



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0042513
(51)⁷ A61K 31/573; C07K 16/28; A61K (13) B
39/395

(21) 1-2013-01762 (22) 27/10/2011
(86) PCT/EP2011/068862 27/10/2011 (87) WO 2012/062596 A1 18/05/2012
(30) 61/412,229 10/11/2010 US
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/11/2013 308A
(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 HOẶC GÓI CHỨA GLUCOCORTICOIT ĐỂ NGĂN NGỪA TÁC DỤNG
PHỤ VỀ THẦN KINH DO VÙNG LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU CD3 GÂY RA

(21) 1-2013-01762

(57) Sáng chế đề cập đến gói hoặc kit dược phẩm bao gồm glucocorticoid (glucocorticoid - GC), vùng liên kết CD3 và hướng dẫn sử dụng chỉ định rằng GC được dùng để cải thiện điều trị và/hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến gói hoặc kit được phẩm bao gồm glucocorticoit (glucocorticoid - GC), vùng liên kết CD3 và hướng dẫn sử dụng có chỉ định rằng GC được dùng để cải thiện việc điều trị và/hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các liệu pháp chữa bệnh ung thư dựa trên kháng thể đòi hỏi kháng nguyên đích liên kết chặt chẽ vào bề mặt của các tế bào ung thư thì mới hoạt động. Bằng cách liên kết vào đích bề mặt, kháng thể có thể trực tiếp truyền tín hiệu chết đến các tế bào ung thư hoặc gián tiếp bằng cách, ví dụ, bổ sung tế bào T độc tế bào, nếu đó là kháng thể đặc hiệu kép. Trong trường hợp điều trị lý tưởng, kháng nguyên đích có mặt nhiều và có thể tới được trên từng tế bào ung thư và kháng nguyên đích này không có mặt, được che chắn hoặc ít hơn nhiều trên các tế bào bình thường. Tình huống này đề xuất cơ sở cho việc điều trị, trong đó một lượng xác định kháng thể của phương pháp chữa bệnh dựa trên kháng thể, tấn công một cách hiệu quả các tế bào ung thư, mà không ảnh hưởng đến các tế bào bình thường.

Mặc dù các vùng liên kết, giống như các kháng thể, là các phương cách hiệu quả trong điều trị nhiều rối loạn, đặc biệt là ung thư, việc dùng chúng không phải là không có các tác dụng phụ. Tác dụng phụ có thể gây ra thay đổi có thể phục hồi hoặc không thể phục hồi đến tình trạng sức khỏe của người bệnh. Do tác dụng phụ có thể là có hại và không mong muốn, nên rất mong muốn tránh xa chúng. Tuy nhiên, mặc dù đã biết rằng thuốc có thể gây ra tác dụng phụ, việc kê đơn và dùng thuốc là không tránh được hoặc được chấp nhận, do thuốc có tác dụng chữa bệnh có lợi rất rõ rệt hoặc có thể thậm chí duy trì được sự sống.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sự phân biệt chung có thể được đưa ra giữa tác dụng phụ (adverse effects - AEs) và tác dụng phụ trầm trọng (serious adverse

effects - SAEs). Cụ thể là, tác dụng phụ có thể được phân loại trong 5 cấp độ theo Thuật Ngữ chung Tiêu chuẩn cho các Cấp độ Tác Dụng Phụ (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE). Độ 1 là để chỉ tác dụng phụ (AE) nhẹ, Độ 2 chỉ tác dụng phụ (AE) trung bình, Độ 3 chỉ tác dụng phụ (AE) nặng, Độ 4 chỉ tác dụng phụ (AE) làm mất khả năng hoặc đe dọa sự sống, trong khi Độ 5 là để chỉ cái chết liên quan đến tác dụng phụ (AE).

Tác dụng phụ được quan sát trong liệu pháp kháng thể là việc xảy ra tác dụng phụ liên quan đến tiêm truyền, như là triệu chứng giải phóng xytokin (cytokine release syndrome - CRS). Tác dụng phụ khác được mô tả kết hợp với CRS là một cơn, nôn, tim đập nhanh, tăng huyết áp, đau lưng, và cả các phản ứng hệ thần kinh trung ương (phản ứng CNS, thần kinh và/hoặc tâm lý), như là động kinh, bệnh não, phù não, viêm màng não vô trùng, và đau đầu.

Tác dụng phụ chẳng hạn là giải phóng xytokin và các phản ứng thần kinh/tâm thần không chỉ được quan sát với kháng thể liên kết với thụ thể tế bào T mà cả với kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 liên kết với phần CD3 của thụ thể tế bào T (gọi là blinatumomab (MT103)). Blinatumomab (MT103) là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 tái tổ hợp được định hướng u lymphô liên kết với CD19 trên bề mặt của hầu hết tất cả tế bào B và tế bào khối u B và đồng thời có thể liên hợp tế bào T, qua đó khởi động tế bào T để tiêu diệt tế bào B đích hoặc tế bào khối u B. Blinatumomab bao gồm 4 vùng biến đổi của globulin miễn dịch được tổ hợp tạo thành chuỗi polypeptit đơn. Hai vùng biến đổi 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 phức CD3 trên 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 đưa ra một cách tiếp cận chữa bệnh mới cho liệu pháp ung thư. Blinatumomab hiện nay được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng.

Như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu WO 99/54440, tác dụng phụ quan sát được trong nghiên cứu được tiến hành trước đó với blinatumomab được dùng trong tiêm truyền nhanh một lượng lớn lặp lại cho người bệnh mắc bệnh bạch cầu thể

bạch huyết mãn tính được tạo thành từ tế bào B (B-cell derived chronic lymphatic leukaemia - B-CLL). Như được thể hiện trên các hình vẽ FIG.19 và FIG.20 của tài liệu WO 99/54440, việc giải phóng của TNF, IL-6 và IL-8 được tìm thấy trong phản ứng với từng lần tiêm truyền được dùng 20 phút với lượng 3 μ g và 10 μ g kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép được đề cập, tương ứng, có giải phóng xytokin sau từng lần dùng. Xytokin tối đa giải phóng quan sát được sau khi dùng 10 μ g kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép. Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tiếp theo, trong đó các liều dùng tăng liều của kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 được dùng cho người bệnh với các bệnh ác tính do tế bào B theo cách tiêm truyền nhanh một lượng lớn, cũng quan sát được tác dụng phụ. Theo phân tích trước đây, 7 trong số 22 người bệnh thể hiện phản ứng thần kinh sớm, bao gồm, ví dụ, lẫn, mất điều hòa, rối loạn lời nói, hoặc mất định hướng.

Như được thể hiện trong tài liệu của Bargou và các đồng tác giả (Science 321 (2008): 974-7), các liều dùng thấp như ở mức 0,005mg trên một mét vuông cho một ngày, liên tục cho người bệnh u lymphô không Hodgkin dùng qua 4 tuần dẫn đến loại trừ được tế bào đích u lymphô trong máu. Thoái triển một phần và hoàn toàn khối u quan sát được đầu tiên ở mức liều dùng là 0,015mg/m²/ngày, và tất cả 7 người bệnh được điều trị ở mức liều dùng là 0,06mg/m²/ngày có thấy thoái triển khối u (Bargou và các đồng tác giả, được nêu trên đây). Kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 còn dẫn đến thanh thải tế bào khối u từ tủy xương và gan. Tuy nhiên, mặc dù nghiên cứu này (vẫn đang diễn ra) đã thiết lập bằng chứng lâm sàng về hiệu lực chữa bệnh của dạng kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 trong điều trị ung thư hình thành từ tế bào máu, các phản ứng thần kinh được tìm thấy trong quá trình thử nghiệm lâm sàng được đề cập trên đây. Để làm cho tác dụng phụ không mong muốn này nằm dưới sự kiểm soát, cách dùng kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 đã thay đổi, trong đó có chuyển từ tiêm truyền nhanh một lượng lớn sang dùng liên tục trong tĩnh mạch của kháng thể này trong khoảng thời gian lâu hơn. Do đó, do blinatumomab là một ứng viên thuốc rất hứa hẹn để điều trị u lymphô không Hodgkin (non-Hodgkin's lymphoma - NHL), chẳng hạn, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL), u lymphô nang và u lymphô tế bào vỏ (mantle cell lymphoma - MCL), bệnh bạch cầu nguyên bào

lymphô cấp tính (acute lymphoblastic leukemia - ALL), và/hoặc bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), rất mong muốn giảm hoặc thậm chí tránh xa hoàn toàn các tác dụng phụ không mong muốn trong điều trị người bệnh cần liệu pháp này bằng kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3.

Tuy nhiên, khó thiết kế CD19xCD3 dựa trên liệu pháp kháng thể, mà không gây ra các phản ứng hệ thần kinh trung ương (CNS) (thần kinh và/hoặc tâm lý) hoặc, hoặc nói cách khác, mong muốn đề xuất liệu pháp chữa bệnh dựa trên kháng thể CD19xCD13 với khả năng dung nạp tăng ở người bệnh, tức là, giảm hoặc thậm chí không có các tác dụng phụ không mong muốn như là các phản ứng hệ thần kinh trung ương (CNS).

Mặc dù các phương cách và phương pháp dùng thuốc mà cho phép hoạt tính tăng hơn của quần thể tế bào T (tham khảo tài liệu WO 2007/068354) đã giúp ngăn ngừa được rõ rệt tác dụng phụ có hại ở người bệnh được điều trị bằng kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3, đáng tiếc là các phản ứng thần kinh không thể ngăn ngừa được bằng các biện pháp này, cụ thể trong các trường hợp trong đó có dùng các liều dùng lớn hơn 5 đến 10 μ g trên một mét vuông một ngày (tức là 24 giờ) kháng thể.

Do đó, giải pháp kỹ thuật theo sáng chế đề xuất các phương tiện và các phương pháp để khắc phục các vấn đề nêu trên đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được tiến hành nhằm giải quyết nhu cầu này và do đó đề xuất các phương án liên quan đến các phương tiện và các phương pháp để sử dụng trong việc cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra, chẳng hạn việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Các phương án này được đặc trưng và được mô tả trong sáng chế và được phản ánh trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Cần lưu ý rằng, như được sử dụng trong bản mô tả, dạng số ít bao gồm 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” thì bao gồm cả 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 các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà có thể được sửa đổi hoặc được thay thế cho các 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 kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn. Nếu nội dung trong các tài liệu được đưa vào bằng cách viện dẫn này trái với hoặc mâu thuẫn với bản mô tả này, thì bản mô tả này sẽ thay thế cho tài liệu viện dẫn đó.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "ít nhất" đứng trước một dãy các yếu tố sẽ được hiểu là để chỉ mọi yếu tố trong dãy này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ thừa nhận, hoặc có thể biết chắc chỉ bằng cách sử dụng không nhiều hơn 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 được dự tính 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 “chứa” và “gồm có”, sẽ được hiểu là để chỉ sự bao hàm của số nguyên hoặc bước hoặc nhóm các số nguyên hoặc các bước được nói đến nhưng không loại trừ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm số nguyên hoặc bước bất kỳ.

Trong từng ví dụ trong sáng chế dạng bất kỳ của các thuật ngữ "bao gồm", "cơ bản gồm có" và "gồm có" có thể được thay thế lẫn nhau.

Một số tài liệu được tham khảo trong suốt bản mô tả này. Mỗi tài liệu trong số các tài liệu được trích dẫn trong bản mô tả (bao gồm tất cả các patent, các đơn yêu cầu cấp patent, các công bố khoa học, các chi tiết kỹ thuật của nhà sản xuất, hướng dẫn sử dụng, v.v.), nêu trên đây hoặc dưới đây, được đưa vào trong bản mô tả bằng cách viện dẫn. Không có nội dung nào được hiểu là thừa nhận rằng sáng chế không có quyền được ghi nhận là sáng chế có trước các tài liệu bộc lộ này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi xét đến tác dụng phụ được mô tả trong các phần trên đây, cụ thể là các tác dụng phụ hệ thần kinh trung ương (CNS) bao gồm các phản ứng thần kinh được quan sát với các vùng liên kết đặc hiệu CD3, phát hiện rất rõ ràng rằng các tác dụng phụ có thể được thuyên giảm hoặc thậm chí được ngăn ngừa nếu dùng kèm hoặc dùng trước glucocorticoit khi dùng vùng liên kết đặc hiệu CD3.

Đặc biệt là, các tác giả sáng chế quan sát được rằng những người bệnh được dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, gặp phải tác dụng phụ về thần kinh, và, hơn nữa, các tác dụng phụ về thần kinh này có thể được ngăn ngừa hoặc làm nhẹ bớt nhờ liệu pháp dùng trước và/hoặc dùng đồng thời glucocorticoit.

Do đó, sáng chế lần đầu tiên xác minh rằng các glucocorticoit như là dexametason làm thuyên giảm hoặc thậm chí ngăn ngừa tác dụng phụ thần kinh/tâm thần có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng các vùng liên kết đặc hiệu CD3 (tham khảo cả phần ví dụ).

Các glucocorticoit (GC) vẫn là các tác nhân chặn miễn dịch được sử dụng rộng rãi nhất để điều trị các rối loạn viêm và các bệnh tự miễn. Các glucocorticoit (GC) là loại hormone steroid liên kết với thụ thể glucocorticoit (glucocorticoid receptor - GR), thụ thể này có mặt ở hầu hết mọi tế bào động vật có xương sống, kể cả con người. Các hợp chất này là các tác nhân kháng viêm tiềm năng, không cần biết đến 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 cytokin IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 và IFN- γ .

Cortison thuộc vào nhóm GC là thuốc điều trị quan trọng mà được sử dụng để chữa trị nhiều bệnh, từ bệnh Addison đến viêm khớp dạng thấp. Kể từ khi khám phá ra các đặc tính chống thấp khớp của cortison, khiến nó được ca ngợi là một loại thuốc kỳ diệu, nhiều dẫn xuất của cortison với các đặc tính được cải thiện để chữa trị tốt hơn bệnh đặc thù đã được sản xuất. Cortison thuộc vào nhóm các steroid được biết đến là các corticosteroid. Các steroid này được sản xuất bởi vỏ thượng thận, là phần ngoài của các tuyến thượng thận, gần thận. Các corticosteroid được chia thành hai nhóm chính: glucocorticoit (GC), kiểm soát sự chuyển hóa chất béo, protein, canxi và hydrat cacbon, và mineralocorticoit kiểm soát các mức natri và kali.

Cortison thuộc nhóm GC. Cortison và nhiều dẫn xuất của nó được sử dụng cho nhiều bệnh khác nhau. Cortison còn giúp cho các phần ghép cơ quan giống như nguyên bản nhờ khả năng giảm thiểu phản ứng bảo vệ của cơ thể đối với các protein lạ có mặt trong cơ quan được ghép và do đó gây tổn hại đến chức năng của cơ quan được ghép. Tuy nhiên, cho dù đã được sử dụng lâm sàng trong hơn 50 năm, các tác động kháng viêm đặc hiệu của GC trên các ngăn tế bào khác nhau của hệ miễn dịch là vẫn chưa rõ ràng. GC tác động đến gần như từng tế bào của hệ miễn dịch, và có bằng chứng ngày càng tăng đối với các cơ chế đặc hiệu dạng tế bào.

Trong phương án đầu tiên, sáng chế đề cập đến glucocorticoit (GC) để sử dụng trong việc cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra. Như đã nêu ở trên, tác dụng phụ không mong muốn này thường đi theo liệu pháp dùng vùng liên kết CD3. Sáng chế khắc phục các bất lợi này và đề xuất (các) glucocorticoit để sử dụng trong việc cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh ở người bệnh trong đó người bệnh được áp dụng liệu pháp dùng vùng liên kết CD3. Do đó, sáng chế đề cập đến glucocorticoit (GC) để sử dụng trong phương pháp nhằm cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra.

Do đó, sáng chế đề cập đến GC để sử dụng trong việc cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra ở người bệnh, trong đó GC được dùng trước khi, đồng thời với và/hoặc tiếp theo việc dùng vùng liên kết này.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến phương pháp cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra, phương pháp này bao gồm việc cho người bệnh có nhu cầu sử dụng liệu pháp này dùng glucocorticoit (GC). Tốt hơn là, GC được dùng với lượng đủ để cải thiện, điều trị hoặc ngăn ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra này.

Tác dụng phụ về thần kinh “được gây ra bởi” việc dùng vùng liên kết CD3 cho người bệnh. Thuật ngữ “được gây ra bởi” có nghĩa là vùng liên kết CD3 là nguyên nhân của tác dụng phụ về thần kinh. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng đánh giá xem việc dùng vùng liên kết CD3 có phải là

nguyên nhân gây ảnh hưởng đến thần kinh hay không. Vì mục tiêu này, chỉ đòi hỏi giám sát chặt chẽ người bệnh trong quá trình dùng và nhờ đó, phát hiện rằng việc dùng vùng liên kết CD3 là nguyên nhân đối với tác dụng phụ về thần kinh. Tương tự, dự tính là sẽ gián đoạn việc dùng vùng liên kết CD3 và để đánh giá xem tác dụng phụ về thần kinh nhờ đó có được cải thiện hoặc thậm chí biến mất hay không, điều này chỉ ra rằng tác dụng phụ về thần kinh là do vùng liên kết CD3 gây ra.

Thuật ngữ “glucocorticoit” là để chỉ các hợp chất liên kết, tốt hơn là, cụ thể, với thụ thể glucocorticoit. Thuật ngữ này bao gồm (các) hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm cortison, cortisol (hydrocortison), cloprednol, prednison, prednisolon, metylprednisolon, deflazacort, fluocortolon, triamxinolon, (bao gồm triamcinolonaxetonit), dexametason, betametason, cortivazol, parametason, flusticasonepropionat, triamcinolonaxetonit. và/hoặc fluticason (bao gồm flusticasonepropionat), bao gồm các dẫn xuất được dùng của chúng. Trong bối cảnh của các phương án theo sáng chế, các hợp chất được đề cập có thể được sử dụng riêng hoặc kết hợp. Dexametason được ưu tiên sử dụng. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các GC đặc hiệu được đề cập trên đây. Dự tính rằng, tất cả các chất mà đã hoặc sẽ được phân loại là “glucocorticoit”, cũng có thể được dùng trong bối cảnh của sáng chế. Các glucocorticoit tương lai này bao gồm các hợp chất mà liên kết đặc hiệu với và hoạt hóa thụ thể glucocorticoit. Thuật ngữ các phương cách “liên kết đặc hiệu với thụ thể GC” theo sáng chế là GC (hoặc hợp chất mà được cho là có tác động như GC) kết hợp với (ví dụ, tương tác với) thụ thể GC (còn được biết là NR3C1) đến mức rõ rệt qua thống kê khi so sánh với việc kết hợp với các protein/các thụ thể nói chung (tức là, liên kết không đặc hiệu). Khi thụ thể GC liên kết với các glucocorticoit, cơ chế hoạt động chủ yếu của nó là điều chỉnh phiên mã gen. Khi không có GC, thụ thể glucocorticoit (GR) cư trú trong dung dịch bào tương được tạo phức với nhiều protein khác nhau bao gồm Protein sốc nhiệt 90 (hsp90), protein sốc nhiệt 70 (hsp70) và protein FKBP52 (protein 52 liên kết FK506). Liên kết của GC với thụ thể glucocorticoit (GR) dẫn đến giải phóng các protein sốc nhiệt. Do đó, dự tính rằng GC tương lai, hoặc dẫn xuất hoặc muối được dùng của GC tốt hơn là có khả năng liên kết với thụ thể GC và để giải phóng các protein sốc nhiệt được đề cập trên đây. Phức GR được hoạt hóa điều chỉnh biểu hiện của các protein kháng viêm trong nhân hoặc chặn

biểu hiện của các protein gây viêm trong dung dịch bào tương (bằng cách ngăn ngừa sự chuyển vị của các yếu tố phiên mã khác từ dung dịch bào tương vào trong nhân).

Theo phương án được ưu tiên, GC được chọn từ các GC được sử dụng lâm sàng thông dụng nhất và thích đáng nhất như dexametason, fluticasonpropionat, prednisolon, metylprednisolon, betametason, triamcinolonaxetonit hoặc các dạng kết hợp của chúng.

Trong phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa, GC là dexametason.

Dexametason là glucocorticoit có hiệu lực cao nhất trong các steroid thông dụng nhất và còn có thời gian bán thải dài nhất (tham khảo Bảng dưới đây). Nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể chọn được một glucocorticoit trong các glucocorticoit đã biết, một vài glucocorticoit trong số đó được bọc lộ trong sáng chế, và lựa chọn liều dùng hiệu quả thích hợp để cải thiện hoặc ngăn ngừa tác dụng phụ về thần kinh mà có thể là hệ quả từ việc điều trị người bệnh yêu cầu sử dụng liệu pháp này, chẳng hạn người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) dùng phân tử kháng thể đặc hiệu kép có chứa vùng liên kết CD3, như là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3.

<i>Tác nhân</i>	<i>Liều dùng đương lượng xấp xỉ (mg)</i>	<i>Hoạt lực kháng viêm tương đối (glucocorticoit)</i>	<i>Hoạt lực khoáng- corticoit (duy trì Na⁺) tương đối</i>	<i>Thời gian bán thải sinh học (giờ)</i>
Cortison	25	0,8	0,8	8-12
Hydrocortison	20	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 với bệnh ác tính thuộc hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) (ví dụ, 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 sử dụng (so với các steroid khác) để điều trị chứng phù não. Mặc dù các corticosteroid làm giảm độ thấm mao dẫn trong chính khối u, trong các mô hình động vật, có 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 ở cách xa khối u (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995; 25(1):19-28.

Đối với thử nghiệm lâm sàng liên quan đến ứng dụng kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 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 những người bệnh. Vì mục tiêu này, các tác giả sáng chế đã áp dụng việc sử dụng từng bước kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3, trong đó sử dụng các liều 5/15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$ 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. Ngoài ra, còn dự tính trong việc dùng từng bước kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 là phác đồ điều trị sử dụng hai dạng liều, chẳng hạn 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$, 5/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$, hoặc 15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$ trong khoảng thời gian điều trị người bệnh. Dạng liều thích hợp có thể được chọn bởi bác sĩ lâm sàng trên cơ sở tính hiệu quả, khả năng dung nạp và độ an toàn với tác dụng phụ ở người bệnh ở mức tối thiểu.

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 liều không đổi mà không cần tăng liều đến liều dùng cao hơn tiếp theo. Ví dụ, phác đồ điều trị theo sáng chế bao gồm việc dùng 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$, hoặc 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$ kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 cho đến khi kết thúc quá trình điều trị lên đến 8 tuần [56 ngày] với khả năng dung nạp tốt và không có tác dụng phụ, và thậm chí còn lâu hơn nếu được xác định là an toàn và hiệu quả.

Thường được ưu tiên là, từng liều dùng trong số các liều dùng được bộc lộ trong sáng chế có thể được chuyển từ lượng (tính theo $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ thành $\mu\text{g}/\text{ngày}$ bằng cách nhân liều dùng tương ứng với hệ số 1,9. Do đó, mỗi liều dùng trong số các liều dùng được bộc lộ trong sáng chế 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 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ được chuyển thành $28,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ và liều dùng là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ được chuyển thành $114\mu\text{g}/\text{ngày}$. Được ưu tiên là, số thập phân là kết quả từ phép nhân hoặc là được làm tròn lên hoặc được làm tròn xuống, tương ứng, đến số nguyên. Ví dụ, liều dùng là $9,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể được làm tròn xuống đến $9\mu\text{g}/\text{ngày}$ và liều dùng là $28,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể được làm tròn xuống đến $28\mu\text{g}/\text{ngày}$. Tương tự, liều dùng $9,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể được làm tròn lên đến $10\mu\text{g}/\text{ngày}$ và liều dùng là $28,5\mu\text{g}/\text{ngày}$ có thể được làm tròn lên đến $29\mu\text{g}/\text{ngày}$.

Thuật ngữ "các dẫn xuất được dùng" bao gồm các muối, các este, các enol ete, các enol este, các axetal, các ketal, các ortho-este, các hemiaxetal, các hemi ketal, các axit, các bazơ, các solvat, các hydrat hoặc các tiền thuốc của chúng. Các dẫn xuất này có thể được tạo ra dễ dàng bởi các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sử dụng phương pháp đã biết đối với việc tạo dẫn xuất này.

Liều dùng GC được sử dụng theo các phương án của sáng chế không bị giới hạn, tức là nó sẽ phụ thuộc vào trường hợp người bệnh cụ thể. GC có thể được dùng trong tĩnh mạch hoặc qua đường miệng. Tuy nhiên, khoảng dạng liều được ưu tiên của GC bao gồm là từ 1 đến 6 mg (đương lượng dexametason) ở đầu thấp của liều dùng đến 40 mg/ngày (đương lượng dexametason). Dạng liều này có thể được dùng tất cả một lần hoặc được chia nhỏ thành dạng liều nhỏ hơn (tham khảo các ví dụ kèm theo). Được ưu tiên đặc biệt là khoảng dạng liều từ 4 đến 24 mg/ngày. Dạng liều hàng ngày là 4, 8, 12, 16, 20 hoặc 24 mg/ngày thậm chí còn được ưu tiên hơn. Dạng liều là $1 \times 4\text{mg}$ một ngày, $2 \times 4\text{mg}$ một ngày, $1 \times 8\text{mg}$ một ngày; $1 \times 4\text{mg}$ cộng với $1 \times 8\text{mg}$ một ngày, $2 \times 8\text{mg}$ một ngày, $2 \times 10\text{mg}$ một ngày hoặc $5 \times 4\text{mg}$ một ngày và $3 \times 8\text{mg}$ một ngày của dexametason được ưu tiên đặc biệt. Phác đồ dùng liều khác nữa có được từ các ví dụ kèm theo. Tất cả các dạng liều được dùng trong đoạn này là để chỉ các đương lượng dexametason.

“Ảnh hưởng có hại”, mà đôi khi còn có nghĩa là “tác dụng phụ” hoặc “Tác dụng phụ có hại (trong nghiên cứu lâm sàng)” là tác dụng gây hại và không mong muốn do thuốc trong điều trị người bệnh bằng vùng liên kết CD3. “Tác dụng phụ thần kinh/tâm lý” mà đôi khi còn có nghĩa là triệu chứng thần kinh hoặc tác dụng

phụ hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm tình trạng bệnh của người bệnh như là tất cả các dạng đau, bao gồm đau đầu và đau lưng, yếu cơ hoặc mất phối hợp cơ, cảm giác bất thường trong da, và rối loạn cảm giác, động kinh, bệnh não, phù não, lẫn, mất điều hòa, rối loạn lời nói, ảo giác, mất phối hợp động tác, sa sút trí tuệ, liệt, chứng run, đau đầu, hoặc mất định hướng. Ảnh hưởng đến thần kinh như được sử dụng trong bản mô tả tốt hơn là bao gồm tác dụng phụ về tâm lý. Tuy nhiên, đôi khi các thuật ngữ “tác dụng phụ về thần kinh” và “tác dụng phụ về tâm lý” có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Đặc biệt là, các phản ứng thần kinh/tâm thần quan sát được trong quá trình điều trị bằng vùng liên kết CD3 bao gồm, ví dụ là, lẫn và mất định hướng. “Lẫn” như được sử dụng trong bản mô tả là để chỉ sự mất định hướng, đó là khả năng đặt chính người đó chính xác trong thế giới về thời gian, địa điểm, và nhận diện cá nhân, và khả năng nhớ thường, đó là khả năng nhớ lại chính xác các sự kiện trước đó hoặc học các vấn đề mới. Người bệnh thường khó tập trung và sự suy nghĩ không chỉ mờ nhạt và không rõ ràng mà còn thường chậm chạp rõ rệt. Người bệnh có các phản ứng thần kinh/tâm thần còn bị mất trí nhớ. Thường xuyên, lẫn dẫn đến mất khả năng nhận biết mọi người và/hoặc địa điểm, hoặc mất khả năng nói thời gian và thời điểm. Cảm giác mất định hướng thường có khi lẫn, và khả năng ra quyết định bị suy giảm. Các phản ứng thần kinh còn bao gồm vận ngôn không rõ ràng và/hoặc khó tìm từ ngữ. Rối loạn này có thể làm suy yếu cả sự diễn đạt và hiểu ngôn ngữ cũng như đọc và viết. Ở một số người bệnh, ngoài tiểu tiện không tự chủ, còn có chóng mặt và choáng váng có thể đi kèm với các phản ứng thần kinh.

Ở đây "người bệnh" được đề cập là động vật có vú, tốt hơn là người, sẽ hoặc (đã) được điều trị bằng vùng liên kết CD3.

Còn dự tính rằng, người bệnh được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T nhỏ hơn 1:5 (tham khảo tài liệu PCT/EP2010/066207).

Theo phương án được ưu tiên, người bệnh bị nghi ngờ/được cho rằng có hoặc đã có tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính (cụ thể là tế bào B). Trong trường hợp sau này, người bệnh đã được chẩn đoán là có các tế bào này. Các 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 đang mắc bệnh bạch cầu và/hoặc u lymphô.

Liên quan đến sáng chế, “vùng liên kết CD3” đặc trưng cho vùng liên kết mà bao gồm vùng khung và “vị trí liên kết kháng nguyên” hoặc “vị trí tương tác kháng nguyên” mà có khả năng tương tác đặc hiệu với kháng nguyên CD3. Liên kết/tương tác này còn được hiểu là để xác định “ghi nhận đặc hiệu”. Thuật ngữ “tương tác/sự tương tác đặc hiệu” theo sáng chế có nghĩa là vùng liên kết có khả năng liên kết vào ít nhất hai, tốt hơn là ít nhất 3, tốt hơn nữa là ít nhất 4 axit amin của kháng nguyên CD3, tốt hơn là kháng nguyên CD3 epsilon, và tốt hơn nữa là kháng nguyên CD3 epsilon của người. Các vùng liên kết CD3 này cũng như các epitop CD3 epsilon đặc hiệu là đã biết rõ đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được minh họa rất chi tiết, ví dụ trong tài liệu WO2008119567 hoặc trong tài liệu WO2008119566, cả hai đều đưa vào đây để viện dẫn.

Như được sử dụng trong bản mô tả, “CD3” có nghĩa là phân tử được biểu hiện làm một phần của thụ thể tế bào T và có ý nghĩa như thường được hiểu trong kỹ thuật hiện nay. Ở người, nó bao gồm, các tiểu đơn vị ở dạng kết hợp riêng và 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 của người được đăng ký trong GenBank với số đăng ký là NM_000733.

Phân tử liên kết CD3 liên kết với CD3 epsilon của người được ưu tiên. Epitop CD3 epsilon được bộc lộ rất chi tiết trong tài liệu WO2008119567 hoặc trong tài liệu WO2008119566 thậm chí còn được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ “khung” gồm có giàn cho các vị trí liên kết kháng nguyên. Ví dụ, giàn này có thể được cung cấp bởi protein A, cụ thể, vùng Z của protein A (ái thể), ImmE7 (protein miễn dịch), BPTI/APPI (vùng Kunitz), protein liên kết Ras AF-6 (vùng PDZ), charybdotoxin (độc tố Scorpion), CTLA-4, Min-23 (knottin), lipocalin (anticalin), neokarzinostatin, vùng fibronectin, vùng lặp lại ý thức ankyrint hoặc thioredoxin (Skerra, Curr. Opin. Biotechnol. 18, 295-304 (2005); Hosse và các đồng tác giả, Protein Sci. 15, 14-27 (2006); Nicaise và các đồng tác giả, Protein Sci. 13, 1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen, Curr. Opin. Struc. Biol. 7, 463-469 (1997)).

“Khung” được ưu tiên, trong bối cảnh của sáng chế, là các phần được thừa nhận trong kỹ thuật hiện nay của vùng biến đổi kháng thể mà tồn tại giữa các vùng xác định hỗ trợ (CDRs) phân kỳ hơn (tức là, biến đổi cao) trong vùng biến đổi của kháng thể. Các vùng khung này thường được gọi là các khung từ 1 đến 4 (khung FR1, khung FR2, khung FR3, và khung FR4) và đề xuất giàn để thể hiện 6 vùng xác định hỗ trợ (CDR) (3 từ chuỗi nặng và 3 từ chuỗi nhẹ) trong không gian 3 chiều, để tạo thành bề mặt liên kết kháng nguyên.

Ví dụ được ưu tiên của vùng liên kết CD3 theo sáng chế là kháng thể. Vùng liên kết có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng hoặc được tạo thành từ kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng. Thuật ngữ “kháng thể” bao gồm các dẫn xuất hoặc các đoạn chức năng của chúng mà vẫn còn giữ lại đặc trưng liên kết. Các kỹ thuật để sản xuất kháng thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này và được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Harlow and Lane "Antibodies, A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988 và Harlow và 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 của thuật ngữ “kháng thể” còn bao gồm các phương án như kháng thể khảm, kháng thể chuỗi đơn, kháng thể khử miễn dịch 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, Fv, scFv hoặc các kháng thể một vùng, các kháng thể một vùng biến đổi hoặc một vùng biến đổi của globulin miễn dịch chỉ bao gồm một vùng biến đổi, mà có thể là VH hoặc VL, mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc epitop độc lập của của các vùng V khác hoặc các vùng khác; tham khảo, ví dụ, Harlow and Lane (1988) and (1999), được nêu trên đây. Một vùng biến đổi của globulin miễn dịch này không chỉ bao gồm polypeptit một vùng biến đổi của kháng thể được phân lập, mà cả các polypeptit lớn hơn bao gồm một hoặc nhiều monome của chuỗi polypeptit một vùng biến đổi ở kháng thể.

Các dạng kháng thể đặc hiệu kép được ưu tiên; tuy nhiên cũng không loại trừ các dạng kháng thể đa đặc hiệu khác (ba đặc hiệu, tetrabody v.v.).

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị/phác đồ dùng liệu mà dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3, bao gồm vùng liên kết thứ nhất có khả năng liên kết với epitop của chuỗi CD3 epsilon của người và vùng liên kết thứ hai có khả năng liên kết với CD19 của người. Ví dụ đối với các phân tử đặc hiệu kép trong phương pháp theo sáng chế được mô tả rất chi tiết trong tài liệu WO 99/54440 và WO 2004/106381 và WO 2008/119565. Tất cả các kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được bộc lộ trong đó, bao gồm các biến thể, các đoạn, các đương lượng v.v.. của chúng, được ưu tiên đặc biệt là kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 theo sáng chế.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3” (bao gồm kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3) nghĩa là 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 dùng liệu theo sáng chế. Mỗi vùng liên kết bao gồm ít nhất 1 vùng biến đổi từ chuỗi kháng thể nặng (“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 vào với nhau bằng vùng đệm polypeptit ngắn. Một 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. Từng 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 vùng liên kết thứ hai được liên kết với nhau bằng liên kết polypeptit, ví dụ về dạng này được bộc lộ và được 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 tài liệu WO 99/54440 và WO 2004/106381.

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

Tốt hơn là, kháng thể đặc hiệu kép đã dùng trong phương pháp/phác đồ dùng liều 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 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) Các CDR kháng CD3 của chuỗi nặng được thể hiện là CD3 CDR-H1 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 11 (RYTMH), tốt hơn là 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 (SYWMN), tốt hơn là 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 (KASQSVDYDGDSYLN), CD19 CDR-L2 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 21 (DASNLVLS) và CD19 CDR-L3 có trình tự nêu trong SEQ ID NO: 22 (QQSTEDPWT).

Tốt hơn là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm CD3 CDR của chuỗi nặng và nhẹ. Tốt hơn nữa là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm CD3 CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ cũng như CD19 CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

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

Theo cách khác, được ưu tiên là, kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 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).

Tốt hơn là, kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 dùng trong phương pháp theo sáng chế bao gồm chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi CD19 và/hoặc chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi CD3. Tốt hơn nữa là, kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép

CD19xCD3 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 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 của (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 sắp xếp và so sánh 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 người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực 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 các trình tự axit amin của kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 được mô tả trong sáng chế (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 bất cặp bazơ không chính xác. 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 là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (tham khảo, ví dụ, 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 người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực 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 các trình tự nucleotit hoặc axit amin của kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 được mô tả trong sáng chế. Hoạt tính gây độc tế bào của kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 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 các trình tự axit amin của kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 có thể được xác định bằng các phương pháp như được minh họa, trong ví dụ, tài liệu WO 99/54440.

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

Cũng được ưu tiên đặc biệt 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 và WO 2008/119565.

Sáng chế còn đề cập đến kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 để sử dụng trong điều trị tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính ở người bệnh, trong đó kháng thể này được dùng trước, đồng thời với hoặc tiếp sau việc dùng GC.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp để

(i) dùng vùng liên kết CD3, chẳng hạn kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 cho người bệnh, hoặc

(ii) điều trị tế bào lymphô dương tính CD19 ác tính ở người bệnh bằng cách dùng vùng liên kết CD3;

trong đó kháng thể này được dùng trước, tiếp theo và/hoặc kết hợp với việc dùng GC.

Tốt hơn là, việc dùng vùng liên kết CD3 hoặc được phẩm bao gồm vùng liên kết CD3 truyền đường tĩnh mạch. Tốt hơn là, việc dùng GC hoặc được phẩm bao gồm GC truyền qua đường tĩnh mạch hoặc qua đường miệng. Chúng có thể được dùng ở dạng tiêm nhanh một lượng lớn hoặc liên tục (tiếp tục), với việc dùng liên tục được ưu tiên. Việc dùng liên tục là để chỉ việc dùng mà cơ bản là không gián

đoạn. Thuật ngữ “Cơ bản là không gián đoạn” bao gồm việc dùng liên tục thường không có dòng chảy không bị gián đoạn hoặc mở rộng không gian. Ví dụ, tài liệu WO 2007/068354 bộc lộ phác đồ điều trị được nêu cụ thể trong tài liệu này để tham khảo. Một phác đồ điều trị khác mà được dự tính trong bối cảnh của sáng chế được bộc lộ trong tài liệu PCT/EP2010/066207.

Theo phương án được ưu tiên, dùng liều dùng thứ nhất của vùng liên kết CD3 trong khoảng thời gian thứ nhất; và tùy ý tiếp đến dùng liều dùng thứ hai của vùng liên kết CD3 trong khoảng thời gian thứ hai, trong đó liều dùng thứ hai dài hơn liều dùng thứ nhất.

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

Theo phương án được ưu tiên khác theo sáng chế, dùng liều thứ ba của vùng liên kết CD3 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 (phác đồ dùng liều) ba giai đoạn (ba bước) để áp dụng trong việc sử dụng và phương pháp được mô tả trong sáng chế.

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, sáng chế bao gồm việc dùng liên tục liều không đổi của vùng liên kết CD3 mà không tăng liều đến liều dùng cao hơn tiếp theo. Ví dụ, việc dùng theo sáng chế bao gồm dùng $60\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$ hoặc $5\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{giờ}$ của vùng liên kết CD3, cụ thể kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3 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.

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 vùng liên kết CD3, 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 vùng liên kết, lại cho người bệnh dùng liều dùng dexametason. Sau đó dexametason được dùng trong một hoặc nhiều ngày, tốt hơn là 2 đến 3 ngày, sau khi dùng liều dùng thứ nhất của kháng thể, tốt hơn là trong hai ngày sau khi dùng vùng

liên kết thứ nhất và được dùng một hoặc nhiều ngày, tốt hơn là 2 hoặc nhiều ngày nữa sau mỗi lần tăng liều dùng, tốt hơn là trong hai ngày sau khi dùng tăng liều của vùng liên kết. Tốt hơn là, từng liều dùng dexametason từ 6 đến 40 mg, và tốt hơn 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 liều dùng thứ nhất của vùng liên kết 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 nằm trong khoảng từ 6 đến 12 giờ bao gồm việc dùng liều dùng dexametason trước khi dùng liều dùng đầu tiên của vùng liên kết và bao gồm 6, 7, 8, 9, 10, 11 và 12 giờ.

Theo phương án khác, dexametason được dùng trong khoảng thời gian 2, 3, 4 hoặc 5 ngày trong thời gian này liều dùng vùng liên kết 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, với 20 hoặc 24mg được ưu tiên, ở thời điểm thứ hai với liều dùng tốt hơn là 8, 12, 16, 20, hoặc 24 mg, với 16mg được ưu tiên và/hoặc ở thời điểm thứ ba với liều dùng tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 mg, với 8mg được ưu tiên. Dexametason có thể còn được dùng ở thời điểm thứ tư hoặc ở thời điểm thứ tư và thứ năm với liều dùng tốt hơn là 2, 4, 6, 8, 10 hoặc 12 mg, trong đó được ưu tiên là 8mg.

Còn dự tính rằng, người bệnh theo sáng chế được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T nhỏ hơn 1:5 (tham khảo tài liệu PCT/EP2010/066207). Như được bộc lộ rất chi tiết trong tài liệu PCT/EP2010/066207, tác dụng phụ về thần kinh thường đi kèm với việc dùng kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 ở người bệnh mà được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T nhỏ hơn 1:5. Tuy nhiên, việc ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra do việc dùng liệu pháp GC được bộc lộ trong sáng chế, còn áp dụng được cho người bệnh mà được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T lớn hơn 1:5 (tham khảo tài liệu PCT/EP2010/066207).

Sáng chế còn đề cập đến kit hoặc gói (dược phẩm) bao gồm GC và/hoặc vùng liên kết CD3, và hướng dẫn sử dụng và/hoặc bản ghi chỉ ra rằng GC được

dùng để cải thiện điều trị và/hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra. Tốt hơn là, GC và vùng liên kết CD3 được bao gói cùng nhau trong gói hoặc kit kín. Còn dự tính rằng, gói hoặc kit theo sáng chế, còn bao gồm các phương cách để dùng GC và/hoặc vùng liên kết CD3 cho người bệnh và/hoặc các chất đệm, chai nhỏ, túi teflon hoặc túi truyền mà thường được sử dụng để tiêm truyền các tác nhân chữa bệnh. Do đó, thuật ngữ “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, bản hướng dẫn sử dụng trợ giúp các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực chuẩn bị liều dùng tương ứng và dung dịch tiêm truyền theo sáng chế v.v..

Thuật ngữ "đáp ứng hoàn toàn" có nghĩa là không phát hiện bệnh trên lâm sàng với tiêu chuẩn về các nghiên cứu hình ảnh bất thường bất kỳ trước đó như các nghiên cứu chụp X quang. Tốt hơn là, đáp ứng 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.

Tốt hơn là, thuyên giảm hoàn toàn trong tất cả được định nghĩa là kết quả đếm tế bào mầm dưới 5% trong tủy xương và phục hồi chức năng tủy xương. Sự thuyên giảm chi tiết và định nghĩa phản ứng đối với người bệnh NHL được sử dụng theo Cheson và các đồng tác giả, 1999, J Clin Oncol. Apr;17(4):1244

Thuật ngữ "đáp ứng một phần" có nghĩa là giảm ít nhất khoảng 50% tổng gánh nặng khối u đo được (tức là, số lượng các tế bào ác tính có trong người bệnh, hoặc thể khối đo được của các khối u) trong khi không có thương tổn mới và kéo dài trong 4 đến 8 tuần hoặc lâu hơn 8, 10, 12, 14, 16, 18 hoặc 20 tuần hoặc lâu hơn. Tuy nhiên, "đáp ứng hoàn toàn" không nhất thiết ngụ ý rằng bệnh đã được chữa khỏi, do người bệnh có thể lại bị tái phát bệnh. Tuy nhiên, nếu vậy, người bệnh có thể lại được điều trị bằng chế phẩm bao gồm kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3 như được mô tả trong sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế và không được hiểu là để giới hạn phạm vi của sáng chế. Phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế chỉ được giới hạn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ.

Người bệnh được điều trị bằng blinatumomab và đồng được phẩm dexametason có tác dụng cải thiện, điều trị hoặc phòng ngừa tác dụng phụ về thần kinh và/hoặc tâm lý.

Dùng dexametason chữa bệnh là có lợi trong đó các triệu chứng thần kinh và/hoặc tâm thần biến mất mà không cần dùng điều trị bằng blinatumomab.

Người bệnh số 109-015 mắc u lymphô nang được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ ngay từ khi bắt đầu điều trị (tức là không tăng liều dùng) trong 4 tuần, người bệnh dùng bổ sung dexametason vào các ngày 4-5: $3 \times 8\text{mg}$ qua đường miệng và vào các ngày 6-7: $1 \times 8\text{mg}$ qua đường miệng để điều trị đau đầu. Chu kỳ điều trị này không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Người bệnh số 109-017 mắc u lymphô nang được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ ngay từ khi bắt đầu điều trị (tức là không tăng liều dùng) trong 5 tuần; để điều trị chứng run dexametason được dùng qua đường miệng: vào ngày 7: $8\text{mg}-4\text{mg}-4\text{mg}$; ngày 8+9: $8\text{mg}-4\text{mg}-0\text{mg}$; ngày 10-11: $4\text{mg}-4\text{mg}-0\text{mg}$; ngày 12-15: $4\text{mg}-0\text{mg}-0\text{mg}$). Chu kỳ điều trị này không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Người bệnh số 109-026 mắc MCL được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 1 tuần, tiếp theo là $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 6 tuần duy trì. Người bệnh dùng dexametason qua đường miệng để điều trị mất dùng động tác vào ngày 11: $3 \times 8\text{mg}$ và vào ngày 12: $2 \times 8\text{mg}$. Chu kỳ điều trị này không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Người bệnh số 135-001 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 1 tuần, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần thứ hai, và $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 4 ngày nữa. Người bệnh được cho dùng dexametason để điều trị chứng run ở mức $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ vào ngày thứ ba ($3 \times 8\text{mg}$) và tiếp tục dùng dexametason với liều giảm trong ít hơn một tuần. Không có triệu

chứng về thần kinh sau khi tăng liều đến 15 μ g, điều này có thể được giải thích bằng tác dụng dự phòng của dexametason. Tuy nhiên, vào ngày 4 sau bước dùng liều đến 50 μ g/m²/ngày người bệnh phải dùng do tác dụng phụ về thần kinh/tâm thần có hại mà xảy ra quá nhanh để có thể can thiệp bằng dexametason.

Người bệnh số 109-036 mắc u lymphô nang được điều trị bằng 5 μ g/m²/ngày trong tuần đầu tiên tiếp theo là điều trị ở 60 μ g/m²/ngày blinatumomab trong 6 tuần điều trị duy trì. Người bệnh gặp tác dụng phụ về thần kinh (chứng run và mất dùng động tác) bắt đầu vào ngày 11, tức là 4 ngày sau bước dùng liều đến 50 μ g/m²/ngày. Dexametason được dùng trong tĩnh mạch (3x8 mg) và tác dụng phụ về thần kinh được giải quyết khi điều trị liên tục bằng blinatumomab.

Người bệnh số 109-038 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là 5 μ g/m²/ngày trong 1 tuần, 15 μ g/m²/ngày trong tuần thứ hai, và 60 μ g/m²/ngày trong 6 tuần điều trị duy trì. Vào ngày 15, người bệnh phát triển chứng run vận động hữu ý mà được điều trị sau khi dùng dexametason (3x8mg trong tĩnh mạch) (điều trị liên tục bằng blinatumomab).

Người bệnh số 109-039 mắc u lymphô tế bào vỏ MCL được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là 5 μ g/m²/ngày trong 1 tuần, 15 μ g/m²/ngày trong tuần thứ hai, và 60 μ g/m²/ngày trong 12 ngày điều trị duy trì. Vào ngày 17, người bệnh phát triển chứng run vận động và rối loạn vận ngôn nhẹ mà được điều trị sau khi dùng dexametason; 3x8mg dexametason được dùng trong tĩnh mạch (điều trị liên tục bằng blinatumomab).

Người bệnh số 153-002 mắc u lymphô tế bào vỏ MCL được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là 5 μ g/m²/ngày trong 1 tuần, 15 μ g/m²/ngày trong tuần thứ hai, và 60 μ g/m²/ngày trong 1 tuần. Người bệnh phát triển các vấn đề vận ngôn nhẹ vào ngày 4 mà được giải quyết hoàn toàn sau khi dùng dexametason (3x8mg qua đường miệng), ở các liều dùng giảm trong một vài ngày. Vào ngày 22, người bệnh phải dùng điều trị do bệnh liệt nhẹ mà sau đó biến mất không có can thiệp.

Bên cạnh việc sử dụng khả năng chữa bệnh của dexametason để làm thuyên giảm tác dụng phụ về thần kinh, dexametason còn được sử dụng để dự phòng nhằm ngăn ngừa tác dụng phụ về thần kinh.

Người bệnh số 135-002 mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng blinatumomab ở liều dùng là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 1 tuần, $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần thứ hai, và $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 2 tuần duy trì và dùng thêm dexametason dự phòng (liều dùng: $3 \times 8\text{mg}$ vào ngày bắt đầu điều trị bằng blinatumomab và vào mỗi ngày tăng liều). Người bệnh không phải gián đoạn điều trị với blinatumomab do tác dụng phụ về thần kinh.

Ở người bệnh số 155-001 trong thử nghiệm 103-206 với ALL tái phát, được điều trị bằng tiêm truyền liên tục blinatumomab ở liều dùng là $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong 16 ngày. Người bệnh được dùng dexametason trước khi dùng blinatumomab theo sáng chế. Đặc biệt là, dexametason dự phòng được dùng (8mg trước khi bắt đầu điều trị): Người bệnh không phải gián đoạn điều trị do tác dụng phụ. Người bệnh đạt được thuyên giảm hoàn toàn.

Từng người bệnh trong số 5 người bệnh dưới đây trong thử nghiệm 103-104 (tất cả đều mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL)) được điều trị bằng cách tiêm truyền liên tục blinatumomab ở liều dùng là $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần đầu tiên, sau đó $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong tuần thứ hai, và sau đó $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ trong giai đoạn điều trị duy trì mà có thể dùng thêm 2-6 tuần. Ngoài ra, từng người bệnh trong số những người bệnh dưới đây được điều trị dự phòng với 20mg dexametason ở 12 giờ và 1 giờ trước khi bắt đầu điều trị bằng blinatumomab và trước khi từng liều dùng tăng từ 5 đến $15\mu\text{g}$ và từ 15 đến $50\mu\text{g}$.

Người bệnh số 135-003 không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Người bệnh số 108-007 không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý. Người bệnh này đạt được thuyên giảm hoàn toàn u lymphô.

Người bệnh số 108-008 không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Người bệnh số 108-009 không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý. Người bệnh này đạt được đáp ứng mục tiêu đối với u lymphô.

Người bệnh số 108-010 dùng bổ sung 100mg prednisolon 1 giờ trước khi bắt đầu tiêm truyền. Người bệnh không phải gián đoạn do tác dụng phụ về thần kinh/tâm lý.

Dexametason được sử dụng ở dạng dự phòng đối với tác dụng phụ về thần kinh ở người bệnh nữ 14 tuổi mắc bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính (ALL), được điều trị bằng $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ngày}$ blinatumomab trên cơ sở những người bệnh theo chương trình dùng thuốc thử nghiệm. 4 tuần trong chu kỳ đầu tiên, người bệnh dùng dexametason vào ngày 1: $3\times 6\text{mg}$ qua đường miệng, vào ngày 2: $2\times 6\text{mg}$ qua đường miệng và vào ngày 3: $1\times 6\text{mg}$). Người bệnh không phải gián đoạn điều trị do tác dụng phụ. Người bệnh đạt được thuyên giảm hoàn toàn.

Tiến hành thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn I ở người những 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 trong người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Người bệnh được điều trị trong 4-8-tuần bằng cách dùng kháng thể liên tục theo đường tĩnh mạch với phác đồ dùng liều bước rộng sau đây: tuần đầu tiên 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 gồm 6 người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Hai nhóm người bệnh này chỉ khác nhau ở liều dùng và lịch dùng thuốc glucocorticoid khi bắt đầu tiêm kháng thể để làm giảm tác dụng phụ có hại.

Trong số 12 người bệnh, 5 người là nam và 7 người là nữ. Độ tuổi trung bình là 57 tuổi (nằm trong khoảng từ 24 đến 78 tuổi). Trung bình, những người bệnh 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 giá trị trung bình là 2. Nhóm người bệnh đầu tiên được cho dùng 100mg prednisolon 1 giờ trước khi bắt đầu; và nhóm người bệnh thứ hai người bệnh được cho dùng dùng dexametason ($3\times 8\text{mg}$) vào các 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 cấu trúc kháng thể đặc hiệu kép CD19xCD3.

Mặc dầu chỉ có 1 DLT (triệu chứng CNS có thể phục hồi độ 3) xảy ra trong nhóm người bệnh u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) được cho dùng thuốc prednisolon và, do đó, nhóm người bệnh 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 phục hồi, lịch dùng thuốc “dexametason sớm” được thay đổi (20mg ở thời điểm 12 đến 6 giờ và đến 1 giờ, khi bắt đầu truyền hoặc tăng liều, và 3x8mg trong quá trình 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 bằng “lịch dùng thuốc dexametason sớm” không quan sát thấy DLT. Do đó, kết luận rằng dùng bổ sung “dexametason sớm” là cách an toàn nhất để dùng blinatumomab cho người bệnh mắc u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Ngoài ra, quan sát được đối với những người bệnh có đáp ứng mục tiêu “dexametason sớm”.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kit chứa Glucocorticoit (Glucocorticoid - GC) và vùng liên kết CD3 và bản hướng dẫn sử dụng và/hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng để cải thiện điều trị và/hoặc phòng ngừa các tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra, trong đó glucocorticoit là dexametason.
2. Kit theo điểm 1, trong đó GC và vùng liên kết CD3 được bao gói cùng nhau trong một kit kín.
3. Kit theo điểm 1, trong đó còn bao gồm thêm các phương tiện để dùng GC và/hoặc vùng liên kết CD3.
4. Kit theo điểm 3, trong đó các phương tiện 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 vật truyền trong tĩnh mạch, lọ nhỏ, các chất đệm, các chất ổn định, bản hướng dẫn sử dụng trợ giúp việc chuẩn bị liều dùng và dung dịch tiêm truyền.
5. Kit theo điểm 1, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng trước, sau và/hoặc kết hợp với vùng liên kết CD.
6. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng liều dùng thứ nhất của vùng liên kết CD được dùng trong khoảng thời gian thứ nhất và tiếp đến là liều dùng thứ hai của vùng liên kết CD được dùng trong khoảng thời gian thứ hai, trong đó liều dùng thứ hai dài hơn liều dùng thứ nhất.
7. Kit theo điểm 6, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng sau liều dùng thứ nhất và thứ hai của vùng liên kết CD trong khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai, dùng liều dùng thứ ba của vùng liên kết CD, trong đó liều dùng thứ ba dài hơn liều dùng thứ nhất và thứ hai.
8. Kit theo điểm 6 hoặc điểm 7, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng trước khi dùng liều dùng thứ nhất

của vùng liên kết CD và trước khi dùng liều dùng thứ hai và/hoặc liều dùng thứ ba của vùng liên kết CD.

9. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tác dụng phụ về thần kinh là một hoặc nhiều rối loạn cảm giác, động kinh, bệnh não, phù não, lẫn, mất điều hòa, mất dùng động tác, rối loạn lời nói, ảo giác, sa sút trí tuệ, liệt, chứng run, đau đầu hoặc mất định hướng.
10. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng sau khi xuất hiện tác dụng phụ về thần kinh.
11. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó vùng liên kết CD3 là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép.
12. Kit theo điểm 11, trong đó kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19 x CD3.
13. Kit theo điểm 12, trong đó kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19 x CD3 là MT103.
14. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó người bệnh là con người.
15. Kit theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó người bệnh được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T nhỏ hơn 1:5.
16. Gói chứa GC và vùng liên kết CD3 và hướng dẫn sử dụng và/hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng để cải thiện điều trị và/hoặc phòng ngừa các tác dụng phụ về thần kinh do vùng liên kết CD3 gây ra, trong đó glucocorticoid là dexametason.
17. Gói theo điểm 16, trong đó GC và vùng liên kết CD3 được bao gói cùng nhau trong gói kín.
18. Gói theo điểm 16, trong đó còn bao gồm thêm các phương tiện để dùng GC và/hoặc vùng liên kết CD3.

19. Gói theo điểm 18, trong đó các phương tiện 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, bản hướng dẫn sử dụng trợ giúp việc chuẩn bị liều dùng và dung dịch tiêm truyền.
20. Gói theo điểm 16, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng trước, sau và/hoặc kết hợp với vùng liên kết CD.
21. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm 16-20, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng liều dùng thứ nhất của vùng liên kết CD được dùng trong khoảng thời gian thứ nhất và tiếp đến là liều dùng thứ hai của vùng liên kết CD được dùng trong khoảng thời gian thứ hai, trong đó liều dùng thứ hai dài hơn liều dùng thứ nhất.
22. Gói theo điểm 21, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng sau liều dùng thứ nhất và thứ hai của vùng liên kết CD trong khoảng thời gian thứ nhất và thứ hai, dùng liều dùng thứ ba của vùng liên kết CD, trong đó liều dùng thứ ba dài hơn liều dùng thứ nhất và thứ hai.
23. Gói theo điểm 21 hoặc điểm 22, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng trước khi dùng liều dùng thứ nhất của vùng liên kết CD và trước khi dùng liều dùng thứ hai và/hoặc liều dùng thứ ba của vùng liên kết CD.
24. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 23, trong đó tác dụng phụ về thần kinh là một hoặc nhiều rối loạn cảm giác, động kinh, bệnh não, phù não, lẫn, mất điều hòa, mất dùng động tác, rối loạn lời nói, ảo giác, sa sút trí tuệ, liệt, chứng run, đau đầu hoặc mất định hướng.
25. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 24, trong đó bản hướng dẫn sử dụng hoặc bản thông tin nhà sản xuất chỉ định rằng GC được dùng sau khi xuất hiện tác dụng phụ về thần kinh.

26. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 25, trong đó vùng liên kết CD3 là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép.
27. Gói theo điểm 26, trong đó kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép là kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19 x CD3.
28. Gói theo điểm 27, trong đó kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19 x CD3 là MT103.
29. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 28, trong đó người bệnh là con người.
30. Gói theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 16 đến 29, trong đó người bệnh được đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào B/T nhỏ hơn 1:5.

<110> Micromet GmbH

<130> MIM13896PCT

<150> US 61/412,229

<151> 2010-11-10

<160> 22

<170> Patent phiên bản 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 498

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> Kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3

 $\langle 400 \rangle$ 1

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
 115 120 125
 Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
 130 135 140
 Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
 145 150 155 160
 Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
 165 170 175
 Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 210 215 220
 Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 245 250 255
 Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser
 260 265 270
 Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
 275 280 285
 Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 290 295 300
 Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 305 310 315 320
 Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 325 330 335
 Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 340 345 350
 Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

355 360 365
 Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 385 390 395 400
 Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
 405 410 415
 Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
 420 425 430
 Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
 435 440 445
 Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
 450 455 460
 Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 465 470 475 480
 Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
 485 490 495
 Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép CD19xCD3

<400> 2

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc	60
atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gaactggtac	120
caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct	180
gggatccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg	300

```

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtggtg gtggttcttg cggcggcggc 360
tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagtctg gggctgagct ggtgaggcct 420
gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg 480
aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga 540
gatggtgata ctaactacaa tggaaagttc aagggtaaag ccactctgac tgcagacgaa 600
tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggtctat 660
ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg 720
ggccaagggg ccacggtcac cgtctcctcc ggaggtggtg gatccgatat caaactgcag 780
cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct 840
ggctacacct ttactaggta cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg 900
gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggtatacta attacaatca gaagttcaag 960
gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc 1020
ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc 1080
cttgactact ggggccaaag caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga 1140
ggttctggtg gaagtggagg ttcagggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca 1200
gcaatcatgt ctgcatctcc aggggagaag gtcaccatga cctgcagagc cagttcaagt 1260
gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat 1320
gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc 1380
tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa 1440
cagtggagta gtaacccgct cacgttcggt gctgggacca agctggagct gaaa 1494

```

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH kháng CD19

<400> 3

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
                20           25           30

```

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 4

<211> 372

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH kháng CD19

<400> 4

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

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL kháng CD19

<400> 5

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

<210> 6

<211> 333

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL kháng CD19

<400> 6

gatatccagc tgacccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttattt gaactggtac 120
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatccaa tctagtttct 180
 gggatcccac ccaggttttag tggcagtggg 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 kháng CD3

<400> 7

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VH kháng 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 ctcctca 357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL kháng CD3

<400> 9

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

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL kháng CD3

<400> 10

gacattcagc tgacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc	60
atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc	120
acctccccc aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc	180
ttcagtggca gtgggtcttg gacctcatac tctctcacia tcagcagcat ggaggctgaa	240
gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggctgctggg	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