít nhất là dài 3 ngày, do đó khoảng thời gian thậm chí lâu hơn, ví dụ, là 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 ngày là không loại trừ. Do đó “lâu hơn” không bị giới hạn ở đơn vị thời gian ngắn nhất là (một) ngày trọn vẹn, có nghĩa là $\frac{1}{2}$ ngày, hoặc nguyên một giờ cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, tốt hơn là, đơn vị thời gian nhỏ nhất là một ngày trọn vẹn.

Do đó, khoảng thời gian đầu tiên là dài hơn 3 ngày. Tốt hơn là, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, trong đó được ưu tiên đặc biệt là 7 ngày.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách thời gian được xác định theo phương trình “X đến Y” với khoảng cách thời gian được xác định là “giữa X và Y”. Cả hai khoảng cách thời gian cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách thời gian “3 đến 10 ngày” hoặc giữa “3 đến 10 ngày” bao gồm khoảng thời gian là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy và/hoặc tám ngày.

Trong lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, dự tính rằng khoảng thời gian thứ hai ít nhất là dài 3 ngày, do đó các khoảng thời gian thậm chí lâu hơn, ví dụ, là 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 ngày là không loại trừ. Do đó “lâu hơn” không bị giới hạn ở đơn vị thời gian ngắn nhất là (một) ngày trọn vẹn, có nghĩa là $\frac{1}{2}$ ngày, hoặc nguyên một giờ cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, tốt hơn là, đơn vị thời gian nhỏ nhất là một ngày trọn vẹn.

Do đó, khoảng thời gian đầu tiên vượt quá 3 ngày. Tốt hơn là, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, trong đó được ưu tiên đặc biệt là 7 ngày.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách thời gian mà được xác định theo phương trình “X đến Y” với khoảng cách thời gian mà được xác định là “giữa X và Y”. Cả hai khoảng cách thời gian cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách thời gian “3 đến 10 ngày” hoặc giữa “3 đến 10 ngày” bao gồm khoảng thời gian là một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy và/hoặc tám ngày.

Trong lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, dự tính rằng khoảng thời gian thứ ba ít nhất là dài 8 ngày, do đó các khoảng thời gian thậm chí lâu hơn, ví dụ, là 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 và/hoặc 71 ngày là không loại trừ. Do đó “lâu hơn” không giới hạn ở đơn vị thời gian ngắn nhất là (một) ngày trọn vẹn, có nghĩa là $\frac{1}{2}$ ngày, hoặc nguyên một giờ cũng có thể chấp nhận được. Tuy nhiên, tốt hơn là, đơn vị thời gian nhỏ nhất là một ngày trọn vẹn.

Do đó, khoảng thời gian đầu tiên là dài hơn 8 ngày. Ưu tiên hơn là, dự tính rằng khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 8 đến 78 ngày, trong đó được ưu tiên đặc biệt là 14 hoặc 42 ngày.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách thời gian mà được xác định theo phương trình “X đến Y” với khoảng cách thời gian được xác định là “giữa X và Y”. Cả hai khoảng cách thời gian cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách thời gian “18 đến 78 ngày” hoặc giữa “18 đến 78 ngày” bao gồm khoảng thời gian là 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 và/hoặc 71 ngày.

Theo phương án được ưu tiên hơn về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, khoảng thời gian đầu tiên nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, và khoảng thời gian thứ hai nằm trong khoảng từ 3 đến 10 ngày, và khoảng thời gian thứ ba nằm trong khoảng từ 8 đến 78 ngày.

Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa, khoảng thời gian đầu tiên là 7 ngày, khoảng thời gian thứ hai là 7 ngày, và khoảng thời gian thứ ba là 14 hoặc 42 ngày.

Theo phương án được ưu tiên về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, liều dùng thứ ba vượt quá liều dùng thứ nhất và thứ hai. Tốt hơn, liều dùng thứ hai và thứ ba là có hiệu lực chữa bệnh. Lưu ý rằng, liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.

Do đó, theo phương án được ưu tiên hơn nữa về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Được ưu tiên đặc biệt là liều dùng 5 hoặc $10\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Được ưu tiên đặc biệt là liều dùng $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách liều dùng mà được xác định theo phương trình “giữa X và Y” với khoảng cách liều dùng mà được xác định là “X đến Y”. Cả hai khoảng cách liều dùng cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách liều dùng “nằm trong khoảng từ 1 đến 15” hoặc “1 đến 15” bao gồm liều dùng là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Theo phương án được ưu tiên hơn nữa về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, liều dùng thứ ba nằm trong khoảng từ 15 đến $120\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 15 đến $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 và $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, thậm chí ưu tiên hơn là liều dùng thứ ba nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, thậm chí còn ưu tiên hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tức là 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 và $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Được ưu tiên đặc biệt là liều dùng $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Theo phương án được ưu tiên về lịch trình dùng liều ba giai đoạn theo sáng chế, liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, và liều dùng thứ ba nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc từ 15 đến $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc từ 15 đến $120\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Được ưu tiên đặc biệt là, liều dùng thứ nhất là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng thứ hai là $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, và liều dùng thứ ba là 60 hoặc $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Như được sử dụng trong bản mô tả, khoảng cách liều dùng mà được xác định theo phương trình “giữa X và Y” với khoảng cách liều dùng mà được xác định là “X đến Y”. Cả hai khoảng cách liều dùng cụ thể bao gồm giới hạn trên và cả giới hạn dưới. Điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách liều dùng “nằm trong khoảng từ 15 đến 60” hoặc “15 đến 60” bao gồm liều dùng là 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 và/hoặc $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$. Tương tự, điều này có nghĩa là, ví dụ, khoảng cách liều dùng “nằm trong khoảng từ 15 đến 90” hoặc “15 đến 90” bao gồm liều dùng là 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 hoặc $90\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Theo phương án được ưu tiên, dexametason được dùng cùng với kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3. Cụ thể, việc dùng này bao gồm một hoặc nhiều (các) bước điều trị trước bằng dexametason trước khi dùng liều dùng thứ nhất của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn. Trong lịch trình dùng liều ba giai đoạn, dexametason được dùng trước liều dùng thứ nhất và trước khi tăng liều lên liều thứ hai và/hoặc liều thứ ba của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn. Hơn nữa, tùy ý, dexametason được dùng thêm 1 hoặc 2 ngày sau khi dùng liều dùng thứ nhất và sau mỗi lần tăng liều kế tiếp. Như được đề cập trên đây, quan sát được rằng điều trị bằng dexametason làm giảm hoặc làm nhẹ các phản ứng/tác động đến thần kinh (tác dụng có hại) như chứng lảo, mất điều hòa, mất định hướng, chứng mất ngôn ngữ, chứng loạn phối hợp từ, suy giảm khả năng nói, các triệu chứng tiểu não, chứng run, mất phối hợp động tác, động kinh, co giật kéo dài, liệt và/hoặc rối loạn thăng bằng.

Cụ thể hơn, trong lịch trình dùng liều ba giai đoạn, dexametason được dùng trong khoảng từ 6 đến 48 giờ trước khi dùng liều dùng thứ nhất của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 6 đến 12 giờ, và tốt hơn nữa là 12 giờ, trước khi dùng liều dùng thứ nhất. Sau đó khoảng 1 giờ (khoảng từ 15 phút - 2 giờ bao gồm 30 phút, 45 phút, 60 phút, 75 phút, 90 phút) trước khi dùng liều dùng thứ nhất của kháng thể, lại cho người bệnh dùng liều dexametason. Sau đó dexametason được dùng trong một hoặc nhiều ngày, tốt hơn là từ 2 đến 3 ngày, sau khi dùng liều dùng thứ nhất của kháng thể, tốt hơn là trong hai ngày sau khi dùng kháng thể lần thứ nhất và dùng trong 2 hoặc nhiều ngày sau mỗi lần tăng liều, tốt hơn là trong hai ngày sau khi dùng liều kháng thể tăng. Tốt hơn, mỗi liều dùng dexametason là nằm trong khoảng từ 6 đến 40 mg, và ưu tiên là ở khoảng 20 hoặc 24mg cho mỗi liều dùng.

Khoảng thời gian từ 6 đến 48 giờ bao gồm việc dùng liều dexametason và có nghĩa là thời gian trước khi dùng kháng thể lần thứ nhất là 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 và 48 giờ. Tương tự, khoảng thời gian được ưu tiên là từ

6 đến 12 giờ bao gồm việc dùng liều dexametason trước khi dùng kháng thể lần thứ nhất và bao gồm 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 giờ,

Theo phương án khác, dexametason được dùng trong khoảng thời gian hai, ba, bốn hoặc năm ngày, trong quá trình đó liều dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được tăng lên. Ví dụ, dexametason được dùng ở thời điểm thứ nhất với liều nằm trong khoảng từ 6 đến 40mg hoặc 6 đến 48 mg, tốt hơn là 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 hoặc 48 mg, trong đó được ưu tiên là 20 hoặc 24mg, ở thời điểm thứ hai với liều tốt hơn là 8, 12, 16, 20, hoặc 24 mg, trong đó được ưu tiên là 16mg và/hoặc ở thời điểm thứ ba với liều tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 mg, trong đó được ưu tiên là 8mg. Dexametason còn có thể được dùng ở thời điểm thứ tư hoặc ở thời điểm thứ tư và thứ năm với liều tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 mg, trong đó được ưu tiên là 8mg.

Theo phương án khác, khi dexametason được dùng trong quá trình tăng liều kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 giữa khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai hoặc giữa khoảng thời gian thứ hai và thứ ba, tương ứng, như được mô tả ở đây, được dùng vào ngày n-3, n-2, n-1, n, n+1, n+2 và/hoặc n+3, trong đó n là ngày cuối cùng của khoảng thời gian thứ nhất hoặc thứ hai, tương ứng, và trong đó số ngày tối đa trong khoảng thời gian từ ngày n-3 đến ngày n+3 là 3, 4 hoặc 5 ngày, trong đó tốt hơn là 3 hoặc 4 ngày. Ví dụ, dexametason có thể được dùng trong khoảng thời gian từ ngày n-3 đến ngày n+1, tức là 5 ngày, hoặc trong khoảng thời gian từ ngày n-3 đến ngày n, tức là 4 ngày, hoặc trong khoảng thời gian từ ngày n-2 đến ngày n+1, tức là 4 ngày hoặc trong khoảng thời gian từ ngày n-1 đến ngày n+1, tức là 3 ngày.

Do đó, nếu dexametason được dùng trong 3, 4 hoặc 5 ngày, dự tính rằng ưu tiên áp dụng lịch trình dùng liều được mô tả trên đây:

- ở thời điểm thứ nhất với liều dùng tốt hơn là 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 hoặc 48µg, trong đó ưu tiên là liều 24µg (có thể dùng liều tương tự nhưng với đơn vị mg thay cho µg),
- ở thời điểm thứ hai với liều dùng tốt hơn là 8, 12, 16, 20, hoặc 24µg, trong đó ưu tiên là liều 16µg (có thể dùng liều tương tự nhưng với đơn vị mg thay cho µg),
- ở thời điểm thứ ba với liều dùng tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12µg, trong đó ưu tiên là liều 8µg (có thể dùng liều tương tự nhưng với đơn vị mg thay cho µg),

- ở thời điểm thứ tư với liều dùng tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 μ g, trong đó ưu tiên là liều 8 μ g (có thể dùng liều tương tự nhưng với đơn vị mg thay cho μ g), và/hoặc

- ở thời điểm thứ năm với liều dùng tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 μ g, trong đó ưu tiên là liều 8 μ g (có thể dùng liều tương tự nhưng với đơn vị mg thay cho μ g).

Theo cách khác, liều dùng của dexametason, có thể là giống nhau [6-40 mg] ở mỗi lần sử dụng, và tốt hơn là với lượng 20 hoặc 24mg cho mỗi liều.

Ngoài ra, sáng chế cũng ưu tiên dự tính dexametason được dùng vào ngày bất kỳ trong khoảng thời gian thứ nhất, thứ hai và/hoặc thứ ba khi dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, nếu nhận thấy có tác động đến thần kinh.

Một phương án khác theo sáng chế là dùng liều kháng thể không đổi không có sự tăng liều cho liều tiếp theo cao hơn như được trình bày trên đây. Ví dụ, việc dùng theo sáng chế bao gồm việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn với liều 5 μ g/m²/24 giờ, 15 μ g/m²/24 giờ hoặc 60 μ g/m²/24 giờ cho đến khi thúc quá trình điều trị đến 8 tuần [56 ngày] và thậm chí lâu hơn nếu được xác định là an toàn và hiệu quả. Theo phương án này, dexametason được dùng trong thời gian nằm trong khoảng từ 6 đến 48 giờ, tốt hơn là từ 6 đến 12 giờ, và tốt hơn nữa là 6 hoặc 12 giờ, và lặp lại không muộn hơn 1 giờ (trong khoảng từ 15 phút đến 2 giờ bao gồm 30 phút, 45 phút, 60 phút, 75 phút, 90 phút) trước khi dùng liều thứ nhất của kháng thể. Tốt hơn, dexametason được dùng trong một hoặc nhiều ngày, tốt hơn là 2-3 ngày, sau khi dùng kháng thể và nếu nhận thấy có tác động đến thần kinh.

Mặc dù đã biết rằng dexametason làm giảm hoạt tính của các tế bào miễn dịch bao gồm các tế bào T (các tế bào T CD4⁺ và CD8⁺), do dexametason đã được biết là chất ức chế miễn dịch, và do đó có thể mong đợi là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể không liên hợp các tế bào T tiềm năng (hoạt hóa), các tác giả sáng chế đã thu được kết quả ngược lại. Thực tế, các tế bào T được liên hợp bởi kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 rõ ràng là tiềm năng, do quan sát được sự giảm rõ rệt khối u trong các thử nghiệm lâm sàng ở người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) (xem các ví dụ kèm theo).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến kit được phẩm để điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa

(DLBCL) gây ra ở người bệnh bao gồm chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên đây và tùy ý hướng dẫn sử dụng (bảng hướng dẫn sử dụng).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến kit (dược phẩm) hoặc gói dược phẩm bao gồm liều dùng thứ nhất và liều dùng thứ hai như được xác định trong bản mô tả.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến kit (dược phẩm) hoặc gói dược phẩm bao gồm liều dùng thứ nhất và liều dùng thứ hai như được xác định trong bản mô tả cũng như liều dùng thứ ba như được xác định trong phác đồ phân liều/phương pháp ba giai đoạn.

Theo khía cạnh khác nữa, kit (dược phẩm) hoặc gói dược phẩm bao gồm cả ba liều dùng như được xác định trong bản mô tả trong phác đồ phân liều/phương pháp ba giai đoạn, tức là, liều dùng thứ nhất, thứ hai và thứ ba.

Do đó, liều dùng thứ nhất, thứ hai và thứ ba này được đóng gói cùng với nhau trong một gói hoặc kit dược phẩm kín. Cần phải hiểu rằng “liều dùng thứ nhất”, “liều dùng thứ hai” và “liều dùng thứ ba” bao gồm trong gói hoặc kit dược phẩm này có số lượng liều đơn tương ứng để sử dụng trong khoảng thời gian nhất định (khoảng thời gian thứ nhất hoặc thứ hai). Điều này có nghĩa rằng, ví dụ “liều dùng thứ nhất” hoặc “liều dùng thứ hai” được đóng gói trong gói hoặc kit dược phẩm theo sáng chế bao gồm, ví dụ, 7 liều dùng hàng ngày được đóng gói riêng lẻ. Do đó, số lượng liều dùng hàng ngày được đóng gói phản ánh khoảng thời gian để sử dụng theo mục đích (có X liều dùng hàng ngày nếu khoảng thời gian này là X ngày, Y liều dùng hàng ngày nếu khoảng thời gian là Y ngày và tương tự). Theo các phương án này, kit (dược phẩm) hoặc gói dược phẩm bao gồm các liều hàng ngày trong các vật chứa riêng lẻ, trong một gói.

Theo cách khác, sáng chế còn dự tính rằng liều dùng thứ nhất và/hoặc liều dùng thứ hai và/hoặc liều dùng thứ ba không được phân chia thành số lượng liều dùng hàng ngày tương ứng nhưng được chứa hoặc toàn bộ hoặc một phần, trong một vật chứa (ví dụ túi truyền), vật chứa này bao gồm liều dùng cần thiết trong khoảng thời gian hoặc thứ nhất và/hoặc thứ hai hoặc một phần (ví dụ trong từ 1 đến 3 ngày) hoặc toàn bộ (tức là trong khoảng thời gian thứ nhất hoặc thứ hai). Điều này có nghĩa là một vật chứa bao gồm ví dụ 7 liều dùng hàng ngày cho “liều dùng thứ nhất” mà để sử dụng trong khoảng thời gian đầu tiên v.v.,

Cần phải hiểu rằng kit (được phẩm) hoặc gói được phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm các liều dùng hàng ít hoặc nhiều hơn số lượng cần thiết trong khoảng thời gian tương ứng (được chia nhỏ hoặc không). Theo cách khác, kit (được phẩm) hoặc gói được phẩm được bào chế sao cho nó chứa số lượng liều dùng hàng ngày cần thiết (được chia nhỏ hoặc không) trong khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai như được xác định trong bản mô tả, tức là “liều dùng thứ nhất”, “liều dùng thứ hai” và “liều dùng thứ ba” trong một gói. Lý tưởng là, gói này đủ cho một quá trình điều trị hoàn toàn cho người bệnh (bao gồm khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai). Các phần của kit và gói được phẩm theo sáng chế có thể được đóng gói riêng trong các chai hoặc lọ nhỏ hoặc được kết hợp trong các vật chứa hoặc các đơn vị gồm nhiều vật chứa. Tốt hơn, việc sản xuất các kit này tuân theo các quy trình tiêu chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trong một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến gói hoặc kit được phẩm như được mô tả trên đây và bản hướng dẫn để sử dụng tuân tự chúng theo phương pháp của sáng chế. Gói hoặc kit được phẩm này còn có thể bao gồm nhãn hoặc bảng ghi thông tin của nhà sản xuất cho biết các thành phần có thể được sử dụng để điều trị tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính có mặt trong u lymphô hoặc bệnh bạch cầu ở người bệnh; hoặc để cải thiện hoặc ngăn ngừa tác dụng phụ gây ra bởi việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho người bệnh.

Ngoài ra, sáng chế còn dự tính rằng gói hoặc kit được phẩm theo sáng chế, còn bao gồm các phương tiện để sử dụng liều dùng thứ nhất và/hoặc liều dùng thứ hai và/hoặc liều dùng thứ ba cho người bệnh và/hoặc các chất đệm, lọ nhỏ, túi teflon hoặc túi truyền mà thường được sử dụng trong việc truyền các tác nhân trị liệu. Do đó, “các phương tiện” bao gồm một hoặc nhiều vật dụng được chọn từ nhóm bao gồm bơm tiêm, kim tiêm dưới da, ống thông dò, ống thông, túi truyền để truyền trong tĩnh mạch, các chất dẫn thuốc trong tĩnh mạch, lọ nhỏ, các chất đệm, các chất ổn định, văn bản hướng dẫn giúp người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này trong việc chuẩn bị liều dùng tương ứng và dung dịch tiêm truyền theo sáng chế v.v..

Sáng chế còn dự tính rằng gói hoặc kit được phẩm theo sáng chế còn bao gồm tác nhân hóa trị liệu.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến gói hoặc kit được phẩm, trong đó liều dùng thứ nhất và/hoặc thứ hai được sắp xếp sao cho phù hợp với (được chuẩn bị cho)

việc sử dụng theo phác đồ phân liều theo phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục nêu trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các khía cạnh và các phương án khác nhau của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn nhưng chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế. Đánh giá được rằng có thể thực hiện cải biến các chi tiết mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế. Lưu ý rằng, tất cả người bệnh đều bày tỏ sự chấp thuận của họ để tham gia trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các chữ viết tắt

Việc xác định giai đoạn tiến triển bệnh ở người bệnh được thực hiện theo tiêu chuẩn được đưa ra bởi Cheson et al. (2007), J. Clin. Oncol. 25(5):579-586

CR: thuyên giảm hoàn toàn	- complete remission
CRu: thuyên giảm hoàn toàn (không được xác nhận)	- complete remission (unconfirmed)
DLT: độc tính giới hạn liều dùng	- dose limiting toxicity
EOS: kết thúc nghiên cứu	- end of study
LDH: lactat dehydrogenaza	- lactate dehydrogenase
PD : bệnh nặng dần	- progressive disease
PR: thuyên giảm một phần	- partial remission
SAE. Tác dụng phụ trầm trọng	- severe adverse effect
SCT: liệu pháp tế bào gốc	- stem cell therapy
SD: bệnh ổn định	- stable disease
SPD: tổng đường kính	- sum of diameter

Ví dụ 1

Người bệnh số 109-033

- Nữ giới, 42 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) với khối u trong ổ bụng

- Giai đoạn: IVBE

- Tỷ lệ tế bào B:T: 0:141 (thấp)

- Điều trị trước đó:

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

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

3. 1x R-ICE 12/09

- Thời điểm điều trị trước đó: 12/09
- Thời điểm bắt đầu điều trị: 08/03/2010
- Tình trạng bệnh chính:

Khối u trong ổ bụng kích thước 12x10x11cm

- CT vào ngày 7 tháng 4: tiến triển của khối u trong ổ bụng
 - + Kích thước tăng từ 12x10x11cm đến 16x15x12cm
 - + thâm nhiễm thêm vào lách và thận phải đồng thời với sự tăng LDH

→ Dừng điều trị

- Thời gian điều trị: 29+3 ngày
- Hoàn thiện 60 μ g/m²/ngày không có tác dụng phụ về thần kinh
- SAE: giảm lymphô bào
- DLT: Không

Ví dụ 2

Người bệnh số 153-001

- Nam giới, 47 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)
- Giai đoạn: IVA
- Tỷ lệ tế bào B:T: 0:524 (thấp)
- Chẩn đoán lần thứ nhất: 09/2009
- Điều trị trước đó:

1. 6x R-CHOP

2. 2x R-UIPE

3. Tình trạng sau khi phẫu thuật loại bỏ khối u trong ổ bụng

- Thời điểm điều trị sau cùng trước đó: 09/09-12/09
- Bắt đầu điều trị: 29/03/2010

- Tình trạng bệnh chính:
- Thương tổn nhỏ 2,3x1,7cm vùng bàng quang
- Không có tác dụng phụ về thần kinh.
- CT sau 4 tuần: SD đường biên
- CT sau 6 tuần (bổ sung): giảm rõ rệt so với CT sau 4 tuần.
- CT sau 8 tuần: PR với SPD -64,9
- DLT: Không
- Bắt đầu điều trị trở lại 12/07/2010
- BT thấp: 0:291
- CT dự định: 11 tháng 8

Ví dụ 3

Người bệnh số 109-034

- Nam giới, 40 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL),
- Giai đoạn: II NE
- Tỷ lệ tế bào B:T: 0:501 (thấp)
- Chẩn đoán lần thứ nhất: 06/07
- Điều trị trước đó:
 1. 8x R-CHOEP 06-10/07
 2. 2xDHAP 05-06/09
 3. 1xR-ICE 07/09
 4. R-Treo/Flud 08/09
 5. SCT cùng cơ quan 09/09
- Thời điểm điều trị sau cùng trước đó: 09/09
- Bắt đầu điều trị: 19/4/2010
- Tình trạng bệnh chính:
 - + Khối trong ổ bụng kích thước: 5,1x2,2cm và 4,8x2,2cm

- Bắt đầu điều trị 19/04.
- Không có tác dụng phụ về thần kinh
- SAE: Giảm bạch cầu trung tính
- CT sau 4 tuần: SD/PD? (SPD tăng 31,1%)
- Vẫn cần được xác nhận bởi bác sỹ X quang
- Tình trạng bệnh ở dạ dày còn gây tranh cãi; cần được làm rõ
- Điều trị đang diễn ra bởi vì lợi ích lâm sàng
- CT sau 8 tuần: PD +43,4%
- DLT: Không

Ví dụ 4

Người bệnh số 109-035 (1 trong 3)

- Phụ nữ, 67 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)
- Giai đoạn IIB
- Tỷ lệ tế bào B:T: 0:1808
- Chẩn đoán lần thứ nhất: 09/06
- Điều trị trước đó:

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

+ 2x Rituximab để hỗ trợ

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

3. Chiều Zevalin 10/09

4. SCT cùng cơ quan 11/09

- Thời điểm điều trị sau cùng: 11/09

- Bắt đầu điều trị: 26/04/2010

- Tình trạng bệnh chính:

1. Ngực phải

2. Bẹn trái

3. Cẳng chân trái

- Hội chứng CNS độ 2 vào ngày 2 (CTCAE Độ 2)

+ mất phối hợp động tác căn bản, chỉ suy giảm nhẹ khả năng nói,

→ dừng điều trị

- 12 giờ sau khi dừng, các triệu chứng thần kinh hoàn toàn được điều trị

+ MRT không rõ ràng, phân tích FACS của CSF là không thể

+ Cố gắng nhuộm CD19 trên các mẫu CSF cố định không thành công

- Người bệnh tiếp nhận điều trị dự phòng CSF

→ Các tế bào B có thể sống được trong CSF có vẻ không gây ra biến chứng

- Người bệnh đồng thời tiếp nhận điều trị khác

- Tính hiệu quả: không đánh giá

- DLT: Không

Ví dụ 5

Người bệnh số 135-001 (1 trong 3)

- Nam giới, 52 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

- Giai đoạn: IVA

- Tỷ lệ tế bào B:T: 0:565 (thấp)

- Chẩn đoán lần thứ nhất: 1986 là FL

→ Chẩn đoán chuyển dạng lần thứ nhất DLBCL 01/2008

- Điều trị trước đó:

1. R-BEAM (BCNU, Etoposid, AraC và Melphalan giảm đến 75%)

2. SCT cùng cơ quan 10/09

- Thời điểm điều trị sau cùng trước đó: 10/09

- Bắt đầu điều trị: 10/05/2010

- Tình trạng bệnh chính:

Dưới cơ hoành

- Ở liều 5 μ g, chứng run và mất phối hợp động tác (viết khó khăn) được điều trị bằng liệu pháp steroid.

- Tăng liều lên 15 μ g vào ngày 17 tháng 5 và 60 μ g vào ngày 24 tháng 5

→ Không có biến chứng CNS

- 4 ngày sau khi tăng liều (20:00 giờ) đến 60 μ g

+ biến chứng CNS với chứng mất ngôn ngữ và mất định hướng

+ Dừng điều trị (Đêm ngày thứ năm)

+ Hội chứng được điều trị hoàn toàn trong vòng 24 giờ và không tìm thấy trong EEG và MRT; người bệnh được cho xuất viện vào ngày thứ 7

+ Vào chiều thứ 7: giả-ảo giác ("nhìn mặt")

- Chứng giả-ảo giác bắt đầu cải thiện vào ngày 2 tháng 6.

- Ngày 9 tháng 6: giảm bệnh hoàn toàn (ngày 12 xuất viện)

- CT: PR?

- DLT: có

- EOS: 28/06/10

Ví dụ 6

Người bệnh số 109-038 (1 trong 3)

- Nữ giới, 65 tuổi, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

- Giai đoạn khởi đầu: IE

- Tỷ lệ tế bào B:T: cao: 576:863

- Chẩn đoán lần thứ nhất: 1997

- Điều trị trước đó:

1. 6x CHOP

2. 2x R-DHAP

3. 1x R-Dexa-Beam

4. Chiếu liều cao với SCT cùng cơ quan

- Thời điểm điều trị sau cùng trước đó: 09/05

- Bắt đầu điều trị: 07/06/2010

- Tình trạng bệnh chính:

1. ngực phải

2. nách bên phải, trên xương đòn trái

3. sau màng bụng và trong ổ bụng

- Bắt đầu điều trị ngày 7 tháng 6

+ Không có tác dụng phụ về thần kinh ở liều 5 μ g

- Liều dùng tăng lên 15 μ g vào ngày 14 tháng 6

+ Không có tác dụng phụ về thần kinh

- Liều dùng tăng lên 60 μ g vào ngày 21 tháng 6

+ Triệu chứng thần kinh nhẹ được điều trị bằng steroid

- DLT: Không

- 4 tuần CT: CRu

- Tm đang diễn ra, SW CT dự định ngày 4 tháng 8

- 4 W CT:	- trên xương đòn trái:	20x13mm →	12x10mm
		17x13mm →	11x7 mm
		11x11mm →	9x7 mm
	- Sau màng bụng	38x19mm →	20x9 mm
		40x24mm →	20x11mm
	- Quang động mạch chủ	63x47mm →	45x26mm
		48x 45mm →	Không thể nhận diện rõ ràng

Ví dụ 7

Tổng kết đối với những người bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)

được điều trị với liều 5/15/60 μ g/m²/24 giờ

Người bệnh số	Đối tượng	Giai đoạn	Kích cỡ của thương tổn	60 μ g	DLT	Đáp ứng	Triệu chứng CNS
109-033	DLBCL	IVBE	Khối u trong ổ bụng	Có	Không	PD	Không

153-001	DLBCL	IVA	Tình trạng sau khi loại bỏ khối u	Có	Không	8 tuần:PR-64,9% Tái điều trị 12/07	Không
109-034	DLBCL	IINE	Khối	Có	Không	8 tuần:PD +43,4%	Không
109-035	DLBCL	IIB	lớn	Không	Không	không đánh giá	Độ 2 vào ngày 2 với liều 5
135-001	DLBCL	IVA	Nhỏ, không có khối u	Có	Có	PR: 4 tuần:-59%?	Với liều 5 và 60 Được điều trị hoàn toàn vào ngày 12
109-038	DLBCL	IE	Ngực phải ngoài hạch + nách	Có	Không	CT sau 4 tuần: CRu:-75%	Nhẹ và tái phát

Ví dụ 8**MT103 (kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3) - Dexametason**

Điều trị bằng Dexametason (Dex) là có hiệu quả (với triệu chứng thần kinh biến mất không cần dừng điều trị):

- Người bệnh số 109-038 có nguy cơ cao mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) vào ngày 15 (với liều 60µg); có tác dụng kháng lại chứng rung vận động hữu ý
- Điều trị dự phòng bằng Dex có tác dụng đối với người bệnh có nguy cơ thấp số 135-002 với u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), người này chỉ có chứng run nhẹ trong tuần 2.

Ví dụ 9

Người bệnh số 135-001 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng kháng thể với liều 5µg/m²/ngày trong một tuần, với liều 15µg/m²/ngày trong tuần thứ hai, và 60µg/m²/ngày trong 4 ngày nữa. Người bệnh được cho dùng dexametason để điều trị chứng run với liều 5µg/m²/ngày vào ngày 3 (3x8mg) và tiếp tục dùng dexametason với liều giảm trong ít hơn một tuần. Không có các triệu chứng về thần kinh sau khi tăng liều đến 15µg, điều này có thể được giải thích là do tác dụng điều trị dự phòng của dexametason. Tuy nhiên, vào ngày 4 sau bước dùng liều đến 60µg/m²/ngày người bệnh phải dừng lại do xuất hiện tác dụng phụ về thần kinh quá nhanh với dexametason.

Ví dụ 10

Người bệnh số 109-038 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng kháng thể với liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong một tuần, với liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần thứ hai, và với liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ duy trì trong 6 tuần điều trị. Vào ngày 15, người bệnh phát triển chứng rung vận động hữu ý được điều trị sau khi dùng dexametason (tiêm tĩnh mạch với liều $3 \times 8\text{mg}$ trong khi tiếp tục điều trị bằng kháng thể)

Ví dụ 11

Người bệnh số 135-002 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng kháng thể với liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong một tuần, với liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần thứ hai, và với liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ duy trì trong 2 tuần và ngoài việc cho dùng dexametason dự phòng (liều dùng: $3 \times 8\text{mg}$ vào ngày bắt đầu điều trị bằng kháng thể và vào mỗi ngày tăng liều). Người bệnh không phải dùng điều trị bằng kháng thể các triệu chứng có hại về thần kinh/tâm thần.

Ví dụ 12

Tiến hành thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 1 ở người bệnh mắc B-NHL khác nhau bao gồm u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) để đánh giá cấu trúc kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 ở người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Người bệnh được điều trị trong thời gian từ 4 đến 8 tuần bằng cách dùng kháng thể theo đường trong tĩnh mạch liên tục với phác đồ phân liều bước rộng sau đây: tuần thứ nhất với liều $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, tuần thứ hai với liều $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ và khoảng thời gian điều trị duy trì với liều $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

Tập hợp hai nhóm người bệnh, mỗi nhóm có 6 người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Hai nhóm người bệnh này chỉ khác nhau ở liều và lịch dùng thuốc glucocorticoid khi bắt đầu tiêm kháng thể để làm giảm các tác dụng phụ có hại.

Trong số 12 người bệnh, 5 người là nam giới và 7 người nữ giới. Tuổi trung bình là 57 tuổi (nằm trong khoảng từ 24 đến 78 tuổi). Trung bình, những người bệnh này đã tiếp nhận 4 phác đồ điều trị trước đó (nằm trong khoảng từ 2 đến 6). Tất cả những người bệnh này đều được cho dùng rituximab. 8 trong số 12 người bệnh đã trải qua ASCT. Chỉ số tiên lượng quốc tế (International prognostic index - IPI) khi sàng lọc nằm trong khoảng từ 1 đến 3 với trung bình là 2. Nhóm người bệnh thứ nhất được cho dùng 100mg

prednisolon 1 giờ trước khi bắt đầu; và nhóm người bệnh thứ hai được cho dùng dexametason (3x8 mg) vào ngày 1, 2, và 3. Trước khi bắt đầu điều trị, nhóm người bệnh thứ hai được cho dùng 20mg dexametason được dùng ở thời điểm 12 giờ và 1 giờ trước khi dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Mặc dù chỉ một DLT (triệu chứng CNS có thể hồi phục độ 3) xuất hiện trong nhóm người bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng prednisolon và, do đó, nhóm này được xem là an toàn, nhóm người bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) khác sử dụng dexametason để điều trị dự phòng (3x8mg khi bắt đầu truyền hoặc tăng liều và giảm đến 3x6mg hoặc 3x4mg vào 2 ngày tiếp theo, tương ứng) được mở ra để tối ưu hóa việc kiểm soát các triệu chứng CNS. Xem xét một trong số hai người bệnh đầu tiên có DLT do triệu chứng CNS có hại có thể hồi phục, lịch dùng thuốc "dexametason sớm" được thay đổi (20mg ở thời điểm 12 đến 6 giờ và 1 giờ, khi bắt đầu truyền hoặc tăng liều, và 3x8mg trong 2 ngày tiếp theo) được đưa vào thử nghiệm xem liệu việc dùng dexametason sớm hơn và tích cực hơn có thể cải thiện các triệu chứng CNS có hại không. Kết quả là, sau khi điều chỉnh lịch dùng thuốc dexametason như trên, không quan sát thấy DLT nữa. Do đó, cả hai nhóm người bệnh dùng thuốc dexametason cũng như "dùng dexametason sớm" được xem là an toàn. Trong tổng số 5 người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được điều trị với "lịch dùng thuốc dexametason sớm" không quan sát thấy DLT. Do đó, kết luận rằng việc dùng bổ sung "dexametason sớm" là cách an toàn nhất để dùng blinatumomab cho những người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Ngoài ra còn quan sát được đối với những người bệnh có đáp ứng mục tiêu "dexametason sớm".

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kit được phẩm chứa chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 và dexametason để sử dụng trong phương pháp điều trị khối u của mô hạch bạch huyết và/hoặc u lymphô ngoài hạch do u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B cell lymphoma - DLBCL) gây ra ở người bệnh.
2. Kit được phẩm theo điểm 1, trong đó kit này bao gồm liều dùng thứ nhất của chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 và dexametason và liều dùng thứ hai của chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.
3. Kit được phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó đó liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.
4. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng được ưu tiên là 5, 10 hoặc $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.
5. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng được ưu tiên là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.
6. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó kit này còn bao gồm liều dùng thứ ba của chế phẩm chứa kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.
7. Kit được phẩm theo điểm 6, trong đó liều dùng thứ hai vượt quá liều dùng thứ nhất.
8. Kit được phẩm theo điểm 6 hoặc 7, trong đó liều dùng thứ ba vượt quá liều dùng thứ nhất và liều dùng thứ hai.
9. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 8, trong đó liều dùng thứ nhất nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng được ưu tiên là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.
10. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 9, trong đó liều dùng thứ hai nằm trong khoảng từ 1 đến $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng được ưu tiên là $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.
11. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6 đến 10, trong đó liều dùng thứ ba nằm trong khoảng từ 15 đến $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ hoặc từ 15 đến 90 hoặc $120\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng được ưu tiên là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.
12. Kit được phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó liều dexametason nằm trong khoảng từ 6 đến 40mg, và liều dùng thứ nhất của chế phẩm bao

gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$, liều dùng thứ hai của chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 là $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ và liều dùng thứ ba của chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Micromet GmbH

<120> KIT DƯỢC PHẨM CHỨA CHẾ PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU KÉP CD19XCD3
VÀ DEXAMETASON ĐỂ ĐIỀU TRỊ U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA

<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> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn

<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

```

[illegible]

<210> 2
<211> 1494
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<223> : Kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 chuỗi đơn

<400>	2				
gatatccagc	tgacccagtc	tccagcttct	ttggctgtgt	ctctagggca	gagggccacc
60					
atctcctgca	aggccagcca	aagtgttgat	tatgatgggtg	atagttattt	gaactggtac
120					
caacagattc	caggacagcc	acccaaactc	ctcatctatg	atgcatccaa	tctagtttct
180					
gggatcccac	ccaggtttag	tggcagtggg	tctgggacag	acttcaccct	caacatccat
240					
cctgtggaga	aggtggatgc	tgcaacctat	cactgtcagc	aaagtactga	ggatccgtgg
300					
acgttcgggtg	gagggaccaa	gctcgagatc	aaaggtgggtg	gtggttcttg	cggcggcggc
360					
tccggtgggtg	gtggttctca	ggtgcagctg	cagcagtcctg	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 ccačgggtcac cgtčtcctcc ggagggtggtg gatccgatat caaactgcag
780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct
840
ggctacacct ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acaggggtctg
900
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggtataacta attacaatca gaagttcaag
960
gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc
1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc
1080
cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga
1140
ggttctggtg gaagtggagg ttcaggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca
1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt
1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaag atggatttat
1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtcctt tatcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc
1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgcca
1440
cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa
1494

```

<210> 3
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<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> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<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 gagatgggtga tactaactac
180
aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac
240
atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag
300
actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggcccaagg gaccacggtc
360
accgtctcct
372

```

cc

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 15

```

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> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL anti CD19

<400> 6

```

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggt atagttatatt gaactggtac
120

```

```

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcattctatg atgcatccaa tctagtttct
180
gggatccac ccaggttttag tggcagtgagg tctgggacag acttcaccct caacatccat
240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg
300
acgttcggtg          gagggaccaa          gctcgagatc          aaa
333

```

```

<210> 7
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

```

```

<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> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

```

```

<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 gccgtgggta tactaattac
180
aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac
240
atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat
300
gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca
357

```

<210> 9
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<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> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> VL anti CD3

<400> 10

```

gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc
60
atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc
120
acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc
180
ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa
240
gatgctgcc a cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtgctggg
300
accaagctgg                                     agctgaaa
318

```

<210> 11
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<220>

<223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<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> nhân tạo

<220>

<223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser

1

5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> nhân tạo

<220>

<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1

5