(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391322 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.07

(22) Дата подачи заявки
2021.12.03

(51) Int. Cl. ***A61K 35/17*** (2015.01)
C07K 14/705 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) НАЦЕЛЕННАЯ НА BCMA CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

(31) **PCT/CN2020/133598**
(32) **2020.12.03**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2021/135295**
(87) **WO 2022/117068 2022.06.09**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US); НАНЬЦЗИН ЛЕДЖЕНД БАЙОТЕК КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Шектер Джордан Марк (US), Фань Сяоху (CA)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В данном изобретении представлен способ лечения субъекта, имеющего множественную миелому. Субъекту вводят одноразовую внутривенную инфузию Т-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий анти-BCMA CAR, содержащий полипептид. В некоторых вариантах осуществления доза CAR-T-клеток, вводимых субъекту, составляет от $1,0\times10^5$ до $5,0\times10^6$ CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. Способ лечения эффективен для достижения и поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания, а также других полезных клинических результатов, связанных с эффективностью и безопасностью.

202391322 A1

202391322 A1

НАЦЕЛЕННАЯ НА BCMA CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по международной патентной заявке № PCT/CN2020/133598, поданной 3 декабря 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Множественная миелома представляет собой агрессивное неопластическое нарушение, связанное с плазматическими клетками. Множественная миелома считается В-клеточным неопластическим нарушением, при котором В-клетки пролиферируют неконтролируемым образом в костном мозге. Симптомы включают в себя одно или большее число из следующего: гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию, костные нарушения, бактериальные инфекции, повышенная вязкость и амилоидоз. Множественная миелома все еще считается неизлечимым заболеванием, несмотря на наличие новых видов терапии, которые включают в себя ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие лекарственные средства и моноклональные антитела, с которыми связаны более благоприятные исходы для пациентов. Поскольку для большинства пациентов характерны либо рецидив данного заболевания, либо приобретенная рефрактерность к лечению, существует постоянная потребность в новых видах терапии множественной миеломы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте данного изобретения представлен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий:

a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против BCMA и второй BCMA-связывающий фрагмент;

b) трансмембранный домен; а

c) внутриклеточный сигнальный домен,

для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клеток), причем первый BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, а второй BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

В некоторых вариантах осуществления доза содержит от $1,0 \times 10^5$ до $5,0 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза содержит от $5,0 \times 10^5$ до $1,0 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза содержит около $0,75 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза содержит около $1,0 \times 10^8$ указанных CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанное введение указанного одного пакета указанных CAR-Т-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанного одного пакета CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием двух пакетов указанных CAR-Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанное введение каждого из указанных двух пакетов указанных CAR-Т-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанных двух пакетов CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге после указанной инфузии указанных

CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный негативный статус MRD получают в первом периоде последующего наблюдения от приблизительно 28 дней и до приблизительно 179 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида или введение флударабина. В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции проводят за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный циклофосфамид вводят внутривенно в дозе 300 мг/м^2. В некоторых вариантах осуществления указанный флударабин вводят внутривенно в дозе 30 мг/м^2.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) через более 3 дней после инфузии без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления указанное лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.

В некоторых вариантах осуществления субъект получает доинфузионное лечение препаратами, включающими жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за 1 час до инфузии CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен. В некоторых вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанное

жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления указанное антигистаминное средство содержит дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления указанное антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанное антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте.

В некоторых вариантах осуществления инфузия, содержащая CAR-T-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

В некоторых вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере один из PI, IMiD или антитела к CD38.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD. В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере трем лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере четырем лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере пяти лекарственным средствам.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 91%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении общей частоты ответа более 93%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении общей частоты

ответа более 95%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении общей частоты ответа более 97%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении общей частоты ответа более 99%. В некоторых вариантах осуществления общую частоту ответа оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения медианного времени до первого ответа менее 1,15 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения медианного времени до первого ответа менее 1,10 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до первого ответа менее 1,05 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до первого ответа менее 1,00 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до первого ответа менее 0,95 месяца.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,96 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,86 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,76 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,66 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,56 месяца.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение периода последующего наблюдения приблизительно 28 дней или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при поддержании указанного негативного статуса MRD у указанного субъекта,

оцениваемого в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления первый BCMA-связывающий фрагмент и/или второй BCMA-связывающий фрагмент представляют собой VHH-антитело к BCMA. В некоторых вариантах осуществлениия первый BCMA-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH-антитело к BCMA, а второй BCMA-связывающий фрагмент представляет собой второе VHH-антитело к BCMA. В некоторых вариантах осуществления указанный первый BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:10. В некоторых вариантах осуществления указанный второй BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:12. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный первый BCMA-связывающий фрагмент и указанный второй BCMA-связывающий фрагмент связаны друг с другом с помощью пептидного линкера.

В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:11.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления указанный сигнальный пептид получен из CD8-альфа. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1 В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:9.

В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:14.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки. В некоторых вариантах осуществления указанный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит один или большее число ко-стимулирующих сигнальных доменов. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:15.

В некоторых вариантах осуществления указанный полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:13.

В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека.

В одном аспекте предложен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому и получил по меньшей мере три предшествующие линии терапии, причем способ включает введение субъекту посредством однократной внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор

(CAR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, для доставки субъекту дозы приблизительно 0,75 x10^6 CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клетки) на килограмм массы тела субъекта, при этом указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге при времени последующего наблюдения, превышающем или равном 28 дней после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса MRD с показателем от приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток, с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток или с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса MRD с показателем приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток, с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток, с показателем приблизительно 58% чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток или с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 82% до приблизительно 97% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, причем указанный по меньшей мере один ответ включает в себя, в порядке от лучшего к худшему, строгий полный ответ, полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ или минимальный ответ.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней до приблизительно 321 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения

первого ответа до приблизительно 42 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до приблизительно 29 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В

некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 95% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах

осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и примерно 209 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 386 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 632 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или примерно через 684 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем от

приблизительно 79% до приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 88% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 61% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 534 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 293 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до приблизительно 153 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до приблизительно 78 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем указанного первого ответа и примерно 180 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 357 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 606 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или примерно через 654 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 63% до приблизительно 81% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 56% до

приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при поддержании ответа с показателем приблизительно 85% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 74% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 63% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 60% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого

полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 34% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 43% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** показана экспрессия антигена BCMA (синий) на поверхности клеток герминального центра (GC), клеток памяти и плазмобластов в лимфатическом узле, долгоживущих плазматических клеток в костном мозге из лимфатического узла (ЛУ) и лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), а также на клетках множественной миеломы. Антиген BAFF-R (красный) не экспрессируется на клетках-плазмобластах, долгоживущих плазматических клетках или на клетках множественной миеломы. TACI экспрессируется на клетках памяти и клетках-плазмабластах, долгоживущих плазматических клетках и на клетках множественной миеломы. CD138 (оранжевый) экспрессируется только на долгоживущих плазматических клетках и на клетках множественной миеломы.

На **фиг. 2** показана конструкция CAR цилтакабтагена аутолейцела. Цилтакабтаген аутолейцел содержит два домена VHH в отличие от одного домена VL и одного домена VH, обнаруживаемых на различных других CAR. Цилтакабтаген аутолейцел содержит внутриклеточные домены CD137 и CD3-дзета человека.

На **фиг. 3** представлена схема получения вируса, кодирующего CAR цилтакабтаген аутолейцел, трансдукции указанного вируса в Т-клетку, полученную из организма пациента, а затем получения CAR-Т-клеток, экспрессирующих цилтакабтаген аутолейцел.

На **фиг. 4** представлена схема плана исследования Т-клеток, содержащих цилтакабтаген аутолейцел CAR. Популяция пациентов включает в себя группы с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, с 3 предшествующими линиями терапии или дважды рефрактерной к PI/IMiD и с предшествующим воздействием PI, IMiD и антителом к CD38. Первичной целью является исследование безопасности и определение RP2D, например, изучение частоты и тяжести нежелательных явлений (фаза 1b). Другой первичной целью являлось исследование эффективности: ORR – PR или лучше, как определено IMWG (фаза 2). Ниже приведены вторичные цели: частота и тяжесть нежелательных явлений (фаза 2) и любая дополнительная характеристика эффективности.

Фиг. 5А представляет собой график, на котором показано, что при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца ответ и продолжительность ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для 50 наиболее наблюдаемых ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, ранжированы вдоль вертикальной оси в порядке продолжительности последующего наблюдения респондентов. **Фиг. 5Б** представляет собой график, на котором показано, что при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца ответ и продолжительность ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для 44 наименее наблюдаемых ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, ранжированы вдоль вертикальной оси в порядке продолжительности последующего наблюдения респондентов.

На **фиг. 6** представлен график Каплана-Мейера для продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца, показывающий, что вероятности ответивших на лечение пациентов в 9 месяцев и 12 месяцев были приблизительно 80,2% и 68,2% соответственно.

На **фиг.** 7 представлен график Каплана-Мейера для общей выживаемости (OS) для всех субъектов в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца, демонстрирующий, что 9-месячные и 12-месячные показатели выживаемости составляли приблизительно 90,7% и 88,5% соответственно.

На **фиг. 8–15** показано описание протокола и данных, полученных при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца в клиническом исследовании фазы 1b-2, описанном в настоящем документе, в котором пациенты, имеющие рецидивирующую, рефрактерную множественную миелому, получали лечение цилтакабтаген аутолейцелем.

На **фиг. 16–19** показано описание анализа и оценки синдрома высвобождения цитокинов (CRS) в клиническом исследовании фазы 1b-2, описанном в настоящем документе, в котором пациенты, имеющие рецидивирующую, рефрактерную множественную миелому, получали лечение цилтакабтаген аутолейцелем.

Фиг. 20 представляет собой график ответа и продолжительности ответа (DOR) при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение.

На **фиг. 21** представлен график Каплана-Мейера для продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 22** представлен график Каплана-Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 23** представлен график Каплана-Мейера для общей выживаемости (OS) для всех субъектов в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 24A-B** представлены графики Каплана-Мейера для подгрупп анализа общей частоты ответа (ORR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC) для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 25A-B** представлены графики Каплана-Мейера для подгруппы анализа продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного

комитета (Independent Review Committee, IRC) для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 26A-B** представлены форест-диаграммы для подгруппы анализа общего показателя MRD-негативности при 10^{-5} в костном мозге для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

На **фиг. 27A-B** представлены форест-диаграммы для подгруппы анализа общего показателя MRD-негативности при 10^{-5} в костном мозге для субъектов с оцениваемыми образцами в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

Фиг. 28 обобщает отбор групп сравнения для анализа непрямого сравнения методов лечения (ITC).

На **Фиг. 29A-Б** представлено сравнение мета-анализа с использованием всех индексных дат общей выживаемости пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача (ВЛВ, выбор лечения врачом).

На **Фиг. 30** представлено сравнение мета-анализа с использованием всех индексных дат выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача (ВЛВ, выбор лечения врачом).

На **Фиг. 31** представлено сравнение мета-анализа с использованием первых индексных дат общей выживаемости пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача (ВЛВ, выбор лечения врачом).

На **Фиг. 32** представлено сравнение мета-анализа с использованием первых индексных дат выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших

цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача (ВЛВ, выбор лечения врачом).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном изобретении также представлены родственные нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии, клетки-хозяева, популяции клеток, антитела или их антигенсвязывающие участки, и фармацевтические композиции, относящиеся к иммунокомпетентным клеткам и CAR-экспрессирующим Т-клеткам согласно данному изобретению. Также представлены схемы введения доз, лекарственные формы и способы лечения с помощью CAR-Т-клеток.

Ниже описаны несколько аспектов данного изобретения со ссылкой на примеры и лишь в иллюстративных целях. Следует понимать, что изложены многочисленные конкретные детали, взаимосвязи и способы, чтобы обеспечить полное понимание данного изобретения. Тем не менее, рядовому специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что данное изобретение можно реализовать на практике без одной или большего числа конкретных деталей, или применять на практике другие способы, протоколы, реагенты, линии клеток и животных. Данное изобретение не ограничено проиллюстрированным порядком действий или событий, так как некоторые действия могут происходить в другом порядке и (или) одновременно с другими действиями или событиями. Более того, не все проиллюстрированные действия, этапы или события необходимы для реализации методологии в соответствии с данным изобретением.

Если не указано иное, все термины из данной области техники, обозначения и другие научные термины или терминология, употребляемые в данном документе, имеют значения, обычно понятные специалистам в области техники, к которой относится данное изобретение. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в данном документе для ясности и (или) для удобства ссылки, и включение таких определений в данный документ не обязательно должно толковаться как представляющее существенное отличие от того, что обычно понимается в данной области техники. Кроме того, следует понимать, что термины, такие как термины, определенные в широко используемых словарях, следует интерпретировать как

имеющие значение, соответствующее их значению в контексте соответствующей области техники и (или) как определено в данном документе иным образом.

Определения

Термин «около» или «приблизительно» включает в себя статистически значимый диапазон значений. Такой диапазон может находиться в пределах порядка величины, предпочтительно – в пределах 50%, более предпочтительно – в пределах 20%, еще более предпочтительно – в пределах 10% и еще более предпочтительно – в пределах 5% от заданного значения или диапазона. Допустимое изменение, охватываемое термином «около» или «приблизительно», зависит от конкретной изучаемой системы и может быть легко оценено рядовым специалистом в данной области техники.

Термин «антитело» включает в себя моноклональные антитела (включая полноразмерные 4-цепочечные антитела или полноразмерные антитела из тяжелых цепей, которые содержат область Fc иммуноглобулина), композиции антител с полиэпитопной специфичностью, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела, диатела и одноцепочечные молекулы), а также фрагменты антител (например, Fab, F(ab')2 и Fv). Термин «иммуноглобулин» (Ig) употребляется в данном документе взаимозаменяемо с термином «антитело». Антитела, рассматриваемые в данном документе, включают в себя однодоменные антитела, такие как антитела из тяжелых цепей.

Термин «антитело из тяжелых цепей» или «АтТЦ» (англ. «HCAb») относится к функциональному антителу, которое содержит тяжелые цепи, но не содержит легких цепей, обычно обнаруживаемых в 4-цепочечных антителах. Известно, что животные из семейства верблюдовых (такие как верблюды, ламы или альпаки) продуцируют АтТЦ.

Термин «однодоменное антитело» или «одАт» (англ. «sdAb») относится к одиночному антигенсвязывающему полипептиду, который имеет три области, определяющие комплементарность (CDR). Одиночное одАт способно связываться с антигеном без сопряжения с соответствующим CDR-содержащим полипептидом. В некоторых случаях однодоменные антитела сконструированы из АтТЦ верблюдовых, и их вариабельные домены тяжелой цепи называются в данном документе «VHH».

Некоторые VHH также могут быть известны как нанотела. sdAb верблюдовых представляет собой один из наименьших известных антигенсвязывающих фрагментов антитела (см., например, работы Hamers-Casterman et al., Nature 363: 446 - 8 (1993); Greenberg et al., Nature 374: 168 - 73 (1995); Hassanzadeh-Ghassabeh et al., Nanomedicine (Lond), 8: 1013 - 26 (2013)). Основной VHH имеет следующую структуру в направлении от N-конца к C-концу: FR1 – CDR1 – FR2 – CDR2 – FR3 – CDR3 – FR4, где FR1 - FR4 относятся к каркасным областям 1–4, соответственно, и где CDR1 - CDR3 относятся к областям 1–3, определяющим комплементарность.

«Вариабельная область» или «вариабельный домен» антитела относятся к аминоконцевым доменам тяжелой или легкой цепей антитела. Вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи могут называться «VH» и «VL», соответственно. Эти домены обычно являются наиболее вариабельными частями антитела (относительно других антител одного класса) и содержат антигенсвязывающие сайты. Антитела из тяжелых цепей от животных семейства верблюдовых имеют одну вариабельную область тяжелой цепи, которая называется «VHH». Таким образом, VHH представляет собой особый тип VH.

Термин «вариабельный» относится к тому факту, что определенные сегменты вариабельных доменов значительно различаются между антителами. V-домен (т. е. вариабельный домен) опосредует связывание с антигеном и определяет специфичность конкретного антитела в отношении его конкретного антигена. Тем не менее, вариабельность распределяется неравномерно по всей продолжительности вариабельных доменов. Вместо этого она концентрируют в трех сегментах, называемых гипервариабельными областями (HVR), как в вариабельных доменах легкой цепи, так и в вариабельных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные участки вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре области FR, которые по большей части принимают конфигурацию бета-листа, соединенные тремя областями HVR, которые образуют петли, соединяющие, а в некоторых случаях образующие, часть структуры бета-листа. HVR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости от областей FR и способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител (вместе с областями HVR из другой цепи, если антитело отличается от sdAb или HCAb) (см. работу Kabat et al., Sequences of

Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не участвуют напрямую в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Термины «фрагмент антитела», «функциональный фрагмент антитела» и «антигенсвязывающая часть» употребляются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения одного или большего числа фрагментов или частей антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (см., в целом, работу Holliger et al., Nat. Biotech., 23 (9): 1126 - 1129 (2005)). Фрагмент CAR, распознающий антиген, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, может содержать любой фрагмент BCMA-связывающего антитела. Желательно, фрагмент антитела содержит, например, одну или большее число CDR, вариабельную область (или ее части), константную область (или ее части) или их комбинации. Примеры фрагментов антител включают в себя, но не ограничиваются ими, (i) фрагмент Fab, который представляет собой моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CHI; (ii) фрагмент F(ab)2, который представляет собой бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела; (iv) одноцепочечный Fv (scFv), который представляет собой моновалентную молекулу, состоящую из двух доменов фрагмента Fv (т. е. VL и VH), соединенных синтетическим линкером, что позволяет синтезировать указанные два домена в виде одной полипептидной цепи (см., например, работу Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988); и работу Osbourn et al., Nat. Biotechnol, 16: 778 (1998); и (v) диатело, которое представляет собой димер полипептидных цепей, при этом каждая полипептидная цепь содержит VH, соединенный с VL с помощью пептидного линкера, который является слишком коротким, чтобы позволить соединение между VH и VL на одной и той же полипептидной цепи, приводя тем самым к соединению между комплементарными доменами на различных полипептидных цепях VH – VL для создания димерной молекулы, имеющей два функциональных антигенсвязывающих сайта. Фрагменты антител известны в данной области техники и более подробно описаны, например, в публикации заявки на патент США № 2009/0093024 A1.

При употреблении в контексте данного документа термины «специфически связывает», «специфически распознает» или «специфичный в отношении» относятся к измеряемым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание между мишенью и антигенсвязывающим белком (например, CAR или VHH), которое является определителем наличия данной мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы.

Термин «специфичность» относится к избирательному распознаванию антигенсвязывающим белком (таким как CAR или VHH) конкретного эпитопа антигена. Природные антитела, например, являются моноспецифическими.

Химерный антигенный рецептор или CAR представляет собой искусственно сконструированный гибридный белок или полипептид, содержащий антигенсвязывающие домены антитела (или фрагмента антитела), связанные с сигнальными доменами Т-клеток. Характеристики CAR могут включать в себя их способность перенаправлять Т-клеточную специфичность и реактивность к выбранной мишени не ограниченным в отношении ГКГ образом с использованием антигенсвязывающих свойств моноклональных антител. Не ограниченное в отношении ГКГ распознавание антигена придает Т-клеткам, экспрессирующим CAR, способность распознавать антигены независимо от процессинга антигена, таким образом обходя основной механизм ускользания опухоли от иммунного ответа. Более того, при экспрессии в Т-клетках CAR преимущественно не димеризуются с эндогенными альфа- и бета-цепями Т-клеточного рецептора (TCR). Т-клетки, экспрессирующие CAR, называются в данном документе CAR Т-клетками, CAR-Т-клетками или CAR-модифицированными Т-клетками, и данные термины употребляются в данном документе взаимозаменяемо. Клетка может быть генетически модифицирована таким образом, чтобы стабильно экспрессировать на своей поверхности связывающий домен антитела, придавая новую антигенную специфичность, которая не зависит от ГКГ. «BCMA CAR» относится к CAR, имеющему внеклеточный связывающий домен, специфичный в отношении BCMA. «Двухэпитопный CAR» относится к CAR, имеющему внеклеточный связывающий домен, специфичный в отношении двух различных эпитопов BCMA.

«Цилтакабтаген аутолейцел» (цилта-цел) представляет собой терапевтический агент на основе Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-Т-клеток), содержащий два VHH-домена, нацеленных на антиген созревания В-клеток (BCMA), которые сконструированы для придания авидности BCMA. Цилта-цел может включать в себя Т-лимфоциты, трансдуцированные CAR цилтакабтаген цутолейцел – CAR, кодируемым лентивирусным вектором. Указанный CAR нацелен на антиген созревания В-клеток человека (CAR против BCMA). Схема лентивирусного вектора, кодирующего цилта-цел CAR, представлена на **фиг. 2**. Аминокислотная последовательность цилта-цел CAR представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

Термины «экспрессировать» и «экспрессия» означают, что они позволяют получать информацию в гене или последовательности ДНК. Например, экспрессия может принимать форму продуцирования белка путем активации клеточных функций, участвующих в транскрипции и трансляции соответствующего гена или последовательности ДНК. Последовательность ДНК экспрессируется в клетке или клеткой с образованием «продукта экспрессии», такого как белок. Сам продукт экспрессии, например, полученный белок, может также называться «экспрессированным» клеткой. Продукт экспрессии можно охарактеризовать как внутриклеточный, внеклеточный или трансмембранный.

Термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, при котором у объекта должно происходить замедление или уменьшение нежелательного физиологического изменения или заболевания, или которое обеспечивает благоприятный или желательный клинический результат во время лечения. Благоприятные или желательные клинические результаты включают в себя ослабление симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное улучшение болезненного состояния и (или) ремиссию (частичную или полную), как обнаруживаемые, так и не обнаруживаемые. Термин «лечение» может также означать увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемым, если субъект не получал лечения. К требующим лечения относятся субъекты, у которых уже отмечаются нежелательные физиологические изменения или заболевание, а также субъекты, склонные к физиологическим изменениям или заболеванию. Лечение может включать средство лечения, также называемое в

настоящем документе «лекарственным средством» или «препаратом», которое может быть предназначено для содействия достижению благоприятного или желаемого клинического результата, представляющего интерес, посредством его действия. Лекарственные средства или препараты можно вводить субъекту различными путями, включая по меньшей мере внутривенные и пероральные пути. Термин «внутривенно» в связи с введением лекарственных средств или препаратов относится к введению указанных препаратов или лекарственных средств в одну или более вен. Термин «пероральный» в связи с введением лекарственных средств или препаратов относится к введению указанных препаратов или лекарственных средств посредством перорального пути, такого как рот.

При употреблении в контексте данного документа термин «субъект» относится к животному. Термины «субъект» и «пациент» в данном документе могут употребляться взаимозаменяемо по отношению к субъекту. Таким образом, «субъект» включает в себя человека, выступающего в качестве пациента, которого лечат от заболевания или у которого предупреждают заболевание. Описанные в данном документе способы можно применять для лечения субъекта-животного, относящегося к любой системе классификации. Примеры таких животных включают в себя млекопитающих. Млекопитающие включают, но без ограничений, млекопитающих отряда *Rodentia*, таких как мыши и хомяки, и млекопитающих отряда *Logomorpha*, таких как кролики. Млекопитающие могут быть из отряда *Carnivora*, включая кошачьих (кошки) и псовых (собаки). Млекопитающие могут быть из отряда *Artiodactyla*, включая крупный рогатый скот (коровы) и свиней (свиньи), или отряда *Perssodactyla*, включая лошадиных (лошади). Млекопитающие могут относиться к отряду Primates, Ceboids или Simoids (обезьяны), или к отряду Anthropoids (люди и человекообразные обезьяны). В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

Термин «эффективный», применяемый к дозе или количеству, относится к такому количеству соединения или фармацевтической композиции, которого достаточно для достижения желательной активности при введении субъекту, нуждающемуся в этом. Следует отметить, что при введении комбинации активных ингредиентов эффективное количество комбинации может включать в себя или не включать в себя количества каждого ингредиента, которые были бы эффективны при введении по отдельности. Точное необходимое количество будет варьировать от субъекта к субъекту в

зависимости от вида, возраста и общего состояния данного субъекта, тяжести подлежащего лечению патологического состояния, конкретного применяемого лекарственного средства или средств, способа введения и т. п.

Фраза «фармацевтически приемлемый», употребляемая в связи с композициями, описанными в данном документе, относится к молекулярным единицам и другим ингредиентам таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и, как правило, не продуцируют нежелательные реакции при их введении млекопитающему (например, человеку). Предпочтительно, термин «фармацевтически приемлемый» обозначает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства США или правительства штата США, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у млекопитающих, в частности – у человека.

Термин «линия терапии», используемый в связи со способами лечения в данном документе, относится к одному или более циклам запланированной программы лечения, которые могут состоять из одного или более запланированных циклов однокомпонентной терапии или комбинированной терапии, а также последовательности лечения, вводимой запланированным образом. Например, запланированный подход к лечению индукционной терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток с последующей поддерживающей терапией представляет собой одну линию терапии. Считается, что новая линия терапии запущена, когда запланированный курс терапии был модифицирован для включения других препаратов или лекарственных средств (отдельно или в комбинации) в результате прогрессирования заболевания, рецидива или токсичности. Также считается, что новая линия терапии начинается, когда запланированный период наблюдения после терапии был прерван из-за необходимости дополнительного лечения заболевания.

Термин «рефрактерный», используемый в связи с лечением конкретным препаратом или лекарственным средством в данном документе, относится к заболеваниям или субъектам с заболеванием, которые не отвечают на указанный препарат или лекарственное средство. Фраза «рефрактерная миелома» относится к заболеванию, которое не реагирует на первичную или резервную терапию или прогрессирует в течение 60 дней после последней терапии.

Фраза «невосприимчивое заболевание» относится либо к невозможности достичь минимального ответа или развитию прогрессирующего заболевания во время терапии.

Применяемые в данном документе термины используются только в целях описания конкретных вариантов осуществления данного изобретения и не предназначены быть ограничивающими. При употреблении в контексте данного документа формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если из контекста явным образом не следует иное.

По всему тексту данной заявки различные аспекты данного изобретения могут быть представлены в виде диапазона. Следует понимать, что описание в виде диапазона приведено исключительно для удобства и краткости, и не должно быть истолковано как жесткое ограничение объема данного изобретения. Соответственно, описание диапазона следует рассматривать как конкретным образом включающее в себя все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах данного диапазона. Например, описание диапазона, такое как «от 1 до 6», следует рассматривать как конкретным образом включающее в себя поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные значения в пределах данного диапазона, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. В качестве другого примера, диапазон, такой как «идентичность на 95–99%», включает в себя нечто, имеющее идентичность на 95%, на 96%, на 97%, на 98% или на 99%, и включает в себя поддиапазоны, такие как идентичность на 96–99%, 96–98%, 96–97 %, 97–99%, 97–98% и 98–99%. Это правило применимо независимо от ширины диапазона.

Векторы

Полинуклеотидные последовательности, кодирующие CAR, описанные в данной заявке, могут быть получены с использованием стандартных рекомбинантных методик. Желательные полинуклеотидные последовательности можно выделять и секвенировать из клеток, продуцирующих антитела, например, из клеток гибридомы. В качестве альтернативы, полинуклеотиды могут быть синтезированы с применением синтезатора нуклеотидов или методик ПЦР.

В данном документе также представлен вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению. Вектор может представлять собой, например, плазмиду, космиду, вирусный вектор (например, ретровирусный или аденовирусный) или фаг. Подходящие векторы и способы работы с векторами хорошо известны в данной области техники (см., например, работы Sambrook et al. and Ausubel et al.).

В дополнение к представленной в данном документе последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, вектор предпочтительно содержит последовательности контроля экспрессии, такие как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, терминаторы транскрипции, сайты внутренней посадки рибосомы (СВПР, англ. «IRES») и т. п., которые обеспечивают экспрессию последовательности нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине. Иллюстративные последовательности контроля экспрессии известны в данной области техники и описаны, например, в работе Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит промотор. Хорошо известно большое число промоторов, распознаваемых различными потенциальными клетками-хозяевами. Выбранный промотор можно функционально связать с цистронной ДНК, кодирующей CAR в соответствии с настоящим документом, путем удаления данного промотора из исходной ДНК посредством расщепления рестрикционным ферментом и вставки выделенной промоторной последовательности в вектор, представленный в данном документе. В данной области техники хорошо известно большое число промоторов, включая конститутивные, индуцируемые и репрессируемые промоторы, из различных источников. Репрезентативные источники промоторов включают в себя, например, вирус, млекопитающее, насекомое, растение, дрожжи и бактерии, и подходящие промоторы из данных источников легко доступны или могут быть получены синтетическим способом на основе последовательностей, общедоступных, например, из депозитариев, таких как ATCC, а также других коммерческих или частных источников. Промоторы могут быть однонаправленными (т. е. инициировать транскрипцию в одном направлении) или двунаправленными (т. е. инициировать транскрипцию либо в направлении к 3', либо в направлении к 5'). Неограничивающие примеры промоторов включают в себя, например, бактериальную систему экспрессии

T7, бактериальную систему экспрессии pBAD (araA), промотор цитомегаловируса (CMV), промотор SV40 и промотор RSV. Индуцируемые промоторы включают в себя, например, систему Tet (патенты США № 5464758 и № 5814618), индуцируемую систему Ecdysone (No et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346 - 3351 (1996), систему T-REX ™ (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния, США), систему LACSWITCH ™ (Stratagene, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США) и индуцируемую систему рекомбиназы тамоксифена Cre-ERT (Indra et al., Nuc. Acid. Res., 27: 4324 - 4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000); патент США № 7112,715; и Kramer & Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308: 123–144 (2005)).

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит энхансер. При употреблении в контексте данного документа термин «энхансер» относится к последовательности ДНК, которая увеличивает транскрипцию, например, нуклеотидной последовательности, с которой она функционально связана. Энхансеры могут быть расположены на расстоянии многих т. п. о. от области кодирования последовательности нуклеиновой кислоты и могут опосредовать связывание регуляторных факторов, паттерны метилирования ДНК или изменения в структуре ДНК. В данной области техники хорошо известно большое число энхансеров из различных источников, которые доступны в виде или в составе клонированных полинуклеотидов (например, из депозиториев, таких как ATCC, а также из других коммерческих или частных источников). Ряд полинуклеотидов, содержащих промоторы (такие как широко используемый промотор CMV), содержит также энхансерные последовательности. Энхансеры могут быть расположены в направлении к 5', внутри или в направлении к 3' в кодирующих последовательностях. Термин «энхансеры Ig» относится к энхансерным элементам, полученным из энхансерных областей, картированных в локусе иммуноглобулина (Ig). Такие энхансеры Ig включают, например, 5’ энхансеры тяжелой цепи (мю), 5’ энхансеры легкой цепи (каппа), каппа и мю интронные энхансеры и 3'-энхансеры (см. по существу Paul W.E. (ed), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), страницы 353–363; и патент США № 5885827).

В некоторых вариантах осуществления вектор содержит «селективный маркерный ген». При употреблении в контексте данного документа термин «селектируемый маркерный ген» относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая позволяет специфически выбирать или отбирать клетки, экспрессирующие данную

нуклеотидную последовательность, в присутствии соответствующего селектируемого агента. Подходящие селектируемые маркерные гены известны в данной области техники и описаны, например, в публикациях международных заявок на патенты WO 1992/08796 и WO 1994/28143; в работах Wigler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981); Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981); Colberre-Garapin et al., J. Mol. Biol., 150: 1 (1981); Santerre et al., Gene, 30: 147 (1984); Kent et al., Science, 237: 901-903 (1987); Wigler et al., Cell, IP. 223 (1977); Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy et al., Cell, 22: 817 (1980); и в патентах США № 5122464 и № 5770359.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения вектор представляет собой «эписомальный вектор экспрессии» или «эписому», которые способны реплицироваться в клетке-хозяине и персистируют в качестве внехромосомного сегмента ДНК в указанной клетке-хозяине в присутствии соответствующего давления отбора (см., например, работу Conese et al., Gene Therapy, 11: 1735–1742 (2004)). Репрезентативные коммерчески доступные эписомальные векторы экспрессии включают в себя, но не ограничиваются ими, эписомальные плазмиды, которые используют ядерный антиген 1 вируса Эпштейна – Барр (EBNA1) и точку начала репликации (oriP) вируса Эпштейна – Барр (EBV). Векторы pREP4, pCEP4, pREP7 и pcDNA3.1 от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и pB-CMV от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США) представляют собой неограничивающие примеры эписомального вектора, который использует Т-антиген и точку начала репликации SV40 вместо EBNA1 и oriP.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой «интегрирующий вектор экспрессии», который может случайным образом интегрироваться в ДНК клетки-хозяина или может включать в себя сайт рекомбинации для обеспечения рекомбинации между вектором экспрессии и конкретным сайтом в хромосомной ДНК клетки-хозяина. Такие интегрирующиеся векторы экспрессии могут использовать эндогенные последовательности контроля экспрессии в хромосомах клетки-хозяина для осуществления экспрессии желательного белка. Примеры векторов, которые интегрируются сайт-специфическим способом, включают в себя, например, компоненты системы flp-in от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) (например, pcDNA™5/FRT) или компоненты системы cre-lox, обнаруживаемые,

например, в коровых векторах pExchange-6 от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США). Примеры векторов, которые случайным образом интегрируются в хромосомы клеток-хозяев, включают в себя, например, pcDNA3.1 (при введении в отсутствие Т-антигена) от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и pCI или pFNI OA (ACT) FLEXI™ от Promega (г. Мадисон, штат Висконсин, США).

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. Репрезентативные вирусные векторы экспрессии включают в себя, но не ограничиваются ими, векторы на основе аденовируса (например, систему Per.C6 на основе аденовируса от Crucell, Inc (г. Лейден, Нидерланды), векторы на основе лентивируса (например, pLPl на основе лентивируса от Life Technologies (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и ретровирусные векторы (например, pFB-ERV плюс pCFB-EGSH от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США)). В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор.

Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту согласно данному изобретению, кодирующую CAR, может быть введен в клетку-хозяина, которая способна экспрессировать CAR, кодируемый таким образом, включая любую подходящую прокариотическую или эукариотическую клетку. Предпочтительные клетки-хозяева представляют собой те, которые можно легко и надежно культивировать, которые имеют достаточно высокую скорость роста, имеют хорошо охарактеризованные системы экспрессии и могут быть трансформированы или трансфицированы легко и эффективно.

При употреблении в контексте данного документа термин «клетка-хозяин» относится к любому типу клеток, которые могут содержать указанный вектор экспрессии. Клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например, клетку растения, животного, гриба или водоросли, или может представлять собой прокариотическую клетку, например, клетку бактерии или простейшего. Клетка-хозяин может представлять собой культивируемую клетку или первичную клетку, т. е. выделенную непосредственно из организма, например, человека. Клетка-хозяин может представлять собой адгезивную клетку или суспендированную клетку, т. е. клетку, которая растет в суспензии. Подходящие клетки-хозяева известны в данной области техники и

включают в себя, например, клетки E. coli DH5α, клетки яичника китайского хомяка, клетки обезьяны VERO, клетки COS, клетки HEK 293 и т. п. В предпочтительном варианте осуществления клетки-хозяева представляют собой клетки HEK 293. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии ATCC SD-3515. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии IU-VPF MCB. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии IU-VPF MWCB. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения клетка-хозяин может представлять собой лимфоцит периферической крови (ЛПК), мононуклеарную клетку периферической крови (МКПК) или клетку – естественного киллера (NK-клетку). Предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой клетку – естественного киллера (NK-клетку). Более предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой Т-клетку.

Для целей амплификации или репликации рекомбинантного вектора экспрессии клетка-хозяин может представлять собой прокариотическую клетку, например, клетку DH5α. Для получения вируса из вирусного вектора экспрессии клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например клетку HEK 293. Для целей продуцирования рекомбинантного CAR клетка-хозяин может представлять собой клетку млекопитающего. Предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой клетку человека. Клетка-хозяин может представлять собой клетку любого типа, может происходить из ткани любого типа и может иметь любую стадию развития. Способы отбора подходящих клеток-хозяев, происходящих из млекопитающих, и способов трансформации, культивирования, амплификации, скрининга и очистки клеток известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена выделенная клетка-хозяин, которая экспрессирует последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, описанный в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой Т-клетку. Т-клетка согласно данному изобретению может представлять собой любую Т-клетку, такую как культивируемая Т-клетка, например, первичная Т-клетка, или Т-клетка из культивируемой Т-клеточной линии, или Т-клетка, полученная из млекопитающего. Если Т-клетка получена из млекопитающего, она может быть получена из множества

источников, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, костный мозг, лимфатический узел, тимус или другие ткани или жидкости. Т-клетки можно также обогащать или очищать. Предпочтительно, Т-клетка представляет собой Т-клетку человека (например, выделенную из организма человека). Т-клетка может иметь любую стадию развития, включая, но не ограничиваясь ими, дважды положительную Т-клетку CD4+/CD8+, CD4+ хелперную Т-клетку, например, клетки Th и Th2, CD8+ Т-клетку (например, цитотоксическую Т-клетку), инфильтрирующую опухоль клетку, Т-клетку памяти, наивную Т-клетку и т. п. В одном варианте осуществления данного изобретения Т-клетка представляет собой CD8+ Т-клетку или CD4+ Т-клетку. Линии Т-клеток доступны, например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC, г. Манассас, штат Виргиния, США) и Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ), и включают в себя, например, клетки Jurkat (ATCC TIB-152), клетки Sup-T1 (ATCC CRL-1942), клетки RPMI 8402 (DSMZ ACC-290), клетки Karpas 45 (DSMZ ACC-545) и их производные.

В некоторых вариантах осуществления клетка-хазяин представляет собой естественную клетку-киллер (NK). NK-клетки представляет собой тип цитотоксических лимфоцитов, играющих роль в системе врожденного иммунитета. NK-клетки определяются как большие гранулярные лимфоциты и составляют третий тип клеток, дифференцированных от общего лимфоидного предшественника, который также дает начало B- и Т-лимфоцитам (см., например, работу Immunobiology, 5th ed., Janeway et al., eds., Garland Publishing, New York, NY (2001)). NK-клетки дифференцируются и созревают в костном мозге, лимфатическом узле, селезенке, миндалинах и тимусе. После созревания NK-клетки попадают в кровоток в виде больших лимфоцитов с характерными цитотоксическими гранулами. NK-клетки способны распознавать и уничтожать некоторые аномальные клетки, такие как, например, некоторые опухолевые клетки и инфицированные вирусом клетки, и считаются важными для врожденной иммунной защиты от внутриклеточных патогенов. Как описано выше в отношении Т-клеток, NK-клетка может представлять собой любую NK-клетку, такую как культивируемая NK-клетка, например, первичная NK-клетка, или NK-клетка из культивируемой NK-клеточной линии, или NK-клетка, полученная из млекопитающего. Если NK-клетка получена из млекопитающего, она может быть получена из множества источников, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, костный мозг, лимфатический узел, тимус или другие ткани или жидкости. NK-клетки можно

также обогащать или очищать. Предпочтительно, NK-клетка представляет собой NK-клетку человека (например, выделенную из организма человека). NK-клеточные линии доступны, например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC, г. Манассас, штат Виргиния, США), и включают в себя, например, клетки NK-92 (ATCC CRL-2407), клетки NK92MI (ATCC CRL-2408) и их производные.

В некоторых вариантах осуществления кодирующая CAR последовательность нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку путем «трансфекции», «трансформации» или «трансдукции». При употреблении в контексте данного документа «трансфекция», «трансформация» или «трансдукция» относятся к введению одного или большего числа экзогенных полинуклеотидов в клетку-хозяина с использованием физических или химических способов.

В данной области техники известно множество методик трансфекции, включая, например, ко-преципитацию ДНК фосфатом кальция (см. например, работу Murray E.J. (ed.), Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols, Humana Press (1991)); ДЭАЭ-декстран; электропорацию; опосредованную катионными липосомами трансфекцию; бомбардировку микрочастицами, облегченную частицами вольфрама (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); и ко-преципитацию ДНК фосфатом стронция (Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031–2034 (1987)). Фаговые или вирусные векторы можно вводить в клетки-хозяева после выращивания инфекционных частиц в подходящих упаковывающих клетках, многие из которых коммерчески доступны.

Химерные антигенные рецепторы

Международная патентная публикация № WO 2018/028647 включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Патентная публикация США № 2018/0230225 включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном изобретении представлены способы лечения субъекта клетками, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (CAR). CAR содержит внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий один или более однодоменных антител. В различных вариантах осуществления данного изобретения представлен нацеленный на CAR BCMA (также называемый в данном документе «BCMA CAR»),

содержащий полипептид, который содержит: (a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий связывающий фрагмент антитела против BCMA; (b) трансмембранный домен и (c) внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающий фрагмент антитела против BCMA представляет собой антитело верблюдовых, химерное антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки (такой как Т-клетка). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный первичный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD4. В некоторых вариантах осуществления первичный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3-дзета. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный костимулирующий сигнальный домен получен из костимулирующей молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лигандов CD83 и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанный трансмембранный домен получен из CD137.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения BCMA CAR дополнительно содержит шарнирный домен (такой как шарнирный домен CD8α), расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения BCMA CAR дополнительно содержит сигнальный пептид (такой как сигнальный пептид CD8α), расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полипептид содержит в направлении от N-конца к С-концу: сигнальный пептид CD8α, внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнирный домен CD8α, трансмембранный домен CD28, первый костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD28, второй костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD137, и первичный внутриклеточный сигнальный домен, полученный из CD4. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полипептид содержит в направлении от N-конца к С-концу: сигнальный пептид CD8α, внеклеточный антигенсвязывающий домен,

шарнирный домен CD8α, трансмембранный домен CD8α, второй костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD137, и первичный внутриклеточный сигнальный домен, полученный из CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения BCMA CAR является моноспецифическим. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения BCMA CAR является моновалентным.

В данной заявке также представлены CAR, которые имеют два или большее число (включая, но не ограничиваясь ими, любое число из 2, 3, 4, 5, 6 или больше) связывающих фрагментов, которые специфически связываются с антигеном, таким как BCMA. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные один или большее число связывающих фрагментов представляют собой антигенсвязывающие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные один или большее число связывающих фрагментов содержат однодоменные антитела. В некоторых вариантах осуществления один или более связывающих фрагментов содержат VHH.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR представляет собой поливалентный (например, бивалентный, трехвалентный или с более высоким числом валентностей) CAR, содержащий полипептид, который содержит: (a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий множество (например, по меньшей мере любое число из около 2, 3, 4, 5, 6 или больше) связывающих фрагментов, специфически связывающихся с антигеном (например, с опухолевым антигеном); (b) трансмембранный домен и (c) внутриклеточный сигнальный домен.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты, такие как VHH (включая множество VHH или первое VHH и (или) второе VHH), представляют собой VHH верблюдовых, химерное VHH, VHH человека или гуманизированное VHH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты или VHH соединены друг с другом посредством пептидных связей или пептидных линкеров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый пептидный линкер имеет длину не больше чем около 50 (например, не больше чем любое число из около 35, 25, 20, 15, 10 или 5) аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления первый BCMA-связывающий фрагмент и/или второй BCMA-связывающий фрагмент представляют собой VHH-антитело к BCMA. В некоторых вариантах осуществлениия первый BCMA-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH-антитело к BCMA, а второй BCMA-связывающий фрагмент представляет собой второе VHH-антитело к BCMA.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный первый BCMA-связывающий фрагмент и указанный второй BCMA-связывающий фрагмент связаны друг с другом с помощью пептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:11.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR дополнительно содержит шарнирный домен (такой как шарнирный домен CD8α), расположенный между C-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR дополнительно содержит сигнальный пептид (такой как сигнальный пептид CD8α), расположенный на N-конце указанного полипептида.

Не ограничиваясь какой-либо теорией, CAR, которые являются поливалентными, или CAR, которые содержат внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против BCMA и второй BCMA-связывающий фрагмент, могут быть особенно пригодными для нацеливания на мультимерные антигены посредством синергического связывания с различными антигенсвязывающими сайтами или для усиления аффинности или авидности связывания с антигеном. Улучшенная авидность может обеспечить значительное снижение дозы CAR-T-клеток, необходимых для достижения терапевтического эффекта, например, дозу в диапазоне от $4,0 \times 10^4$ до $1,0 \times 10^6$ CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта или от $3,0 \times 10^6$ до $1,0 \times 10^8$ общего количества CAR-T-клеток. Для достижения сопоставимого эффекта от моновалентных CAR, таких как bb2121, может потребоваться их введение в количестве, которое превышает указанное выше количество в 5–10 раз. В различных вариантах осуществления данного изобретения уменьшенные диапазоны доз могут обеспечивать значительное облегчение

синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) и других потенциально опасных побочных эффектов CAR-T-клеточной терапии.

Различные связывающие фрагменты (например, внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против BCMA и второй BCMA-связывающий фрагмент) в CAR, описанных в данном документе, могут быть соединены друг с другом посредством пептидных линкеров. Пептидные линкеры, соединяющие различные связывающие фрагменты (такие как VHH), могут быть одинаковыми или разными. Различные домены CAR также могут быть соединены друг с другом посредством пептидных линкеров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты (такие как VHH) непосредственно соединены друг с другом без каких-либо пептидных линкеров.

Пептидный линкер в CAR, описанных в данном документе, может иметь любую подходящую длину. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пептидный линкер имеет длину по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100 или большее число аминокислот. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пептидный линкер не превышает в длину около 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или меньшее число аминокислот. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения длина пептидного линкера является любой из следующего: от около 1 аминокислоты до около 10 аминокислот, от около 1 аминокислоты до около 20 аминокислот, от около 1 аминокислоты до около 30 аминокислот, от около 5 аминокислот до около 15 аминокислот, от около 10 аминокислот до около 25 аминокислот, от около 5 аминокислот до около 30 аминокислот, от около 10 аминокислот до около 30 аминокислот, от около 30 аминокислот до около 50 аминокислот, от около 50 аминокислот до около 100 аминокислот или от около 1 аминокислоты до около 100 аминокислот.

CAR согласно данному изобретению содержат трансмембранный домен, который может быть непосредственно или опосредованно соединен с внеклеточным антигенсвязывающим доменом.

CAR может содержать фрагмент, активирующий Т-клетки. Указанный фрагмент, активирующий Т-клетки, может представлять собой любой подходящий фрагмент, происходящий или полученный из любой подходящей молекулы. В одном варианте осуществления данного изобретения, например, указанный фрагмент, активирующий Т-клетки, содержит трансмембранный домен. Указанный трансмембранный домен может представлять собой любой трансмембранный домен, происходящий или полученный из любой молекулы, известной в данной области техники. Например, указанный трансмембранный домен может происходить или быть получен из молекулы CD8a или из молекулы CD28. Не ограничиваясь какой-либо теорией, CD8 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который служит корецептором для Т-клеточного рецептора (TCR) и экспрессируется в основном на поверхности цитотоксических Т-клеток. Наиболее распространенной формой CD8 является димер, состоящий из цепей CD8-альфа (CD8α) и CD8-бета (CD8β). CD28 экспрессируется на Т-клетках и обеспечивает костимулирующие сигналы, необходимые для активации Т-клеток. CD28 представляет собой рецептор для CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2). В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения CD8α и CD28 являются человеческими.

В дополнение к трансмембранному домену фрагмент, активирующий Т-клетки, может дополнительно содержать внутриклеточный (т. е. цитоплазматический) Т-клеточный сигнальный домен. Указанный внутриклеточный Т-клеточный сигнальный домен может происходить или быть получен из молекулы CD28, молекулы CD3-дзета (ζ) или ее модифицированных версий, цепи рецептора Fc гамма человека (FcRγ), молекулы CD27, молекулы OX40, молекулы 4-1BB или других внутриклеточных сигнальных молекул, известных в данной области техники. Не ограничиваясь какой-либо теорией, (1) CD28 является Т-клеточным маркером, важным для Т-клеточной костимуляции. (2) CD3ζ связывается с TCR для генерирования сигнала и содержит активирующие мотивы иммунорецептора на основе тирозина (АМИТ, англ. «ITAM»). и (3) молекула 4-1BB, также известная как CD137, передает мощный костимулирующий сигнал на Т-клетки, стимулируя дифференцировку и повышая длительную выживаемость Т-лимфоцитов. В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения CD28, CD3-дзета, 4-1BB, OX40 и CD27 являются человеческими.

Домен CAR, активирующий Т-клетки, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, может содержать любой из указанных выше трансмембранных доменов и любой один или большее число из указанных выше межклеточных Т-клеточных сигнальных доменов в любой комбинации. Например, последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению может кодировать CAR, содержащий трансмембранный домен CD28 и внутриклеточные Т-клеточные сигнальные домены CD28 и CD3. В качестве альтернативы, например, последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению может кодировать CAR, содержащий трансмембранный домен CD8α и внутриклеточные Т-клеточные сигнальные домены CD28, cD3-дзета, цепи рецептора Fc гамма (FcRy) и/или 4-1BB.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления указанный сигнальный пептид получен из CD8-альфа. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:9.

В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6. В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:14.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки. В некоторых вариантах осуществления указанный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3ζ. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит по меньшей мере один костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый

последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:16. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7 В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:15.

В некоторых вариантах осуществления указанный полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:13.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит один или более (или все) из SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7 и SEQ ID NO:8. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит SEQ ID NO:17. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты, имеющую одну или более (или все) из SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15 и SEQ ID NO:16.

Композиции эффекторных иммунокомпетентных клеток

«Эффекторные иммунокомпетентные клетки» представляют собой иммунокомпетентные клетки, которые могут выполнять эффекторные иммунные функции. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффекторные иммунокомпетентные клетки экспрессируют по меньшей мере FcγRIII и выполняют эффекторную функцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ, англ. «ADCC»). Примеры эффекторных иммунокомпетентных клеток, которые опосредуют АЗКЦ, включают в себя мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), клетки – естественные киллеры (NK-клетки), моноциты, цитотоксические Т-клетки, нейтрофилы и эозинофилы. В некоторых вариантах осуществления данного

изобретения эффекторные иммунокомпетентные клетки представляют собой Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой клетки CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8- или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки продуцируют ИЛ-2, ИФН и (или) ФНО при экспрессии CAR, и связываются с клетками-мишенями, такими как опухолевые клетки CD20+ или CD19+. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CD8+ Т-клетки осуществляют лизис антигенспецифичных клеток-мишеней при экспрессии CAR и связываются с указанными клетками-мишенями.

Биологические способы введения вектора в эффекторную иммунокомпетентную клетку включают в себя применение ДНК- и РНК-векторов. Вирусные векторы стали наиболее широко применяемой системой для вставки генов в клетки млекопитающих, например, в клетки человека. Химические способы введения вектора в эффекторную иммунокомпетентную клетку включают в себя коллоидные дисперсионные системы, такие как макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микросферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы, а также липосомы. Иллюстративная коллоидная система для применения в качестве несущей среды для доставки in vitro представляет собой липосому (например, искусственную мембранную везикулу).

В данном документе представлены лекарственные формы, содержащие от $3,0 \times 10^7$ до $1,0 \times 10^8$ CAR-Т-клеток, содержащих CAR, содержащий полипептид, который содержит: (a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый BCMA-связывающий фрагмент, который специфически связывается с первым эпитопом BCMA, и второй BCMA-связывающий фрагмент, который специфически связывается со вторым эпитопом BCMA; (b) трансмембранный домен и (c) внутриклеточный сигнальный домен, при этом указанный первый эпитоп и указанный второй эпитоп отличаются друг от друга. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от $3,0 \times 10^7$ до $4,0 \times 10^7$ CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от $3,5 \times 10^7$ до $4,5 \times 10^7$ CAR-Т-клеток. В определенных вариантах

осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 4,0 x 10^7 до 5,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 4,5 x 10^7 до 5,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 5,0 x 10^7 до 6,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 5,5 x 10^7 до 6,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 6,0 x 10^7 до 7,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 6,5 x 10^7 до 7,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 7,0 x 10^7 до 8,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 7,5 x 10^7 до 8,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 8,0 x 10^7 до 9,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 8,5 x 10^7 до 9,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 9,0 x 10^7 до 1,0 x 10^8 CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения представлены лекарственные формы, содержащие от 3,0 x 10^7 до 1,0 x 10^8 сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток (таких как Т-клетки), содержащих CAR, содержащий полипептид, который содержит: (a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первое VHH против BCMA, которое специфически связывается с первым эпитопом BCMA, и второе VHH против BCMA, которое специфически связывается со вторым эпитопом BCMA; (b) трансмембранный домен и (c) внутриклеточный сигнальный домен, при этом указанный первый эпитоп и указанный второй эпитоп отличаются друг от друга. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 3,0 x 10^7 до 4,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 3,5 x 10^7 до 4,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 4,0 x 10^7 до 5,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 4,5 x 10^7 до 5,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 5,0 x

10^7 до 6,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 5,5 x 10^7 до 6,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 6,0 x 10^7 до 7,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 6,5 x 10^7 до 7,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 7,0 x 10^7 до 8,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 7,5 x 10^7 до 8,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 8,0 x 10^7 до 9,0 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 8,5 x 10^7 до 9,5 x 10^7 CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от 9,0 x 10^7 до 1,0 x 10^8 CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения популяция клеток в лекарственных формах CAR-T, описанных в данном документе, содержит Т-клетку или популяцию Т-клеток, например, на различных стадиях дифференцировки. Стадии дифференцировки Т-клеток включают в себя наивные Т-клетки, стволовые центральные Т-клетки памяти, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти и терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки, перечисленные в порядке от менее дифференцированных к более дифференцированным. После воздействия антигена наивные Т-клетки пролиферируют и дифференцируются в Т-клетки памяти, например, в стволовые центральные Т-клетки памяти и в центральные Т-клетки памяти, которые затем дифференцируются в эффекторные Т-клетки памяти. При получении соответствующих сигналов от Т-клеточного рецептора, костимулирующих и воспалительных сигналов Т-клетки памяти далее дифференцируются в терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки. См., например, работы Restifo. Blood. 124.4 (2014): 476 - 77; и Joshi et al. J. Immunol. 180.3 (2008): 1309 - 15.

Наивные Т-клетки могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO−, CD95−. Стволовые центральные Т-клетки памяти (Tscm) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных

клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO−, CD95+. Центральные Т-клетки памяти (Tcm) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO+, CD95+. Эффекторные Т-клетки памяти (Tem) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7−, CD62L−, CD45RO+, CD95+. Терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки (Teff) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7−, CD62L−, CD45RO−, CD95+. См., например, работы Gattinoni et al. Nat. Med. 17(2011):1290–7; и Flynn et al. Clin. Translat. Immunol. 3 (2014): e20.

Фармацевтические композиции и составы

Кроме того, в данной заявке представлены фармацевтические композиции, содержащие любое из антител против BCMA по данному изобретению, или любую из сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток, содержащих любой из CAR (такой как BCMA CAR), как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции можно получать путем смешивания любой из эффекторных иммунокомпетентных клеток, описанных в данном документе, имеющих желательную степень чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая CAR-Т-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

Композиции, описанные в данном документе, можно вводить в составе фармацевтической композиции, содержащей один или большее число носителей. Выбор носителя частично определяется конкретной последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, вектором или клетками-хозяевами, экспрессирующими CAR согласно данному изобретению, а также конкретным способом, применяемым для введения последовательности нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, вектора или клеток-хозяев, экспрессирующих CAR согласно данному изобретению. Соответственно, существует множество подходящих составов фармацевтических композиций согласно данному изобретению.

Например, фармацевтические композиции могут содержать консерванты. Подходящие консерванты могут включать в себя, например, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия и хлорид бензалкония. Необязательно, можно применять смесь из двух или большего числа консервантов. Консервант или смеси консервантов, как правило, присутствуют в количестве, составляющем от около 0,0001% до около 2% по массе от общей массы композиции.

Кроме того, в композициях можно применять буферные агенты. Подходящие буферные агенты включают в себя, например, лимонную кислоту, цитрат натрия, фосфорную кислоту, фосфат калия, а также различные другие кислоты и соли. Необязательно, можно применять смесь из двух или большего числа буферных агентов. Буферный агент или смеси буферных агентов, как правило, присутствуют в количестве, составляющем от около 0,001 % до около 4% по массе от общей массы композиции.

Композиции, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, кодирующую CAR, или клетки-хозяева согласно данному изобретению, экспрессирующие CAR, можно составить в виде комплекса включения, такого как циклодекстриновый комплекс включения, или в виде липосомы. Липосомы могут служить для нацеливания клеток-хозяев (например, Т-клеток или NK-клеток) или последовательностей нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению на конкретную ткань. Липосомы также можно применять для увеличения периода полужизни последовательностей нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению. Существует множество способов получения липосом, таких как те, которые описаны, например, в работе Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980); и в патентах США № 4,235,871; 4,501,728; 4,837,028; и 5,019,369. В композициях могут применяться системы доставки с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пролонгированным высвобождением, таким образом, чтобы доставка композиций согласно данному изобретению происходила до и с достаточным временем, чтобы вызвать сенсибилизацию участка, подлежащего лечению. Многие типы высвобождающих систем доставки доступны и известны специалистам в данной области техники. Такие системы позволяют избежать повторных введений композиции, тем самым повышая удобство для пациента и врача, и могут быть особенно

пригодными для определенных вариантов осуществления композиции согласно данному изобретению.

В определенных вариантах осуществления доза CAR-T-клеток составляет от около 1,0 x10^5 до 2,0 x 10^5 клеток/кг, от 1,5 x 10^5 до 2,5 x 10^5 клеток/кг, от 2,0 x 10^5 до 3,0 x 10^5 клеток/кг, от 2,5 x 10^5 до 3,5 x 10^5 клеток/кг, от 3,0 x 10^5 до 4,0 x 10^5клеток/кг, от 3,5 x 10^5 до 4,5 x 10^5 клеток/кг, от 4,0 x 10^5 до 5,0 x 10^5 клеток/кг, от 4,5 x 10^5 до 5,5 x 10^5 клеток/кг, от 5,0 x 10^5 до 6,0 x 10^5 клеток/кг, от 5,5 x 10^5 до 6,5 x 10^5 клеток/кг, от 6,0 x 10^5 до 7,0 x 10^5 клеток/кг, от 6,5 x 10^5 до 7,5 x 10^5клеток/кг, от 7,0 x 10^5 до 8,0 x 10^5 клеток/кг, от 7,5 x 10^5 до 8,5 x 10^5 клеток/кг, от 8,0 x 10^5 до 9,0 x 10^5 клеток/кг, от 8,5 x 10^5 до 9,5 x 10^5 клеток/кг, от 9,0 x 10^5 до 1,0 x 10^6 клеток/кг. В предпочтительном варианте осуществления доза составляет приблизительно 0,75 x 10^6 клеток/кг. В определенных вариантах осуществления доза CAR-T-клеток составляет менее 1,0 x 10^8 клеток на субъекта.

Способы лечения

Данная заявка дополнительно относится к способам и композициям для применения в клеточной иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения клеточная иммунотерапия предназначена для лечения онкологического заболевания у субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, злокачественные новообразования системы крови и солидные опухоли. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления указанные способы подходят для лечения взрослых пациентов и детей, включая все возрастные подгруппы, и могут применяться в качестве любой линии лечения, включая первую линию или последующие линии лечения.

Любые из VHH против BCMA, CAR и сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток (таких как CAR-T-клетки), описанных в данном документе, можно применять в способе лечения онкологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления эффекторные иммунокомпетентные клетки являются аутологичными. В некоторых вариантах осуществления эффекторные иммунокомпетентные клетки являются аллогенными.

В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 1,0 x 10^5 до 2,0 x 10^5 клеток/кг, от 1,5 x 10^5 до 2,5 x 10^5 клеток/кг, от 2,0 x 10^5 до 3,0 x 10^5 клеток/кг, от 2,5 x 10^5 до 3,5 x 10^5 клеток/кг, от 3,0 x 10^5 до 4,0 x 10^5 клеток/кг, от 3,5 x 10^5 до 4,5 x 10^5 клеток/кг, от 4,0 x 10^5 до 5,0 x 10^5 клеток/кг, от 4,5 x 10^5 до 5,5 x 10^5 клеток/кг, от 5,0 x 10^5 до 6,0 x 10^5 клеток/кг, от 5,5 x 10^5 до 6,5 x 10^5 клеток/кг, от 6,0 x 10^5 до 7,0 x 10^5 клеток/кг, от 6,5 x 10^5 до 7,5 x 10^5 клеток/кг, от 7,0 x 10^5 до 8,0 x 10^5 клеток/кг, от 7,5 x 10^5 до 8,5 x 10^5 клеток/кг, от 8,0 x 10^5 до 9,0 x 10^5 клеток/кг, от 8,5 x 10^5 до 9,5 x 10^5 клеток/кг, от 9,0 x 10^5 до 1,0 x 10^6 клеток/кг, от 1,0 x 10^6 до 2,0 x 10^6 клеток/кг, от 1,5 x 10^6 до 2,5 x 10^6 клеток/кг, от 2,0 x 10^6 до 3,0 x 10^6 клеток/кг, от 2,5 x 10^6 до 3,5 x 10^6 клеток/кг, от 3,0 x 10^6 до 4,0 x 10^6 клеток/кг, от 3,5 x 10^6 до 4,5 x 10^6 клеток/кг, от 4,0 x 10^6 до 5,0 x 10^6 клеток/кг, от 4,5 x 10^6 до 5,5 x 10^6 клеток/кг или от 5,0 x 10^6 до 6,0 x 10^6 клеток/кг. В предпочтительном варианте осуществления доза содержит приблизительно 0,75 x10^6 клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 1,0 x 10^8 клеток на субъекта.

В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе менее 1,0 x 10^8 клеток на субъекта. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 3,0 до около 4,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 3,5 до около 4,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 4,0 до около 5,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 4,5 до около 5,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 5,0 до около 6,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 5,5 до около 6,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 6,0 до около 7,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 6,5 до около 7,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 7,0 до около 8,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 7,5 до около 8,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 8,0 до около 9,0 x 10^7 клеток. В определенных вариантах

осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 8,5 до около 9,5 x 10^7 клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей от около 9,0 x 10^7 до около 1,0 x 10^8 клеток.

В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,693 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,52 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,94 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,709 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,51 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе, составляющей около 0,95 x 10^6 CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в амбулаторных условиях.

В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая CAR-T-клетки, вводимые субъекту, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки (например, в любой из вышеуказанных доз) вводят в виде одной или более внутривенных инфузий. В определенных вариантах осуществления указанное введение указанных CAR-T-клеток осуществляется посредством однократной внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления указанное введение указанного одиночного пакета указанных CAR-T-клеток завершают между моментом размораживания указанного одиночного пакета CAR-T-клеток и через три часа после размораживания указанного одиночного пакета CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления однократное внутривенное введение проводят с использованием двух пакетов указанных CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления указанное введение каждого из указанных

двух пакетов указанных CAR-T-клеток завершают между моментом размораживания первого пакета из указанных двух пакетов CAR-T-клеток и через три часа после размораживания указанного первого пакета CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления время, прошедшее с момента начального афереза до введения CAR-T-клеток, составляет менее 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 или 167 дней. В определенных вариантах осуществления время, прошедшее с момента начального афереза до введения CAR-T-клеток, составляет более 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 или 167 дней.

В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует введению CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида и/или введение флударабина. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят за 5–7 дней до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида внутривенно в дозе 300 мг/м^2. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение флударабина внутривенно в дозе 30 мг/м^2.

В определенных вариантах осуществления способ лечения CAR-T-клетками дополнительно включает лечение субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) в течение 3 дней введения CAR-T-клеток без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В определенных вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В определенных вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В определенных вариантах осуществления ингибитор IL-6 ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В определенных вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В определенных вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.

В определенных вариантах осуществления способ лечения CAR-T-клетками дополнительно включает лечение субъекта с помощью доинфузионного применения

лекарственного препарата, содержащего жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за 1 час до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен. В определенных вариантах осуществления жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до 1000 мг. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство содержит дифенгидрамин. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте. Композицию, содержащую клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, можно вводить млекопитающему с помощью стандартных методик введения, включая пероральное, внутривенное, внутрибрюшинное, подкожное, легочное, трансдермальное, внутримышечное, интраназальное, буккальное, сублингвальное или суппозиторное введение. Предпочтительно, указанная композиция пригодна для парентерального введения. При употреблении в контексте данного документа термин «парентеральное» включает в себя внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное и внутрибрюшинное введение. Более предпочтительно, указанную композицию вводят млекопитающему с помощью периферической системной доставки путем внутривенной, внутрибрюшинной или подкожной инъекции. Наиболее предпочтительно композицию вводят путем внутривенной инфузии.

Композицию, содержащую клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, можно вводить с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов, которые можно совместно вводить млекопитающему. Под термином «совместное введение» подразумевается введение одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов и композиции, содержащей клетки-хозяева согласно данному изобретению или вектор согласно данному изобретению, в достаточной степени близко от друга во времени, таким образом, чтобы CAR согласно

данному изобретению мог усиливать эффект указанных одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов, или наоборот. В связи с этим первой можно ввести композицию, содержащую клетки-хозяева согласно данному изобретению или вектор согласно данному изобретению, а затем можно ввести указанные один или большее число дополнительных терапевтических агентов, или наоборот.

Экспрессирующую CAR клетку, описанную в данном документе, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент можно вводить одновременно в одной или в отдельных композициях, либо вводить последовательно. В случае последовательного введения экспрессирующую CAR клетку, описанную в данном документе, можно вводить первой, а дополнительный агент можно вводить вторым, либо же порядок введения может быть обратным.

В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует введению CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят за приблизительно 5–7 дней до указанного введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида или введение флударабина. В определенных вариантах осуществления указанный циклофосфамид вводят внутривенно в дозе 300 мг/м^2. В определенных вариантах осуществления указанный флударабин вводят внутривенно в дозе 30 мг/м^2. В некоторых вариантах осуществления изобретения режим лимфодеплеции, включающий циклофосфамид, вводимый внутривенно в дозе 300 мг/м^2, и флударабин, вводимый внутривенно в дозе 30 мг/м^2, предшествует введению CAR-T клеток на срок от приблизительно 5 дней до приблизительно 7 дней.

В определенных вариантах осуществления субъект дополнительно получает промежуточную терапию, где промежуточная терапия включает краткосрочное лечение по меньшей мере одним промежуточным препаратом между аферезом и указанным режимом лимфодеплеции, и где указанный по меньшей мере один промежуточный препарат ранее дал субъекту результат в виде стабильной болезни, минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В определенных вариантах осуществления у субъекта

наблюдается увеличение опухолевой нагрузки, несмотря на указанную переходную терапию. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение опухолевой нагрузки приблизительно на 25% или более, несмотря на указанную переходную терапию.

В определенных вариантах осуществления субъект получает предварительное лечение препаратами, включающими жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за приблизительно 1 час до введения CAR-T клеток. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до 1000 мг. В определенных вариантах осуществления указанное антигистаминное средство содержит дифенгидрамин. В определенных вариантах осуществления указанное антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанное антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен, и указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно в дозировке от 650 мг до 1000 мг, и при этом указанное антигистаминное средство содержит дифенгидрамин, и указанное антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно в дозировке от 25 мг до 50 мг, или в его эквиваленте.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на наличие синдрома высвобождения цитокинов (CRS). В предпочтительных вариантах осуществления диагностика выполняется в соответствии с критериями Американского обществом трансплантации и клеточной терапии (American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)), ранее American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). Неограничивающее резюме согласованной градации ASTCT для диагностики CRS представлено в **таблице 13**. В некоторых вариантах осуществления CRS оценивают путем оценки уровней одного или более (или всех) из IL-6, IL-10, IFN-□, С-реактивного белка (CRP) и ферритина.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS). В некоторых вариантах осуществления лечение CRS осуществивляется жаропонижающими средствами. В некоторых примерах лечение CRS представляет собой антицитокиновую терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS происходит более чем через 3 дня после инфузии. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS происходит без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) более чем через около 3 дней после указанного введения указанных CAR-T-клеток без значительного снижения экспансии указанных CAR-T-клеток *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления антицитокиновая терапия включает введение тоцилизумаба. В некоторых вариантах осуществления антицитокиновая терапия включает введение стероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает лечение моноклональными антителами, отличными от тоцилизумаба. В некоторых вариантах осуществления антитела, отличные от тоцилизумаба, нацелены на цитокины. В некоторых вариантах осуществления цитокин, на который нацелены антитела, отличные от тоцилизумаба, представляет собой IL-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на IL-1, представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления цитокин, на который нацелены антитела, отличные от тоцилизумаба, представляет собой TNFα. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту кортикостероида. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает применение вазопрессора. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает интубацию или искусственную вентиляцию легких. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту циклофосфамида. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту этанерцепта. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту леветирацетам. В

некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает поддерживающую терапию.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на нейротоксичность, связанную с иммунными эффекторными клетками (ICANS). В некоторых вариантах осуществления диагностика выполняется в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE). В некоторых вариантах осуществления диагностика выполняется в соответствии с критериями CTCAE NCI, версия 5.0. В некоторых вариантах осуществления диагностика выполняется в соответствии с согласованной системой оценки Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society of Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT). В некоторых вариантах осуществления нейротоксичность соответствует критериям ICAN. Неограничивающее резюме согласованной градации ASTCT для диагностики ICANS представлено в таблице 14. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту ингибитора IL-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 представляет собой антитело. В предпочтительных вариантах осуществления антитело, ингибирующее IL-1, представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту кортикостероида. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту леветирацетама. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту метилпреднизона сукцината натрия. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту петидина. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту одного или более (или всех) из тоцилизумаба, анакинры, кортикостероида, леветирацетама, дексаметазона, метилпреднизона сукцината натрия или пептидина.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на цитопению. В некоторых вариантах осуществления цитопения включает одно или более (или все) из лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, лимфопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством лимфоцитов менее $0,5\times10^9$ клеток на литр образца крови субъекта, нейтропения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством нейтрофилов менее 1000 клеток на микролитр образца крови субъекта, а тромбоцитопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством тромбоцитов менее 50 000 клеток на микролитр образца крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления более 75% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 90% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 70% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 75% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 30% субъектов с

тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 34% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 38% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопенией или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 42% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток.

После введения композиции, содержащей клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, млекопитающему (например, человеку), биологическую активность CAR можно измерить любым подходящим способом, известным в данной области техники. В соответствии со способом согласно данному изобретению CAR связывается с BCMA на множестве клеток миеломы, и указанное множество клеток миеломы разрушается. Связывание CAR с BCMA на поверхности множества клеток миеломы можно анализировать с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники, включая, например, твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА, англ. «ELISA») и проточную цитометрию. Способность CAR разрушать множество клеток миеломы можно измерить с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники, такого как анализы цитотоксичности, описанные, например, в работах Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32 (7): 689–702 (2009); и Herman et al. J. Immunological Methods, 285 (1): 25-40 (2004). Биологическую активность CAR также можно измерить путем анализа экспрессии определенных цитокинов, таких как CD 107a, IFNγ, IL-2 и TNF.

Способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения различных видов онкологических заболеваний, включая как солидные опухоли, так и опухоли

жидких тканей. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанные способы применяют для лечения множественной миеломы. Способы, описанные в данном документе, можно применять в качестве первой терапии, второй терапии, третьей терапии или комбинированной терапии с другими типами противоопухолевой терапии, известными в данной области техники, такими как химиотерапия, хирургическое вмешательство, облучение, генная терапия, иммунотерапия, трансплантация костного мозга, трансплантация стволовых клеток, нацеленная терапия, криотерапия, ультразвуковая терапия, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция или т. п., в адъювантных или в неоадъювантных условиях.

В определенных вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой множественную миелому. В определенных вариантах осуществления данного изобретения онкологическое заболевание представляет собой множественную миелому стадии I, стадии II или стадии III, и (или) стадии A или стадии B на основе системы определения стадий по Durie-Salmon. В определенных вариантах осуществления данного изобретения онкологическое заболевание представляет собой множественную миелому стадии I, стадии II или стадии III на основе международной системы определения стадий, опубликованной Международной группой по изучению множественной миеломы (IMWG). В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является прогрессирующей.

В определенных вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В определенных вариантах осуществления медианное количество линий предшествующей терапии составляет 6. В определенных вариантах осуществления предшествующие линии терапии включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, аутологичную или аллогенную трансплантацию или любую комбинацию таких способов лечения. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой протеасомный ингибитор (PI). Неограничивающие примеры PI включают бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD). Неограничивающие примеры IMiD включают линалидомид, помалидомид и

талидомид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой кортикостероид. Неограничивающие примеры кортикостероида включают дексаметазон и преднизон. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой алкилирующий агент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой антрациклин. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой антитело к CD38. Неограничивающие примеры антитела к CD38 включают даратумумаб, изатуксимаб и исследуемое антитело TAK-079. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой елотузумаб. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой панобиностат. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD и антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD и алкилирующего агента. В определенных вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к одному или более из бортезомиба, карфилзомиба, икзазомиба, леналидомида, помалидомида, талидомида, дексаметазона, преднизона, алкилирующих агентов, даратумумаба, изатуксимаба, TAK-079, элотузумаба и панобиностата. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два лекарственного средства, к которым множественная миелома

является рефрактерной, содержат PI и IMiD. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере трем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере четырем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере четыре предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD, антитела к CD38 и алкилирующего агента. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере пяти лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

В некоторых вариантах осуществления субъект имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% до указанного введения указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления аспират или биоптат костного мозга могут быть получены для клинической оценки или аспират костного мозга может быть получен для оценки биомаркеров. В определенных вариантах осуществления может быть проведено клиническое стадирование (морфология, цитогенетика, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция или проточная цитометрия). В определенных вариантах осуществления часть аспирата костного мозга может быть подвергнута иммунофенотипированию и мониторингу на наличие BCMA, экспрессии лигандов контрольных точек в CD138-положительных клетках множественной миеломы и экспрессии контрольных точек на Т-клетках. В определенном варианте осуществления минимальное остаточное заболевание (MRD) будет контролироваться у субъектов с использованием секвенирования нового поколения (NGS) ДНК аспирата костного мозга. Метод NGS ДНК аспирата костного мозга известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления NGS осуществляют посредством clonoSeq. В определенных вариантах осуществления для определения клонов миеломы могут использоваться исходные аспираты костного мозга, а для оценки MRD-негативности — образцы после лечения. В определенных вариантах

осуществления статус MRD-негативности может быть основан на образцах, подлежащих оценке. В определенных вариантах осуществления образцы, подлежащие оценке, представляют собой те, которые прошли одно или более (или все) из калибрования, контроля качества и имеют достаточное количество клеток для оценки при конкретном уровне чувствительности. В некоторых вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10^{-6}, уровень чувствительности составляет 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10^{-3}.

В определенных вариантах осуществления ответ субъекта на способ лечения оценивают с использованием критериев ответа Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), которые обобщены в **таблице 6.** В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как строгий полный ответ (sCR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как полный ответ (CR), что уже строгого полного ответа (sCR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как очень хороший частичный ответ (VGPR), что хуже полного ответа (CR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как частичный ответ (PR), что хуже очень хорошего частичного ответа (VGPR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как минимальный ответ (MR), что хуже частичного ответа (PR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как стабильное заболевание (SD), что хуже минимального ответа (MR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как прогрессирующее заболевание (PD), что хуже стабильного заболевания.

В определенных вариантах осуществления тесты, используемые для оценки критериев ответа, разработанные Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG), включают измерение белка миеломы (М-протеина) в сыворотке крови и моче, сывороточного кальция с поправкой на альбумин, исследование костного мозга, исследование скелета и документирование экстрамедуллярных плазмоцитом.

Не имеющие ограничительного характера примеры тестов для измерения М-протеина в крови и моче известны специалистам в данной области и включают количественное определение Ig в сыворотке, электрофорез сывороточного белка (SPEP), электрофорез иммунофиксации сыворотки, анализ FLC в сыворотке, количественное определение М-протеина электрофорезом в 24-часовой моче (UPEP), электрофорез иммунофиксации мочи и β2-микроглобулин в сыворотке.

Расчет сывороточного кальция с поправкой на альбумин в образцах крови для выявления гиперкальциемии известен специалистам в данной области. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, кальций связывается с альбумином, и только несвязанный (свободный) кальций является биологически активным; следовательно, уровень кальция в сыворотке необходимо скорректировать на аномальные уровни альбумина («скорректированный уровень сывороточного кальция»).

В определенных вариантах осуществления скелетное обследование любого из (или всего) черепа, всего позвоночного столба, таза, грудной клетки, плечевых костей, бедренных костей и любых других костей может быть выполнено и оценено с помощью рентгенографии («рентгеновских лучей») или низкодозной компьютерной томографии (КТ) без использования в/в контраста, оба способа известны специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления после введения Т-клеток и до подтвержденного прогрессирования заболевания рентгеновское или КТ-сканирование выполняют локально, когда это клинически показано на основании симптомов, для документирования ответа или прогрессирования. В определенных вариантах осуществления для оценки заболевания костной ткани можно использовать магнитную резонансную визуализацию (МРТ), но не заменять ею скелетное обследование. Метод МРТ известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления, если при скрининге в дополнение к полному обследованию скелета использовали радионуклидную сцинтиграфию костей, то для документирования состояния заболевания могут быть использованы оба способа. Метод радионуклидной сцинтиграфии костей известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления радионуклидную сцинтиграфию костей и полное скелетное обследование можно выполнять одновременно. В определенных вариантах осуществления радионуклидная сцинтиграфия костей не

заменяет полного обследования скелета. В определенных вариантах осуществления, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, проявляющееся симптомами боли из-за изменений в костях, то прогрессирование заболевания может быть документировано с помощью скелетного обследования или других рентгенограмм, в зависимости от симптомов, которые испытывает субъект.

В определенных вариантах осуществления экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы путем клинического осмотра или МРТ. В определенных вариантах осуществления, если не было противопоказаний к применению в/в контраста, экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы путем КТ-сканирования. В определенных вариантах осуществления экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы путем слияния позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и КТ, если КТ-компонент имеет достаточное диагностическое качество. В определенных вариантах осуществления оценка измеримых сайтов экстрамедуллярного заболевания может быть осуществлена, измерена или оценена локально каждые 4 недели для субъектов до развития подтвержденного CR или подтвержденного прогрессирования заболевания. В определенных вариантах осуществления оценка экстрамедуллярных плазмоцитом может проводиться каждые 12 недель.

В определенных вариантах осуществления, чтобы соответствовать критериям VGPR, или PR, или MR, сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом может снижаться на более 90% или по меньшей мере на 50% соответственно. В определенных вариантах осуществления для признания заболевания прогрессирующим сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна увеличиться по крайней мере на 50%, или наибольший диаметр предыдущего поражения >1 см по короткой оси должен увеличиться по крайней мере на 50%, или должна развиться новая плазмоцитома. В определенных вариантах осуществления, чтобы квалифицировать прогрессирование заболевания, когда не все существующие экстрамедуллярные плазмоцитомы были зарегистрированы, сумма произведений перпендикулярных диаметров зарегистрированных плазмоцитом должна увеличиться по меньшей мере на 50%. В определенных вариантах осуществления, если исследуемое лечение мешает

проведению анализа иммунофиксации, CR может быть определен как исчезновение исходного М-протеина, связанного со множественной миеломой, при иммунофиксации.

В определенных вариантах осуществления ответ субъекта на способ лечения оценивается по изменению бремени болезни или опухолевой нагрузки. Бремя болезни или опухолевая нагрузка представляет собой тип поддающегося измерению заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки можно оценить с точки зрения изменения уровня парапротеина при лечении. В некоторых вариантах осуществления парапротеин представляет собой М-протеин в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления парапротеин представляет собой М-протеин в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивают с точки зрения разности между вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепью (dFLC). В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается по максимальному снижению парапротеина по сравнению с исходным уровнем, т. е. с уровнем до введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 6 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 9 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 12 месяцам после введения CAR-T клеток.

В определенных вариантах осуществления субъект повторно лечат путем введения второй внутривенной инфузии второй дозы CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления повторная доза содержит от $1,0 \times 10^5$ до $5,0 \times 10^6$ CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления повторная

доза содержит около 0,75 x 10^5 CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления субъект подвергается повторному лечению при проявлении прогрессирующего заболевания после лучшего ответа в виде минимального ответа или лучше после первой инфузии CAR-T клеток. В определенных вариантах осуществления время между первой инфузией CAR-T клеток и обнаружением прогрессирующего заболевания составляет не менее шести месяцев.

В одном аспекте данного изобретения представлен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей терапевтически эффективное количество Т-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR), для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-T-клеток).

В некоторых вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере один из PI, IMiD и антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере трем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере четырем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по

меньшей мере пяти лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта более 65 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект является представителем негроидной расы или афроамериканцем. В некоторых вариантах осуществления субъект получил 3 предшествующие линии терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект получил по меньшей мере 4 предшествующие линии терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома или субъект являются рефрактерными к трем классам лекарственных средств, т. е. множественная миелома или субъект имеют рефрактерность к трем классам лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома или субъект являются рефрактерными к пяти классам лекарственных средств, т. е. множественная миелома или субъект имеют пента-рефрактерность. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается цитогенетика стандартного риска. В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается цитогенетика высокого риска. В некоторых вариантах осуществления субъект или множественную миелому характеризуют как стадию III по Международной системе стадирования. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% до указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 31% до приблизительно 59% до указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 60% до приблизительно 100% до указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта экспрессия BCMA в опухоли меньше медианы в популяции пациентов со множественной миеломой или в любой случайно выбранной популяции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта экспрессия BCMA в опухоли больше или равна медиане в популяции пациентов со множественной миеломой или в любой случайно выбранной популяции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта присутствуют плазмоцитомы. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы имеют костную основу. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы являются экстрмедуллярными. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы бывают как костными, так и экстрамедуллярными.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 1% до приблизительно 100%, от приблизительно 60% до приблизительно 100%, от приблизительно 65% до приблизительно 100%, от приблизительно 70% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100%, от приблизительно 80% до приблизительно 100%, от приблизительно 85% до приблизительно 100%, от приблизительно 90% до приблизительно 100%, от приблизительно 92% до приблизительно 100%, от приблизительно 95% до приблизительно 100%, от приблизительно 96% до приблизительно 100%, от приблизительно 97% до приблизительно 100%, от приблизительно 98% до приблизительно 100% или от приблизительно 99% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки приблизительно на 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 1% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 60% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 65% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 92%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 70% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 90% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 95% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения

эффективен при получении у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 99% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки на приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 83%.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или поддержания указанного статуса остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 28 дней или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно через 2 месяца или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно через 3 месяца или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно через 6 месяцев или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно через 9 месяцев или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, или приблизительно через 12 месяцев или позже

после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный негативный статус минимального остаточного заболевания (MRD) получают в первый период наблюдения, составляющий от приблизительно 28 дней до приблизительно 179 дней после инфузии указанных CAR-T клеток.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания у субъекта первого полученного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге во второй период последующего наблюдения, составляющий от приблизительно 29 дней до приблизительно 359 дней после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 9 месяцев после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 6 месяцев после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 3 месяцев после введения указанных CAR-T клеток или от приблизительно 29 дней до приблизительно 2 месяцев после введения указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение

периода последующего наблюдения, составляющего от приблизительно 180 дней до приблизительно 359 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение второго периода последующего наблюдения, составляющего приблизительно от 360 дней до приблизительно 539 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивается путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD в медианном периоде наблюдения между введением CAR-T клеток и приблизительно 359 днями после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 9 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 6 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 3 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 2 месяцами после введения CAR-T клеток или между введением CAR-T клеток и приблизительно 29 днями после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 44% или менее при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 55% при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанного введения

указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 65% или менее при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% при уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 47% или менее при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 58% при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 68% или менее при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 29% или менее при уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 39% при уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 50% или менее при уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего

наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 58% чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивается путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD в медианном периоде наблюдения между введением CAR-T клеток и приблизительно 359 днями после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T

клеток и приблизительно 9 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 6 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 3 месяцами после введения CAR-T клеток, между введением CAR-T клеток и приблизительно 2 месяцами после введения CAR-T клеток или между введением CAR-T клеток и приблизительно 29 днями после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 83% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 98% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 82% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 82% до приблизительно 97% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-

клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, причем указанный по меньшей мере один ответ включает в себя, в порядке от лучшего к худшему, строгий полный ответ, полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ или минимальный ответ.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа в течение приблизительно 27 дней или позже, приблизительно 29 дней или позже, приблизительно 42 дней или позже, приблизительно 89 дней или позже или приблизительно 321 дня или позже после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней до приблизительно 321 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до приблизительно 42 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до приблизительно 29 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов со строгим полным ответом. В определенных вариантах

осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с полным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с очень хорошим частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с минимальным ответом или лучше.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из минимального ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления показатель, при котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из минимального ответа или лучшего ответа, называется частотой клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из минимального ответа или лучше с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 99% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 98% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 100% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от

приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из частичного ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления показатель, при котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из частичного ответа или лучше, называется частотой клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из частичного ответа или лучше с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 99% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 100% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной

инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из очень хорошего частичного ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из очень хорошего частичного ответа или лучше с показателем приблизительно 86% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 88% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 95% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 98% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до

приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 95% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из полного ответа или лkxit. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из полного ответа или лучше с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 73% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 83% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 89% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с

показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 73% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 83% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 89% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в течение приблизительно 27 дней или позже, 78 дней или позже, 153 дней или позже, 293 дней или позже или приблизительно 534 дня или позже после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 534 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 293 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до приблизительно 153 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до приблизительно 78 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем указанного первого ответа и приблизительно через 180 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между временем указанного первого ответа и приблизительно через 357 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между временем указанного первого ответа и приблизительно через 606 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или между временем указанного первого ответа и приблизительно через 654 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем приблизительно 77% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 85% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 63% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 74% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 81% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 56% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 52% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 63% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 72% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 48% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 60% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 70% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 63% до приблизительно 81% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 56% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ

эффективен при поддержании ответа с показателем приблизительно 85% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 74% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 63% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 60% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 25% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 34% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 44% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 33% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 43% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 54% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного

заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 34% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 43% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 209 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 386 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 632 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 684 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 79% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 88% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 84% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 49% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 61% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 70% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем от приблизительно 79% до приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% с периодом

последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 88% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 61% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки. В определенных вариантах осуществления

способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 90% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 91% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 92% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 93% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 94% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 95% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 96% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 97% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 98% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 99% субъектов. В некоторых вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у 100% субъектов.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или поддержания указанного статуса остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у субъекта. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания

(MRD) при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания у субъекта первого полученного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления

способ лечения эффективен для сохранения отрицательного статуса MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах

осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-6}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-4}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10^{-3}. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают

путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваем костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с оцениваемым костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов со строгим полным ответом. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с полным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с очень хорошим частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают с использованием общей частоты ответа. В некоторых вариантах осуществления общая частота ответа представляет собой долю субъектов с частичным ответом или лучше.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 39% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 44% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 49% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 54% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 59% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 64% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 69% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 74% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 70% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5}. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 75% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 80% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 85% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 90% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге. В определенных

вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 95% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) 100% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при оценке в костном мозге.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения общей частоты ответа более 90%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения общей частоты ответа более 91%. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 93%. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 95%. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 97%. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 99%. В некоторых вариантах осуществления способ эффективен для достижения общей частоты ответа 100%. В определенных вариантах осуществления общую частоту ответа оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления общую частоту ответа оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления более 70% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 72% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 74% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 76% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 80% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 82% субъектов реагируют на способ лечения через 9

месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 84% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 86% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления более 54% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 58% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 62% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 66% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 70% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 74% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 78% реагирующих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев или 15 месяцев. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 12,4 месяца. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 15,9 месяца.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении медианы продолжительности ответа более 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев или 15 месяцев. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении медианы продолжительности ответа более 12,4 месяца. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении медианы продолжительности ответа более 15,9 месяца.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения полного ответа или лучше у более 60% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения полного ответа или лучше у более 61% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения полного ответа или лучше у более 62% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении полного ответа или лучше у более 63% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении полного ответа или лучше у более 64% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении полного ответа или лучше у более 65% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении полного ответа или лучше у более 66% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении полного ответа или лучше у более 67% субъектов. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 1 месяц после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 3 месяца после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 6 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 15 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают более чем через 15 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения очень хорошего частичного ответа или лучше у более 85% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения очень хорошего частичного ответа или лучше у более 86% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения очень хорошего частичного ответа или лучше у более 87% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении очень хорошего частичного

ответа или лучше у более 88% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении очень хорошего частичного ответа или лучше у более 89% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении очень хорошего частичного ответа или лучше у более 90% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении очень хорошего частичного ответа или лучше у более 91% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен при получении очень хорошего частичного ответа или лучше у более 92% субъектов. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 1 месяц после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 3 месяца после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 6 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают менее чем через 15 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления очень хороший частичный ответ или лучше оценивают более чем через 15 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения медианного времени до первого ответа менее 1,15 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения медианного времени до первого ответа менее 1,10 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения медианного времени до первого ответа менее 1,05 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до первого ответа менее 1,00 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до первого ответа менее 0,95 месяца.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,96 месяца. В определенных

вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,86 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,76 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,66 месяца. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении медианного времени до наилучшего ответа менее 2,56 месяца.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя общей выживаемости более 82% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя общей выживаемости более 82% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя общей выживаемости более 85% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 87% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 90% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 92% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 95% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 80% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 83% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 86% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 89% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 92% через 12 месяцев после введения CAR-T-

клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя общей выживаемости более 93% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 70% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 72% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 75% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 77% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 80% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 82% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 85% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более или равного 87% через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 66% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 69% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 72% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 76%

через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 80% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ эффективен при получении показателя выживаемости без прогрессирования заболевания более 84% через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 86% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 88% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 90% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 92% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 94% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 96% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 98% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 99% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда 100% субъектов выздоравливают от синдрома высвобождения цитокинов.

В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 90% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 92% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 94% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В

определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 96% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 98% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда 100% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на цитопению. В некоторых вариантах осуществления цитопения включает одно или более (или все) из лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, лимфопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством лимфоцитов менее $0,5\times10^9$ клеток на литр образца крови субъекта, нейтропения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством нейтрофилов менее 1000 клеток на микролитр образца крови субъекта, а тромбоцитопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством тромбоцитов менее 50 000 клеток на микролитр образца крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления более 75% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 90% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 70% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления

более 75% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 30% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 34% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 38% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопенией или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 42% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток.

В определенных вариантах осуществления субъект повторно лечат путем введения второй внутривенной инфузии второй дозы CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления повторная доза содержит от $1,0 \times 10^5$ до $5,0 \times 10^6$ CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления повторная доза содержит около $0,75 \times 10^5$ CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления субъект подвергается повторному лечению при проявлении прогрессирующего заболевания после лучшего ответа в виде минимального ответа или лучше после первой инфузии CAR-T клеток. В определенных вариантах осуществления время между первой инфузией CAR-T клеток и обнаружением прогрессирующего заболевания составляет не менее шести месяцев.

Наборы и промышленные изделия

Любая из описанных в настоящем документе композиций может быть включена в состав набора. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сконструированные иммортализованные CAR-T-клетки представлены в наборе, который также может включать в себя реагенты, подходящие для увеличения числа указанных клеток, такие как культуральная среда.

В неограничивающем примере конструкция экспрессии химерного рецептора, один или большее число реагентов для получения конструкции экспрессии химерного рецептора, клетки для трансфекции конструкцией экспрессии и (или) один или большее число инструментов для получения иммортализованных Т-клеток для трансфекции конструкцией экспрессии (такой инструмент может представлять собой шприц, пипетку, пинцет и (или) любое такое приспособление, одобренное для применения в медицинских целях).

В некоторых аспектах данного изобретения набор содержит реагенты или приспособления для электропорации клеток.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения набор содержит искусственные антигенпрезентирующие клетки.

Наборы могут содержать одну или более приемлемым образом аликвотированных композиций настоящего изобретения или реагентов для получения композиций изобретения. Компоненты наборов могут быть упакованными либо в водную среду, либо в лиофилизированную форму. Емкости в наборах могут включать в себя по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутыль, шприц или другие емкости, в которые компонент может быть помещен, и предпочтительно, подходящим образом аликвотирован. Если набор содержит больше чем один компонент, такой набор, как правило, также будет содержать второй, третий или другой дополнительный контейнер, в который могут быть раздельно помещены дополнительные компоненты. Тем не менее, флакон может содержать различные комбинации компонентов. Наборы согласно данному изобретению, как правило, также включают в себя емкости для размещения конструкции экспрессии химерного рецептора и любые другие контейнеры для

реагентов в непосредственной близости для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать в себя, например, пластиковые контейнеры, изготовленные впрыскиванием или литьем с раздувом, в которых находятся желательные флаконы.

Конкретные варианты осуществления

Конкретные варианты осуществления изобретения изложены в следующих пронумерованных параграфах:

1. Способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий:

a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против BCMA и второй BCMA-связывающий фрагмент;

b) трансмембранный домен; a

c) внутриклеточный сигнальный домен,

для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клеток), причем первый BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, а второй BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

2. Способ по параграфу 1, в котором доза содержит от $1,0 \times 10^5$ до $5,0 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта.

3. Способ по параграфам 1 или 2, в котором доза содержит от $5,0 \times 10^5$ до $1,0 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта.

4. Способ по любому из параграфов 1–3, в котором доза содержит около $0,75 \times 10^6$ указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта.

5. Способ по любому из параграфов 1–4, в котором доза содержит менее 1,0 x10 ^{8} указанных CAR-T-клеток на субъекта.

6. Способ по любому из параграфов 1–5, в котором указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-T-клеток.

7. Способ по параграфу 6, в котором указанное введение указанного одного пакета указанных CAR-T-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанного одного пакета CAR-T-клеток.

8. Способ по любому из параграфов 1–5, в котором указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием двух пакетов указанных CAR-T-клеток.

9. Способ по параграфу 8, в котором указанное введение каждого из указанных двух пакетов указанных CAR-T-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанных двух пакетов CAR-T-клеток.

10. Способ по любому из параграфов 1–9, в котором указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

11. Способ по параграфу 10, в котором указанный негативный статус MRD получают в первом периоде последующего наблюдения от приблизительно 28 дней и до приблизительно 179 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

12. Способ по любому из параграфов 1–11, в котором режим лимфодеплеции предшествует указанной инфузии CAR-T-клеток.

13. Способ по параграфу 12, в котором указанный режим лимфодеплеции включает:

(a) введение циклофосфамида; или

(b) введение флударабина.

14. Способ по параграфам 12 или 13, в котором режим лимфодеплеции проводят внутривенно.

15. Способ по любому параграфов 12–14, в котором указанный режим лимфодеплеции выполняют за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток.

16. Способ по любому из параграфов 12–15, в котором указанный режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток.

17. Способ по любому из параграфов 13–16, в котором указанный циклофосфамид вводят внутривенно в дозе 300 мг/м^2.

18. Способ по любому из параграфов 13–17, в котором указанный флударабин вводят внутривенно в дозе 30 мг/м^2.

19. Способ по любому из параграфов 1–18, который дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) через более чем 3 дня после инфузии без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*.

20. Способ по параграфу 19, в котором указанное лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R.

21. Способ по параграфам 19 или 20, в котором указанный ингибитор IL-6R представляет собой антитело.

22. Способ по любому из параграфов19– 21, в котором указанное антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена.

23. Способ по любому из параграфов 19–22, в котором указанный ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R.

24. Способ по любому из параграфов 19–23, в котором ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.

25. Способ по любому из параграфов 1–24, в котором субъект получает доинфузионное лечение препаратами, включающими жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за 1 час до инфузии CAR-T клеток.

26. Способ по параграфу 25, в котором указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен.

27. Способ по параграфам 25 или 26, в котором указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно.

28. Способ по любому из параграфов 25–27, в котором указанное жаропонижающее средство вводят субъекту в дозе от 650 мг до 1000 мг.

29. Способ по любому из параграфов 25–28, в котором антигистаминное средство содержит дифенгидрамин.

30. Способ по любому из параграфов 25–29, в котором указанное антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно.

31. Способ по любому из параграфов 25–31, в котором антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в его эквиваленте.

32. Способ по любому из параграфов 25–31, в котором инфузия, содержащая CAR-T-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

33. Способ по любому из параграфов 1–32, в котором субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии.

34. Способ по параграфу 33, в котором указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из:

(a) PI;

(b) IMiD; a

(c) антитело к CD38.

35. Способ по параграфам 33 или 34, в котором у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

36. Способ по любому из параграфов 33–35, в котором множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

37. Способ по параграфу 36, в котором указанные по меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD.

38. Способ по любому из параграфов 33–37, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере трем лекарственным средствам.

39. Способ по любому из параграфов 33–38, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере четырем лекарственным средствам.

40. Способ по любому из параграфов 33–39, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере пяти лекарственным средствам.

41. Способ по любому из параграфов 1–40, в котором указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 91%.

42. Способ по любому из параграфов 1–41, в котором указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 93%.

43. Способ по любому из параграфов 1–42, в котором указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 95%.

44. Способ по любому из параграфов 1–43, в котором указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 97%.

45. Способ по любому из параграфов 1–44, в котором указанный способ эффективен для достижения общей частоты ответа более 99%.

46. Способ по любому из параграфов 41–45, в котором общую частоту ответа оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

47. Способ по любому из параграфов 1–46, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до первого ответа менее 1,15 месяца.

48. Способ по параграфу 47, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до первого ответа менее 1,10 месяца.

49. Способ по параграфам 47 или 48, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до первого ответа менее 1,05 месяца.

50. Способ по любому из параграфов 47–49, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до первого ответа менее 1,00 месяца.

51. Способ по любому из параграфов 47–50, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до первого ответа менее 0,95 месяца.

52. Способ по любому из параграфов 1–51, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до наилучшего ответа менее 2,96 месяца.

53. Способ по параграфу 52, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до лучшего ответа менее 2,86 месяца.

54. Способ по параграфам 52 или 53, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до наилучшего ответа менее 2,76 месяца.

55. Способ по любому из параграфов 52–54, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до наилучшего ответа менее 2,66 месяца.

56. Способ по любому из параграфов 52–55, в котором указанный способ эффективен для достижения медианного периода до наилучшего ответа менее 2,56 месяца.

57. Способ по любому из параграфов 1–56, в котором указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 28 дней или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

58. Способ по параграфу 57, в котором указанный способ является эффективным для поддержания указанного негативного статуса MRD у указанного субъекта при оценке в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

59. Способ по любому из параграфов 1–58, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент и/или указанный BCMA-связывающий фрагмент представляют собой VHH против BCMA.

60. Способ по любому из параграфов 1–59, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH против BCMA, и указанный второй BCMA-связывающий фрагмент представляет собой второе VHH против BCMA.

61. Способ по любому из параграфов 1–60, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:10.

62. Способ по любому из параграфов 1-61, в котором второй BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:12.

63. Способ по любому из параграфов 1–62, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент и второй BCMA-связывающий фрагмент связаны друг с другом посредством пептидного линкера.

64. Способ по параграфу 63, в котором пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

65. Способ по параграфам 63 или 64, в котором пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:11.

66. Способ по любому из параграфов 1–65, в котором полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида.

67. Способ по параграфу 66, в котором сигнальный пептид получен из CD8-альфа.

68. Способ по параграфам 66 или 67, в котором сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1.

69. Способ по любому из параграфов 66–68, в котором сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:9.

70. Способ по любому из параграфов 1–69, в котором трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

71. Способ по любому из параграфов 1–70, в котором трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:14.

72. Способ по любому из параграфов 1–71, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки.

73. Способ по любому из параграфов 1–72, в котором внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3ζ.

74. Способ по любому из параграфов 1–73, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит один или более костимулирующих сигнальных доменов.

75. Способ по любому из параграфов 1–74, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

76. Способ по любому из параграфов 1–75, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:16.

77. Способ по любому из параграфов 1–76, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

78. Способ по любому из параграфов 1–77, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:15.

79. Способ по любому из параграфов 1–78, в котором полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена.

80. Способ по параграфу 79, в котором шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5.

81. Способ по параграфам 79 или 80, в котором шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:13.

82. Способ по любому из параграфов 1–81, в котором Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки.

83. Способ по любому из параграфов 1–82, в котором Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки.

84. Способ по любому из параграфов 1–83, в котором субъект представляет собой человека.

85. Способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому и получил по меньшей мере три предшествующего линии терапии, причем способ включает введение субъекту посредством однократной внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, для доставки субъекту дозы приблизительно 0,75 x10^6 CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клетки) на килограмм массы тела субъекта,
причем указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение периода последующего наблюдения, который превышает или равен 28 дням после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток.

86. Способ по параграфам 10–85, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного негативного статуса MRD:

(i) с показателем от приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток;

(ii) с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток;

(iii) с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения

приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

87. Способ по параграфам 10–86, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного негативного статуса MRD:

(i) с показателем от приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанного введения указанных CAR-T-клеток;

(ii) с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) с показателем приблизительно 58% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

88. Способ по параграфам 10–87, в котором указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной

инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 82% до приблизительно 97% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

89. Способ по параграфам 10–88, в котором указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

90. Способ по параграфам 1–89, в котором указанный способ эффективен для получении по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, причем указанный по меньшей мере один ответ включает, в порядке от лучшего к худшему:

(i) строгий полный ответ;

(ii) полный ответ;

(iii) очень хороший частичный ответ;

(iv) частичный ответ; или

(v) минимальный ответ.

91. Способ по параграфу 90, в котором указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода от приблизительно 27 дней до приблизительно 321 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

92. Способ по параграфам 90 или 91,в котором указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

93. Способ по любому из параграфов 90–92, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного первого ответа до периода приблизительно 42 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

94. Способ по любому из параграфов 90–93, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного первого ответа до периода приблизительно 29 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

95. Способ по любому из параграфов 90–94, в котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

96. Способ по параграфу 95, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

97. Способ по параграфам 95 или 96, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

98. Способ по любому из параграфов 90–97, в котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

99. Способ по параграфу 98, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

100. Способ по параграфам 98 или 99, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

101. Способ по любому из параграфов 90–100, в котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

102. Способ по параграфу 101, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

103. Способ по параграфам 101 или 102, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 95% с периодом

последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

104. Способ по любому из параграфов 90–103, в котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из полного ответа или строгого полного ответа.

105. Способ по параграфу 104, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

106. Способ по параграфам 104 или 105, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

107. Способ по любому из параграфов 90–106, в котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа.

108. Способ по параграфу 107, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

109. Способ по параграфам 107 или 108, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с

показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

110. Способ по любому из параграфов 1–109, в котором указанный способ эффективен для достижения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта.

111. Способ по параграфу 110, в котором указанный способ эффективен для достижения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и:

(i) приблизительно 209 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) приблизительно 386 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) приблизительно 632 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) приблизительно 684 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

112. Способ по параграфам 110 или 111, в котором указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с:

(i) показателем от приблизительно 79% до приблизительно 93% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

113. Способ по любому из параграфов 110–112, в котором указанный способ эффективен для достижения выживаемости без прогрессирования заболевания с:

(i) показателем приблизительно 88% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем приблизительно 76% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем приблизительно 61% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

114. Способ по любому из параграфов 1–113, в котором указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

115. Способбпо параграфу 114, в котором указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

116. Способ по любому из параграфов 1–115, в котором указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

117. Способ по параграфу 116, в котором указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

118. Способ по любому из параграфов 95–117, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 534 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

119. Способ по любому из параграфов 95–118, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 293 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

120. Способ по любому из параграфов 95–119, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до периода приблизительно 153 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

121. Способ по любому из параграфов 95–120, в котором указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до периода приблизительно 78 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

122. Способ по любому из параграфов 90–121, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем указанного первого ответа и:

(i) приблизительно 180 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) приблизительно 357 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) приблизительно 606 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) приблизительно 654 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

123. Способ по любому из параграфов 90–122, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа с:

(i) показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем от приблизительно 63% до приблизительно 81% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем от приблизительно 56% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

124. Способ по любому из параграфов 90–123, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа с:

(i) показателем приблизительно 85% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем приблизительно 74% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем приблизительно 63% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем приблизительно 60% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

125. Способ по любому из параграфов 104–109, в котором указанный способ дополнительно эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток.

126. Способ по параграфу 125, в котором указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

127. Способ по параграфам 125 или 126, в котором указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 34% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 43% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в данном документе вариантов осуществления. Целью примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов осуществления.

Пример 1. Цилтакабтаген аутолейцел

Антиген созревания B-клеток (BCMA, также известный как CD269 и TNFRSF17) — это 20-килодальтоновый мембранный белок III типа, входящий в суперсемейство

рецепторов некроза опухоли. BCMA представляет собой антиген клеточной поверхности, который преимущественно экспрессируется в клетках В-линии на высоком уровне На **фиг. 1** показана экспрессия BCMA на различных иммунных клетках. Сравнительные исследования показали отсутствие BCMA в большинстве нормальных тканей и отсутствие экспрессии на CD34-положительных гемопоэтических стволовых клетках. BCMA связывает 2 лиганда, которые индуцируют пролиферацию В-клеток, и играет критическую роль в созревании В-клеток и последующей дифференциации в плазматические клетки. Селективная экспрессия и биологическое значение для пролиферации и выживания клеток миеломы делает BCMA перспективной мишенью для иммунотерапии на основе CAR-T в виде цилтакабтаген автолейцела.

Цилтакабтаген аутолейцел представляет собой аутологичную терапию химерными антигенными рецепторами Т-клеток (CAR-T), направленную на BCMA. Химерный антигенный рецептор (CAR) цилтакабтаген аутолейцел состоит из двух доменов VHH, нацеленных на антиген созревания В-клеток (BCMA) и предназначенных для придания авидности. Карта структуры показана в **Фиг. 2**. Цилтакабтаген аутолейцел включает VHH-домен, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, и VHH-домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

Пример 2. Способ лечения цилтакабтагеном автолейцелом

В настоящем документе описана фаза 1b-2 открытого многоцентрового исследования, которое проводилось для оценки безопасности и эффективности цилтакабтагена автолейцела у взрослых пациентов с рецидивом или рефрактерной множественной миеломой. В части фазы 1b подтверждали рекомендованную дозу фазы 2 (RP2D) цилта-цела. В фазе 2 субъекты получали лечение в дозе RP2D, установленной в фазе 1b. Цель фазы 2 исследования заключалась в дальнейшем установлении безопасности и эффективности цилта-цела. Схематический обзор технологической схемы исследования, которая состоит из режима лимфодеплеции перед инфузией цилта-цела, изображен на **фиг. 3**.

Первый анализ был проведен примерно через 6 месяцев после того, как последний испытуемый получил начальную дозу цилта-цела. Этот отчет создается на основе

определенного протоколом первого анализа. Сводная информация о субъектах, включенных в исследование, представлена в таблице 1, в которой проценты были рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов во всех включенных в анализ группах. В общей сложности 113 субъектов (фаза 1b: 35; фаза 2: 78) были включены в исследование (аферезированы) в США, из которых 101 субъект (фаза 1b: 30; фаза 2: 71) получали режим кондиционирования и 97 субъектов (фаза 1b: 29; фаза 2: 68) получали инфузию цилта-цела и получали ее в целевой дозе RP2D. Эти 97 субъектов составили полную выборку для анализа из участников, получавших лечение, на основе которой были проведены все анализы эффективности и безопасности, представленные ниже. На момент клинической отсечки медиана продолжительности наблюдения, основанная на оценке предельного произведения Каплана-Мейера, для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, составила 12,4 месяца. Сводная информация о продолжительности наблюдения в исследовании представлена в **таблице 2**, где указана продолжительность наблюдения относительно даты первоначальной инфузии цилта-цела (день 1).

В популяцию пациентов были отобраны пациенты с рецидивом или рефрактерной множественной миеломой, с 3 предшествующими линиями терапии или двойной рефрактерностью к PI/IMiD и предшествующим воздействием PI, IMiD, антител к CD38, где PI — ингибитор протеасом, а IMiD — иммуномодулирующий препарат. Другим возможным лекарственным средством является алкилирующий агент (ALKY). К участию в программе допускались пациенты в возрасте ≥18 лет, с диагнозом ММ согласно диагностическим критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), измеримым заболеванием на исходном уровне и оценкой общего состояния по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0,1 или 2. Демографические данные и характеристики заболевания популяции пациентов в части фазы 1b исследования показаны в **Фиг. 8**.

Испытуемые субъекты проходили аферез для сбора мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Включение в исследования определяли в день афереза. Препарат цилтакабтаген аутолейцел был получен из Т-клеток, отобранных из афереза. Субъекты, для которых не удалось выполнить аферез или произвести препарат, были допущены ко второй попытке афереза.

Промежуточная терапия (антиплазмоклеточное лечение между аферезом и первой дозой режима кондиционирования) разрешалась при наличии клинических показаний (т. е. для поддержания стабильности заболевания в ожидании изготовления цилтакабтагена аутолейцела). Дополнительные циклы промежуточной терапии рассматривались в зависимости от клинического состояния пациента и сроков доступности препарата CAR-T. Промежуточная терапия определяется как краткосрочное лечение, которое ранее вызвало у субъекта по крайней мере ответ в виде стабильного заболевания.

После соответствия критериям безопасности для лечения, субъектам назначался режим кондиционирования, чтобы помочь достичь лимфодеплеции и способствовать экспансии CAR-T клеток у субъекта. Режим лимфодеплеции включал внутривенное введение циклофосфамида 300 мг/м^2 и флударабина 30 мг/м^2 ежедневно в течение 3 дней. Введение циклофосфамида 300 мг/м^2 и флударабина 30 мг/м^2 перед инфузией цилта-цела соответствует схеме лимфодеплеции, используемой в представленных на рынке CAR-T препаратах Kymriah и Yescarta.

Через 5–7 дней после начала режима кондиционирования в день, определенный как день 1, вводили цилта-цел, который был приготовлен из аферезированного материала путем вирусной трансдукции, как показано на **фиг. 4**. Примерно за час до инфузии цилта-цела субъекты получали премедикацию. Кортикостероиды не использовались во время предварительной инфузии. Прединфузионные лекарственные препараты указаны в **таблице 5**. После обработки препаратом перед инфузией введение цилта-цела проводилось в виде однократной инфузии в общей целевой дозе 0,75 x 106 CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг (диапазон: 0,5-1,0 x 10^6 CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг) с максимальной общей дозой 1,0 x 10^8 CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток.

Доза цилтакабтаген аутолейцела содержалась в 1 или 2 криоконсервированных инфузионных пакетах, предназначенных для конкретного пациента. Время размораживания цилта-цела было согласовано с временем инфузии. Время инфузии было подтверждено заранее, и время начала оттаивания было скорректировано таким образом, чтобы цилта-цел был доступен для инфузии, когда пациент уже был готов.

Если для лечебной инфузии было получено более одного пакета, размораживали по 1 пакету за раз. Размораживание/инфузия следующего пакета не проводилась до тех пор, пока не было установлено, что предыдущий пакет был введен безопасно.

Постинфузионный период начинался после завершения инфузии цилта-цела в 1-й день и продолжался до 100-го дня. Период после лечения начинался на 101-й день и продолжался до завершения исследования, т. е. через 2 года после того, как последний испытуемый получил свою начальную дозу цилта-цела. Размножение и устойчивость цилта-цела, измеренные с помощью концентрации крови, представлены обобщенно на **фиг. 14**.

Пример 3. Оценка эффективности способа лечения цилтакабтаген аутолейцелом

Используя критерии ответа, разработанные IMWG и представленные в **таблице 6**, в данном исследовании ответ классифицировался в порядке от лучшего к худшему как строгий полный ответ (sCR), полный ответ (CR), очень хороший частичный ответ (VGPR), частичный ответ (PR), минимальный ответ (MR), стабильная болезнь или прогрессирующая болезнь. Прогрессирование заболевания было документировано единообразно во всех центрах, где проводилось клиническое исследование. Были проведены следующие испытания для оценки критериев ответа на основе IMWG:

- Измерения белка миеломы в сыворотке и моче. Измерения белка миеломы (М-протеина) проводили с помощью следующих тестов из образцов крови и суточного образца мочи: количественное определение Ig в сыворотке, электрофорез белков сыворотки (SPEP), электрофорез иммунофиксации сыворотки, анализ FLC в сыворотке (для субъектов с подозрением на CR/sCR и при каждой оценке заболевания для субъектов с заболеванием только по FLC в сыворотке), количественное определение М-протеина электрофорезом в суточном образце мочи (UPEP), электрофорез иммунофиксации мочи, β2-микроглобулин в сыворотке. Прогрессирование заболевания на основании только одного из лабораторных анализов подтверждали на по меньшей мере 1 повторном исследовании. Оценки заболевания продолжались и после рецидива при CR, пока прогрессирование заболевания не было подтверждено. Анализ методом иммунофиксации

сыворотки и мочи и свободных легких цепей в сыворотке (FLC) проводили при скрининге и после этого, при подозрении на CR (когда результаты электрофореза М-белка в сыворотке крови или суточном образце мочи [измеренные посредством SPEP или UPEP] были равны 0 или не поддавались количественной оценке). Для субъектов с множественной миеломом с наличием легкой цепи проводили тесты на иммунофиксацию сыворотки и мочи.

- Сывороточный кальций с коррекцией на альбумин. Пробы крови для вычисления уровня сывороточного кальция с коррекцией на альбумин собирали и анализировали вплоть до развития подтвержденного прогрессирования заболевания. Развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция > 11,5 мг/дл [> 2,9 ммоль/л]) может указывать на прогрессирование заболевания или рецидив, если его нельзя объяснить какой-либо другой причиной. Кальций связывается с альбумином, и только несвязанный (свободный) кальций является биологически активным; следовательно, уровень кальция в сыворотке необходимо скорректировать на аномальные уровни альбумина («скорректированный уровень сывороточного кальция»).

- Исследование костного мозга. Для клинической оценки проводилась аспирация или биопсия костного мозга. Для оценки биомаркеров проводилась аспирация костного мозга. Проводили клиническое стадирование (морфология, цитогенетика, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция или проточная цитометрия). Часть аспирата костного мозга подвергали иммунофенотипированию и мониторингу на наличие BCMA, экспрессию лигандов контрольных точек в CD138-положительных клетках множественной миеломы и экспрессии контрольных точек на Т-клетках. Если это было возможно, аспират костного мозга также использовали для подтверждения CR и sCR, а также при прогрессировании заболевания. Кроме того, поскольку негативный статус минимального остаточного заболевания (MRD) оценивали как потенциальный суррогат PFS и OS в лечении множественной миеломы, MRD контролировали у испытуемых с помощью секвенирования нового поколения (NGS) на ДНК

аспирата костного мозга. Исходные аспираты костного мозга использовали для определения клонов миеломы, а для оценки MRD-негативности — образцы после лечения. Свежий аспират костного мозга собирали до первой дозы режима кондиционирования (≤ 7 дней).

- Обследование скелета. Полное обследование скелета (включая череп, весь позвоночный столб, таз, грудную клетку, плечевые кости, бедренные кости и все прочие кости, которые по подозрению исследователя затронуты заболеванием) выполняли в фазе скрининга и оценивали либо посредством рентгенографии, либо с помощью низкодозовой компьютерной томографии (КТ) без применения в/в контраста. Если использовали КТ-сканирование, оно было диагностического качества. После инфузии цилта-цела и до подтвержденного прогрессирования заболевания рентгеновское или КТ-сканирование выполняли локально, когда это было клинически показано на основании симптомов, для документирования ответа или прогрессирования. Магнитно-резонансная визуализация (МРТ) была приемлемым способом оценки заболевания костей, и включалась по усмотрению исследователя; однако она не заменяла обследование скелета. Если при скрининге в дополнение к полному обследованию скелета использовали радионуклидное сканирование костей, то для документирования состояния заболевания использовали оба способа. Эти исследования выполняли одновременно. Радионуклидная сцинтиграфия костей не заменяла полного обследования скелета. Если у субъекта наблюдалось прогрессирование заболевания, проявляющееся симптомами боли из-за изменений в костях, то прогрессирование заболевания документировали с помощью скелетного обследования или других рентгенограмм, в зависимости от симптомов, которые испытывает субъект. Если диагноз прогрессирования заболевания был очевиден при проведении рентгенографических исследований, то подтверждающие рентгеновские обследования не требовались. Если изменения были неоднозначными, то повторный рентгеновский анализ проводили в течение 1–3 недель.

- Документирование экстрамедуллярных плазмоцитом. Очаги известных экстрамедуллярных плазмоцитом документировали за ≤ 14 дней до первой

дозы режима кондиционирования. Для документирования экстрамедуллярных очагов проявления заболевания использовали клиническое исследование или МРТ. Оценка методом КТ-сканирования была приемлемой альтернативой, если не было противопоказаний к использованию в/в контраста. Исследование методом позитронно-эмиссионной томографии или ультразвуковые исследования не были приемлемыми для документирования размера экстрамедуллярных плазмоцитом. Однако для документирования экстрамедуллярных плазмоцитом дополнительно использовались ПЭТ/КТ-сканирования, если КТ-компонент ПЭТ/КТ-сканирования был достаточно диагностически качественным. Экстрамедуллярные плазмоцитомы оценивали посредством клинического обследования или рентгеновской визуализации у всех субъектов с плазмоцитомами в анамнезе или при клиническом показании при скрининге за ≤14 дней до первой дозы режима кондиционирования. Сайты проявления экстрамедуллярного заболевания исследовали, измеряли и оценивали локально каждые 4 недели (при медицинском осмотре) у субъектов с плазмоцитомами в анамнезе или, для других субъектов, по клиническим показаниям во время лечения вплоть до развития подтвержденного CR или подтвержденного прогрессирования заболевания. Если исследования можно было проводить только рентгенологическими методами, то оценку экстрамедуллярных плазмоцитом проводили каждые 12 недель. Облученные или иссеченные очаги считались не поддающимися измерению и контролировались только на предмет прогрессирования заболевания. Для соответствия критериям VGPR, или PR, или минимального ответа (MR) сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна уменьшиться на по меньшей мере 90% или по меньшей мере 50% соответственно, и новые плазмоцитомы не должны развиваться. Для признания заболевания прогрессирующим сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна увеличиться по крайней мере на 50%, или наибольший диаметр предыдущего поражения >1 см по короткой оси должен увеличиться по крайней мере на 50%, или должна развиться новая плазмоцитома. Когда задокументированы не все существующие экстрамедуллярные плазмоцитомы, но сумма произведений

перпендикулярных диаметров задокументированных плазмоцитом увеличилась на по меньшей мере 50%, критерий прогрессирования заболевания был соблюден.

Если было определено, что исследуемое лечение создает помехи анализу иммунофиксации, то CR определяли как исчезновение исходного М-белка, ассоциированного с множественной миеломой, на иммунофиксации, и на определение CR не оказывали влияния не связанные М-белки, вторичные по отношению к исследуемому лечению.

Конечные точки исследования, оцененные независимым экспертным комитетом (IRC), были следующими:

- MRD оценивали на исходном уровне, на 28-й день, а также на 6-, 12-, 18- и 24-месячных сроках последующего наблюдения с помощью секвенирования нового поколения (clonoSEQ версии 2.0) (Adaptive Biotechnologies, г. Сиэтл, штат Вашингтон, США) у пациентов в момент предполагаемого полного ответа, а затем каждые 12 месяцев до прогрессирования заболевания у пациентов, оставшихся в исследовании. MRD-негативность оценивали в образцах, которые прошли калибровку или контроль качества и включали в себя достаточное количество клеток для оценки при пороговом значении для испытания 10^{-5}. Продолжительность MRD-негативного статуса оценивали путем оценки показателей MRD-негативности при 6- и 12-месячном периоде последующего наблюдения.
- Показатель клинической пользы (CBR) определяли как долю субъектов, которые достигли MR или лучше в соответствии с критериями IMWG (sCR+CR+VGPR+PR+MR).
- Общая частота ответа (ORR) была определена как доля субъектов, достигших PR или лучше в соответствии с критериями IMWG (ssCR+CR+VGPR+PR).
- VGPR или более высокую частоту ответа определяли как долю субъектов, которые достигли VGPR или лучшего ответа в соответствии с критериями IMWG (sCR+CR+VGPR).

- Продолжительность ответа (DOR) рассчитывали среди ответивших на лечение пациентов (с PR или лучшим ответом) с даты первоначального документирования ответа (PR или выше) до даты первых документированных доказательств прогрессирующего заболевания, как определено в критерии IMWG. Рецидив после CR, определенный путем положительной иммунофиксации или следового количества М-белка не рассматривали как прогрессирование заболевания. Оценки заболевания продолжались и после рецидива при CR, пока прогрессирование заболевания не было подтверждено.
- Время до ответа (TTR) определяли как время от даты первоначальной инфузии цилта-цела до первой оценки эффективности, при которой субъект удовлетворял всем критериям для PR или лучше.
- Выживаемость без прогрессирования (PFS) определяли как время от даты первоначальной инфузии цилта-цела до даты первого документированного прогрессирования заболевания, как определено в критерии IMWG, или смерти из-за любой причины, в зависимости от того, что наступит раньше.
- Общую выживаемость (OS) измеряли с даты первоначальной инфузии цилта-цела до даты смерти субъекта.

Для OPP частота ответа и 95% точный доверительный интервал (ДИ) рассчитывались на основе биномиального распределения, и нулевая гипотеза отвергалась, если нижняя граница доверительного интервала превышала 30%. Анализ частоты ответа VGPR или лучше, DOR, PFS и OS проводили при том же значении отсечки, что и ORR. Конечные точки эффективности в зависимости от времени (DOR, PFS и OS) оценивали с использованием метода Каплана-Мейера. Распределение (медиана и кривые Каплана-Мейера) DOR получали с использованием оценок Каплана-Мейера. Аналогичный анализ проводили для OS, PFS и TTR.

Пример 4. Оценка безопасности способа лечения цилтакабтагеном аутолейцелом

Неблагоприятные события отслеживались, регистрировались и оценивались в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных событий Национального института рака (NCI-CTCAE, версия 5.0), за исключением CRS и

нейротоксичности, связанной с CAR-T-клетками (например, ICANS). CRS оценивали в соответствии с согласованной градацией ASTCT, обобщенной в **таблице** 7. При первом признаке CRS (например, лихорадке) субъектов немедленно госпитализировали для оценки. Лечение тоцилизумабом использовали по усмотрению для лечения субъектов, проявляющих симптомы лихорадки, когда были исключены другие источники лихорадки. Тоцилизумаб использовался по усмотрению для раннего лечения у пациентов с высоким риском развития тяжелого CRS (например, при высокой исходной опухолевой нагрузке, раннем начале лихорадки или сохраняющейся лихорадке после 24 часов симптоматического лечения). Другие моноклональные антитела, направленные на цитокины (например, анти-IL1 и/или анти-TNFα), использовались факультативно, особенно в случаях CRS, которые не реагировали на тоцилизумаб.

Связанную с CAR-T-клетками нейротоксичность (например, ICANS) оценивали с использованием согласованной градации ASTCT, обобщенной в **таблице 8**. Кроме того, все отдельные симптомы CRS (например, лихорадка, гипотензия) и ICANS (например, угнетение уровня сознания, судороги) регистрировались как отдельные нежелательные явления и оценивались по критериям CTCAE. Нейротоксичность, которая временно не была связана с CRS, или любые другие неврологические нежелательные явления, которые не квалифицировались как ICANS, оценивались по критериям CTCAE. Любое нежелательное явление или серьезное нежелательное явление, не указанное в NCI CTCAE версии 5.0, оценивалось в соответствии с клиническим суждением исследователя с использованием следующих стандартных оценок:

- Степень 1 Легкая; отсутствие симптомов или слабые симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано.
- Степень 2 Средняя; показано минимальное, локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту важной деятельности повседневной жизни.
- Степень 3 Серьезные или значимые с медицинской точки зрения, но не несущие прямой угрозы жизни; госпитализация или продление показанной госпитализации; инвалидизация; ограничение деятельности по уходу за собой в повседневной жизни.

- Степень 4 Угрожающие жизни последствия; показано срочное вмешательство.
- Степень 5 Летальный исход из-за неблагоприятного явления.

Ответ и продолжительность ответа у ответивших на лечение в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, при медианном сроке наблюдения 12,4 месяца на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC) представлены на **фиг. 5**. Данные по общему наилучшему ответ у субъектов в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, представлены в **таблице 9**. В полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, на основе оценки IRC 94 пациента (96,9%) достигли ответа PR или лучше, 65 пациентов (67,0%) достигли полного ответа (CR) или лучше, CBR составил 96,9%. Глубокий и стойкий ответ, вызванный цилтакабтагеном аутолейцелом, был продемонстрирован показателями VGPR или лучше в 92,8% и CR или лучше в 67,0%, а медиана DOR не была достигнута при медиане наблюдения в 12,4 месяца на момент клинической отсечки. Показатели, используемые для оценки эффективности цилтакабтагена аутолейцела, обобщены ниже:

- Снижение опухолевой нагрузки. Опухолевая нагрузка была снижена у 100% субъектов. График снижения опухолевой нагрузки у пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлен на **фиг. 10**.
- Общая частота ответа (ORR). У 96,9% субъектов были получены общие ответы с 95% точным ДИ (91,2%, 99,4%). Краткое описание ORR у пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлено на **фиг. 11**.
- VGPR или более благоприятный ответ. 90 субъектов (92,8% субъектов) достигли VGPR (очень хороший частичный ответ) или лучше.
- Продолжительность ответа (DOR). Медиана DOR не была достигнута с 95% ДИ (15,9, Н/О) мес.; вероятность того, что ответившие на лечение останутся в том же статусе ответа через 9 месяцев и 12 месяцев, составила 80,2% (95% ДИ: 70,4%, 87,0%) и 68,2% (95% ДИ: 54,4%, 78,6%) соответственно. График Каплана-Мейера для DOR для всех респондентов в аналитической группе, прошедших весь курс лечения, представлен на **фиг. 6**, а DOR для всех респондентов в аналитической группе, прошедших весь курс лечения,

обобщенно представлен в **таблице 10.** График DOR для пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлен на **фиг. 13**.

- Время до ответа (TTR). Медианное время до первого ответа (PR или выше) и медианное время до наилучшего ответа составляли 0,95 и 2,56 месяца соответственно.

- Выживаемость без прогрессирования (PFS). Медиана PFS не была достигнута в месяцах 95% ДИ (16,79, Н/О) мес.; показатели 9-месячной и 12-месячной PFS (95% ДИ) составили 80,3% (70,9%, 87,0%) и 76,6% (66,0%, 84,3%) соответственно. Краткое описание PFS в полной выборке для анализа участников, получавших лечение, представлено в **таблице 11**.

- Общая выживаемость (OS). Четырнадцать субъектов (14,4%) умерли на момент клинической отсечки. Показатели 9-месячной и 12-месячной общей выживаемости (95% ДИ) составили 90,7% (82,8%, 95,0%) и 88,5% (80,2%, 93,5%) соответственно. График Каплана-Мейера для OS для всей выборки для анализа участников, получавших лечение, представлен на **фиг. 7**, а данные по OS для всей выборки для анализа участников, получавших лечение, обобщенно представлена в **таблице 12.**

- Средний негативный показатель остаточного заболевания (MRD) (при уровне чувствительности 10^{-5}). MRD-негативный показатель составил 54,6% (95% ДИ: 44,2%, 64,8%) и 33 (34,0%) субъекта достигли MRD-негативного CR/sCR. Сводные данные по общему уровню негативности MRD при 10^{-5} в костном мозге представлены для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, в **таблице 13** и для субъектов с оцениваемым образцом при 10^{-5} в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, в **таблице 14**. Подлежащие оценке образцы представляли собой образцы, прошедшие калибровку и контроль качества, а также содержащие достаточное количество клеток для оценки при соответствующем пороге тестирования. Краткое описание MRD у пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлено на **фиг. 12** и **фиг. 15**.

Было определено, что цилтакабтаген аутолейцел имеет профиль безопасности, соответствующий механизму действия CAR-T-терапии. Краткое описание нежелательных явлений в фазе 1b-2 показано на **фиг. 9**.

- CRS: Связанные с CAR-T-клетками нежелательные явления CRS были распространены (94,8%), но степень большинства была низкой. У 92 (94,8%) пациентов была зарегистрирована CRS всех степеней, оцененная по согласованной системе градации ASTCT. Пациенты со всеми случаями CRS выздоровели, за исключением 1 (1,1%) смертельного случая у субъекта с длительностью CRS 97 дней. Сводная информация о случаях развития CRS, вызванных лечением, в выборке всех участников, получавших лечение, представлена в **таблице 15** и на **фиг. 16. Фиг. 17–19** представляют графики и сводные данные по различным белковым маркерам CRS, наблюдаемым у всех пациентов.
- Нейротоксичность, связанная с иммунными эффекторными клетками (ICANS). У 16 (16,5%) пациентов была зарегистрирована ICANS всех степеней, оцененная по согласованной системе градации ASTCT. Все явления разрешились. Краткое описание ICANS с началом после инфузии цилта-цела в полной выборке для анализа участников, получавших лечение, представлено в **таблице 16**.
- Цитопении. В постинфузионный период часто встречались цитопении 3 или 4 степени, включая лимфопению, нейтропению, тромбоцитопению, но большинство этих явлений прошли к 60-му дню. У 96 (99,0%), 95 (97,9%) и 60 (61,9%) субъектов в первые 100 дней после инфузии цилта-цела наблюдалась лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения 3 или 4 степени соответственно. У 88 (90,7%), 85 (87,6%) и 41 (42,3%) субъектов первоначальные события 3 или 4 степени улучшались до 2 степени или ниже к 60-му дню в случае лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении соответственно. Обобщенная информация по цитопении после лечения цилта-целом в полной выборке участников, получавших лечение, представлена в **таблице 17**.

В заключение следует отметить, что одноагентная и однократная инфузия цилтакабтагена аутолейцела продемонстрировала беспрецедентную клиническую

активность в популяции пациентов, получавших предшествующее лечение, в том числе с ORR 96,9% и быстрым наступлением ответа менее чем за 1 месяц.

Пример 6. Результаты оценки способа лечения с использованием цилтакабтагена аутолейцела при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев

На момент проведения данного анализа 97 пациентов получили инфузию цилта-цела (медиана введенной дозы, $0,71\times10^6$; диапазон, $0,51\times10^6$–$0,95\times10^6$ CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг). Из 91 пациента с исходными цитогенетическими данными 23 пациента (23,7%) имели цитогенетический профиль высокого риска, основанный на наличии по крайней мере одной хромосомной аномалии, включая del17p (19,6%), t (4;14) (3,1%) и/или t (14;16) (2,1%). Из 96 пациентов с поддающимися оценке образцами биопсии и/или аспирата костного мозга, более половины пациентов (60,4%) имели низкую тяжесть заболевания (≤30 плазматических клеток), 21,9% пациентов имели высокую тяжесть заболевания (≥60 плазматических клеток) и 17,7% пациентов имели среднюю тяжесть заболевания (от >30 до <60 плазматических клеток). Плазмоцитомы при скрининге были обнаружены у 19,6% пациентов.

В **таблицах 18–26** и на **фиг. 20–23** подробно описаны различные параметры безопасности/эффективности при медианном сроке наблюдения 18 месяцев, которые также обобщены ниже.

Эффективность

- При медиане наблюдения 18 месяцев общая частота ответа (ORR) составила 97,9% (95% ДИ, 92,7–99,7), sCR — 80,4%, VGPR — 14,4%, PR — 3,1% (табл. 1).
- Медиана времени до первого ответа составила 1 месяц (диапазон, 0,9-10,7), медиана времени до наилучшего ответа составила 2,6 месяца (диапазон, 0,9-15,2), а медиана времени до CR или лучше составила 2,6 месяца (диапазон, 0,9-15,2).
- Медиана DOR составила 21,8 месяца (95% ДИ, 21,8 — не поддается оценке) в общей популяции и не была достигнута у пациентов с sCR.

- Медиана PFS составила 22,8 месяца (95% ДИ, 22,8— не поддается оценке) у всех пациентов и не была достигнута у пациентов с sCR (Фиг. 2А). 18-месячные показатели PFS составили 66,0% (95% ДИ, 54,9–75,0) и 75,9% (95% ДИ, 63,6-84,5) у всех пациентов и пациентов с sCR соответственно.
- Показатель 18-месячной OS у всех пациентов составил 80,9% (95% ДИ, 71,4–87,6) (фиг. 2Б).
- Из 61 пациента, поддающегося оценке на MRD, 91,8% достигли MRD-негативного статуса при пороговом значении 10^{-5}. Негативность MRD сохранялась в течение ≥6 месяцев у 44,3% (27/61) и ≥12 месяцев у 18% (11/61) пациентов.
- Показатели 18-месячной PFS у пациентов, достигших устойчивого статуса MRD в течение ≥6 месяцев и ≥12 месяцев, составили 96,3% (95% ДИ, 76,5-99,5) и 100% соответственно.
- Показатели ORR были стабильно высокими во всех подгруппах (диапазон, 95,1–100%), включая пациентов, получавших 3 предшествующие линии терапии (100% [95% ДИ, 80,5–100]), с цитогенетическим профилем высокого риска (100% [95% ДИ, 85,2–100]), высоким бременем заболевания (≥60% плазматических клеток костного мозга; 95,2% [95% ДИ, 76,2–99,9]) и у пациентов с плазмацитомами (100,0% [95% ДИ, 82,4–100]) (таблица 2). Показатели негативности MRD (порог, 10^{-5}) составляли 80–100% во всех подгруппах пациентов с MRD-негативностью.
- Несмотря на постоянное преимущество в отношении ORR и MRD-негативности, другие показатели эффективности не сохранялись в определенных подгруппах.
- Пациенты с III стадией ISS имели более низкую медиану DOR (13,8 месяцев [95% ДИ, 5,1-не поддается оценке]), 18-месячный показатель PFS (34,3% [95% ДИ, 9,4–61,6]) и 18-месячный показатель OS (48,2% [95% ДИ, 20,8–71,2]), в то время как у пациентов с наличием плазмоцитомы на исходном уровне медиана ДОР была ниже (6,8 месяцев [4,0-не поддается оценке]), 18-месячный показатель PFS (46,8% [95% ДИ, 23,7–67,0]) и 18-месячный показатель OS (64,5% [95% ДИ, 35,6–83,0]).
- Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой (≥60% плазматических клеток костного мозга) имели более низкий 18-месячный показатель PFS (50,6%

[95% ДИ, 27,5–69,9]) и 18-месячный показатель OS (71,4% [95% ДИ, 47,2–86,0]).

Безопасность

- У пациентов, получавших лечение препаратом цилта-цел в течение более длительного периода наблюдения, новых настораживающих сигналов безопасности не наблюдалось.
- Наиболее распространенными (≥25%) НЯ 3/4 класса, вызванными лечением (treatment-emergent AE, TEAE), были нейтропения (94,8%), анемия (68,0%), лейкопения (60,8%), тромбоцитопения (59,8%) и лимфопения (49,5%) (таблица 3).
- Наиболее распространенными негематологическими TEAE класса 3/4 были гипофосфатемия (7,2%), утомляемость (5,2%) и повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) (5,2%) (таблица 3).
- CRS регистрировали у 94,8% (n = 92) пациентов (94,6% имели степень 1/2), медиана времени начала заболевания составила 7 дней (диапазон, 1–12), а медиана продолжительности — 4 дня (диапазон, 1–97). Проявления CRS проходили в течение 14 дней у 91 из 92 пациентов; один пациент с CRS 5 степени и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом умер на 99-й день от последствий длительного CRS 4 степени.
- В ходе расширенного наблюдения не было зарегистрировано новых случаев нейротоксичности и не было выявлено новых случаев нейрокогнитивных TEAE по сравнению с первичным анализом.
- Одному пациенту с прогрессирующим заболеванием была проведена повторная терапия препаратом цилта-цел; после повторного лечения у пациента наблюдалась стабильная картина заболевания (согласно компьютеризированному алгоритму) и не наблюдалось нейротоксичности, связанной с лечением.

Это расширенное наблюдение за ходом испытаний цилта-цела, описанных в настоящем документе, демонстрирует, что цилта-цел сохранял клиническую пользу у пациентов с RRMM в среднем с 6 предшествующими терапиями в течение 18 месяцев, и побочные явления у таких пациентов поддавались лечению без новых настораживающих

сигналов безопасности. Показатель ORR оставался высоким (97,9%) в течение дополнительных 6 месяцев последующего наблюдения. Наблюдались глубокие и стойкие ответы, причем 80,4% пациентов показали sCR. Негативность MRD также сохранялась у 91,8% пациентов, подлежащих оценке, и сохранялась в течение 6–12 месяцев. Оценка стойкости MRD-негативного статуса представляла особый интерес, учитывая данные, свидетельствующие о прогностической ценности MRD-негативности для улучшения долгосрочной выживаемости при различных заболеваниях, включая пациентов, получивших несколько линий предшествующей терапии.

После 18 месяцев наблюдения за применением цилта-цела не было выявлено новых настораживающих сигналов безопасности. Наиболее часто регистрируемые TEAE соответствовали профилю побочных эффектов препарата цилта-цел, представленному в первичном анализе. Не было зарегистрировано новых случаев нейротоксичности, а также новых случаев двигательных и нейрокогнитивных TEAE.

В заключение, данные исследования цилта-цела с более длительным наблюдением, описанные в настоящем документе, подтверждают значительные клинические преимущества цилта-цела для пациентов с RRMM, получавших лекарственные средства трех классов.

Пример 7. Результаты оценки способа лечения цилтакабтаген автолейцелом в подгруппах пациентов

Далее была проведена оценка эффективности и безопасности препарата цилта-цел в различных подгруппах пациентов в клиническом исследовании цилта-цела фазы 1b-2. Пациенты с множественной миеломой (MM) получали не менее 3 предшествующих схем лечения или были рефрактерны одновременно к ингибитору протеасомы (PI) и иммуномодулирующему препарату (IMiD), а также получали PI, IMiD и антитело к CD38. После афереза разрешалась промежуточная терапия. Пациенты получали однократную инфузию цилта-цела (целевая доза: $0{,}75\times10^6$ CAR + жизнеспособных Т-клеток/кг; диапазон $0{,}5–1{,}0 \times 10^6$) через 5–7 дней после лимфодеплеции (300 мг/м^2 циклофосфамида, 30 мг/м^2 флударабина ежедневно в течение 3 дней). Первичные цели заключались в определении безопасности препарата цилта-цел, подтверждении рекомендуемой дозы фазы 2 (фаза 1b) и оценке эффективности (фаза 2). Синдром

высвобождения цитокинов (CRS) оценивался по методике Lee et al. (Blood 2014), а нейротоксичность – по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), v5.0 (в фазе 1b). CRS и нейротоксичность, связанная с иммунными эффекторными клетками (ICANS), оценивались по критериям Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (в фазе 2). В данном случае Lee et al и CTCAE v5.0 были сопоставлены с ASTCT для CRS и ICANS соответственно. Эффективность и безопасность оценивали в следующих подгруппах по исходному уровню (BL): возраст ≥65 лет, представители негроидной расы/афроамериканцы, 3 предшествующие линии терапии (ЛТ), ≥4 предшествующих ЛТ, рефрактерность к трем классам лекарственных средств, рефрактерность к пяти препаратам, цитогенетика стандартного и высокого риска, III стадия по Международной системе стадирования, плазматические клетки костного мозга (≤30%, от >30 до <60% и ≥60%), опухолевая экспрессия BCMA (< среднего, ≥ среднего), наличие плазмацитомы (костной и экстрамедуллярной).

В **таблицах 28-32** и на **фиг. 24–27** подробно описаны различные параметры безопасности/эффективности для различных подгрупп, проанализированных при медианном сроке наблюдения 18 месяцев. Эти параметры также обобщены ниже.

На момент проведения данного анализа подгрупп при среднем сроке наблюдения 18 месяцев 97 пациентов в общей популяции (58,8% мужчин; средний возраст – 61 год [диапазон 43–78]; медиана времени с момента постановки диагноза до регистрации в исследовании составила 5,9 лет [1,6–18,2]) получали цилта-цел. Результаты оценки эффективности были сопоставимы с общей популяцией с неизменно высоким значением ORR (диапазон 95,1–100%; таблица) во всех оцениваемых подгруппах, включая пациентов с цитогенетикой высокого риска, ММ III стадии по ISS, клетками костного мозга исходного уровня ≥60% и плазмацитомами исходного уровня. Медиана DOR и медиана PFS соответствовали общей популяции или не были достигнуты для большинства подгрупп, в то время как они были ниже у пациентов с заболеваниями высокого риска, такими как плазмацитомы III стадии по ISS и исходного уровня (таблица). Во всех подгруппах большинство пациентов (80%–100%), у которых можно было оценить MRD при пороговом значении 10^{-5}, достигли MRD-негативности. 18-месячные показатели PFS и OS соответствовали общей популяции в большинстве

подгрупп. Эти улучшения также были достигнуты у пациентов с заболеваниями высокого риска, хотя и с более низкими показателями (таблица). Частота возникновения CRS, ICANS и других нейротоксичностей CAR T-клеток (события, не зарегистрированные как ICANS [т. е. возникшие после периода восстановления после CRS и ICANS]) в различных подгруппах соответствовала общей популяции, без новых настораживающих сигналов безопасности.

При среднем сроке наблюдения 18 месяцев однократная инфузия цилта-цела дала глубокие и стойкие ответы во всех описанных здесь подгруппах пациентов с высоким риском и плохим прогнозом. ORR достигали 90%–100% пациентов в различных подгруппах, включая пациентов с цитогенетикой высокого риска, ММ III стадии по ISS, исходным уровнем клеток костного мозга ≥60% и плазмацитомами исходного уровня. Профиль безопасности препарата цилта-цел в подгруппах соответствовал общей популяции, без новых сигналов безопасности.

Пример 8. Сравнение способа лечения цилтакабтагеном автолейцелом с лечением по выбору врача

Как описано в примерах 2–4 выше, цилта-цел эффективен и безопасен для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (RRMM), которые получают препараты трех классов (иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасомы и моноклональные антитела к CD38). Поскольку не существует четкого стандарта лечения по данному показанию, а также в связи с отсутствием прямых испытаний, оценивающих цилта-цел и другие соответствующие методы лечения, были проведены косвенные сравнения лечения (indirect treatment comparison, ITC) между цилта-целом и методами лечения, используемыми в текущей клинической практике, т. е. лечением по выбору врача (выбор лечения врачом, ВЛВ). Вкратце, мета-анализ был проведен для получения единой оценки суммарного эффекта для общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS) путем объединения критериев ITC, оценивающих цилтацел, в сравнении с лечением по выбору врача у пациентов с RRMM, получающих препараты трех классов.

Были включены ITC, изучающие сравнительную эффективность цилта-цела в сравнении с лечением по выбору врача на предмет OS и PFS. Выбор групп сравнения

для анализа ITC кратко представлен на **фиг. 28.** Данные по выбору лечения врачом были взяты из следующих источников: (i) база данных Flatiron, американский реестр пациентов с множественной миеломой, (ii) результаты долгосрочного наблюдения за тремя глобальными рандомизированными клиническими исследованиями даратумумаба (POLLUX [NCT02076009], CASTOR [NCT02136134] и EQUULEUS [NCT01998971]), (iii) американское ретроспективное исследование MAMMOTH, (iv) репрезентативный немецкий реестр пациентов, который ведет OncologyInformationService (OIs), и (v) исследование LocoMMotion [NCT04035226], проспективное, неинтервенционное, многонациональное исследование эффективности и безопасности реальной стандартной терапии у пациентов с RRMM, которые получили не менее трех предшествующих линий терапии, включающих по крайней мере одно из PI, IMiD и антитела к CD38. В каждом ITC группа лечения по выбору врача состояла из пациентов, которые удовлетворяли основным критериям отбора для участия в клиническом исследовании фазы 1b-2 цилта-цела, описанном в примерах 2–4 (исследование цилта-цела), и была сопоставима с исследованием цилта-цела с помощью взвешивания по обратной вероятности лечения. Следовательно, косвенные сравнения лечения считали подходящими для мета-анализа. В мета-анализе использовали надежный показатель дисперсии для учета использования исследования цилта-цела в каждом парном сравнении.

Были использованы две популяции для мета-анализа: (1) «ITT» (intention-to-treat, популяция с назначенным лечением), популяция, которая включала всех включенных (аферезированных) участников исследования цилта-цела и всех подходящих пациентов в группах лечения по выбору врача; и (2) «mITT» (modified intention-to-treat, модифицированная популяция с назначенным лечением), которая включала всех участников, получавших цилта-цел в рамках исследования цилта-цела, и всех подходящих пациентов в группах лечения по выбору врача, у которых не было прогрессирования или были летальные исходы в течение 47 дней (52 дня для OIs и LocoMMotion) после начала лечения; медианный (средний) период между аферезом и инфузией в исследовании цилта-цела. Мета-анализ проводили в двух форматах:

1. В основном мета-анализе рассматривались все участники, получавшие лечение цилта-целом в рамках испытания цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача, с использованием всех индексных дат как для модифицированной популяции с назначенным лечением (mITT), так и для популяции с назначенным

лечением (ITT). Для этих мета-анализов в качестве индексной даты использовалось начало каждой подходящей ЛТ. Соответствующие критериям пациенты в группах лечения по выбору врача с несколькими последующими терапиями внесли в анализ несколько ЛТ (как независимые наблюдения), если они оставались соответствующими критериям на начало каждой ЛТ. ITC со всеми индексными датами не были доступны для MAMMOTH и LocoMMotion.

2. Дополнительные анализы были проведены при сравнении с использованием первой индексной даты как для популяций mITT, так и для популяций ITT. В этих мета-анализах в качестве индексной даты использовали дату начала первой подходящей ЛТ, и каждый пациент в группе лечения по выбору врача использовал для анализа только данные первой подходящей ЛТ.

В анализе чувствительности рассматривались оценки эффекта при непрямом сравнении методов лечения, основанные на всех включенных в исследование цилта-цела участниках. Объединенные суммарные оценки эффекта были представлены в виде отношения рисков (HR) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

Исходя из наличия данных, в основной мета-анализ были включены четыре ITC для OS и три ITC для PFS. Анализ чувствительности, включающий всех зарегистрированных участников, подтвердил результаты основного мета-анализа. На **фиг. 29-32** показано сравнения мета-анализа с использованием всех индексных дат или первых индексных дат, общей выживаемости (OS) или выживаемости без прогрессирования (PFS) пациентов, включенных/получавших лечение в исследовании цилта-цела, а также пациентов, получавших лечение по выбору врача.

Цилта-цел продемонстрировал значительное преимущество перед лечением по выбору врача в отношении OS, PFS, TTNT и ORR, что подчеркивает его потенциал в качестве эффективной терапии у пациентов с RRMM, получавших препараты трех классов. Выводы были сопоставимыми в разных популяциях (mITT против ITT) и доступных индексных датах.

В заключение, мета-анализ показал, что цилта-цел имеет значительное преимущество перед лечением по выбору врача в отношении OS и PFS, что подчеркивает его потенциал в качестве эффективной терапии у пациентов с RRMM, получавших

препараты трех классов. В отсутствие прямых сравнений между цилта-целом и методами лечения, используемыми в реальной клинической практике, данный мета-анализ непрямого сравнения методов лечения позволил предположить, что цилта-цел обеспечивает значительно большую клиническую пользу по сравнению с лечением по выбору врача для пациентов с RRMM, получавших препараты трех классов.

Содержание всех патентов, опубликованных заявок и ссылок, упоминаемых в данном документе, включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Несмотря на то, что иллюстративные варианты осуществления данного изобретения были конкретным образом представлены и описаны в данном документе, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в данное изобретение могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, без отступления от объема вариантов осуществления данного изобретения, охватываемых прилагаемой формулой изобретения.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Сводная информация о видах лечения субъекта; полная выборка для анализа из включенных субъектов

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все включенные	35	78	113
Субъекты, которые прошли аферез	35 (100,0%)	78 (100,0%)	113 (100,0%)
Субъекты, которые получали режим кондиционирования	30 (85,7%)	71 (91,0%)	101 (89,4%)
Субъекты, которые получали инфузию цилта-цела	29 (82,9%)	68 (87,2%)	97 (85,8%)
Субъекты, которые получали режим кондиционирования, но не получали инфузию цилта-цела	1 (2,9%)	3 (3,8%)	4 (3,5%)
Причины			
Нежелательное явление	1 (2,9%)	0	1 (0,9%)
Пациент, отказавшийся от дальнейшего экспериментального лечения	0	2 (2,6%)	2 (1,8%)
Летальный исход	0	1 (1,3%)	1 (0,9%)

Таблица 2. Сводная информация о продолжительности последующего наблюдения; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Продолжительность последующего наблюдения (месяцы)			
N	29	68	97
Среднее (СО)	16,67 (3,815)	10,79 (2,597)	12,55 (4,033)
Медиана	16,94	11,27	12,42
Диапазон	(3,3+; 24,9)	(1,5+; 14,8)	(1,5+; 24,9)

+ Обозначает умерших субъектов.

Таблица 3. Сводная информация по предшествующим видам терапии множественной миеломы; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Число линий предшествующих терапий множественной миеломы			
N	29	68	97
Категория, n (%)			
3	7 (24,1%)	10 (14,7%)	17 (17,5%)
4	3 (10,3%)	13 (19,1%)	16 (16,5%)
5	6 (20,7%)	9 (13,2%)	15 (15,5%)
> 5	13 (44,8%)	36 (52,9%)	49 (50,5%)
Среднее (СО)	6,1 (3,37)	6,4 (3,19)	6,3 (3,23)
Медиана	5,0	6,0	6,0
Диапазон	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
Ранее перенесенная трансплантация	26 (89,7%)	61 (89,7%)	87 (89,7%)
Аутологичных	26 (89,7%)	61 (89,7%)	87 (89,7%)
1	19 (65,5%)	51 (75,0%)	70 (72,2%)
2	7 (24,1%)	10 (14,7%)	17 (17,5%)

Аллогенных	0	8 (11,8%)	8 (8,2%)
Предшествующая радиотерапия	7 (24,1%)	40 (58,8%)	47 (48,5%)
Предшествующая операция/процедура, связанная с раком	2 (6,9%)	22 (32,4%)	24 (24,7%)
Предшеств. PI	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Бортезомиб	25 (86,2%)	67 (98,5%)	92 (94,8%)
Карфилзомиб	26 (89,7%)	57 (83,8%)	83 (85,6%)
Иксазомиб	9 (31,0%)	20 (29,4%)	29 (29,9%)
Предшеств. IMiD	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Леналидомид	29 (100,0%)	67 (98,5%)	96 (99,0%)
Помалидомид	26 (89,7%)	63 (92,6%)	89 (91,8%)
Талидомид	6 (20,7%)	15 (22,1%)	21 (21,6%)
Предшеств. PI и предшеств. IMiD	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Предшеств. кортикостероиды	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Дексаметазон	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Преднизон	3 (10,3%)	6 (8,8%)	9 (9,3%)
Предшеств. алкилирующие агенты	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94 (96,9%)
Предшеств. антрациклины	9 (31,0%)	18 (26,5%)	27 (27,8%)
Предшеств. антитела к CD38	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Даратумумаб	27 (93,1%)	67 (98,5%)	94 (96,9%)
Изатуксимаб	2 (6,9%)	6 (8,8%)	8 (8,2%)
TAK-079	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Предшеств. элотузумаб	4 (13,8%)	19 (27,9%)	23 (23,7%)
Предшеств. панобиностат	5 (17,2%)	6 (8,8%)	11 (11,3%)
Предшеств. PI+IMiD+ALKY	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94

			(96,9%)
Предшеств. PI+IMiD+антитела к CD38	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Предшеств. PI+IMiD+антитела к CD38 +ALKY	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94 (96,9%)
Предшеств. пента-воздействие (по меньшей мере 2 PI+ по меньшей мере 2 IMiD + 1 антитела к CD38)	22 (75,9%)	59 (86,8%)	81 (83,5%)

Таблица 4. Сводная информация статуса рефрактерности к предшествующей терапии множественной миеломы; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Рефрактерность в любой момент предшествующей терапии	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Статус рефрактерности			
PI + lMiD + антитело к CD38	25 (86,2%)	60 (88,2%)	85 (87,6%)
Любой PI	25 (86,2%)	62 (91,2%)	87 (89,7%)
Любое IMiD	28 (96,6%)	67 (98,5%)	95 (97,9%)
Любое антитело к CD38	29 (100,0%)	67 (98,5%)	96 (99,0%)
По меньшей мере 2 PI+ по меньшей мере 2 IMiD + 1 антитело к CD38	9 (31,0%)	32 (47,1%)	41 (42,3%)
Рефрактерность к последней линии предшеств. терапии	28 (96,6%)	68 (100,0%)	96 (99,0%)
Рефрактерные к			
Бортезомиб	15 (51,7%)	51 (75,0%)	66 (68,0%)
Карфилзомиб	21 (72,4%)	42 (61,8%)	63 (64,9%)
Иксазомиб	7 (24,1%)	20 (29,4%)	27 (27,8%)
Леналидомид	22 (75,9%)	57 (83,8%)	79 (81,4%)
Помалидомид	22 (75,9%)	59 (86,8%)	81 (83,5%)
Талидомид	1 (3,4%)	7 (10,3%)	8 (8,2%)
Даратумумаб	27 (93,1%)	67 (98,5%)	94 (96,9%)[a]
Изатуксимаб	2 (6,9%)	5 (7,4%)	7 (7,2%)

ТАК-079	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Элотузумаб	1 (3,4%)	18 (26,5%)	19 (19,6%)
Панобиностат	3 (10,3%)	5 (7,4%)	8 (8,2%)

[a]Два дополнительных субъекта были рефрактерными к другим антителам к CD38

Таблица 5. Лекарственные средства до инфузии

Лекарственное средство	Доза	Введение
Антигистаминные препараты	дифенгидрамин (50 мг) или эквивалент	Пероральное введение — принимать по меньшей мере за 1 час (± 15 минут) до инфузии цилта-цела или В/в — начинать инфузию за 30 (± 15) минут до инфузии цилта-цела
Жаропонижающее средство	ацетаминофен (от 650 мг до 1000 мг) или эквивалент	Пероральное или в/в — за 30 минут (± 15 минут) до инфузии цилта-цела

Таблица 6. Критерии ответа на лечение множественной миеломы

Ответ	Критерии ответа
Строгий полный ответ (sCR)	• CR, как определено ниже, плюс • Нормальное соотношение FLC, а также • Отсутствие клональных плазматических клеток (ПК) по данным иммуногистохимии или 2–4-цветной проточной цитометрии
Полный ответ (CR)[a]	• Отрицательная иммунофиксация в плазме и моче, а также • Исчезновение любых плазмоцитом мягких тканей, а также • < 5% плазмоцитов в костном мозге • Отсутствие признаков исходного изотипа(-ов) моноклонального белка при иммунофиксации сыворотки и мочи[b]
Очень благоприятный частичный ответ (VGPR)[a]	• *М-компонент в сыворотке и моче обнаруживается при иммунофиксации, но не при электрофорезе*, или • ≥ 90% снижение содержания М-белка в сыворотке и уровень М-белка в моче < 100 мг/24 часа
Частичный ответ (PR)	• ≥ 50% снижение содержания М-белка в сыворотке и снижение уровня М-белка в моче в течение 24 часов на ≥ 90% или до < 200 мг/24 часа • Если М-белок сыворотки и мочи не поддается измерению, вместо критерия М-белка требуется снижение на ≥ 50% разницы между уровнями FLC в

	вовлеченном и невовлеченном состоянии • Если М-белок сыворотки и мочи не поддается измерению, а анализ на свободные легкие цепи в сыворотке также не может быть проведен, вместо М-белка требуется ≥ 50% снижение плазмоцитов костного мозга при условии, что исходный процент плазмоцитов костного мозга был ≥ 30%. • В дополнение к вышеуказанным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей на ≥ 50%.
Минимальный ответ (MR)	• снижение содержания М-белка в сыворотке на ≥ 25% но ≤ 49% и снижение уровня М-белка в 24-часовой моче на 50%–89% • В дополнение к вышеуказанным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей на ≥ 50%.
Стабильное заболевание	• Не соответствует критериям sCR, CR, VGPR, PR, MR или прогрессирующего заболевания
Прогрессирующее заболевание[c]	• Одно или более из следующих критериев: • Увеличение на 25% от самого низкого значения ответа в любом из следующего: • *М-компонент в сыворотке (абсолютное увеличение должно составлять ≥ 0,5 г/дл), и/или* • *М-компонент в моче (абсолютное увеличение должно составлять ≥ 200 мг/24 часа), и/или* • Только у субъектов без измеряемых уровней М-белка в сыворотке и моче: разница между уровнями FLC в вовлеченном и невовлеченном состоянии (абсолютное увеличение должно составлять > 10 мг/дл) • Только у субъектов без измеримых уровней М-белка в сыворотке и моче и без измеримого заболевания по уровню FLC, процент плазмоцитов костного мозга (абсолютный процент должен составлять ≥ 10%) • Появление нового очага(-ов), ≥50% увеличение от надира суммы произведений максимальных перпендикулярных диаметров измеренных очагов >1 очага, или ≥50% увеличение наибольшего диаметра предыдущего очага >1 см по короткой оси • Определенное развитие новых костных поражений или определенное увеличение размеров существующих костных поражений • увеличение циркулирующих плазматических клеток на ≥ 50% (минимум 200 клеток на мкл), если это было единственным показателем заболевания

[a] *Пояснения к критериям для кодирования CR и VGPR у субъектов, у которых единственным измеримым показателем заболевания являются уровни FLC в сыворотке: CR у таких субъектов указывает на нормальное соотношение FLC от 0,26 до 1,65 в дополнение к критериям CR, перечисленным выше. Для постановки VGPR у таких субъектов требуется > 90% снижение разности между уровнями вовлеченных и невовлеченных FLC. Для пациентов, достигших очень хорошего частичного ответа по другим критериям, плазмацитома мягких тканей должна уменьшиться более чем на 90% в сумме максимального перпендикулярного диаметра (SPD) по сравнению с исходным уровнем.

[b.] В некоторых случаях возможно, что исходный изотип легкой цепи М-белка все еще обнаруживается при иммунофиксации, но сопутствующий компонент тяжелой цепи исчез; это не следует рассматривать как CR, даже несмотря на то, что тяжелая цепь не обнаруживается, поскольку возможно, что клон эволюционировал в клон, секретирующий только легкие цепи. Таким образом, если у пациента миелома с IgA лямбда, то для квалификации в качестве CR не должно быть IgA, обнаруживаемого при иммунофиксации сыворотки или мочи; если свободная лямбда обнаруживается без IgA, то она должна сопровождаться другим изотипом тяжелой цепи (IgG, IgM и т. д.).

[c.] Понимание критериев для кодирования прогрессирующего заболевания: критерии костного мозга для прогрессирующего заболевания предназначены только для субъектов, у которых заболевание нельзя измерить по М-белку и уровням FLC; «увеличение на 25%» относится к М-белку, FLC, и не относится к очагам поражения костной ткани, плазмоцитомам мягких тканей, а «наименьшее значение ответа» не обязательно должно быть подтвержденным значением.

Примечания. Все категории ответа (CR, sCR, VGPR, PR, MR и прогрессирующее заболевание) требуют 2 последовательных оценок, полученных в любое время до организации любой новой терапии; для категорий CR, sCR, VGPR, PR, MR и стабильное заболевание также требуется отсутствие известных признаков прогрессирующих или новых очагов поражения костной ткани, если были проведены рентгенографические исследования. Для категорий VGPR и CR требуются исследования сыворотки и мочи независимо от того, проводились ли измерения при заболевании на исходном уровне в сыворотке, моче, в обоих, либо ни в одной из них.

Чтобы ответ удовлетворял этим требованиям, рентгенографические исследования не

требуются. Оценки костного мозга не требуется подтверждать. В случае прогрессирующего заболевания, увеличения сывороточного М-компонента на 1 г/дл достаточно для определения рецидива, если самый низкий уровень М-компонента составляет ≥ 5 г/дл.

Таблица 7. Согласованная система градации синдрома высвобождения цитокинов ASTCT

Тип	Токсичность
Степень 1	Лихорадка[a] (Температура ≥ 38°)
Степень 2	• Лихорадка[a] (Температура ≥ 38°) с одним из: • Гипотензия, не требующая вазопрессоров • И/или[c] гипоксия, требующая низкопоточной носовой канюли[b] или подачи воздуха.
Степень 3	• Лихорадка[a] (Температура ≥ 38°) с одним из: • Гипотензия, требующая вазопрессора с вазопрессином или без него, • И/или[c] гипоксия, требующая высокопоточной назальной канюли[b], маски, маски с клапаном или маска Вентури.
Степень 4	• Лихорадка[a] (Температура ≥ 38°) с одним из: • Гипотензия, требующая нескольких вазопрессоров (за исключением вазопрессина), • И/или[c] гипоксия, требующая положительного давления (например, cPAP, biPAP, интубация и искусственная вентиляция легких).
Степень 5	Летальный исход

[a] Лихорадка, не связанная с какой-либо другой причиной. Если пациенты с CRS получают жаропонижающие средства или антицитокиновую терапию, такую как тоцилизумаб или стероиды, больше не требуется учитывать лихорадку для оценки последующей тяжести CRS. В этом случае оценка CRS проводится по наличию гипотензии и/или гипоксии.

[b] Низкопоточная назальная канюля определяется как кислород, подаваемый со скоростью ≤6 л/мин, или подача кислорода методом продувания. Высокопоточная

[c] назальная канюля определяется как кислород, подаваемый со скоростью> 6 л/мин. Степень CRS определяется более тяжелым событием. гипотензия или гипоксия, не связанные с какой-либо другой причиной.

Примечание. Органные токсичности, связанные с CRS, могут быть оценены в соответствии с CTCAE v5.0, но они не влияют на оценку CRS.

Таблица 8. Согласованная система градации нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS) ASTCT[a,b]

Домен нейротоксичности	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Оценка ICE	7-9	3-6	0-2	0 (пациент не в сознании и неспособен выполнять ICE).
Сниженный уровень сознания	Приходит в себя самостоятельно	Приходит в себя, реагируя на голос	Приходит в себя, реагируя только на тактильный стимул	Пациент не приходит в себя или требует энергичных или повторяющихся тактильных стимулов для возвращение в сознание Ступор или кома
Судорожный приступ	Н/П	Н/П	Любые клинические судороги, фокальные или общие, которые быстро проходят; или Несудорожные Приступы, регистрируемые на ЭЭГ, которые проходят с вмешательством	Угрожающие жизни длительные судороги (>5 мин); или Повторяющиеся клинические судороги или электрически регистрируемые без возврата к исходному состоянию между ними
Двигательные проявления	Н/П	Н/П	Н/П	Глубокая фокальная двигательная слабость, например, гемипарез или парапарез
Повышенное внутричерепное давление / отек головного мозга	Н/П	Н/П	Очаговый/локальный отек при нейровизуализации	Диффузный отек головного мозга при нейровизуализации; или Децеребрационная или декоратикационная поза или Паралич черепно-мозгового нерва VI; или отек зрительного нерва; или Триада Кушинга

a. Оценка токсичности в соответствии с Lee et al 2019

b. Степень тяжести ICANS определяется по наиболее тяжелому событию (балл ICE, уровень сознания, судороги, двигательные проявления, повышение ВЧД/церебральный отек), не связанному ни с какой другой причиной.

Примечание: все другие неврологические нежелательные явления (не связанные с значениями ICANS) должны по-прежнему оцениваться с помощью CTCAE версии 5.0 во время обеих фаз исследования

Таблица 9. Общий наилучший ответ на основании согласованных критериев рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) в соответствии с оценкой Независимого экспертного комитета (IRC); полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b		Фаза 2		Фаза 1b + Фаза 2	
	n (%)	95% точный ДИ для %	n (%)	95% точный ДИ для %	n (%)	95% точный ДИ для %
Набор данных: все пролеченные	29		68	97		
Наилучший ответ						
Строгий полный ответ (sCR)	25 (86,2%)	(68,3%, 96,1%)	40 (58,8%)	(46,2%, 70,6%)	65 (67,0%)	(56,7%, 76,2%)
Полный ответ (CR)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)
MRD-негативный CR/sCR [a]	14 (48,3%)	(29,4%, 67,5%)	19 (27,9%)	(17,7%, 40,1%)	33 (34,0%)	(24,7%, 44,3%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	3 (10,3%)	(2,2%, 27,4%)	22 (32,4%)	(21,5%, 44,8%)	25 (25,8%)	(17,4%, 35,7%)
Частичный ответ (PR)	1 (3,4%)	(0,1%, 17,8%)	3 (4,4%)	(0,9%, 12,4%)	4 (4,1%)	(1,1%, 10,2%)
Минимальный ответ (MR)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)
Стабильное заболевание (SD)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)
Прогрессирующее заболевание (PD)	0	(H/O, H/O)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%)	(0,0%, 5,6%)
Не подлежит оценке (H/O)	0	(H/O, H/O)	2 (2,9%)	(0,4%, 10,2%)	2 (2,1%)	(0,3%, 7,3%)
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	65 (95,6%)	(87,6%, 99,1%)	94 (96,9%)	(91,2%, 99,4%)
P-значение (односторонний, точный биномиальный тест для нулевой гипотезы общей частоты ответа ≤ 30%)					< 0,0001	
Клиническая польза (общий ответ + MR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	65 (95,6%)	(87,6%, 99,1%)	94 (96,9%)	(91,2%, 99,4%)
VGPR или выше (sCR + CR + VGPR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	62 (91,2%)	(81,8%, 96,7%)	90 (92,8%)	(85,7%, 97,0%)
CR или лучше (sCR + CR)	25 (86,2%)	(68,3%, 96,1%)	40 (58,8%)	(46,2%, 70,6%)	65 (67,0%)	(56,7%, 76,2%)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

[a] MRD-негативный CR/sCR. Только оценки MRD (10^{-5} порог тестирования) в течение 3 месяцев после достижения CR/sCR до наступления летального исхода / прогрессирования / последующей терапии (исключающей).

5

Таблица 10. Продолжительность ответа на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC); ответившие на лечение пациенты из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, с медианой последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Выборка для анализа: все получавшие лечение	29	65	94
Продолжительность ответа			
Количество явлений (%)	9 (31,0%)	15 (23,1%)	24 (25,5%)
Число цензурированных (%)	20 (69,0%)	50 (76,9%)	70 (74,5%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	12,0 (6,0, Н/О)	10,3 (4,5, Н/О)	11,1 (6,0, Н/О)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (15,9, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (15,9, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент без явлений за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	80,7 (68,5, 88,5)	84,6 (75,4, 90,6)
Коэффициент без явлений за 9 месяца, (%) (ДИ 95%)	86,2 (67,3, 94,6)	77,4 (64,8, 85,9)	80,2 (70,4, 87,0)
Коэффициент без явлений за 12 месяца, (%) (ДИ 95%)	72,1 (51,8, 85,0)	71,9 (54,8, 83,4)	68,2 (54,4, 78,6)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал, Н/О = не по

Таблица 11. Выживаемость без прогрессирования заболевания на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC); полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Выживаемость без прогрессирования			
Количество явлений (%)	9 (31,0%)	16 (23,5%)	25 (25,8%)
Число цензурированных (%)	20 (69,0%)	52 (76,5%)	72 (74,2%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	13,73 (6,93, Н/О)	11,17 (5,42, Н/О)	12,02 (6,97, Н/О)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (16,79, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (16,79, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	85,3 (74,4, 91,8)	87,6 (79,2, 92,8)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 9 месяцев, (%) (ДИ 95%)	86,2 (67,3, 94,6)	77,8 (65,9, 86,0)	80,3 (70,9, 87,0)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	82,8 (63,4, 92,4)	72,6 (56,5, 83,6)	76,6 (66,0, 84,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, (%)	57,7 (25,9, 79,9)	Н/О (Н/О, Н/О)	54,2 (26,4, 75,4)

(ДИ 95%)

Обозначения: ДИ = доверительный инте

Таблица 12. Общая выживаемость; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Общая выживаемость			
Количество явлений (%)	5 (17,2%)	9 (13,2%)	14 (14,4%)
Число цензурированных (%)	24 (82,8%)	59 (86,8%)	83 (85,6%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	19,12 (13,73, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	19,12 (19,12, Н/О)
Медиана (95 % ДИ)	22,80 (19,12, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	22,80 (19,12, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (22,80, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)
Коэффициент общей выживаемости за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	96,6 (77,9, 99,5)	92,6 (83,2, 96,9)	93,8 (86,7, 97,2)
Коэффициент общей выживаемости за 9 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	89,7 (79,5, 94,9)	90,7 (82,8, 95,0)
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	86,5 (75,7, 92,7)	88,5 (80,2, 93,5)
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	89,7 (71,3, 96,5)	Н/О (Н/О, Н/О)	85,8 (75,4, 92,1)

Обозначения: ДИ = доверительный интерва.

Таблица 13. Сводная информация об общем негативном статусе минимального остаточного заболевания (MRD) при 10^{-5} в костном мозге на основе секвенирования нового поколения (NGS); полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Показатель MRD-негативности (10^{-5}) 95% точный ДИ показателя MRD-негативности	18 (62,1%) (42,3%, 79,3%)	35 (51,5%) (39,0%, 63,8%)	53 (54,6%) (44,2%, 64,8%)

Обозначения: ДИ = доверительный интерва.

Таблица 14. Сводная информация об общем негативном статусе минимального остаточного заболевания (MRD) при 10^{-5} в костном мозге на основе секвенирования нового поколения; субъекты с оцениваемыми образцами при 10^{-5} из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, с медианой последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Выборка для анализа: субъекты с поддающимся оценке образцом при 10^{-5}, получающие лечение	18	39	57
Показатель MRD-негативности (10^{-5})	18 (100,0%)	35 (89,7%)	53 (93,0%)
95% точный ДИ показателя MRD-негативности	(81,5%, 100,0%)	(75,8%, 97,1%)	(83,0%, 98,1%)

Обозначения: ДИ = доверительный интерва.

Таблица 15. Сводная информация о событиях синдрома высвобождения цитокинов (CRS), возникающих в результате лечения; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Количество субъектов с CRS	27 (93,1%)	65 (95,6%)	92 (94,8%)
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	14 (48,3%)	35 (51,5%)	49 (50,5%)
Степень 2	10 (34,5%)	28 (41,2%)	38 (39,2%)
Степень 3	1 (3,4%)	2 (2,9%)	3 (3,1%)
Степень 4	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Степень 5	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Время от начальной инфузии CAR-T-клеток до первого начала CRS (дни)			
N	27	65	92
Среднее (СО)	7,0 (2,01)	6,4 (2,28)	6,6 (2,21)
Медиана	7,0	7,0	7,0
Диапазон	(2; 12)	(1; 10)	(1; 12)
Продолжительность CRS (дни)			
N	27	65	92
Среднее (СО)	7,0 (18,04)	5,2 (2,68)	5,7 (9,94)
Медиана	3,0	4,0	4,0
Диапазон	(2; 97)	(1; 14)	(1; 97)
Межквартильный диапазон	(2,0; 4,0)	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,0)
Количество субъектов с поддерживающими мерами для лечения CRS[a]	26 (89,7%)	62 (91,2%)	88 (90,7%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцилизумаб	23 (79,3%)	44 (64,7%)	67 (69,1%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	6 (20,7%)	12 (17,6%)	18 (18,6%)

Кортикостероиды	6 (20,7%)	15 (22,1%)	21 (21,6%)
Применение вазопрессора	2 (6,9%)	2 (2,9%)	4 (4,1%)
Применение кислорода	1 (3,4%)	5 (7,4%)	6 (6,2%)
Подача воздуха	0	0	0
Низкопоточная назальная канюля (≤ 6 л/мин)	1 (3,4%)	5 (7,4%)	6 (6,2%)
Высокопоточная назальная канюля (> 6 л/мин)	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Маска	0	0	0
Маска с клапаном	0	0	0
Маска Вентури	0	0	0
Другие	0	0	0
Положительное давление	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Двухфазная вентиляция	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Интубация / механическая вентиляция	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Другие	24 (82,8%)	57 (83,8%)	81 (83,5%)
Результат CRS			
N	27	65	92
Выздоровление или разрешение	26 (96,3%)	65 (100,0%)	91 (98,9%)
Без улучшений	0	0	0
Выздоровление или разрешение с последствиями	0	0	0
Улучшение состояния	0	0	0
Летальный исход	1 (3,7%)	0	1 (1,1%)
Неизвестно	0	0	0

Таблица 16. Сводная информация по нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), после инфузии цилтакабтагена аутолейцела; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Количество субъектов с ICANS	3 (10,3%)[a]	13 (19,1%)	16 (16,5%)
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	2 (6,9%)	8 (11,8%)	10 (10,3%)
Степень 2	0	4 (5,9%)	4 (4,1%)
Степень 3	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Степень 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень 5	0	0	0
Время от начальной инфузии цилта-цела до первого возникновения ICANS			
N	3	13	16
Среднее (СО)	6,3 (2,89)	7,5 (2,22)	7,3 (2,29)
Медиана	8,0	8,0	8,0
Диапазон	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
Продолжительность ICANS (дни)			
N	3	13	16
Среднее (СО)	3,7 (2,08)	5,2 (3,09)	4,9 (2,93)

Медиана	3,0	4,0	4,0
Диапазон	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
Количество субъектов, получающих лечение от ICANS	3 (10,3%)	13 (19,1%)	16 (16,5%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	0	3 (4,4%)	3 (3,1%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцилизумаб	1 (3,4%)	2 (2,9%)	3 (3,1%)
Кортикостероид	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Леветирацетам	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Дексаметазон	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Метилпреднизолон сукцинат натрия	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Петидин	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Результат ICANS			
N	3	13	16
Выздоровление или разрешение	3 (100,0%)	13 (100,0%)	16 (100,0%)

Таблица 17. Сводная информация по цитопении после лечения с помощью цилтакабтагена аутолейцела; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 12,4 месяца

	Фаза 1b + Фаза 2 (N = 97)		
	Степень 3/4 (%) после дня 1 Доза	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до <= степени 2 к 30 дню	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до <= степени 2 к 60 дню
Тромбоцитопения	60 (61,9%)	23 (23,7%)	41 (42,3%)
Нейтропения	95 (97,9%)	67 (69,1%)	85 (87,6%)
Лимфопения	96 (99,0%)	84 (86,6%)	88 (90,7%)

Таблица 18. Общий наилучший ответ на основании согласованных критериев рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) в соответствии с оценкой Независимого экспертного комитета (IRC); Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b		Фаза 2		Фаза 1b + Фаза 2	
	n (%)	95% ДИ для %	n (%)	95% ДИ для %	n (%)	95% ДИ для %
Набор данных: все пролеченные	29		68		97	
Наилучший ответ						
Строгий полный ответ (sCR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	52 (76,5%)	(64,6%, 85,9%)	80 (82,5%)	(73,4%, 89,4%)
Полный ответ (CR)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)
MRD-негативный CR/sCR [a]	16 (55,2%)	(35,7%, 73,6%)	26 (38,2%)	(26,7%, 50,8%)	42 (43,3%)	(33,3%, 53,7%)
Очень хороший	0	(H/O, H/O)	12 (17,6%)	(9,5%,	12 (12,4%)	(6,6%,

частичный ответ (VGPR)				28,8%)		20,6%)
Частичный ответ (PR)	1 (3,4%)	(0,1%, 17,8%)	2 (2,9%)	(0,4%, 10,2%)	3 (3,1%)	(0,6%, 8,8%)
Минимальный ответ (MR)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)
Стабильное заболевание (SD)	0 (H/O; H/O)	0	(H/O, H/O)	0	(H/O, H/O)	
Прогрессирующее заболевание (PD)	0	(H/O, H/O)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%)	(0,0%, 5,6%)
Не подлежит оценке (H/O)	0	(H/O, H/O)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%)	(0,0%, 5,6%)
P-значение общего ответа (sCR + CR + VGPR + PR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	66 (97,1%)	(89,8%, 99,6%)	95 (97,9%) <0,0001	(92,7%. 99,7%)
Клиническая польза (общий ответ + MR)	29 (100,0%)	(88,1%. 100,0%).	66 (97,1%)	(89,8%, 99,6%)	95 (97,9%)	(92,7%. 99,7%)
VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	64 (94,1%)	(85,6%, 98,4%)	92 (94,8%)	(88,4%, 98,3%)
CR или лучше (sCR + CR)	28 (96,6%)	82,2%). 99,9%).	52 (76,5%)	(64,6% 85,9%).	80 (82,5%)	(73,4%. 89,4%).

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. H/O = не подлежит оценке.

[a] MRD-негативный CR/sCR. Только оценки MRD (10^{-5} порог тестирования) в течение 3 месяцев после достижения CR/sCR до наступления летального исхода / прогрессирования / последующей терапии (исключающей).

Примечание. Ответ оценивали Независимым экспертным комитетом (IRC) на основе согласованных критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) (2016).

Примечание. Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, в качестве знаменателя.

Примечание. Предложены точные доверительные интервалы 95%.

Примечание. Представлено одностороннее p-значение из точного биномиального критерия для нулевой гипотезы общего показателя ответа < 30%.

Таблица 19. Продолжительность ответа на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC); Ответившие на лечение пациенты из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, с медианой последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Выборка для анализа: все получавшие лечение	29	66	95
Продолжительность ответа			
Количество явлений (%)	12 (41,4%)	23 (34,8%)	35 (36,8%)
Число цензурированных (%)	17 (58,6%)	43 (65,2%)	60 (63,2%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	12,0 (6,0, 24,3)	10,3 (5,1, 20,2)	11,9 (6,0, 20,2)
Медиана (95 % ДИ)	H/O (15,9, H/O)	H/O (20,2, H/O)	H/O (21,8, H/O)
Процентиль 75% (95% ДИ)	H/O (H/O, H/O)	H/O (H/O, H/O)	H/O (H/O, H/O)
Коэффициент без явлений за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	81,8 (70,2, 89,2)	85,3 (76,4, 91,0)
Коэффициент без явлений за 12 месяца, (%) (ДИ 95%)	72,4 (52,3, 85,1)	74,2 (61,9, 83,1)	73,5 (63,3, 81,2)
Коэффициент без явлений за 18 месяца, (%) (ДИ 95%)	69,0 (48,8, 82,5)	65,8 (52,8, 76,0)	66,7 (56,1, 75,3)
Коэффициент без явлений за 21 месяца, (%) (ДИ 95%)	65,5 (45,4, 79,7)	61,4 (46,3, 73,4)	62,9 (51,5, 72,3)
Коэффициент без явлений за 24 месяца,	61,7 (41,5, 76,7)	H/O (H/O, H/O)	60,2 (48,0, 70,3)

(%) (ДИ 95%)			
Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке.			

Таблица 20. Выживаемость без прогрессирования заболевания на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC); Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Выживаемость без прогрессирования			
Количество явлений (%)	12 (41,4%)	24 (35,3%)	36 (37,1%)
Число цензурированных (%)	17 (58,6%)	44 (64,7%)	61 (62,9%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	13,73 (6,93, 25,23)	11,01 (5,42, 21,09)	12,85 (6,97, 21,09)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (16,79, Н/О)	Н/О (21,09, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	85,3 (74,4, 91,8)	87,6 (79,2, 92,8)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	82,8 (63,4, 92,4)	73,5 (61,3, 82,4)	76,3 (66,5, 83,6)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	69,0 (48,8, 82,5)	66,0 (53,4, 75,9)	66,9 (56,5, 75,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	69,0 (48,8, 82,5)	66,0 (53,4, 75,9)	66,9 (56,5, 75,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 24 месяца, (%) (ДИ 95%)	61,9 (41,8, 76,8)	61,9 (47,3, 73,5)	60,5 (48,5, 70,4)
Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке.			

Таблица 21. Общая выживаемость; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Выборка для анализа: все, получавшие лечение	29	68	97
Общая выживаемость			
Количество явлений (%)	7 (24,1%)	16 (23,5%)	23 (23,7%)
Число цензурированных (%)	22 (75,9%)	52 (76,5%)	74 (76,3%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)			
Процентиль 25% (95% ДИ)	27,24 (13,73, Н/О)	Н/О (11,01, Н/О)	23,59 (14,62, Н/О)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (27,24, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (27,24, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент общей выживаемости за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	96,6 (77,9, 99,5)	92,6 (83,2, 96,9)	93,8 (86,7, 97,2)
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	93,1 (75,1, 98,2)	85,3 (74,4, 91,8)	87,6 (79,2. 92,8)
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	89,7 (71,3, 96,5)	77,9 (66,1, 86,0)	81,4 (72,2, 87,9)
Коэффициент общей выживаемости за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	86,2 (67,3, 94,6)	76,2 (64,1, 84,7)	79,2 (69,6, 86,1)
Коэффициент общей выживаемости за	78,7 (58,5, 89,8)	76,2 (64,1, 84,7)	74,0 (61,9, 82,7)

24 месяца, (%) (ДИ 95%)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке.

Таблица 22. Сводная информация об общем показателе MRD-негативности в костном мозге; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Набор данных: все пролеченные	29	68	97
Показатель MRD-негативности (10^{-4}) 95% ДИ [a] показателя MRD-негативности	23 (79,3%) (60,3%, 92,0%)	42 (61,8%) (49,2%, 73,3%)	65 (67,0%) (56,7%, 76,2%)
Показатель MRD-негативности (10^{-5}) 95% ДИ [a] показателя MRD-негативности	19 (65,5%) (45,7%, 82,1%)	37 (54,4%) (41,9%, 66,5%)	56 (57,7%) (47,3%, 67,7%)
Показатель MRD-негативности (10^{-6}) 95% ДИ [a] показателя MRD-негативности	17 (58,6%) (38,9%, 76,5%)	21 (30,9%) (20,2%, 43,3%)	38 (39,2%) (29,4%, 49,6%)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

[a] Точный 95% доверительный интервал.

Примечание. Результат статуса MRD на основе секвенирования нового поколения (NGS).

Таблица 23. Сводная информация об общем показателе MRD-негативности при 10^{-5} в костном мозге; Субъекты с оцениваемыми образцами при 10^{-5} из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, с медианой последующего наблюдения 18 месяца

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + Фаза 2
Выборка для анализа: субъекты с поддающимся оценке образцом при 10^{-5} среди всех получавших лечение	19	42	61
Показатель MRD-негативности (10^{-5}) 95% ДИ [a] показателя MRD-негативности	19 (100,0%) (82,4%, 100,0%)	37 (88,1%) (74,4%, 96,0%)	56 (91,8%) (8 1.9%, 97.3%)

Обозначения: CI = доверительный интервал, MRD = минимальное остаточное заболевание.

[a] Точный 95% доверительный интервал.

Примечание. Подлежащие оценке образцы представляли собой образцы, прошедшие калибровку и контроль качества, а также содержащие достаточное количество клеток для оценки при соответствующем пороге тестирования.

Примечание. Результат статуса MRD на основе секвенирования нового поколения (NGS).

Таблица 24. Сводная информация о явлениях синдрома высвобождения цитокинов (CRS), возникающих в результате лечения, полученная в ходе опроса с целью изучения участия в исследовании (Да/Нет); полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b + Фаза 2		
	Да	Нет	Всего
Набор данных: все пролеченные	30	67	97
Количество субъектов с CRS	29 (96,7%)	63 (94,0%)	92 (94,8%)
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	18 (60,0%)	31 (46,3%)	49 (50,5%)
Степень 2	9 (30,0%)	29 (43,3%)	38 (39,2%)
Степень 3	2 (6,7%)	1 (1,5%)	3 (3,1%)
Степень 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)

Степень 5	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Время от начальной инфузии CAR-T-клеток до первого начала CRS (дни)			
N	29	63	92
Среднее (СО)	6,8 (2,22)	6,4 (2,20)	6,6 (2,21)
Медиана	7,0	7,0	7,0
Диапазон	(2; 10)	(1; 12)	(1; 12)
Продолжительность CRS (дни)			
N	29	63	92
Среднее (СО)	4,6 (2,76)	6,2 (11,86)	5,7 (9,94)
Медиана	4,0	4,0	4,0
Диапазон	(1; 12)	(2; 97)	(1; 97)
Межквартильный диапазон	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,0)
<=7 дней	24 (82,8%)	57 (90,5%)	81 (88,0%)
Количество субъектов с поддерживающими мерами для лечения CRS[a]	26 (86,7%)	62 (92,5%)	88 (90,7%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцилизумаб	16 (53,3%)	52 (77,6%)	68 (70,1%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	3 (10,0%)	15 (22,4%)	18 (18,6%)
Кортикостероиды	5 (16,7%)	16 (23,9%)	21 (21,6%)
В/в текучие среды	9 (30,0%)	20 (29,9%)	29 (29,9%)
Применение вазопрессора	2 (6,7%)	2 (3,0%)	4 (4,1%)
Применение кислорода	2 (6,7%)	4 (6,0%)	6 (6,2%)
Подача воздуха	0	0	0
Низкопоточная назальная канюля (≤ 6 л/мин)	2 (6,7%)	4 (6,0%)	6 (6,2%)
Высокопоточная назальная канюля (> 6 лмин)	1 (3,3%)	0	1 (1,0%)
Маска	0	0	0
Маска с клапаном	0	0	0
Маска Вентури	0	0	0
Другие	0	0	0
Положительное давление	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Двухфазная вентиляция	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Интубация / механическая вентиляция	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Другие	0	0	0
Анальгетики/противовоспалительные	21 (70,0%)	51 (76. 1%).	72 (74,2%)
Дезинфицирующие средства	15 (50,0%)	33 (49,3%)	48 (49,5%)
Антиэпилептические средства	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Другие	1 (3,3%)	9 (13,4%)	10 (10,3%)
Результат CRS			
N	29	63	92
Выздоровление или разрешение	29 (100,0%)	62 (98,4%)	91 (98,9%)
Летальный исход	0	1 (1,6%)	1 (1,1%)

Обозначения: CRS — синдром высвобождения цитокинов.

[a] Предусмотрены вспомогательные меры для лечения CRS и симптомов CRS.

Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, за исключением исхода CRS и продолжительности CRS, для которых проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых с CRS из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение

Примечание. Первоначально CRS оценивали по критериям Lee (Lee et al 2014) в фазе 1b и по согласованной системе классификации ASTCT (Lee et al 2019) в фазе 2, с переводом оценки в фазе 1b в ASTCT на основании данных в eCRF. Степень токсичности по оценке ASTCT представлена в этой таблице как для фазы 1b, так и для фазы 2.

Примечание. Время от первоначальной инфузии CAR-T клеток до первого проявления CRS рассчитывается как дата первого проявления CRS - дата первоначальной инфузии CAR-T клеток +1

Таблица 25. Сводная информация по нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), после инфузии цилтакабтагена аутолейцела в соответствии с опросом с целью изучения участия в исследовании (Да/Нет); полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b + Фаза 2		
	Да	Нет	Всего
Выборка для анализа: все, получавшие лечение	30	67	97
Количество субъектов с ICANS	7 (23,3%)	9 (13,4%)	16 (16,5%)
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	6 (20,0%)	4 (6,0%)	10 (10,3%)
Степень 2	1 (3,3%)	3 (4,5%)	4 (4,1%)
Степень 3	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень 5	0	0	0
Время от начальной инфузии JNJ-68284528 до первого возникновения ICANS			
N	7	9	16
Среднее (СО)	8,0 (2,52)	6,7 (2,06)	7,3 (2,29)
Медиана	8,0	8,0	8,0
Диапазон	(4; 12)	(3; 9)	(3; 12)
Продолжительность ICANS (дни)			
N	7	9	16
Среднее (СО)	3,6 (2,23)	6,0 (3,08)	4,9 (2,93)
Медиана	3,0	6,0	4,0
Диапазон	(1; 8)	(2; 12)	(1; 12)
Количество субъектов, получающих лечение от ICANS	4 (13,3%)	6 (9,0%)	10 (10,3%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	0	3 (4,5%)	3 (3,1%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцилизумаб	1 (3,3%)	3 (4,5%)	4 (4,1%)
Кортикостероид	3 (10,0%)	6 (9,0%)	9 (9,3%)
Дексаметазон	3 (10,0%)	6 (9,0%)	9 (9,3%)
Метилпреднизолон сукцинат натрия	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Леветирацетам	1 (3,3%)	1 (1,5%)	2 (2,1%)
Петидин	1 (3,3%)	0	1 (1,0%)
Результат ICANS			
Выздоровление или разрешение	7 (23,3%)	9 (13,4%)	16 (16,5%)
Сопутствующий CRS			
Да	6 (85,7%)	9 (100,0%)	15 (93,8%)
Нет	1 (14,3%)	0	1 (6,3%)
ICANS до CRS	0	0	0
ICANS после CRS	1 (3,3%)	0	1 (1,0%)

Обозначения: CRS = синдром высвобождения цитокинов, ICANS = нейротоксичность, связанная с иммунными эффекторными клетками.

[a] Для 2 субъектов в фазе 1b указанный термин представляет собой синдром энцефалопатии, связанный с CAR-T-клетками (CRES). Эти события были зарегистрированы до публикации согласованной системы оценки ASTCT и оценивались в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0. Для этих 2 субъектов степень максимальной токсичности представляла собой степень 1 и 3 соответственно, в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0

Примечание. ICANS оценивали в соответствии с согласованной системой оценки ASTCT (Lee el al2019) или NCI-CTCAE версии 5.0.

Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, за исключением сопутствующего CRS, для которого проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых с ICANS из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение

Примечание. Лечение ICANS включает лечение, вводимое для ICANS и симптомов ICANS.

Примечание. ICANS и CRS считаются протекающими параллельно, если существует перекрытие в продолжительности этих соответствующих событий.

Таблица 26. Случии продолжительной цитопении после лечения с помощью цилтакабтагена аутолейцела; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	Фаза 1b + Фаза 2 (N = 97)			
	Степень 3/4 (%) после введения дозы в день 1	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до [a] <= степени 2 на 30 день не происходит	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до[a] <= степени 2 на 60 день не происходит	Возникновение степени 3/4 (%) > День 60 (после первоначального выздоровления[a] от степени 3/4)
Тромбоцитопения	60 (61,9%)	40 (41,2%)	25 (25,8%)	6 (6,2%)
Нейтропения	95 (97,9%)	29 (29,9%)	10 (10,3%)	12 (12,4%)
Лимфопения	96 (99,0%)	12 (12,4%)	8 (8,2%)	30 (30,9%)
Анемия	68: (70.1%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	10 (10,3%)

[a] Лабораторный результат с наибольшей степенью токсичности будет использоваться для календарного дня. Определение выздоровления: должен иметь 2 последовательных результата степени тяжести <=2 в отдельные дни, если период выздоровления <= 10 дней.

Примечания. В анализ включены результаты лабораторных исследований, которые оценивали после дня 1 до дня 100.

Примечания. Тромбоцитопения: Степень 3/4 - Количество тромбоцитов < 50 000 клеток/мкл.

Примечания. Нейтропения: Степень 3/4 - Количество нейтрофиловв < 1000 клеток/мкл.

Примечания. Лимфопения: Степень 3/4 - количество лимфоцитов < 0,5 x 10^{9}/ л.

Примечание. Анемия: Степень 3 - гемоглобин < 8 г/дл. Степень 4 не определяется лабораторным подсчетом в соответствии с NCI-CTCAE v5.

Примечания. Процентные доли основаны на количестве получавших лечение субъектов.

Таблица 27. Избранная информация о пациентах и исходные характеристики заболевания; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

	>= - 65 лет	Негроиды/ Афроамериканцы	Три линии предшествующей терапии	>=4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных: все пролеченные	35	17	17	80	85	41	23	68
Возраст, лет								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
Категория, n (%)								
< 65	0	11 (64,7%)	13 (76,5%)	49 (61,3%)	55 (64,7%)	26 (63,4%)	16 (69,6%)	43 (63,2%)
65–75	27 (77,1%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	24 (30,0%)	23–27. 1%).	10 (24,4%)	7 (30,4%)	18 (26,5%)
> 75	8 (22,9%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	7 (8,8%)	7 (8,2%)	5 (12,2%)	0	7 (10,3%)
Среднее (СО)	71,2 (4,14)	60,9 (9,56)	60,9 (7,59)	62,2 (8,56)	61,7 (8,33)	61,4 (8,92)	61,1 (7,67)	62,1 (8,46)
Медиана	70,0	61,0	59,0	62,0	60,0	60,0	61,0	60,5
Диапазон	(65; 78)	(46; 78)	(49; 76)	(43; 78)	(43; 78)	(43; 77)	(49; 75)	(43; 78)
Время с момента первоначальной постановки диагноза ММ до включения в исследование, годы								
N	35	17	17	80	85	41	23	68

Среднее (СО)	7,62 (3,619)	6,38 (4,195)	4,72 (2,003)	7,27 (3,732)	6,77 (3,705)	7,16(3,849)	7,18 (3,873)	6,64 (3,592)
Медиана	6,77	5,33	4,57	6,71	5,88	6,64	6,31	5,91
Диапазон	(2,4; 18,2)	(2,0; 18,2)	(1,6; 8,4)	(1,6; 18,2)	(1,6; 18,2)	(1,7; 15,0)	(2,5; 16,3)	(1,6; 18,2)
Число линий предшествующих терапий множественной миеломы								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
Среднее (СО)	6,7 (3,36)	5,4 (2,18)	3,0 (0,00)	7,1 (3,12)	6,4 (3,22)	7,2 (2,85)	6,1 (3,40)	6,5 (3,21)
Медиана	6,0	6,0	3,0	6,0	6,0	7,0	5,0	6,0
Диапазон	(3; 18)	(3; 11)	(3; 3)	(4; 18)	(3; 18)	(3; 14)	(3; 18)	(3; 18)

Обозначения: КМ = костный мозг ПК — плазматическая клетка

Таблица 28. Результаты эффективности в различных подгруппах пациентов; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев

Пациенты, n (%)	**ORR** **%** **(ДИ 95%)**	**Медиана DOR** **мес.** **(ДИ 95%)**	**MRD-негативность* 10^{-5}** **n** **(%)**	**Медиана PFS** **месяцы** **(ДИ 95%)**	**18-мес. PFS** **%** **(ДИ 95%)**	**18-мес. OS** **%** **(ДИ 95%)**
В целом, 97 (100%)	**97,9%** **(92,7–99,7)**	**21,8** **(21,8 - Н/О)**	**56** **(91,8)**	**22,8** **(22,8–Н/О)**	**66** **(54,9-75,0)**	**80,9** **(71,4-87,6)**
≥ 65 лет, 35 (36%)	97,1 (85,1-99,9)	NE	21 (91,3)	NR	72,7 (53,6-84,9)	82,9 (65,8-91,9)
Негроидная раса / афроамериканцы, 17 (18%)	100,0 (80,5-100)	NE (6,8-Н/О)	10 (83,3)	NR	56,6 (29,3-76,8)	80,9 (51,3-93,5)
3 предшествующие ЛТ, 17 (18%)	100,0 (80,5-100)	21,8 (12,9-Н/О)	8 (80,0)	22,8 (13,8-Н/О)	75,6 (47,3-90,1)	88,2 (60,6-96,9)
≥4 предшествующих ЛТ, 80 (82%)	97,5 (91,3-99,7)	NE (15,9-Н/О)	48 (94,1)	NR	63,6 (50,9-73,9)	79,4 (68,4-86,9)
Рефрактерность к трем классам лекарственных средств, 85 (88%)	97,6 (91,8-99,7)	NE	50 (92,6)	NR	64,6 (52,4-74,4)	79,4 (68,8-86,7)
Рефрактерность к пяти препаратам, 41 (42%)	95,1 (83,5-99,4)	NE (14,4-Н/О)	17 (85,0)	NR	66,7 (49,4-79,3)	74,7 (57,9-85,6)
Цитогенетический риск						
Стандартный риск, 68 (70%)	97,1 (89,8-99,6)	21,8 (21,8 - Н/О)	40 (95,2)	22,8 (22,8–Н/О)	69,5 (55,7-79,7)	81,8 (70,0-89,3)
Высокий риск, 23 (24%)	100,0 (85,2-100)	NE	14 (82,4)	NR	56,5 (34,3-73,8)	78,0 (55,5-90,2)
ISS стадия III, 14 (14%)	100,0 (76,8-100)	13,8 (5,1-Н/О)	6 (100,0)	14,6 (6,1-Н/О)	34,3 (9,4-61,6)	48,2 (20,8-71,2)
Плазматические клетки костного мозга						
≤30%, 58 (60%)	98,3 (90,8-100)	21,8 (21,8 - Н/О)	28 (96,6)	22,8 (22,8–Н/О)	69,6 (55,5-80,0)	82,6 (70,0-90,2)
От >30 до <60%, 17 (18%)	100,0 (80,5-100)	NE	14 (87,5)	NR	75,6 (37,8-92,3)	91,7 (53,9-98,8)
≥60%, 21 (22%)	95,2 (76,2-99,9)	(15,9-Н/О) NE (5,5-Н/О)	14 (87,5)	NR	50,6 (27,5-69,9)	71,4 (47,2-86,0)
Исходный уровень экспрессии BCMA в опухоли						
≥ медианы, 31 (32%)	96,8 (83,3-99,9)	21,8 (15,9-Н/О)	16 (94,1)	22,8 (22,8–Н/О)	71,8 (50,4-85,2)	86,8 (68,6-94,9)
	100,0	NE	22 (95,7)	NR	70,8	79,2

< медианы, 31 (32%)	(88,8-100)				(51,4-83,6)	(59,0-90,2)
Исходный уровень плазмацином † 19 (20%)	100,0 (82,4-100)	6,8 (4,0-Н/О)	10 (90,9)	13,8 (5,3, Н/О)	46,8 (23,7-67,0)	64,5 (35,6-83,0)

*У пациентов с оценкой MRD: MRD оценивали в подходящих для оценки образцах при пороговом значении 10^{-5} с помощью секвенирования нового поколения (clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies) у всех получавших лечение пациентов на 28-й день и в 6, 12, 18 и 24 месяца независимо от статуса заболевания при оценке по состоянию крови или мочи. † Включает в себя костные и экстрамедуллярные плазмоцитомы.
DOR — продолжительность ответа; ЛТ — линии терапии, MRD — минимальное остаточное заболевание; Н/О = не подлежит оценке. Н/Д — не достигнуто; ORR — общая доля ответов; OS — общая выживаемость PFS — выживаемость без прогрессирования;

Таблица 29А. Общая выживаемость; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп (часть А)

	>= - 65 лет	Негроиды/ афроамериканцы	Три линии предшествующей терапии	>=4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных: все пролеченные	35	17	17	80	85	41	23	68
Общая выживаемость								
Количество явлений (%)	8 (2 2,9%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)	19 (23,8%)	20 (23,5%)	11 (26,8%)	6 (26,1%)	16 (23,5%)
Число цензурированных (%)	27 (77,1%)	12 (70,6%)	13 (76,5%)	61 (76,3%)	65 (76,5%)	30 (73,2%)	17 (73,9%)	52 (76,5%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)								
Процентиль 25% (95% ДИ)	22,80 (9,26, Н/О)	23,59 (3,25, Н/О)	27,24 (8,11, Н/О)	23,59 (13,73, Н/О)	23,59 (13,73, Н/О)	23,59 (8,11, Н/О)	19,12 (3,25, Н/О)	23,59 (12,48, Н/О)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (22,80, Н/О)	Н/О (19,91, Н/О)	27,24 (Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (23,59, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (27,24, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (23,59, Н/О)	27,24 (Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент общей выживаемости за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	94,3 (79,0, 98,5)	88,2 (60,6, 96,9)	100,0 (100,0, 100,0)	92,5 (84,1, 96,6)	94,1 (86,4, 97,5)	90,2 (76,1, 96,2)	91,3 (69,5, 97,8)	95,6 (86,9, 98,6)
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	85. 7 (69,0, 93,8)	88,2 (60,6, 96,9)	88,2 (60,6, 96,9)	87,5 (78,0, 93,1)	87,1 (77,9, 92,6)	87,8 (73,2, 94,7)	87,0 (64,8, 95,6)	88,2 (77,8, 93,9)
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	82,9 (65,8, 91,9)	82,4 (54,7, 93,9)	88,2 (60,6, 96,9)	80,0 (69,4, 87,2)	80,0–69,8. 87,0)	75,5 (59,3, 86,0)	78,3 (55,4, 90,3)	82,3 (71,0, 89,6)
Коэффициент общей выживаемости за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	79,8 (62,2, 89,8)	76,0 (48,0, 90,3)	81,4 (52,6, 93,6)	78,7 (68,0, 86,2)	78,6 (68,3, 86,0)	75,5 (59,3, 86,0)	73,7 (50,5, 87,2)	80,7 (69,0, 88,3)
Коэффициент	70,9	57,0 (18,0,	81,4 (52,6,	71,9 (57,7,	72,7 (59,4,	68,0 (45,9,	73,7	73,6 (58,2,

общей выживаемости за 24 месяца, (%) (ДИ 95%)	(45,4, 86,1)	83,2)	93,6)	82,1)	82,2)	82,6)	(50,5–87,2)	84,0)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке. КМ = костный мозг РС = плазмоцит

Таблица 29Б: Общая выживаемость; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп (часть В)

	ISS Стадия III	Исходный уровень ПК КМ <= 30%	Исходный уровень ПК КМ >30 до < 60%	Исходный уровень ПК КМ >= 60%	Исходный уровень опухоли Экспрессия BCMA > медианы	Исходный уровень опухоли Экспрессия BCMA <= медианы	Наличие исходного уровня плазмацитомы
Набор данных: все пролеченные	14	58	17	21	31	31	19
Общая выживаемость							
Количество явлений (%)	7 (50,0%)	13 (22,4%)	1 (5,9%)	8 (38,1%)	8 (25,8%)	6 (19,4%)	8–42. 1%).
Число цензурированных (%)	7 (50,0%)	45 (77,6%)	16 (94,1%)	13 (61,9%)	23 (74,2%)	25 (80,6%)	11 (57,9%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)							
Процентиль 25% (95% ДИ)	9,26 (3,98, 14,62)	27,24–13. 73 (Н/О)	Н/О (16,62, Н/О)	12,48 (3,25, Н/О)	22,80 (10,02, Н/О)	27,24 (9,26, Н/О)	12,25 (3,91, 23,59)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (8,31, Н/О)	НО (27,24 Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (12,48, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)	НО (27,24 Н/О)	23,59 (12,25, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	НО (14,62 Н/О)	Н/О (27,24, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (23,59, Н/О)
Коэффициент общей выживаемости за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	92,9 (59,1, 99,0)	96,6–86,9. 99,1)	100,0 (100,0, 100,0)	85. 7 (62,0, 952)	93,5 (76,6, 98,3)	96,8 (79,2, 99,5)	89,5 (64,1, 97,3)
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	64,3 (34,3, 83,3)	89,7 (78,4, 95,2)	100,0 (100,0, 100,0)	76,2 (51,9–89,3)	90,3 (72,9, 96,8)	90,3–72,9. 96,8)	78,9–53,2. 91,5)
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	50,0 (22,9, 72,2)	82,8 (70,3, 90,3)	94,1 (65,0, 99,1)	71,4 (47,2, 86,0)	80,6–61,9. 90,8)	87,1 (69,2, 95,0)	68,0 (42,1, 84,2)
Коэффициент общей выживаемости за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	50,0 (22,9, 72,2)	81,0 (68,3, 89,0)	94,1 (65,0, 99,1)	65,5 (40,6, 82,0)	77,3 (58,2, 88,5)	87,1 (69,2, 95,0)	61,8 (36,0, 79,8)
Коэффициент общей выживаемости за 24 месяца, (%) (ДИ 95%)	Н/О (Н/О, Н/О)	75,9 (59,1, 86,5)	94,1 (65,0, 99,1)	52,4 (12,4–75,6)	67,6 (40,8, 84,3)	80,9 (58,2, 92,0)	46,4 (15,8, 72,6)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке. КМ = костный мозг РС = плазмоцит

Таблица 30А. Выживаемость без прогрессирования; Полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп (часть А)

	>= - 65 лет	Негроиды/ афроамериканцы	Три линии предшествующей терапии	>=4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных: все пролеченные	35	17	17	80	85	41	23	68
Выживаемость без прогрессирования								
Количество явлений (%)	10 (28,6 %)	7 (41,2%)	5 (29,4%)	31 (38,8%)	31 (36,5%)	13 (31,7%)	11 (47,8%)	23 (33,8%)
Число цензурированных (%)	25 (71,4 %)	10 (58,8%)	12 (70,6%)	49 (61,3%)	54 (63,5%)	28 (68,3%)	12 (52,2%)	45 (66,2%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)								
Процентиль 25% (95% ДИ)	15,28 (4,99, Н/О)	10,35 (32,5, Н/О)	22,80 (4,21, Н/О)	11,01 (6,51, 16,79)	12,85 (6,97, 16,79)	13,73 (3,98, Н/О)	10,35 (3,25, 13,80)	14,62 (6,97, 25,23)
Медиана (95 % ДИ)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (7,69, Н/О)	Н/О (13,80, Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	21,09 (10,84, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, (%) (ДИ 95%)	85,7 (69,0, 93,8)	88,2 (60,6, 96,9)	94,1 (65,0, 99,1)	86,3 (76,5, 92,1)	88,2 (79,2, 93,5)	87,8 (732, 94,7)	82,6 (60,1, 93,1)	91,2 (81,4, 95,9)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	82,9 (65,8, 91,9)	64,7 (37,7, 82,3)	88,2 (60,6, 96,9)	73,8 (62,6, 82,0)	76,5 (65,9, 84,1)	75,6 (59,4, 86,1)	69,6 (46,6, 84,2)	79,4 (67,7, 87,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	75,6 (47,3, 90,1)	65,0 (53,4, 74,3)	65,7 (54,5, 74,7)	68,3 (51,7, 80,2)	56,5 (34,3, 73,8)	70,4 (57,9, 79,8)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	75,6 (47,3, 90,1)	65,0 (53,4, 74,3)	65,7 (54,5, 74,7)	68,3 (51,7, 80,2)	56,5 (34,3, 73,8)	70,4 (57,9, 79,8)
Коэффициент выживаемости без	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	66,2 (35,5, 84,8)	60,2 (47,7, 70,7)	63,5 (51,8, 73,1)	68,3 (51,7, 80,2)	48,4 (25,1, 68,4)	64,1 (49,5, 75,5)

прогресси-рования за 24 месяца, (%) (ДИ 95%)							

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке. КМ = костный мозг РС = плазмоцит

Таблица 30Б: Выживаемость без прогрессирования; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп (часть В)

	ISS Стадия III	Исходный уровень ПК КМ <= 30%	Исходный уровень ПК КМ >30 до < 60%	Исходный уровень ПК КМ >= 60%	Исходный уровень опухоли Экспрессия BCMA > медианы	Исходный уровень опухоли Экспрессия BCMA <= медианы	Наличие исходного уровня плазмацитомы
Набор данных: все пролеченные	14	58	17	21	31	31	19
Выживаемость без прогрессирования Количество явлений (%)	8 (57,1%)	19 (32,8%)	6 (35,3%)	10 (47,6%)	11 (35,5%)	9 (29,0%)	10 (52,6%)
Число цензурированных (%)	6 (42,9%)	39 (67,2%)	11 (64,7%)	11 (52,4%)	20 (64,5%)	22 (71,0%)	9 (47,4%)
Оценка Каплана-Мейера (месяцы)							
Процентиль 25% (95% ДИ)	6,51(3,9): 8–14,62;	13,80 (6,93, 25,23)	21,09–6,97. Н/О)	6,51 (0,95, 12,85)	13,80 (5,42, 25,23)	16,79 (4,99, Н/О)	5,32 (3,25, 7,69)
Медиана (95 % ДИ)	14,95 (6,08, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (16–79 Н/О)	Н/О (6,51 Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)	13,80 (5,32, Н/О)
Процентиль 75% (95% ДИ)	Н/О (14,62, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (13,80, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев (%) (ДИ 95%)	85,7 (53,9, 96,2)	87,9 (76,3, 94,1)	100,0 (100,0, 100,0)	81,0 (56,9, 92,4)	90,3 (72,9, 96,8)	90,3 (729, 96,8)	73,7 (47,9, 88,1)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, (%) (ДИ 95%)	57,1 (28,4, 78,0)	77,6 (64,6, 86,3)	88,2 (60,6, 96,9)	66,7 (42,5, 82,5)	80,6 (61,9, 90,8)	80,6 (61,9, 90,8)	52,6 (28,7, 71,9)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, (%) (ДИ 95%)	42,9 (17,7, 66,0)	70,7 (57,2, 80,6)	76,5 (48,8, 90,4)	51,6 (28,7, 70,4)	71,0 (51,6, 83,7)	74,1 (54,7, 86,1)	47,4 (24,4, 67,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, (%) (ДИ 95%)	42,9 (17,7, 66,0)	70,7 (57,2, 80,6)	76,5 (48,8, 90,4)	51,6 (28,7, 70,4)	71,0 (51,6, 83,7)	74,1 (54,7, 86,1)	47,4 (24,4, 67,3)

Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 24 месяца, (%) (ДИ 95%)	Н/О (Н/О, Н/О)	66,5 (51,1, 78,1)	54,6 (23,0, 78,0)	51,6 (28,7, 70,4)	63,9 (41,2– 79,7)	67,3 (44,8, 82,3)	47,4 (24,4, 67,3)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке. КМ = костный мозг РС = плазмоцит

Таблица 31. Сводная информация о событиях синдрома высвобождения цитокинов (CRS), возникающих в результате лечения; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп

	>= - 65 лет	Негроиды/ афроамериканцы	Три линии предшествующей терапии	>=4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных: все пролеченные	35	17	17	80	85	41	23	68
Количество субъектов с CRS	34 (97,1%)	16 (94,1%)	17 (100,0%)	75 (93,8%)	81 (95,3%)	40 (97,6%)	22 (95,7%)	64 (94,1%)
Максимальная степень токсичности								
Степень 1	16 (45,7%)	11 (64,7%)	9 (52,9%)	40 (50,0%)	42 (49,4%)	21 (51,2%)	12 (52,2%)	34 (50,0%)
Степень 2	16 (45,7%)	3 (17,6%)	6 (35,3%)	32 (40,0%)	34 (40,0%)	18 (43,9%)	8 (34,8%)	27 (39,7%)
Степень 3	0	1 (5,9%)	2 (11,8%)	1 (1,3%)	3 (3,5%)	0	1 (4,3%)	2 (2,9%)
Степень 4	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	01 (1,5%)
Степень 5	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Время от начальной инфузии CAR-T-клеток до первого начала CRS (дни)								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
Среднее (СО)	6,4 (2,24)	6,0 (2,28)	6,9 (2,01)	6,5 (2,25)	6,5 (2,19)	6,6 (2,00)	6,0 (2,42)	6,8 (2,04)
Медиана	6,5	6,5	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Диапазон	(2; 12)	(2; 10)	(2; 10)	(l ;12)	(l; 12)	(2; 10)	(2; 10)	(l;12)
Продолжительность CRS (дни)								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
Среднее (СО)	7,5 (16,03)	10,3 (23,22)	4,5 (2,27)	6,0 (10,95)	5,9 (10,57)	7,2 (14,79)	9,0 (19,17)	4,6 (2,55)
Медиана	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Диапазон	(l; 97)	(2; 97)	(2; 10)	(l; 97)	(l; 97)	(l; 97)	(2; 97)	(l;14)
Межквартильный диапазон	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,5)	(3,0; 5,0)	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,0)	(3,0; 6,0)	(4,0; 6,0)	(3,0; 5,5)
<+7 дней	30 (88,2%)	13 (81,3%)	15 (88,2%)	66 (88,0%)	70 (86,4%)	35 (87,5%)	18 (81,8%)	58 (90,6%)
Количество субъектов с поддерживающими мерами для лечения CRS	33 (94 .3%)	15 (88,2%)	17 (100,0%)	71 (88,8%)	77 (90,6%)	38 (92,7%)	22 (95,7%)	62 (91,2%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцизумаб	29 (82,9%)	7 (41,2%)	12 (70,6%)	56 (70,0%)	58 (68,2%)	31 (75,6%)	17 (73,9%)	48 (70,6%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	5 (14,3%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	17 (21,3%)	16 (18,8%)	6 (14,6%)	7 (30,4%)	10 (14,7%)

Кортикостероиды	8 (22,90/4)	3 (17,6%)	1 (5,90/4)	20 (25,0%)	18 (21,2%)	9 (22,0%)	10 (43,5%)	10 (14,7%)
В/в текучие среды	10 (28,6%)	2 (11,8%)	3 (17,6%)	26 (32,5%)	26 (30,6%)	14 (34,1%)	6 (26,1%)	21 (30,90%)
Применение вазопрессора	1 (2,90/4)	1 (5,90/4)	2 (11,8%)	2 (2,5%)	4 (4,7%)	0	1 (4,3%)	3 (4,4%)
Применение кислорода	4 (11,4%)	2 (11,8%)	1 (5,90/4)	5 (6. 3%).	6 (7,1%)	3 (7,3%)	2 (8,7%)	4 (5,9%)
Подача воздуха	0	0	0	0	0	0	0	0
Низкопоточная назальная канюля (≤ 6 л/мин)	4 (11,4%)	2 (11,8%)	1 (5,90/4)	5 (6,3%)	6 (7,1%)	3 (7,3%)	2 (8,7%)	4 (5,9%)
Низкопоточная назальная канюля (> 6 л/мин)	0	1 (5,90/4)	1 (5,90/4)	0	1 (1,2%)	0	1 (4,3%)	0
Маска	0	0	0	0	0	0	0	0
Маска без обратного клапана)	0	0	0	0	0	0	0	0
Вентури	0	0	0	0	0	0	0	0
Другие	0	0	0	0	0	0	0	0
Положительное давление	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Двухфазная вентиляция	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Интубация / механическая вентиляция	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 4,3%)	0
Другие	0	0	0	0	0	0	0	0
Анальгетики/противовоспалительные	27 (77,1%)	13 (76,5%)	14 (82,4%)	58 (72,5%)	62 (72,9%)	32 (78,0%)	18 (78,3%)	50 (73,5%)
Дезинфицирующие средства	18 (51,4%)	8 (47,1%)	10 (58,8%)	38 (47,5%)	41 (48,2%)	21 (51,2%)	14 (60,9%)	30 (44,1%)
Антиэпилептические средства	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Другие	6 (17,1%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	9 (11,3%)	9 (10,6%)	5 (12,2%)	4 (17,4%)	4 (5,9%)
Результат NRS								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
Выздоровление или разрешение	33 (97,1%)	15 (93,8%)	17 (100,0%)	74 (98,7%)	80 (98,8%)	39 (97,5%)	21 (95,5%)	64 (100,0%)
Летальный исход	1 (2,9%)	1 (6,3%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,5%)	1 (4,5%)	0

Обозначения: КМ = костный мозг CRS — синдром высвобождения цитокинов; PC = плазмоцит

[a] Предусмотрены вспомогательные меры для лечения CRS и симптомов CRS.

Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, за исключением исхода CRS и продолжительности CRS, для которых проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых с CRS из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение

Примечание. Первоначально CRS оценивали по критериям Lee (Lee et al 2014) в фазе 1b и по согласованной системе классификации ASTCT (Lee et al 2019) в фазе 2, с переводом оценки в фазе 1b в ASTCT на основании данных в eCRF. Степень токсичности по оценке ASTCT представлена в этой таблице как для фазы 1b, так и для фазы 2.

Примечание. Время от первоначальной инфузии CAR-T клеток до первого проявления CRS рассчитывается как дата первого проявления CRS - дата первоначальной инфузии CAR-T клеток +1

Таблица 32. Сводная информация по нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), после инфузии цилтакабтагена аутолейцела; полная выборка для анализа из участников, получавших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; анализ подгрупп

	>= - 65 лет	Негроиды/ афроамери-канцы	Три линии предшест-вующей терапии	>=4 линий предшест-вующей терапии	Рефрак-терность тройного класса	Рефрак-терность к 5 пре-паратам	Цитогене-тический высокий риск	Цитогене-тический стандарт-ный риск
Набор данных: все пролеченные	35	17	17	80	85	41	23	68
Количество субъектов с ICANS	10 (28,6%)	0	2 (11,8%)	14 (17,5%)	15 (17,6%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	12 (17,6%)
Максималь-ная степень токсичности								
Степень 1	6 (17,1%)	0	2 (11,8%)	8 (10,0%)	9 (10,6%)	5 (12,2%)	1 (4,3%)	8 (11,8%)
Степень 2	2 (5,7%)	0	0	4 (5,0%)	4 (4,7%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	3 (4,4%)
Степень 3	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)
Степень 4	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	0
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0
Время от начальной инфузии JNJ-68284528 до первого возникновения ICANS								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
Среднее (СО)	7,3 (2,36)	—	6,0 (2,83)	7,4 (2,28)	7,2 (2,37)	7./9 (1,25)	6,0 (2,83)	7,8 (2,17)
Медиана	7,5	—	6,0	8,0	8,0	8,0	6,0	8,0
Диапазон	(4; 12)	—	(4; 8)	(3; 12)	(3; 12)	(6; 10)	(4; 8)	(3; 12)
Продолжитель-ность ICANS (дни)								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
Среднее (СО)	4,5 (2,80)	—	6,0 (2,83)	4,8 (3,02)	5,1 (2,92)	4,5 (2,33)	5,0 (2,83)	4,3 (2,87)
Медиана	3,5	—	6,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,0
Диапазон	(1; 9)	—	(4; 8)	(1; 12)	(1; 12)	(1; 9)	(3; 7)	(1; 12)
Количество субъектов, получающих лечение от ICANS	6 (17,1%)	0	0	10 (12,5%)	10 (11,8%)	7 (17,1%)	2 (8,7%)	7 (10,3%)
Антагонист рецептора IL-1 Анакинра	2 (5,7%)	0	0	3 (3,8%)	3 (3,5%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	1 (1,5%)
Антитело к рецептору IL6	2 (5,7%)	0	0	4 (5,0%)	4 (4,7%)	3 (7,3%)	1 (4,3%)	2 (2,9%)

Тоцизумаб	6 (17,1%)	0	0	9 (11,3%)	9 (10,6%)	6 (14,6%)	2 (8,7%)	6 (8,8%)
Кортикостероиды	6 (17,1%)	0	0	9 (11,3%)	9 (10,6%)	6 (14,6%)	2 (8,7%)	6 (8,8%)
Дексаметазон								
Метилпреднизолон сукцинат натрия	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	0
Леветирацетам	1 (2,9%)	0	0	2 (2,5%)	2 (2,4%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	0
Петидин	0	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
Результат ICANS								
Выздоровление или разрешение	10 (28,6%)	0	2 (11,8%)	14 (17,5%)	15 (17,6%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	12 (17,6%)
Сопутствующий CRS								
Да	9 (25,7%)	0	2 (11,8%)	13 (16,3%)	14 (16,5%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	11 (16,2%)
Нет	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)
ICANS до CRS	0	0	0	0	0	0	0	0
ICANS после CRS	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)

Обозначения: КМ = костный мозг CRS — синдром высвобождения цитокинов; ICANS — Нейротоксичность, связанная с иммунными эффекторными клетками;. ПК = плазматическая клетка, ТЕ = возникающая в процессе лечения

Примечание. ICANS оценивали в соответствии с согласованной системой оценки ASTCT (Lee et al 2019) или NCI-CTCAE версии 5.0. Для 2 субъектов в фазе 1b указанный термин представляет собой синдром энцефалопатии, связанный с CAR-T-клетками (CRES). Эти события были зарегистрированы до публикации согласованной системы оценки ASTCT и оценивались в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0. Для этих 2 субъектов степень максимальной токсичности представляла собой степень 1 и 3 соответственно, в соответствии с NCI-CTCAE версии 5.0.

Примечание. Процентные значения рассчитывали с числом испытуемых в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, в качестве знаменателя.

Примечание. Лечение ICANS включает лечение, вводимое для ICANS и симптомов ICANS.

Примечание. ICANS и CRS считаются протекающими параллельно, если существует перекрытие в продолжительности этих соответствующих событий.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO:1 - Сигнальный пептид CAR CD8α цилтакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность CD8α SP

MALPVTALLLPLALLLHAARP

SEQ ID NO:2 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность VHH1

QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDIS TSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGT QVTVSS

SEQ ID NO:3 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность линкера G4S

GGGGS

SEQ ID NO:4 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность VHH2

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYY AESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQ VTVSS

SEQ ID NO:5 - Шарнирная аминокислотная последовательность CAR CD8α цилтакабтагена аутолейцела

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

SEQ ID NO:6 - Трансмембранная аминокислотная последовательность CAR CD8α цилтакабтагена аутолейцела

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

SEQ ID NO:7 - Цитоплазматическая аминокислотная последовательность CAR CD137 цилтакабтаген аутолейцела

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

SEQ ID NO:8 - Цитоплазматическая аминокислотная последовательность CAR CD3z цилтакабтагена аутолейцела

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ
EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP
PR

SEQ ID NO:9 - Последовательность нуклеиновой кислоты сигнального пептида CD8α SP CAR CD8α цилтакабтагена аутолейцела

ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCACGCTGC
TCGCCCT

SEQ ID NO:10 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтаген аутолейцела, последовательность нуклеиновой кислоты VHH1

CAGGTCAAACTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTG
CGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTGATGGGCTGGT
TTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGGG
ACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGA
CAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACAC
CGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGAATCGACGCAGCAGACTTTGATTCCTGG
GGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

SEQ ID NO:11 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтагена аутолейцела (последовательность SEQ ID NO: 3) нуклеиновой кислоты линкера G4S

GGAGGAGGAGGATCT

SEQ ID NO:12 - BCMA связывающий домен CAR цилтакабтаген аутолейцела, последовательность нуклеиновой кислоты VHH2

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTG
AGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTTAGGCAG
GCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCCTACCCTG
GCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCCA
AGAATACAGTGGTGCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGT
ACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGCGTGATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGG
GCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO:13 - Шарнирная аминокислотная последовательность CAR Cd8α цилтакабтагена аутолейцела

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAG
CCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCAC
ACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

SEQ ID NO:14 - Последовательность трансмембранной нуклеиновой кислоты CAR CD8α цилтакабтагена аутолейцела

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGT
TATCACCCTTTACTGC

SEQ ID NO:15 - Последовательность цитоплазматической нуклеиновой кислоты CAR CD137 цилтакабтагена аутолейцела

AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCA
GTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAA
GAAGGAGGATGTGAACTG

SEQ ID NO:16 - Последовательность цитоплазматической нуклеиновой кислоты CAR CD3z цилтакабтаген аутолейцела

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAAC
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGAC
AAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCC
TCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAG
TGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTA
CCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCC
CTGCCCCCTCGCTAA

SEQ ID NO:17 - Аминокислотная последовательность CAR цилтакабтагена аутолейцела

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMG
WFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTA
VYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAA
SGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMN

SLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQP
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий:

a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против BCMA и второй BCMA-связывающий фрагмент;

b) трансмембранный домен; а

c) внутриклеточный сигнальный домен,

для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-T-клеток), причем первый BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:2, а второй BCMA-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO:4.

2. Способ по п. 1, в котором доза содержит от 1,0 x 10^5 до 5,0 x 10^6 указанных CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта.

3. Способ по п. 2, в котором доза содержит от 5,0 x 10^5 до 1,0 x 10^6 указанных CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта.

4. Способ по п. 3, в котором доза содержит около 0,75 x 10^6 указанных CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта.

5. Способ по п. 4, в котором доза содержит менее 1,0 x10^{8} указанных CAR-T-клеток на субъекта.

6. Способ по п. 5, в котором указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-T-клеток.

7. Способ по п. 6, в котором указанное введение указанного одного пакета указанных CAR-T-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанного одного пакета CAR-T-клеток.

8. Способ по п. 5, в котором указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием двух пакетов указанных CAR-T-клеток.

9. Способ по п. 8, в котором указанное введение каждого из указанных двух пакетов указанных CAR-T-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанных двух пакетов CAR-T-клеток.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

11. Способ по п. 10, в котором указанный негативный статус MRD получают в первом периоде последующего наблюдения от приблизительно 28 дней и до приблизительно 179 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

12. Способ по любому из пп. 1–9, в котором режим лимфодеплеции предшествует указанной инфузии CAR-T-клеток.

13. Способ по п. 12, в котором указанный режим лимфодеплеции включает:

(a) введение циклофосфамида; или

(b) введение флударабина.

14. Способ по п. 12, в котором режим лимфодеплеции проводят внутривенно.

15. Способ по п. 12, в котором указанный режм лимфодеплеции выполняют за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток.

16. Способ по п. 12, в котором указанный режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток.

17. Способ по п. 13, в котором указанный циклофосфамид вводят внутривенно в дозе 300 мг/м^2.

18. Способ по п. 13, в котором указанный флударабин вводят внутривенно в дозе 30 мг/м^2.

19. Способ по любому из пп. 1–9, который дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) через более чем 3 дня после инфузии без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*.

20. Способ по п. 19, в котором указанное лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R.

21. Способ по п. 20, в котором указанный ингибитор IL-6R представляет собой антитело.

22. Способ по п. 21, в котором указанное антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена.

23. Способ по п. 20, в котором указанный ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R.

24. Способ по п. 20, в котором ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.

25. Способ по любому из пп. 1–9, в котором субъект получает доинфузионное лечение препаратами, включающими жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за 1 час до инфузии CAR-T клеток.

26. Способ по п. 25, в котором указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен.

27. Способ по п. 25, в котором указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно.

28. Способ по п. 25, в котором указанное жаропонижающее средство вводят субъекту в дозе от 650 мг до 1000 мг.

29. Способ по п. 25, в котором указанное антигистаминное средство содержит дифенгидрамин.

30. Способ по п. 25, в котором указанное антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно.

31. Способ по п. 25, в котором антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в его эквиваленте.

32. Способ по пп. 1–9, в котором инфузия, содержащая CAR-T-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

33. Способ по любому из пп. 1–9, в котором субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии.

34. Способ по п. 33, в котором указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из:

(a) PI;

(b) IMiD; или

(c) антитело к CD38.

35. Способ по п. 33, в котором у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

36. Способ по п. 33, в котором множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

37. Способ по п. 36, в котором указанные по меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD.

38. Способ по п. 36, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере трем лекарственным средствам.

39. Способ по п. 38, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере четырем лекарственным средствам.

40. Способ по п. 39, в котором субъект является рефрактерным к по меньшей мере пяти лекарственным средствам.

41. Способ по любому из пп. 1–9, в котором указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 91%.

42. Способ по п. 41, в котором указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 93%.

43. Способ по п. 42, в котором указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 95%.

44. Способ по п. 43, в котором указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 97%.

45. Способ по п. 44, в котором указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 99%.

46. Способ по п. 40, в котором общую частоту ответа оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

47. Способ по любому из пп. 1–9, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до первого ответа менее 1,15 месяца.

48. Способ по п. 47, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до первого ответа менее 1,10 месяца.

49. Способ по п. 48, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до первого ответа менее 1,05 месяца.

50. Способ по п. 49, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до первого ответа менее 1,00 месяца.

51. Способ по п. 50, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до первого ответа менее 0,95 месяца.

52. Способ по любому из пп. 1–9, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до лучшего ответа менее 2,96 месяца.

53. Способ по п. 52, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до лучшего ответа менее 2,86 месяца.

54. Способ по п. 53, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до лучшего ответа менее 2,76 месяца.

55. Способ по п. 54, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до лучшего ответа менее 2,66 месяца.

56. Способ по п. 55, в котором указанный способ эффективен для получения медианного периода до лучшего ответа менее 2,56 месяца.

57. Способ по любому из пп. 1–9, в котором указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у

указанного субъекта при оценке в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 28 дней или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

58. Способ по п. 57, в котором указанный способ является эффективным для поддержания указанного негативного статуса MRD у указанного субъекта при оценке в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

59. Способ по любому из пп. 1–9, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент и/или указанный BCMA-связывающий фрагмент представляют собой VHH против BCMA.

60. Способ по п. 59, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH против BCMA, и указанный второй BCMA-связывающий фрагмент представляет собой второе VHH против BCMA.

61. Способ по любому из пп. 1–9, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:10.

62. Способ по любому из пп. 1-9, в котором второй BCMA-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:12.

63. Способ по любому из пп. 1–9, в котором первый BCMA-связывающий фрагмент и второй BCMA-связывающий фрагмент связаны друг с другом посредством пептидного линкера.

64. Способ по п. 63, в котором пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:3.

65. Способ по п. 64, в котором пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:11.

66. Способ по любому из пп. 1–9, в котором полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида.

67. Способ по п. 66, в котором сигнальный пептид получен из CD8-альфа.

68. Способ по п. 67, в котором сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность
SEQ ID NO:1.

69. Способ по п. 68, в котором сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:9.

70. Способ по любому из пп. 1–9, в котором трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:6.

71. Способ по любому из пп. 1–9, в котором трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:14.

72. Способ по любому из пп. 1–9, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки.

73. Способ по любому из пп. 1–9, в котором внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3ζ.

74. Способ по любому из пп. 1–9, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит один или более костимулирующих сигнальных доменов.

75. Способ по п. 74, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:8.

76. Способ по п. 74, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:16.

77. Способ по п. 74, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:7.

78. Способ по п. 74, в котором внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:15.

79. Способ по любому из пп. 1–9, в котором полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена.

80. Способ по п. 79, в котором шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:5.

81. Способ по п. 79, в котором шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO:13.

82. Способ по любому из пп. 1–9, в котором Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки.

83. Способ по любому из пп. 1–9, в котором Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки.

84. Способ по любому из пп. 1–9, в котором субъект представляет собой человека.

85. Способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому и получил по меньшей мере три предшествующего линии терапии, причем способ включает введение субъекту посредством однократной внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:17, для доставки субъекту дозы приблизительно 0,75 x10^6 CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клетки) на килограмм массы тела субъекта,
причем указанный способ эффективен для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в

костном мозге в течение периода последующего наблюдения, который превышает или равен 28 дням после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

86. Способ по п. 10, в котором указанный способ эффективен для получения указанного негативного статуса MRD:

(i) с показателем от приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

87. Способ по п. 10, в котором указанный способ эффективен для получения указанного негативного статуса MRD:

(i) с показателем от приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанного введения указанных CAR-T-клеток;

(ii) с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности 10^{-4} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) с показателем приблизительно 58% при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(iv) с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности 10^{-6} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

88. Способ по п. 10, в котором указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 82% до приблизительно 97% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

89. Способ по п. 10, в котором указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

90. Способ по п. 1, в котором указанный способ эффективен для получении по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток,

причем указанный по меньшей мере один ответ включает, в порядке от лучшего к худшему:

(i) строгий полный ответ;

(ii) полный ответ;

(iii) очень хороший частичный ответ;

(iv) частичный ответ; или

(v) минимальный ответ.

91. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения первого ответа до периода от приблизительно 27 дней до приблизительно 321 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

92. Способ по п. 91,в котором указанный способ эффективен для получения первого ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

93. Способ по п. 91, в котором указанный способ эффективен для получения первого ответа до приблизительно 42 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

94. Способ по п. 91, в котором указанный способ эффективен для получения первого ответа до приблизительно 29 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

95. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

96. Способ по п. 95, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

97. Способ по п. 95, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

98. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

99. Способ по п. 98, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

100. Способ по п. 98, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

101. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа.

102. Способ по п. 101, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

103. Способ по п. 101, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 95% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

104. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения наилучшего ответа из полного ответа или строгого полного ответа.

105. Способ по п. 104, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

106. Способ по п. 104, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

107. Способ по п. 90, в котором указанный способ эффективен для получения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа.

108. Способ по п. 107, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

109. Способ по п. 107, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

110. Способ по п. 1, в котором указанный способ эффективен для получения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта.

111. Способ по п. 110, в котором указанный способ эффективен для получения выживаемости без прогрессирования заболевания у субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и:

(v) приблизительно 209 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vi) приблизительно 386 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vii) приблизительно 632 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(viii) приблизительно 684 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

112. Способ по п. 110, в котором указанный способ эффективен для получения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с:

(i) показателем от приблизительно 79% до приблизительно 93% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

113. Способ по п. 110, в котором указанный способ эффективен для получения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с:

(i) показателем приблизительно 88% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ii) показателем приблизительно 76% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iii) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(iv) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(v) показателем приблизительно 61% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

114. Способ по п. 1, в котором указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

115. Способ по п. 114, в котором указанный способ эффективен для получения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

116. Способ по п. 1, в котором указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

117. Способ по п. 116, в котором указанный способ эффективен для получения показателя выздоровления от указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

118. Способ по любому из пп. 95–109, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 534 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

119. Способ по любому из пп. 95–109, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа до периода от приблизительно 27 дней и до приблизительно 293 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

120. Способ по любому из пп. 95–109, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа до периода приблизительно 153 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

121. Способ по любому из пп. 95–109, в котором указанный способ эффективен для получения указанного наилучшего ответа до периода приблизительно 78 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

122. Способ по любому из пп. 90–109, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем указанного первого ответа и:

(v) приблизительно 180 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vi) приблизительно 357 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vii) приблизительно 606 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(viii) приблизительно 654 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

123. Способ по любому из пп. 90–109, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа с:

(vi) показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vii) показателем от приблизительно 63% до приблизительно 81% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(viii) показателем от приблизительно 56% до приблизительно 75% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ix) показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(x) показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

124. Способ по любому из пп. 90–109, в котором указанный способ эффективен для поддержания ответа с:

(vi) показателем приблизительно 85% при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(vii) показателем приблизительно 74% при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(viii) показателем приблизительно 67% при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток;

(ix) показателем приблизительно 63% при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток; или

(x) показателем приблизительно 60% при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

125. Способ по любому из пп. 104–109, в котором указанный способ дополнительно эффективен для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности 10^{-5} между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток.

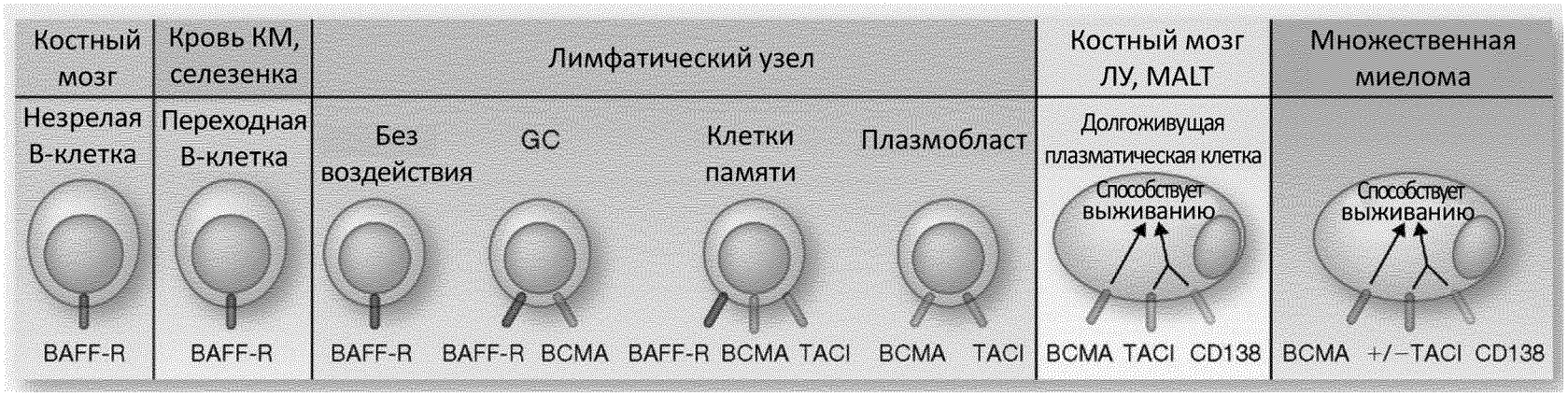
126. Способ по п. 125, в котором указанный способ эффективен для получения полного ответа негативного статуса MRD строгого полного ответа негативного статуса MRD с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

127. Способ по п. 125, в котором указанный способ эффективен для получения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания

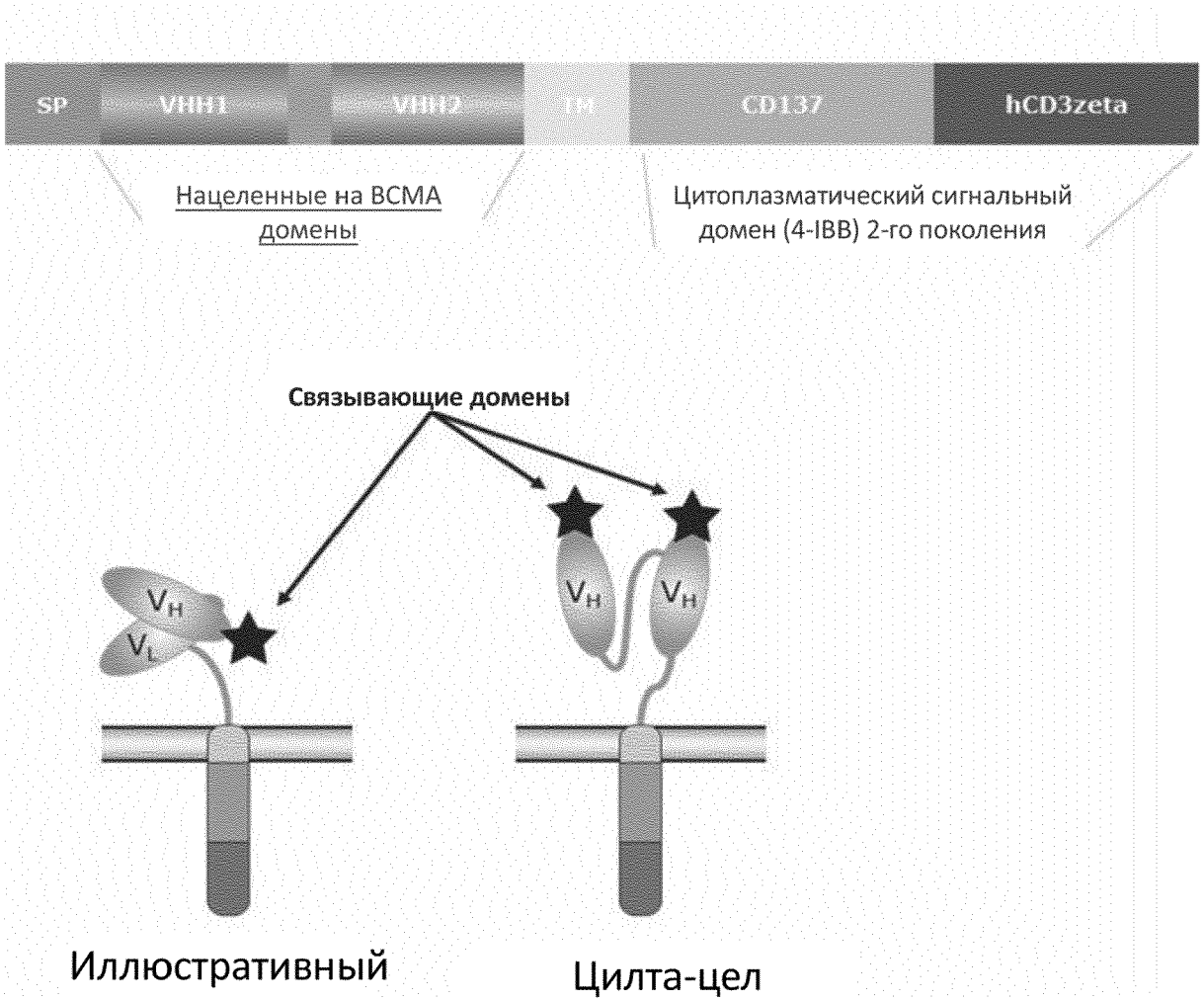
(MRD) с показателем приблизительно 34% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 43% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

5

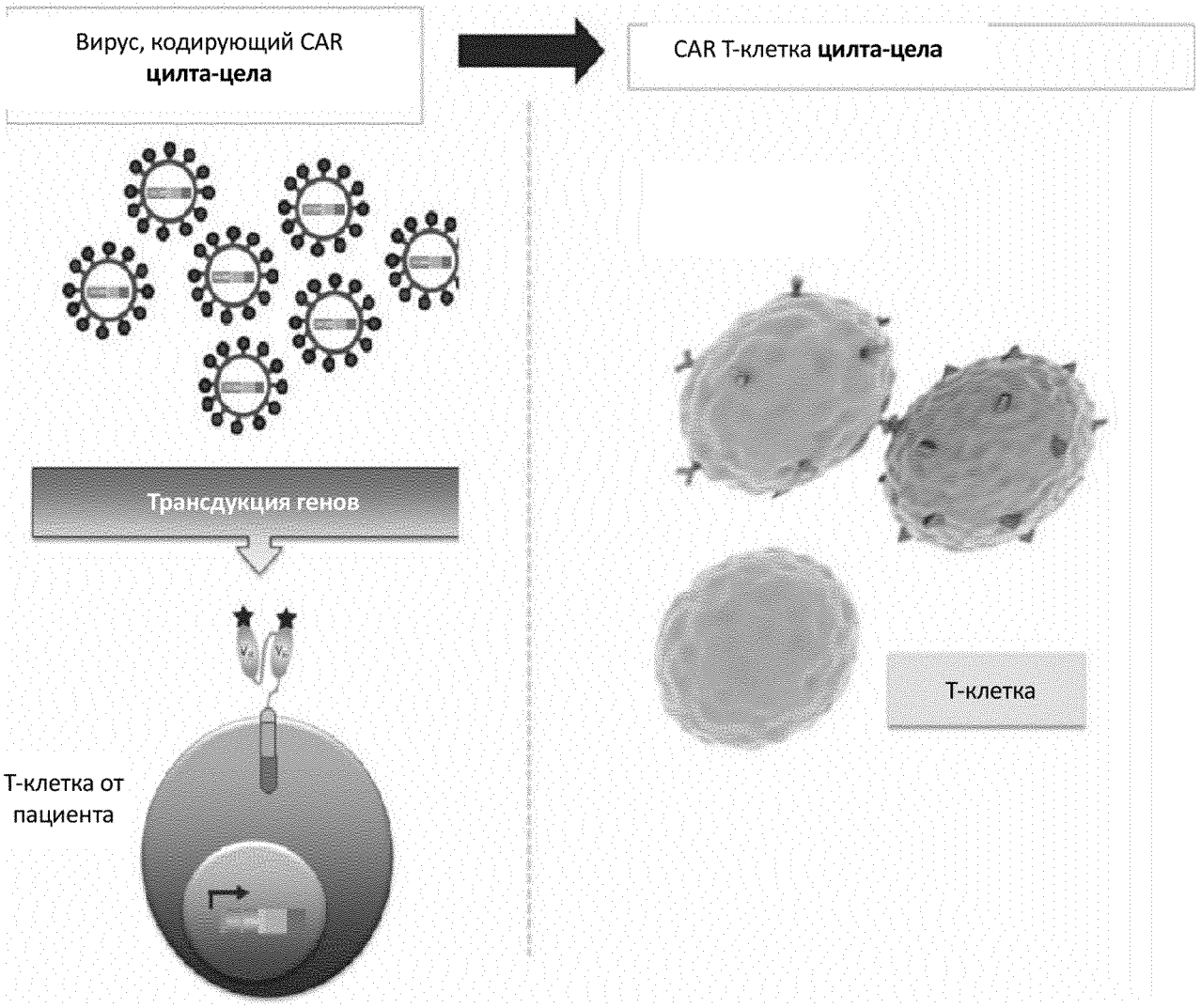
Фиг. 1


Костный мозг
Кровь КМ, селезенка
Лимфатический узел
Костный мозг ЛУ, MALT
Множественная миелома
Незрелая В-клетка
Переходная В-клетка
Без воздействия
GC
Клетки памяти
Плазмобласт
Долгоживущая плазматическая клетка
Способствует выживанию
Способствует выживанию
BAFF-R
BAFF-R
BAFF-R
BAFF-R BCMA
BAFF-R BCMA TACI
BCMA TACI
BCMA TACI CD138
BCMA +/−TACI CD138

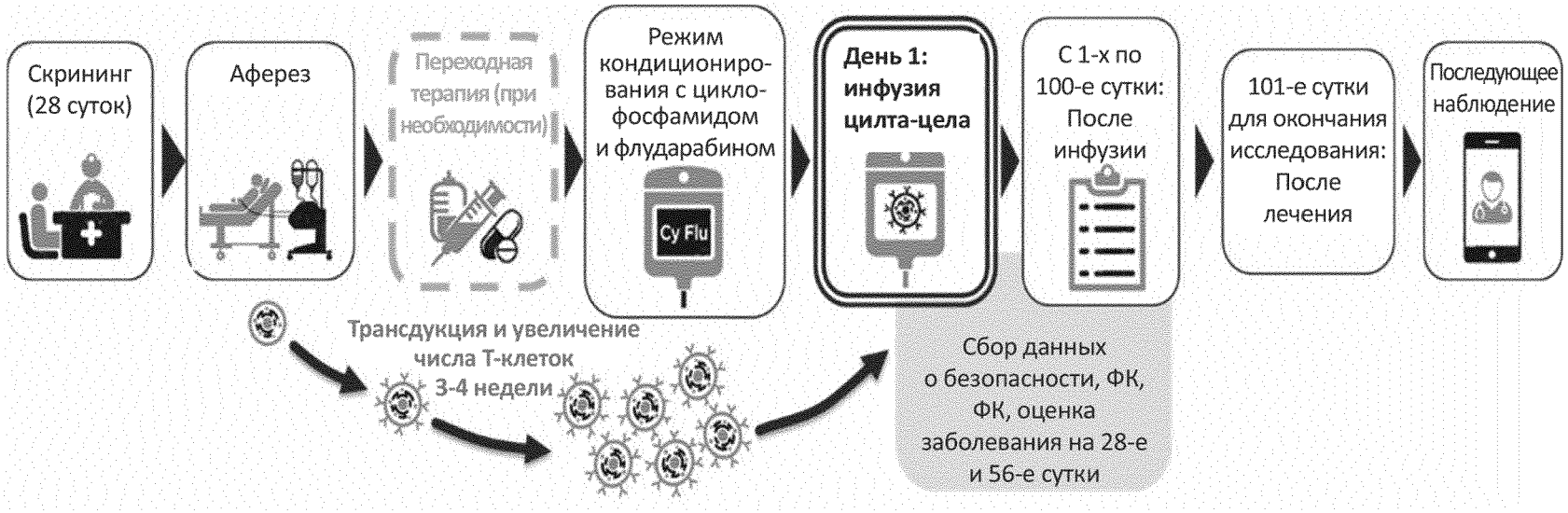
Фиг. 2


SP
VHH1
VHH2
TM
CD137
hCD3zeta
Нацеленные на BCMA домены
Цитоплазматический сигнальный домен (4-IBB) 2-го поколения
Связывающие домены
V_H
V_L
V_H
V_H
Иллюстративный
Цилта-цел

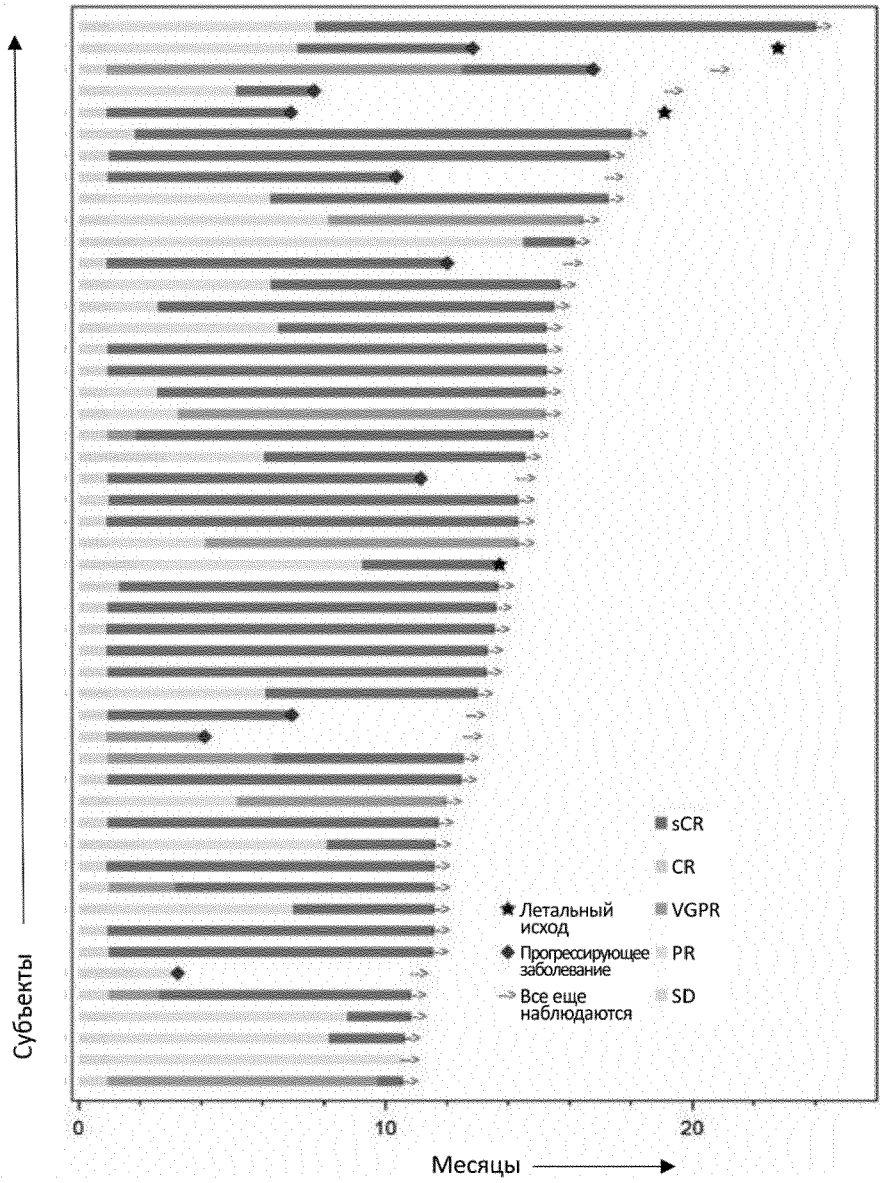
Фиг. 3


Вирус, кодирующий CAR
цилта-цела
CAR Т-клетка **цилта-цела**
Трансдукция генов
Т-клетка от пациента
Т-клетка

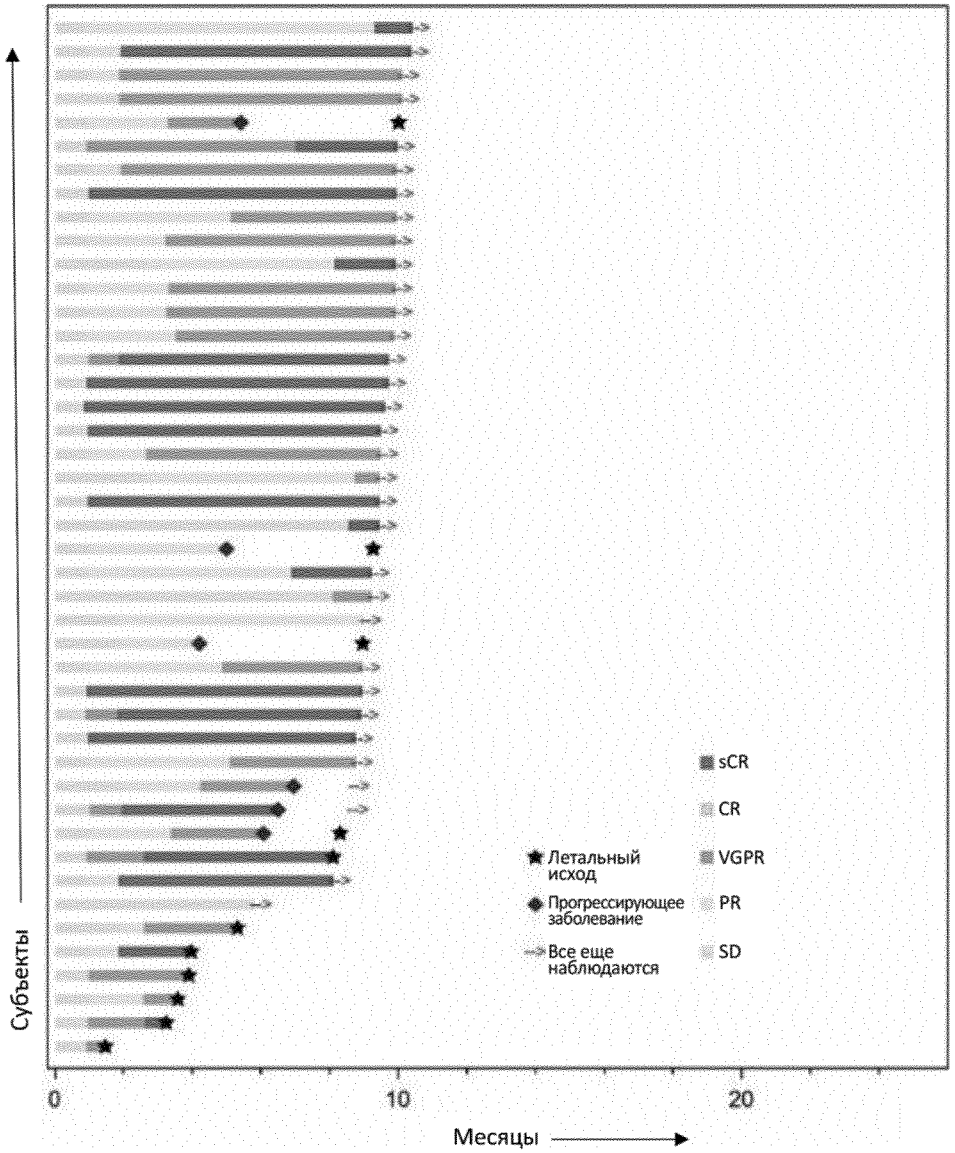
Фиг. 4


Скрининг (28 суток)
Аферез
Переходная терапия (при необходимости)
Режим кондиционирования с циклофосфамидом и флударабином
Cy Flu
День 1: инфузия цилта-цела
С 1-х по 100-е сутки: После инфузии
101-е сутки для окончания исследования: После лечения
Последующее наблюдение
Трансдукция и увеличение числа Т-клеток 3-4 недели
Сбор данных о безопасности, ФК, ФК, оценка заболевания на 28-е и 56-е сутки

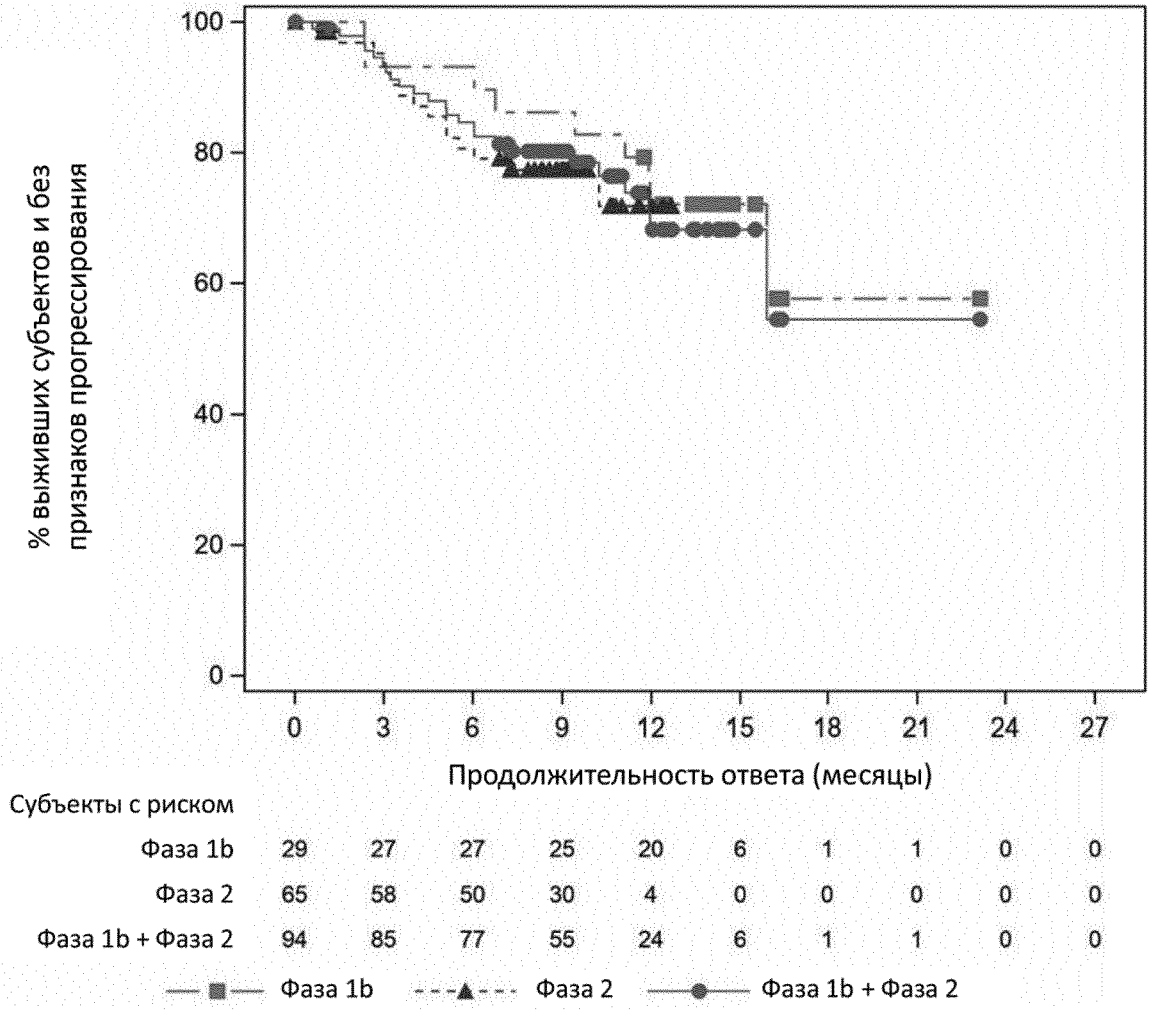
Фиг. 5А


Субъекты
0
10
20
Месяцы
sCR
CR
VGPR
PR
SD
Летальный исход
Прогрессирующее заболевание
Все еще наблюдаются

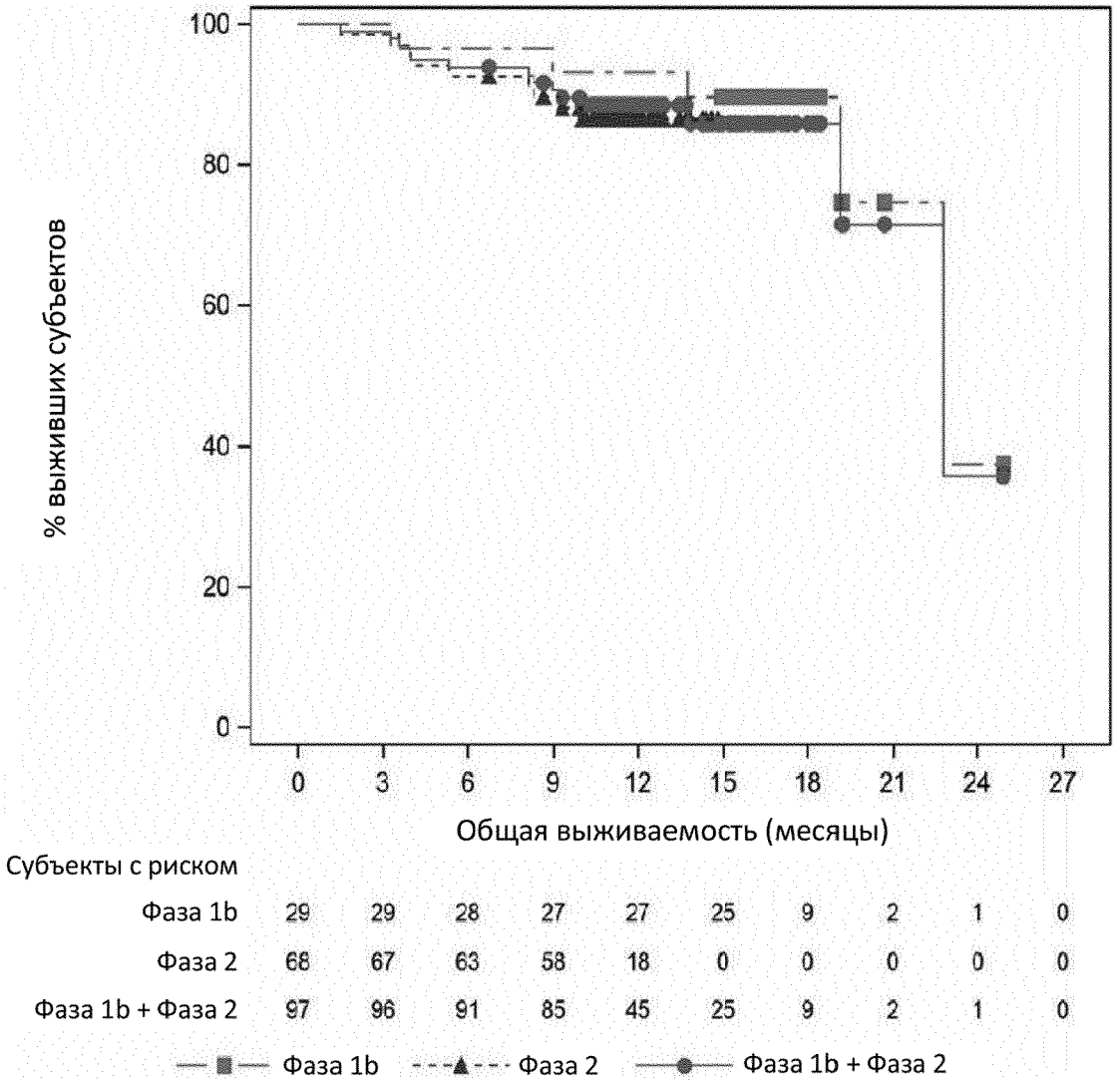
Фиг. 5Б


Субъекты
0
10
20
Месяцы
sCR
CR
VGPR
PR
SD
Летальный исход
Прогрессирующее заболевание
Все еще наблюдаются

Фиг. 6


% выживших субъектов и без признаков прогрессирования
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
Продолжительность ответа (месяцы)
Субъекты с риском
Фаза 1b 29 27 27 25 20 6 1 1 0 0
Фаза 2 65 58 50 30 4 0 0 0 0 0
Фаза 1b + Фаза 2 94 85 77 55 24 6 1 1 0 0
Фаза 1b
Фаза 2
Фаза 1b + Фаза 2

Фиг. 7


% выживших субъектов
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
27
Общая выживаемость (месяцы)
Субъекты с риском
Фаза 1b 29 29 28 27 27 25 9 2 1 0
Фаза 2 68 67 63 58 18 0 0 0 0 0
Фаза 1b + Фаза 2 97 96 91 85 45 25 9 2 1 0
Фаза 1b
Фаза 2
Фаза 1b + Фаза 2

Фиг. 8

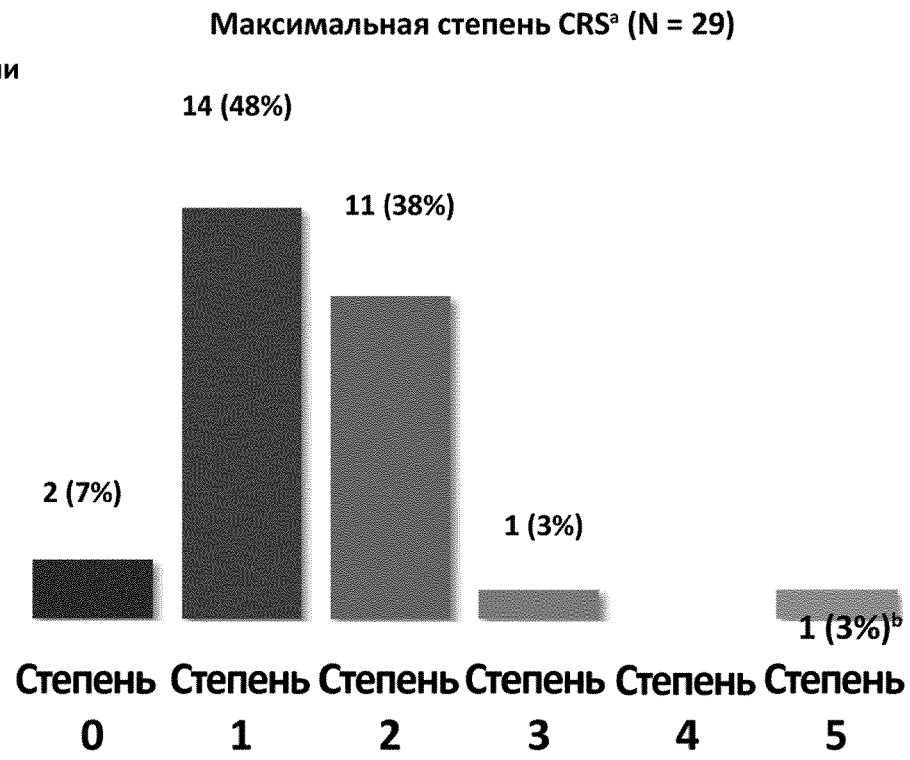
	Всего (N = 29)
Средний возраст (диапазон)	60 (50 – 75)
Женский пол, n (%)	15 (52)
Экстрамедуллярные плазмоцитомы >1, n (%)	4 (14)
Плазматические клетки костного мозга >60%, n (%)	7 (24)
Медиана лет с момента постановки диагноза (диапазон)	6 (2 – 16)
Цитогенетический профиль высокого риска[a] n (%)	7 (25)
del17p	4 (14)
t(14;16)	2 (7)
t(4;14)	1 (4)
Медианы предшествующих линий терапии, n (диапазон)	5 (3 – 18)
Полученная переходная терапия, n (%)	24 (83)

	Всего (N = 29)
Тип миеломы[b], n (%)	
IgG	15 (52)
IgA	1 (3)
IgM	1 (3)
IgD	1 (3)
Биклональная	1 (3)
Легкая цепь	10 (35)
Ранее перенесенная аутологичная трансплантация, n (%)	25 (86)
Тройное экспонирование[c], n (%)	29 (100)
Тройная рефрактерность	25 (86)
Пента-экспонирование[d], n (%)	21 (72)
Пента-рефрактерность	9 (31)

[a]С помощью центрального FISH-метода, [b]с помощью иммунофиксаци, [c]PI, iMiD и антитело кCD38, [d]≥ 2 PI, ≥ 2 IMiD и антитело кCD38

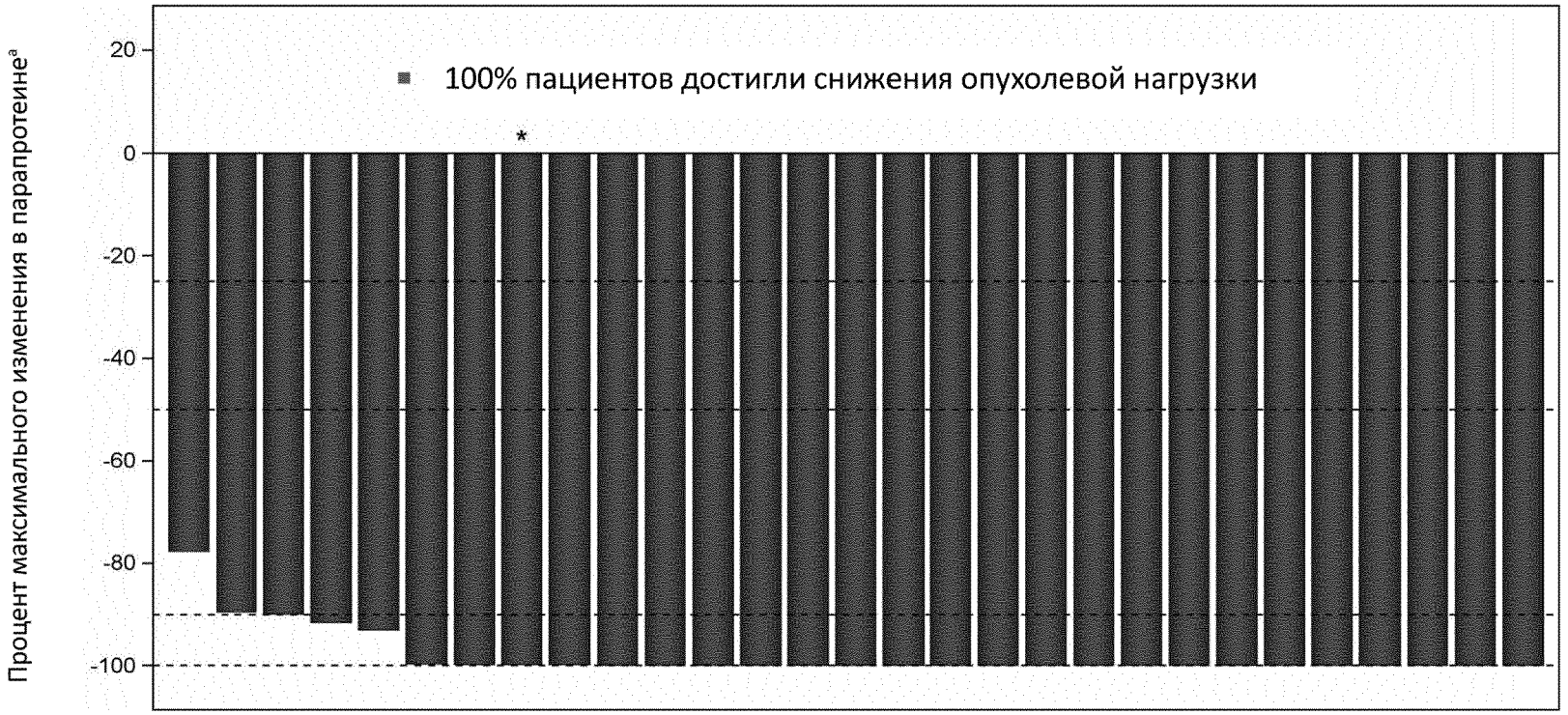
Фиг. 9

	N = 29	
Гематологические НЯ (> 25% Все степени)	**Все степени**	**≥ 3-й степени**
Нейтропения	27 (93)	27 (93)
Анемия	25 (86)	16 (55)
Тромбоцитопения	25 (86)	20 (69)
Лейкопения	15 (52)	15 (52)
Лимфопения	13 (45)	9 (31)
Негематологические НЯ (> 25% Все степени)		
Повышенная АСТ	9 (31)	2 (7)
Повышенная АЛТ	8 (28)	1 (3)
Диарея	8 (28)	1 (3)
Инфекция верхних дыхательных путей	8 (28)	0



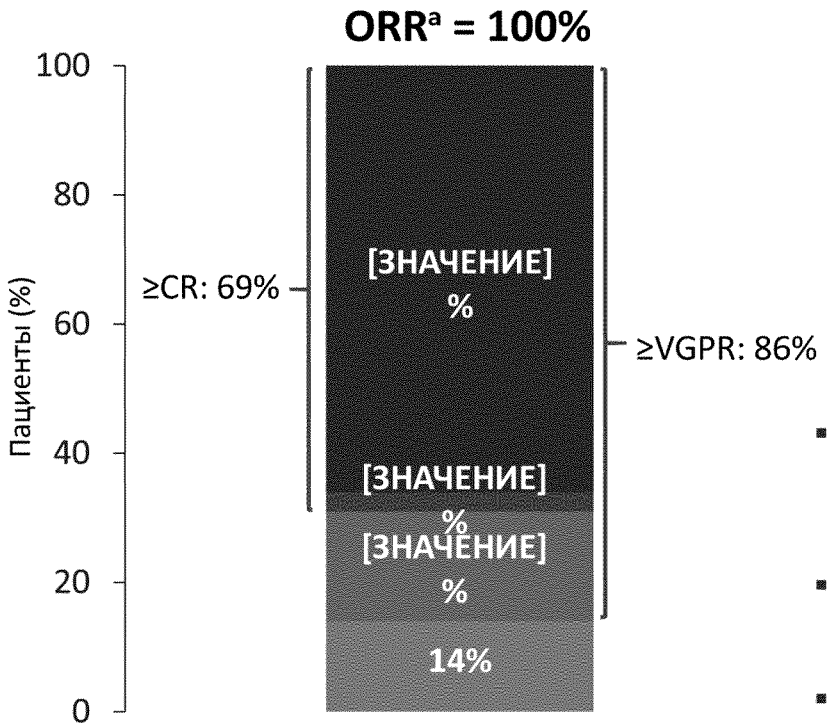
[a]Оценка в соответствии с Lee *et al. Blood* 2014;124:188, [b]Тот же пациент с DLT в виде пролонгированного CRS степени 4.
НЯ = нежелательное явление; АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; CRS — синдром высвобождения цитокинов

Фиг. 10



[a]М-белок в сыворотке крови, М-белок в моче или разность между вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепью (dFLC). *Протеинурия белка Бенс-Джонса на исходном уровне с временным ответом во время переходной терапии; выход представляет значение dFLC

Фиг. 11

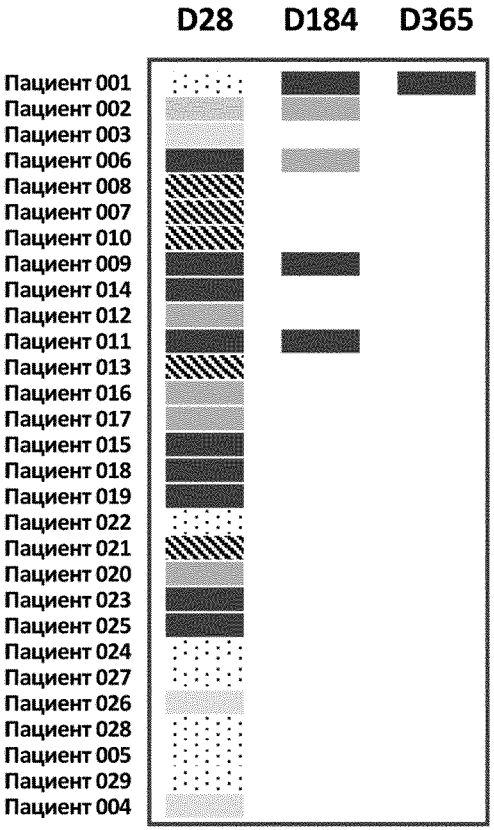


- ORR и глубина ответа не зависят от экспрессии BCMA на клетках MM на исходном уровне
- Медианное время до первого ответа = 1 мес. (1 - 3)
- Медианное время до ≥CR = 1 мес. (1 - 9)

Наиболее благоприятный ответ[b] = ■ sCR ■ CR ■ VGPR ■ PR

[a]PR или более благоприятный ответ; ПО оценке Independent Review Committee (Независимый экспертный комитет),
[b]Ни один пациент не показал стабильного заболевания или прогрессирующего заболевания в качестве наиболее благоприятного ответа.
CR — полный ответ; ORR = общая частота ответа; PR — частичный ответ; sCR — строгий полный ответ;
VGPR — очень хороший частичный ответ.

Фиг. 12

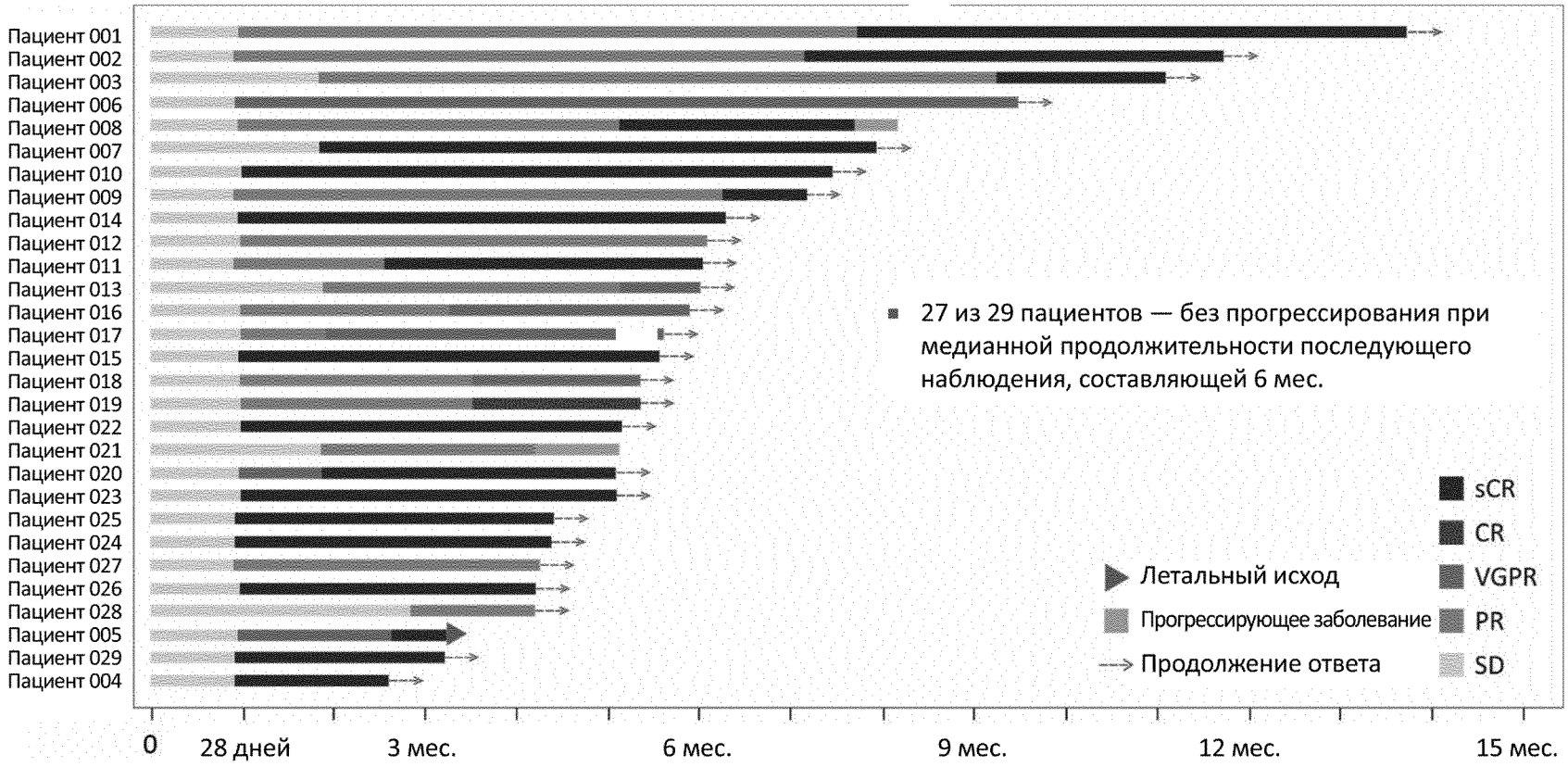


- 23 пациента имели исходный и по меньшей мере один пост-исходный образец костного мозга, доступный для оценки MRD с помощью NGS (clonoSeq)
- Все 15 пациентов (100%), поддающиеся оценке на уровне чувствительности 10°, имели отрицательный показатель MRD последнего доступного образца
- 3 пациента были неопределенными при 10^{-5} из-за недостаточного количества клеток, но были MRD-отрицательными при пороговом значении чувствительности 10^{-4}
- 5 пациентов не прошли идентификацию клонов на исходном уровне

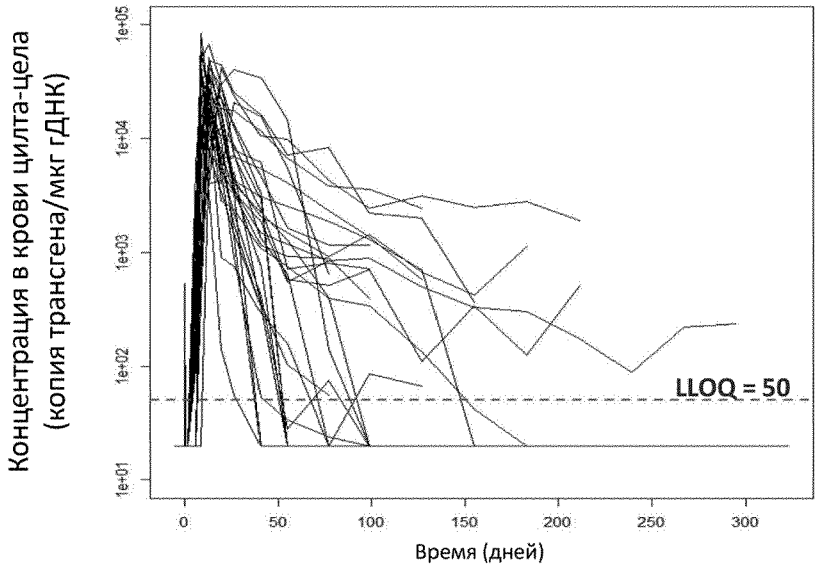
7	Недостаточно материала (например, локальный поток, но недостаточный образец для NGS)
5	Нет исходного клона
1	MRD-положительный при 10^{-6} и отрицательный при 10^{-5}
3	MRD-отрицательный при 10^{-4} и неопределенный при 10^{-5} и 10^{-6}
4	MRD-отрицательный при 10^{-5} и неопределенный при 10^{-6}
9	MRD-отрицательный при 10^{-6}

Д = день; MRD = минимальное остаточное заболевание; СНП = секвенирование нового поколения;

Фиг. 13


Пациент 001
Пациент 002
Пациент 003
Пациент 006
Пациент 008
Пациент 007
Пациент 010
Пациент 009
Пациент 014
Пациент 012
Пациент 011
Пациент 013
Пациент 016
Пациент 017
Пациент 015
Пациент 018
Пациент 019
Пациент 022
Пациент 021
Пациент 020
Пациент 023
Пациент 025
Пациент 024
Пациент 027
Пациент 026
Пациент 028
Пациент 005
Пациент 029
Пациент 004
27 из 29 пациентов — без прогрессирования при медианной продолжительности последующего наблюдения, составляющей 6 мес.
sCR
CR
VGPR
PR
SD
Летальный исход
Прогрессирующее заболевание
Продолжение ответа
0
28 дней
3 мес.
6 мес.
9 мес.
12 мес.
15 мес.

Фиг. 14



- CD3+ CAR+ клетки и уровни трансгенов показали рост как в крови, так и в костном мозге
- Среднее время до пика роста (C_{max}) составляло ~13 дней после инфузии
- Через 90 дней ~40% оцениваемых пациентов[a] имели обнаруживаемые уровни трансгена периферических CAR и клетки CD3 CAR+
- Предпочтительный фенотип CD8+ клеток центральной памяти, наблюдаемый при пике роста

ФК-параметр	**Средний уровень трансгена CAR (SD)**
C_{max}	35,596 (17972)
$AUC_{(0-28d)}$	343,146 (195765)
C_{max} копий единиц: копий/мкг гДНК; единицы AUC: копий/ мкг гДНК x день (Ph1b, N=29)	

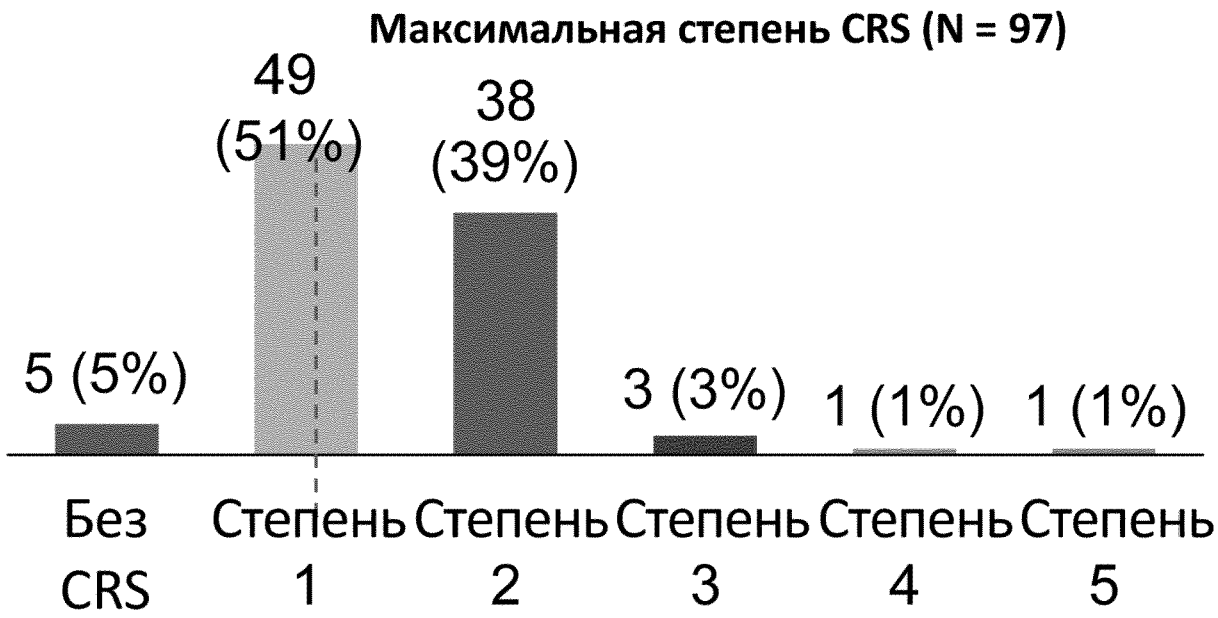
[a]Пациенты с продолжительностью сбора образцов для оценки ФК >90 дней (n = 25); LLOQ = нижний предел количественного обнаружения

Фиг. 15

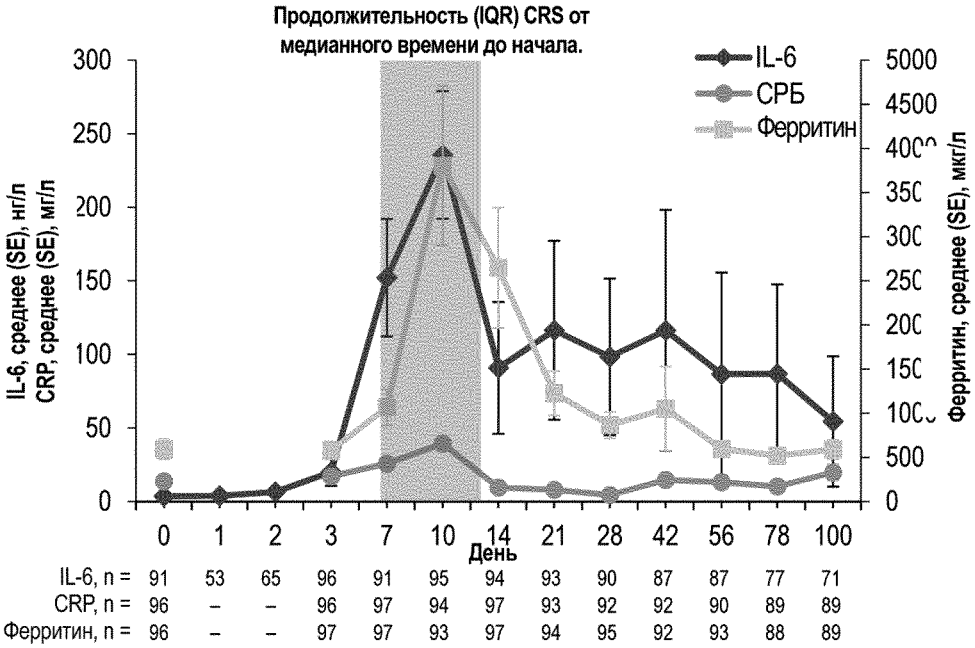
Костный мозг, n (%)	Порог чувствительности (NGS)		
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
День 28			
Подходящие для оценки MRD[a]	15	12	8
MRD-негативный	15 (100)	12 (100)	7 (88)
Месяц 6			
Подходящие для оценки MRD	5	5	3
MRD-негативный	5 (100)	5 (100)	3 (100)
Месяц 12			
Подходящие для оценки MRD	1	1	1
MRD-негативный	1 (100)	1 (100)	1 (100)

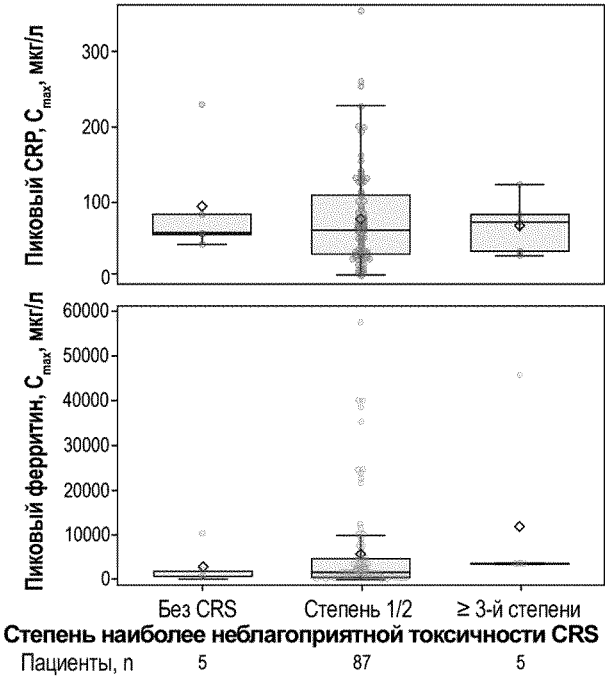
[a]Образцы, подходящие для оценки, — это образцы, которые прошли калибрование и имеют достаточное количество клеток для оценки при соответствующем пороге тестирования.
MRD = минимальное остаточное заболевание; NGS = секвенирование нового поколения

Фиг. 16


Максимальная степень CRS (N = 97)
49 (51%)
38 (39%)
5 (5%)
3 (3%)
1 (1%)
1 (1%)
Без CRS
Степень 1
Степень 2
Степень 3
Степень 4
Степень 5

Фиг. 17



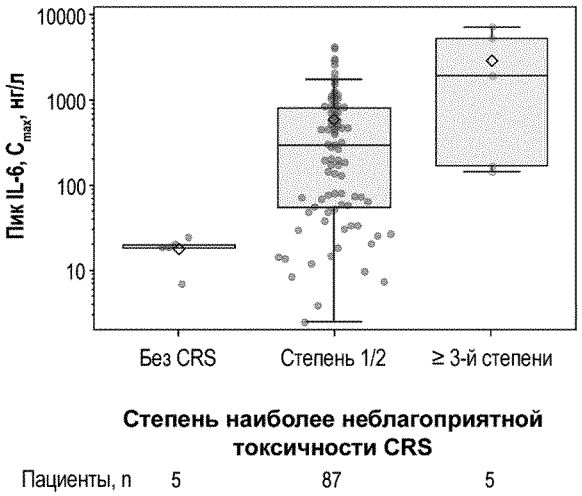


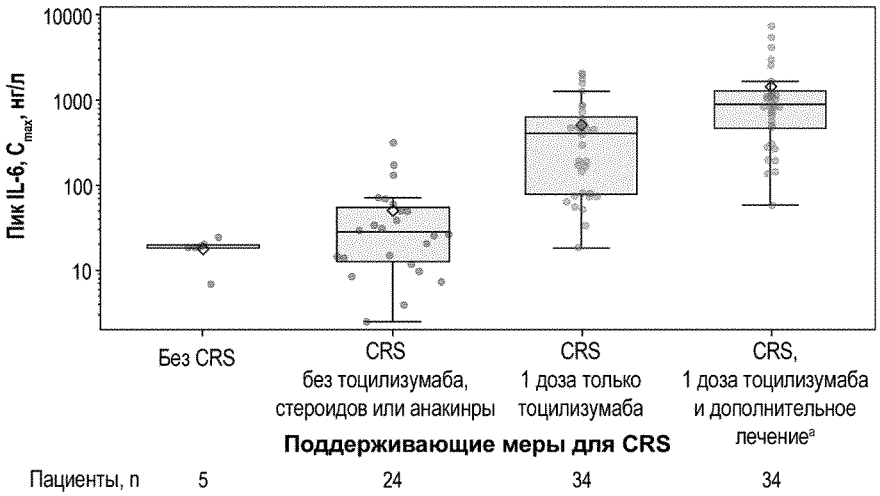
- **У всех пациентов уровни IL-6 достигли пика в дни 7-14 после инфузии цилта-цела, как и уровни IL-10 и IFN-γ**
- **Динамика CRP и ферритина следует уровням цитокинов и может быть полезна при контроле CRS**
- **Связь между тяжестью CRS и основной линией[a] или пиковыми уровнями CRP или ферритина**

[a]Данные не показаны.

BL — исходный уровень; C_{max} — максимальная концентрация; CRP — С-реактивный белок; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IL — интерлейкин; IQR — межквартильный диапазон; СП, стандартная погрешность.

Фиг. 18

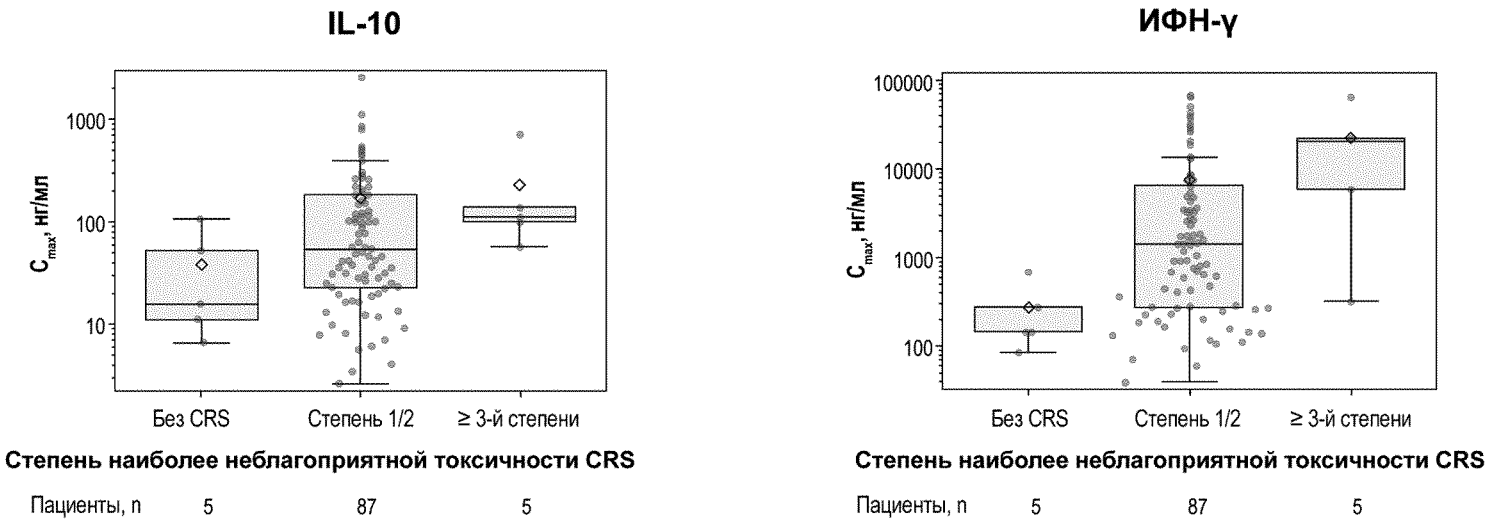




Степень тяжести CRS и поддерживающие меры были связаны с пиком I как пиковые уровни IL-10 и IFN-γ[b]

[a]Дополнительная доза тоцилизумаба, стероидов и/или анакинры; [b]Данные не показаны
C_{max} — максимальная концентрация; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IL — интерлейкин.

Фиг. 19



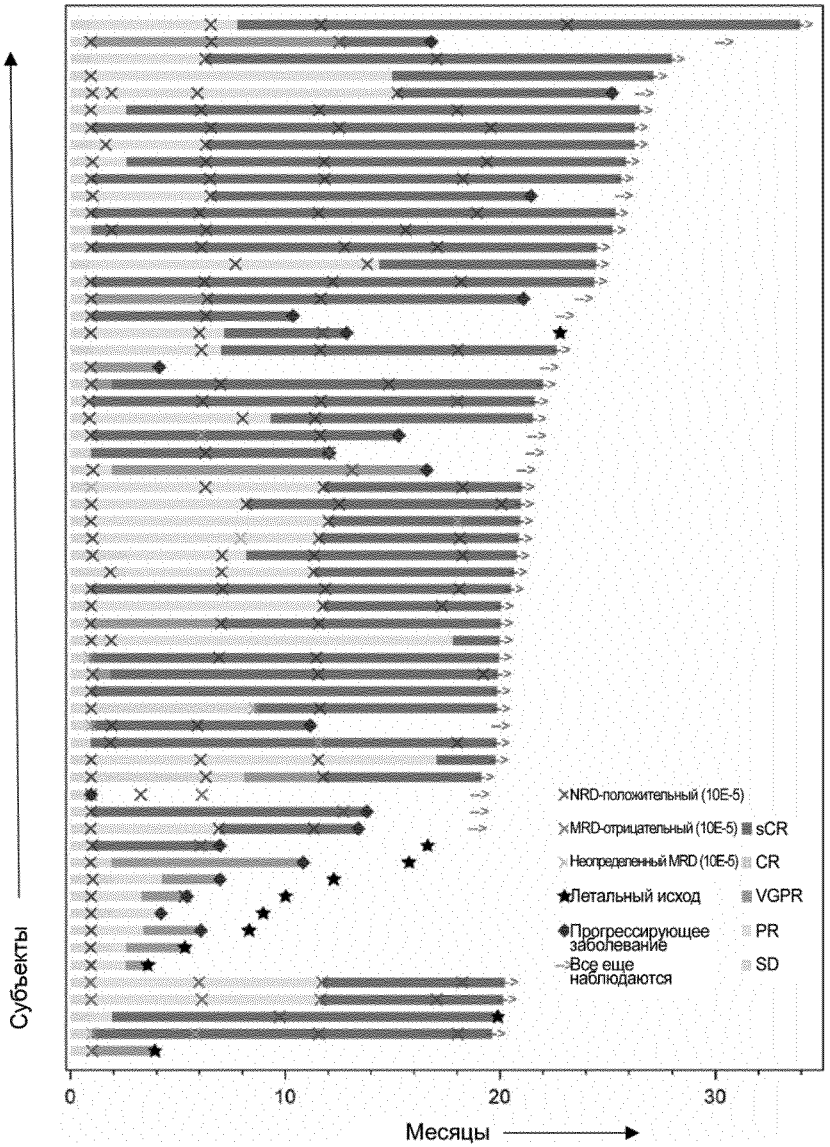
Степень тяжести CRS была связана с пиковыми уровнями IL-10 и IFN-γ

Результаты были схожими для других цитокинов, включая IL-2, IL-8, растворимый IL-2Ra и TNFα[a]

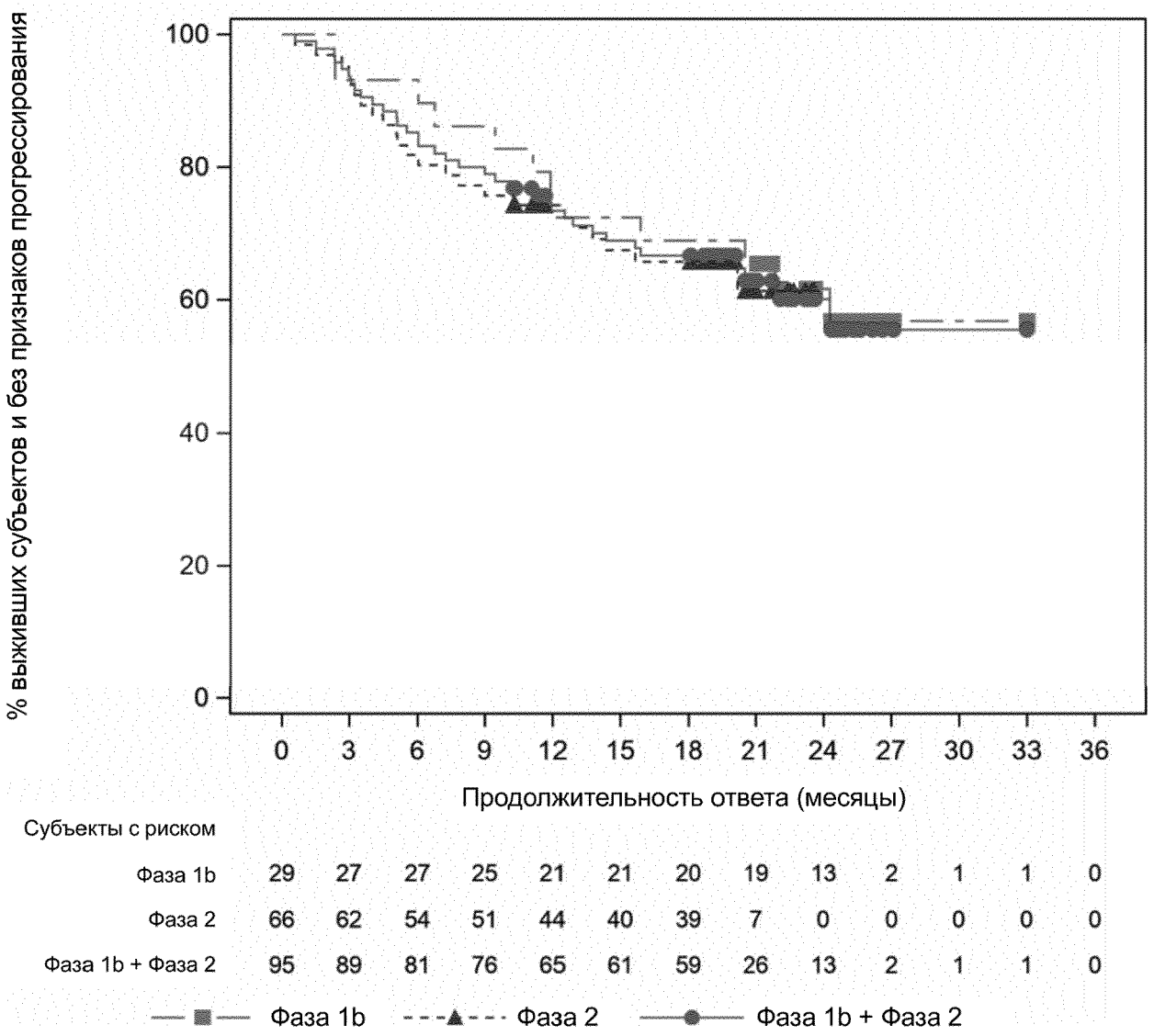
[a]Данные не показаны.

C_{max} — максимальная концентрация; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли

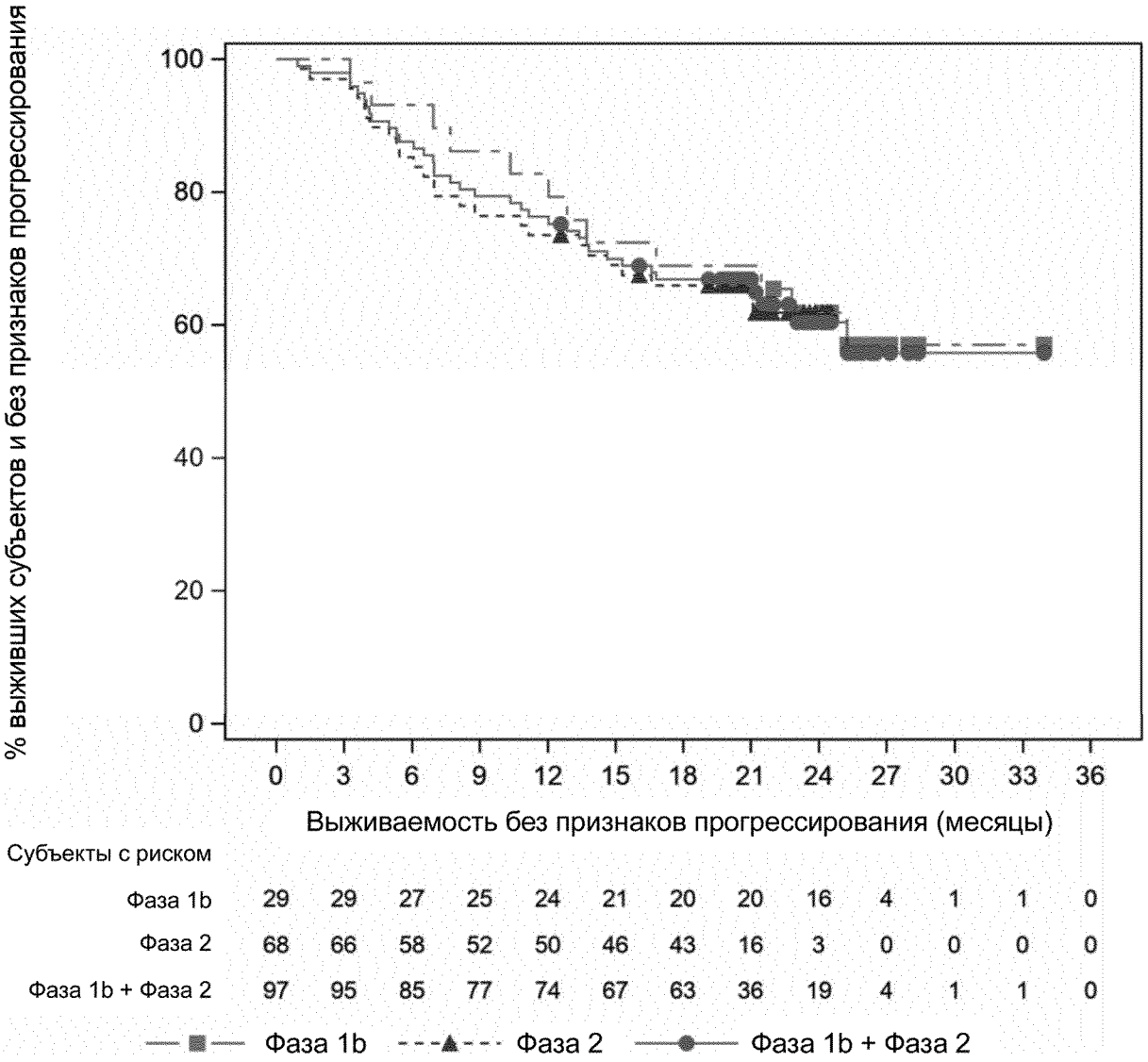
Фиг. 20


Субъекты
0
10
20
30
Месяцы
NRD-положительный (10E-5)
MRD-отрицательный (10E-5)
Неопределенный MRD (10E-5)
Летальный исход
Прогрессирующее заболевание
Все еще наблюдаются
sCR
CR
VGPR
PR
SD

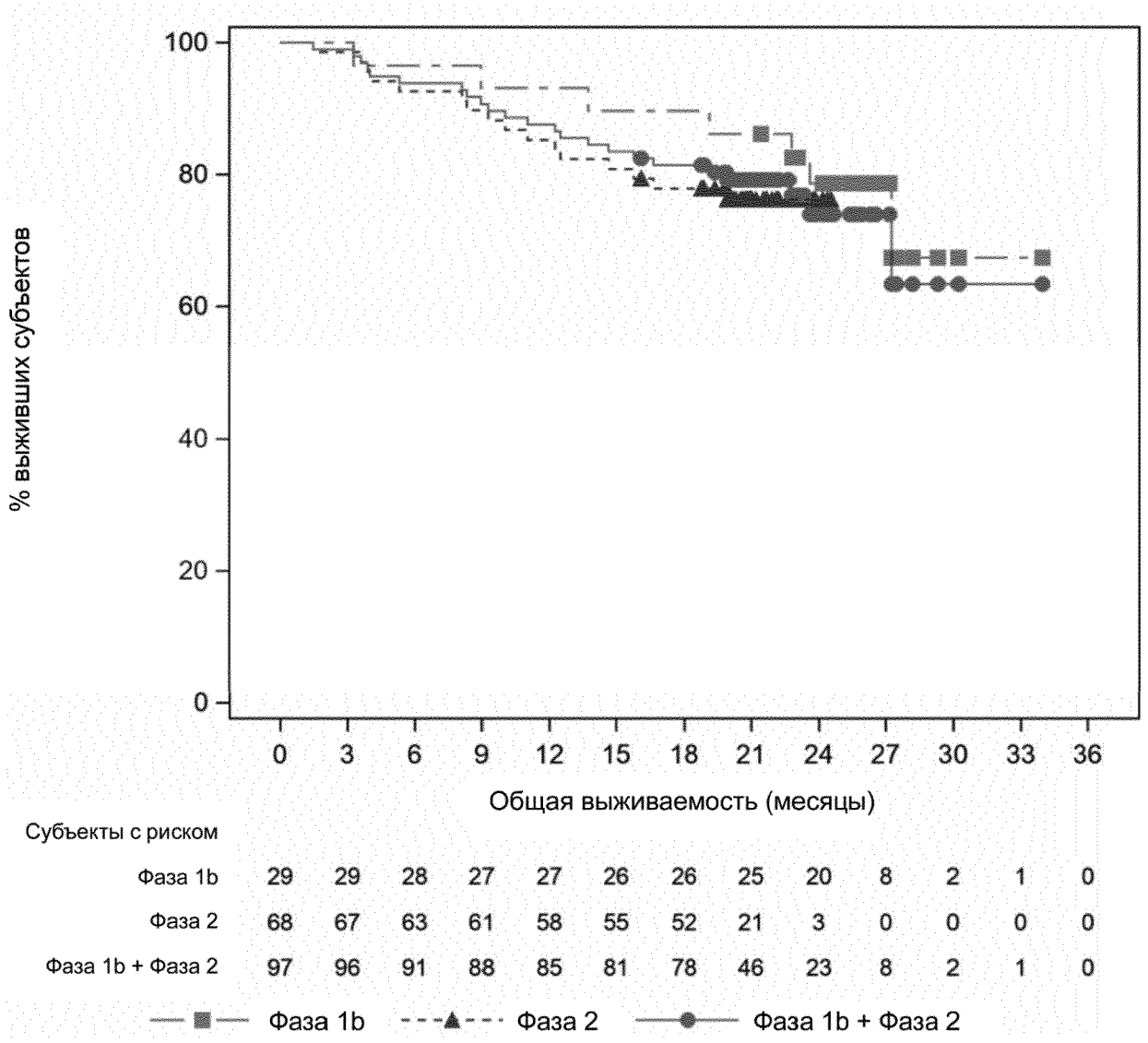
Фиг. 21


% выживших субъектов и без признаков прогрессирования
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Продолжительность ответа (месяцы)
Субъекты с риском
Фаза 1b 29 27 27 25 21 21 20 19 13 2 1 1 0
Фаза 2 66 62 54 51 44 40 39 7 0 0 0 0 0
Фаза 1b + Фаза 2 95 89 81 76 65 61 59 26 13 2 1 1 0
Фаза 1b
Фаза 2
Фаза 1b + Фаза 2

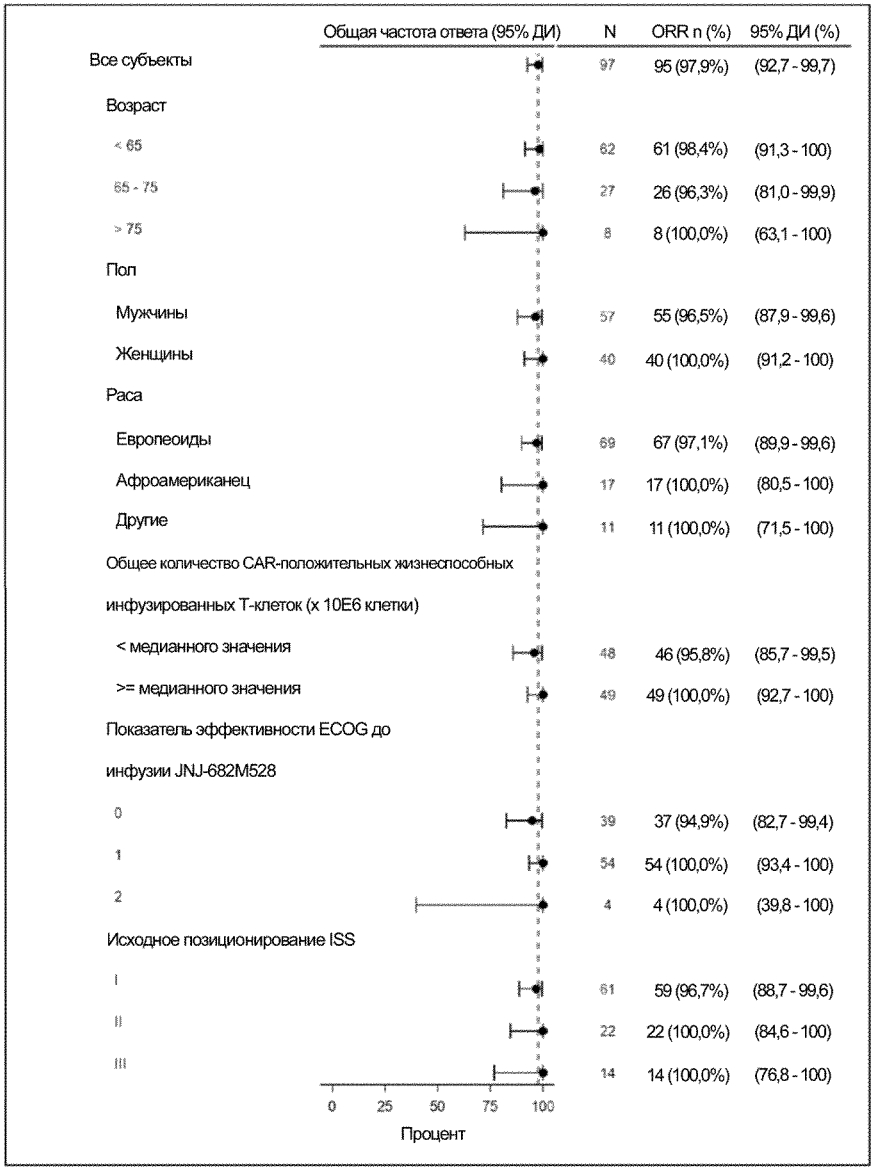
Фиг. 22

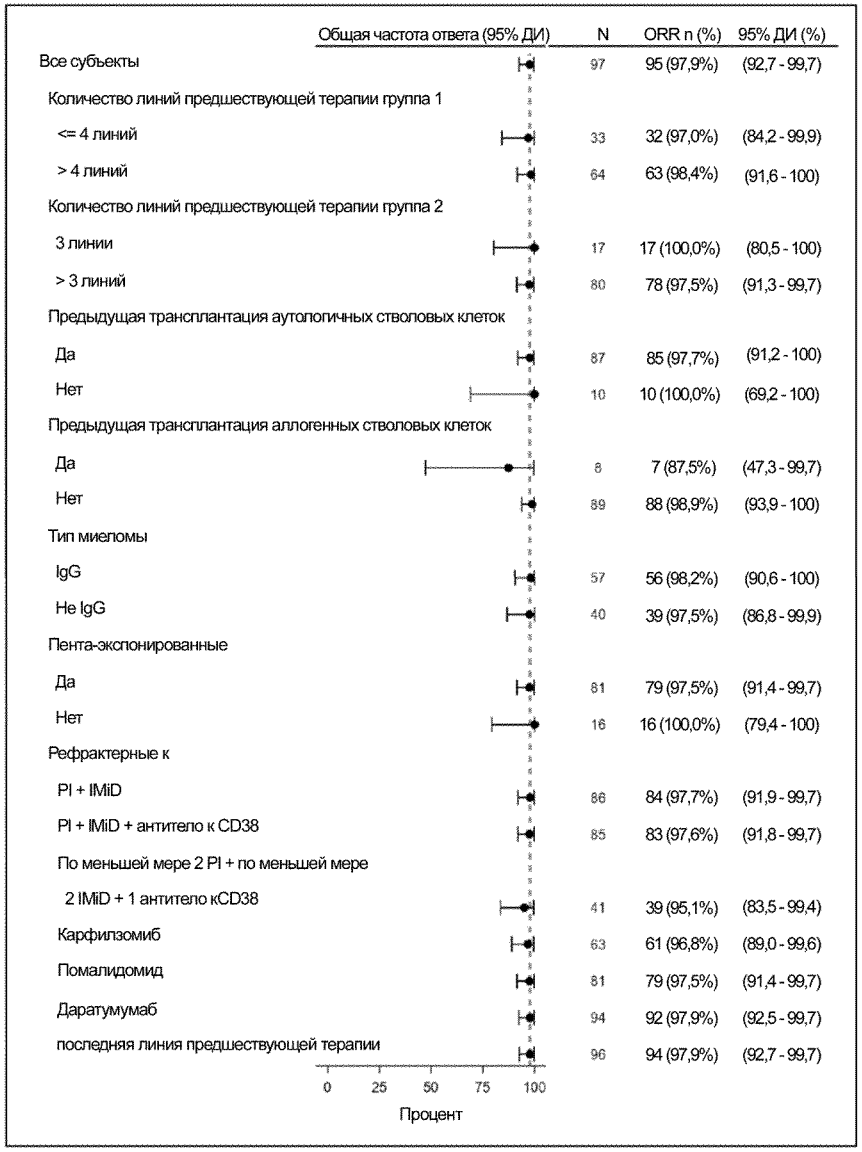

% выживших субъектов и без признаков прогрессирования
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Выживаемость без признаков прогрессирования (месяцы)
Субъекты с риском
Фаза 1b 29 29 27 25 24 21 20 20 16 4 1 1 0
Фаза 2 68 66 58 52 50 46 43 16 3 0 0 0 0
Фаза 1b + Фаза 2 97 95 85 77 74 67 63 36 19 4 1 1 0
Фаза 1b
Фаза 2
Фаза 1b + Фаза 2

Фиг. 23


% выживших субъектов
100
80
60
40
20
0
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36
Общая выживаемость (месяцы)
Субъекты с риском
Фаза 1b 29 29 28 27 27 26 26 25 20 8 2 1 0
Фаза 2 68 67 63 61 58 55 52 21 3 0 0 0 0
Фаза 1b + Фаза 2 97 96 91 88 85 81 78 46 23 8 2 1 0
Фаза 1b
Фаза 2
Фаза 1b + Фаза 2

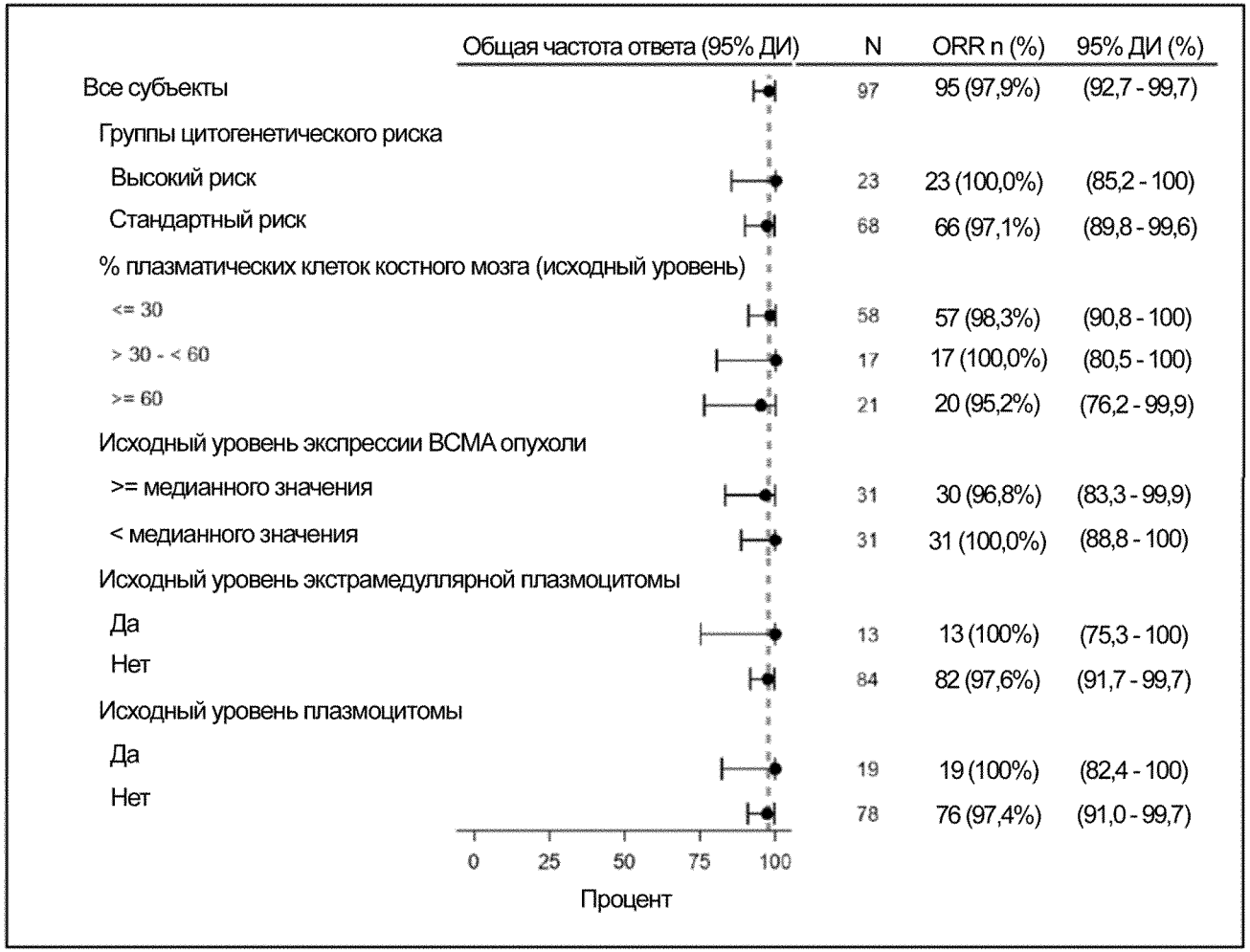
Фиг. 24A


Общая частота ответа (95% ДИ)
N
ORR n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
95 (97,9%)
(92,7 - 99,7)
Возраст
< 65
62
61 (98,4%)
(91,3 - 100)
65 - 75
27
26 (96,3%)
(81,0 - 99,9)
> 75
8
8 (100,0%)
(63,1 - 100)
Пол
Мужчины
57
55 (96,5%)
(87,9 - 99,6)
Женщины
40
40 (100,0%)
(91,2 - 100)
Раса
Европеоиды
69
67 (97,1%)
(89,9 - 99,6)
Афроамериканец
17
17 (100,0%)
(80,5 - 100)
Другие
11
11 (100,0%)
(71,5 - 100)
Общее количество CAR-положительных жизнеспособных инфузированных Т-клеток (x 10E6 клетки)
< медианного значения
48
46 (95,8%)
(85,7 - 99,5)
>= медианного значения
49
49 (100,0%)
(92,7 - 100)
Показатель эффективности ECOG до инфузии JNJ-682M528
0
39
37 (94,9%)
(82,7 - 99,4)
1
54
54 (100,0%)
(93,4 - 100)
2
4
4 (100,0%)
(39,8 - 100)
Исходное позиционирование ISS
I
61
59 (96,7%)
(88,7 - 99,6)
II
22
22 (100,0%)
(84,6 - 100)
III
14
14 (100,0%)
(76,8 - 100)
0
25
50
75
100
Процент

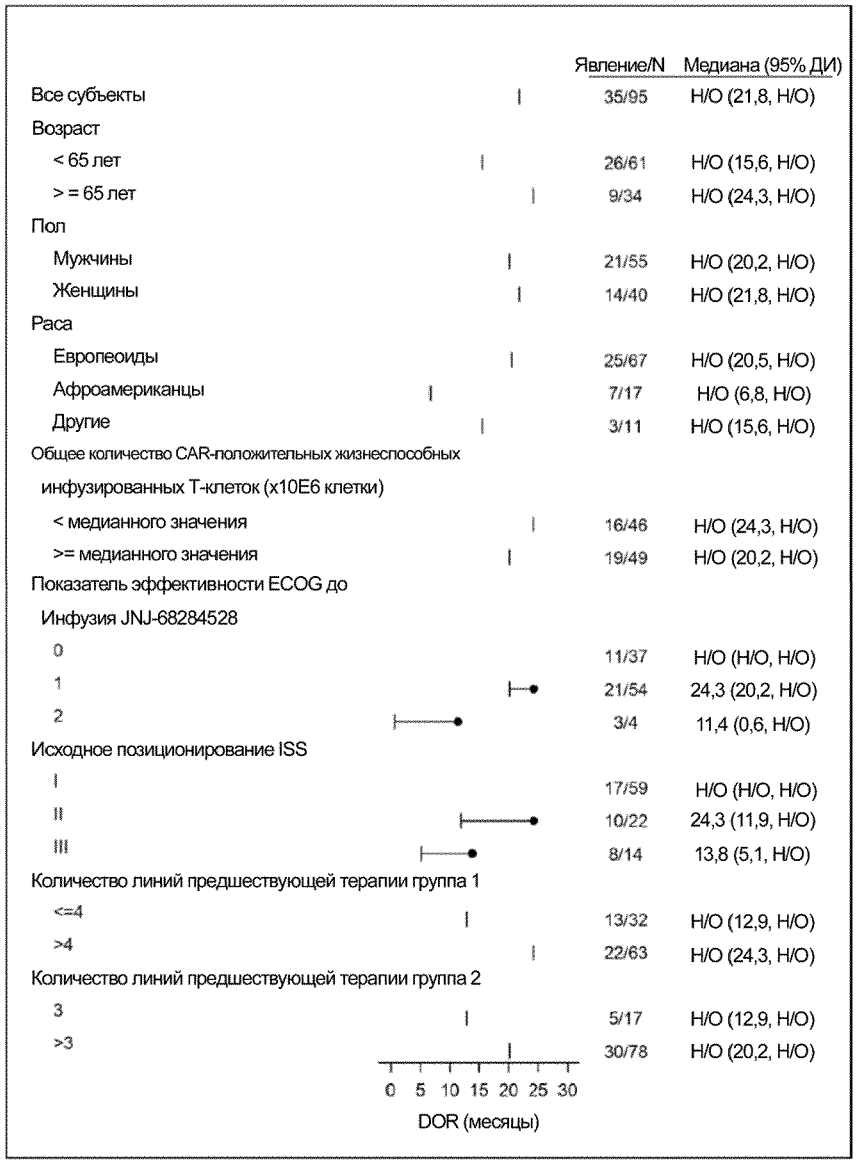

Общая частота ответа (95% ДИ)
N
ORR n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
95 (97,9%)
(92,7 - 99,7)
Количество линий предшествующей терапии группа 1
<= 4 линий
33
32 (97,0%)
(84,2 - 99,9)
> 4 линий
64
63 (98,4%)
(91,6 - 100)
Количество линий предшествующей терапии группа 2
3 линии
17
17 (100,0%)
(80,5 - 100)
> 3 линий
80
78 (97,5%)
(91,3 - 99,7)
Предыдущая трансплантация аутологичных стволовых клеток
Да
87
85 (97,7%)
(91,2 - 100)
Нет
10
10 (100,0%)
(69,2 - 100)
Предыдущая трансплантация аллогенных стволовых клеток
Да
8
7 (87,5%)
(47,3 - 99,7)
Нет
89
88 (98,9%)
(93,9 - 100)
Тип миеломы
IgG
57
56 (98,2%)
(90,6 - 100)
Не IgG
40
39 (97,5%)
(86,8 - 99,9)
Пента-экспонированные
Да
81
79 (97,5%)
(91,4 - 99,7)
Нет
16
16 (100,0%)
(79,4 - 100)
Рефрактерные к
PI + IMiD
86
84 (97,7%)
(91,9 - 99,7)
PI + IMiD + антитело к CD38
85
83 (97,6%)
(91,8 - 99,7)
По меньшей мере 2 PI + по меньшей мере
2 IMiD + 1 антитело кCD38
41
39 (95,1%)
(83,5 - 99,4)
Карфилзомиб
63
61 (96,8%)
(89,0 - 99,6)
Помалидомид
81
79 (97,5%)
(91,4 - 99,7)
Даратумумаб
94
92 (97,9%)
(92,5 - 99,7)
последняя линия предшествующей терапии
96
94 (97,9%)
(92,7 - 99,7)
0
25
50
75
100
Процент

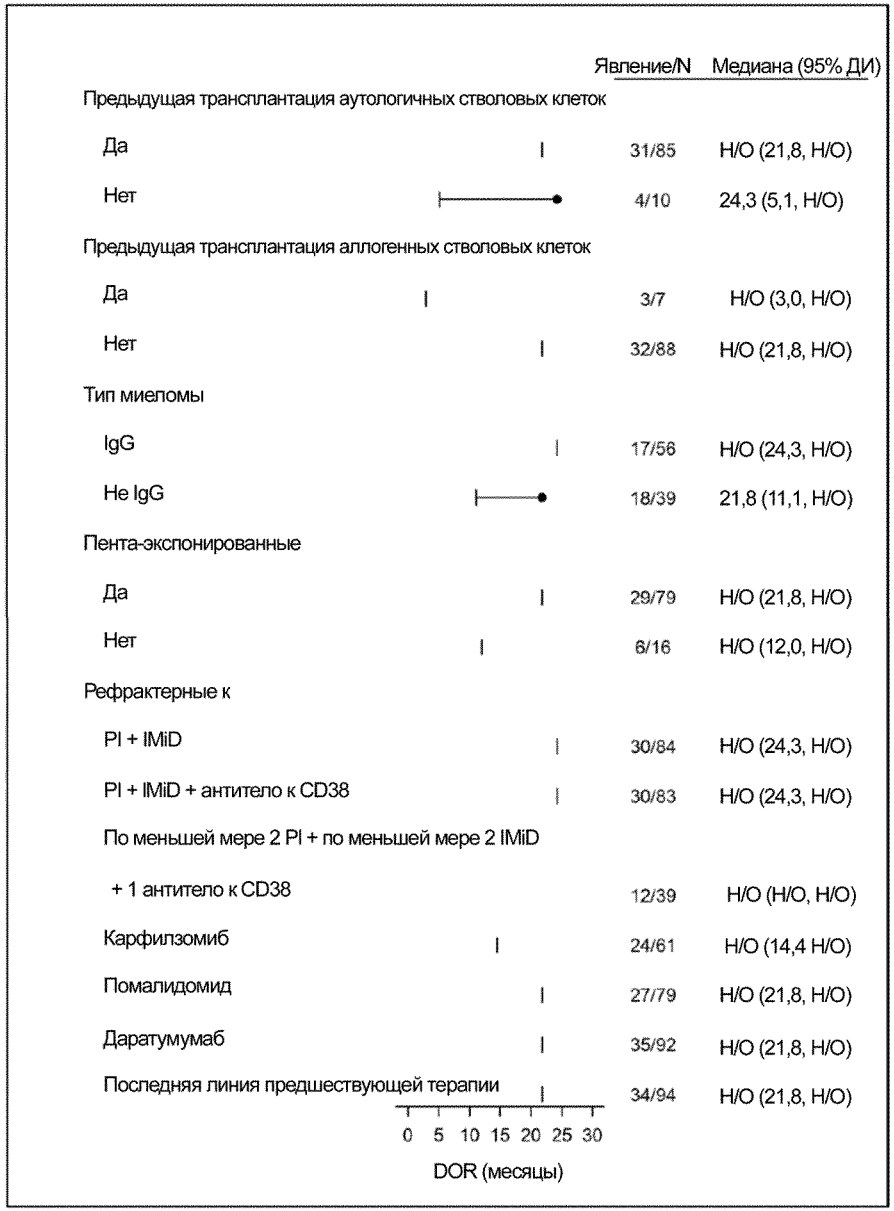
Фиг. 24Б

Фиг. 24B


Общая частота ответа (95% ДИ)
N
ORR n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
95 (97,9%)
(92,7 - 99,7)
Группы цитогенетического риска
Высокий риск
23
23 (100,0%)
(85,2 - 100)
Стандартный риск
68
66 (97,1%)
(89,8 - 99,6)
% плазматических клеток костного мозга (исходный уровень)
<= 30
58
57 (98,3%)
(90,8 - 100)
> 30 - < 60
17
17 (100,0%)
(80,5 - 100)
>= 60
21
20 (95,2%)
(76,2 - 99,9)
Исходный уровень экспрессии BCMA опухоли
>= медианного значения
31
30 (96,8%)
(83,3 - 99,9)
< медианного значения
31
31 (100,0%)
(88,8 - 100)
Исходный уровень экстрамедуллярной плазмоцитомы
Да
13
13 (100%)
(75,3 - 100)
Нет
84
82 (97,6%)
(91,7 - 99,7)
Исходный уровень плазмоцитомы
Да
19
19 (100%)
(82,4 - 100)
Нет
78
76 (97,4%)
(91,0 - 99,7)
0
25
50
75
100
Процент

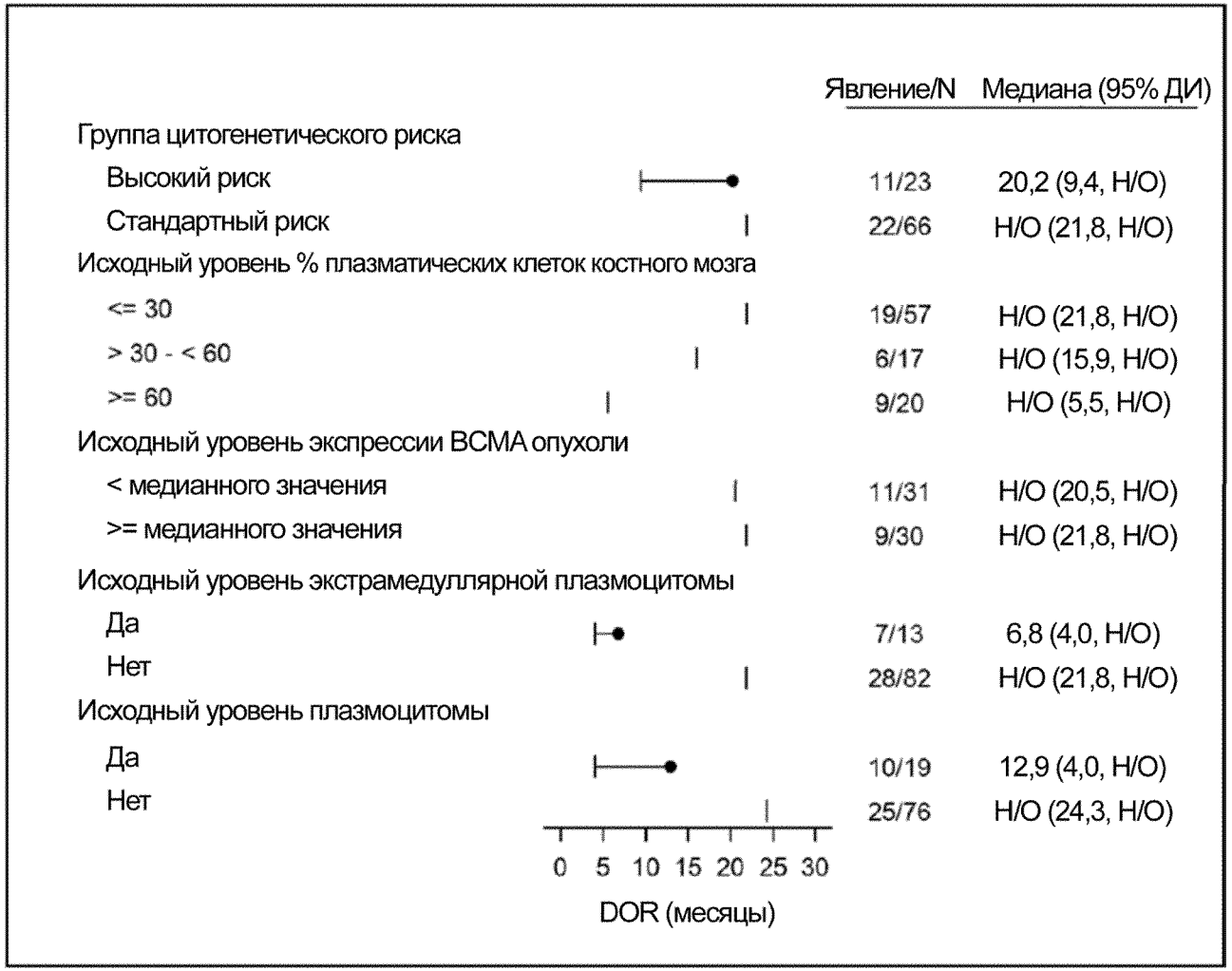
Фиг. 25A

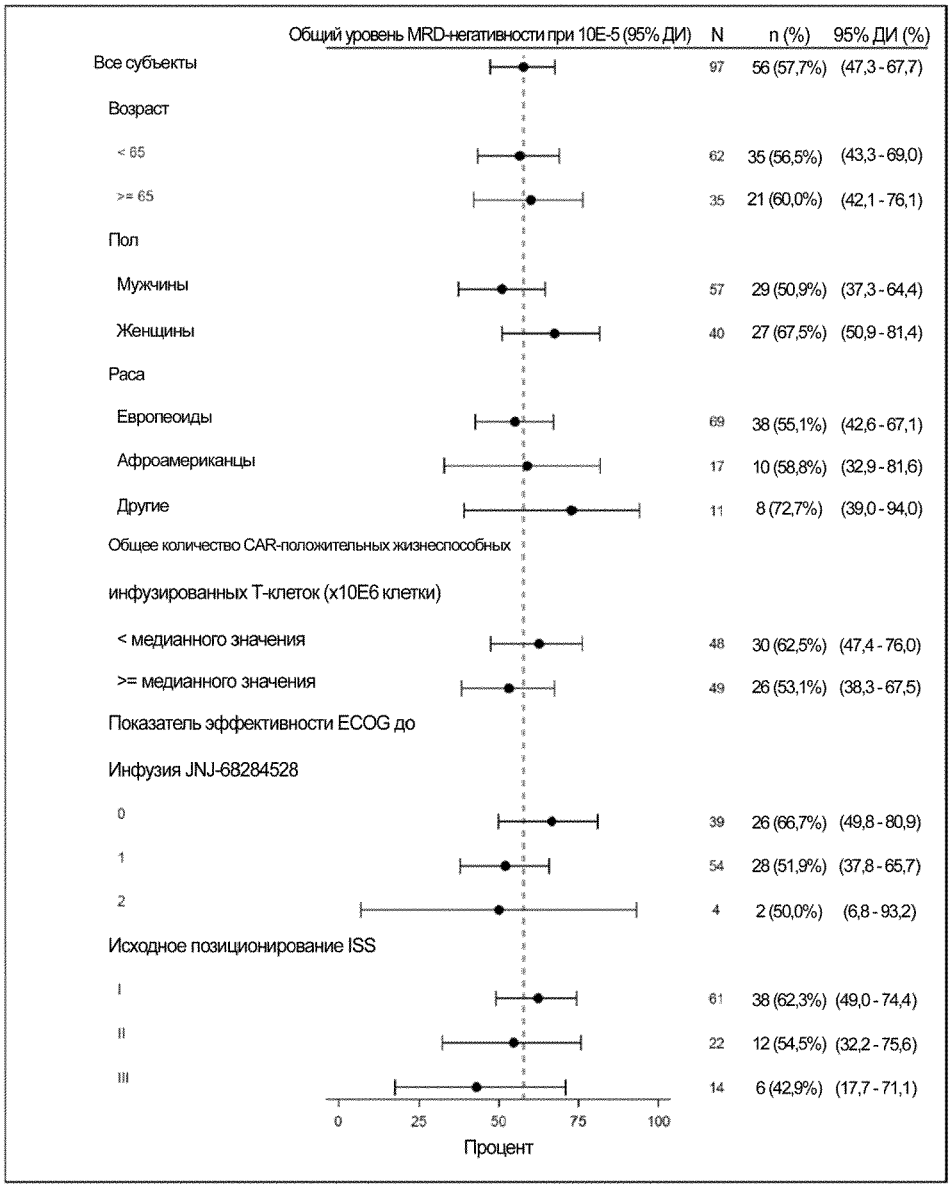

Явление/N
Медиана (95% ДИ)
Все субъекты
35/95
H/O (21,8, H/O)
Возраст
< 65 лет
26/61
H/O (15,6, H/O)
> = 65 лет
9/34
H/O (24,3, H/O)
Пол
Мужчины
21/55
H/O (20,2, H/O)
Женщины
14/40
H/O (21,8, H/O)
Раса
Европеоиды
25/67
H/O (20,5, H/O)
Афроамериканцы
7/17
H/O (6,8, H/O)
Другие
3/11
H/O (15,6, H/O)
Общее количество CAR-положительных жизнеспособных инфузированных Т-клеток (x10E6 клетки)
< медианного значения
16/46
H/O (24,3, H/O)
>= медианного значения
19/49
H/O (20,2, H/O)
Показатель эффективности ECOG до Инфузия JNJ-68284528
0
11/37
H/O (H/O, H/O)
1
21/54
24,3 (20,2, H/O)
2
3/4
11,4 (0,6, H/O)
Исходное позиционирование ISS
I
17/59
H/O (H/O, H/O)
II
10/22
24,3 (11,9, H/O)
III
8/14
13,8 (5,1, H/O)
Количество линий предшествующей терапии группа 1
<=4
13/32
H/O (12,9, H/O)
>4
22/63
H/O (24,3, H/O)
Количество линий предшествующей терапии группа 2
3
5/17
H/O (12,9, H/O)
>3
30/78
H/O (20,2, H/O)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (месяцы)


Явление/N
Медиана (95% ДИ)
Предыдущая трансплантация аутологичных стволовых клеток
Да
31/85
Н/О (21,8, Н/О)
Нет
4/10
24,3 (5,1, Н/О)
Предыдущая трансплантация аллогенных стволовых клеток
Да
3/7
Н/О (3,0, Н/О)
Нет
32/88
Н/О (21,8, Н/О)
Тип миеломы
IgG
17/56
Н/О (24,3, Н/О)
Не IgG
18/39
21,8 (11,1, Н/О)
Пента-экспонированные
Да
29/79
Н/О (21,8, Н/О)
Нет
6/16
Н/О (12,0, Н/О)
Рефрактерные к
PI + IMiD
30/84
Н/О (24,3, Н/О)
PI + IMiD + антитело к CD38
30/83
Н/О (24,3, Н/О)
По меньшей мере 2 PI + по меньшей мере 2 IMiD
+ 1 антитело к CD38
12/39
Н/О (Н/О, Н/О)
Карфилзомиб
24/61
Н/О (14,4 Н/О)
Помалидомид
27/79
Н/О (21,8, Н/О)
Даратумумаб
35/92
Н/О (21,8, Н/О)
Последняя линия предшествующей терапии
34/94
Н/О (21,8, Н/О)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (месяцы)

Фиг. 25Б

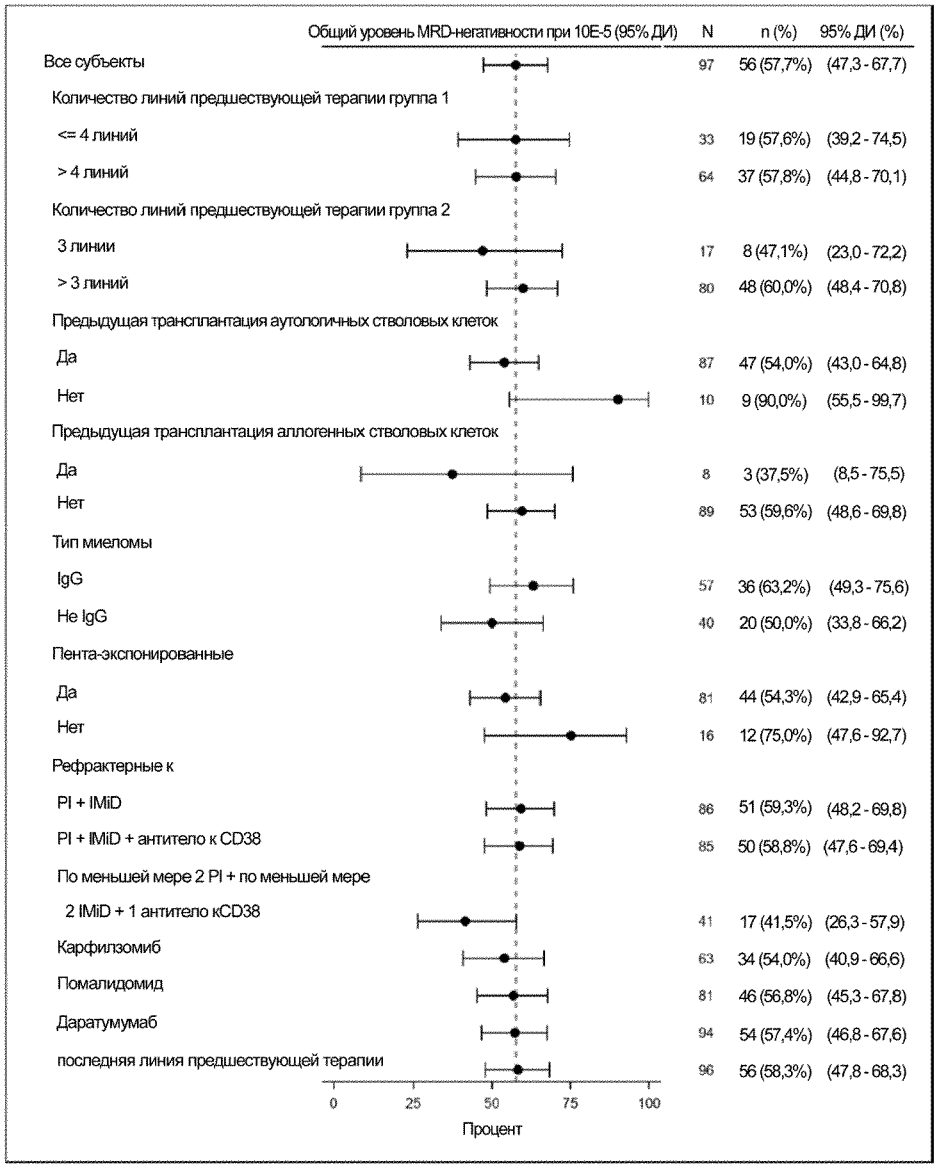
Фиг. 25B


Явление/N
Медиана (95% ДИ)
Группа цитогенетического риска
Высокий риск
11/23
20,2 (9,4, Н/О)
Стандартный риск
22/66
Н/О (21,8, Н/О)
Исходный уровень % плазматических клеток костного мозга
<= 30
19/57
Н/О (21,8, Н/О)
> 30 - < 60
6/17
Н/О (15,9, Н/О)
>= 60
9/20
Н/О (5,5, Н/О)
Исходный уровень экспрессии BCMA опухоли
< медианного значения
11/31
Н/О (20,5, Н/О)
>= медианного значения
9/30
Н/О (21,8, Н/О)
Исходный уровень экстрамедуллярной плазмоцитомы
Да
7/13
6,8 (4,0, Н/О)
Нет
28/82
Н/О (21,8, Н/О)
Исходный уровень плазмоцитомы
Да
10/19
12,9 (4,0, Н/О)
Нет
25/76
Н/О (24,3, Н/О)
0 5 10 15 20 25 30
DOR (месяцы)

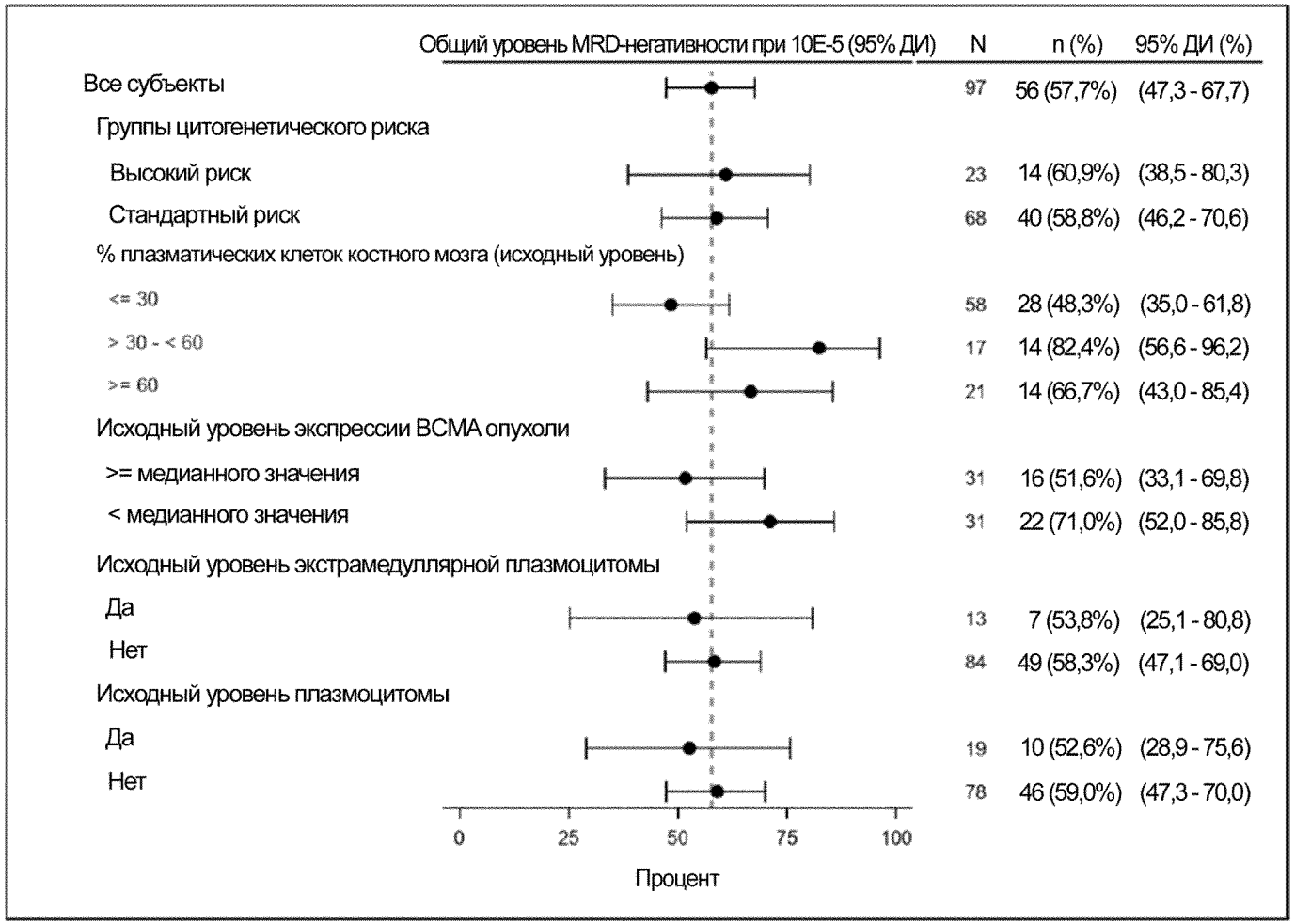

Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
56 (57,7%)
(47,3 - 67,7)
Возраст
< 65
62
35 (56,5%)
(43,3 - 69,0)
>= 65
35
21 (60,0%)
(42,1 - 76,1)
Пол
Мужчины
57
29 (50,9%)
(37,3 - 64,4)
Женщины
40
27 (67,5%)
(50,9 - 81,4)
Раса
Европеоиды
69
38 (55,1%)
(42,6 - 67,1)
Афроамериканцы
17
10 (58,8%)
(32,9 - 81,6)
Другие
11
8 (72,7%)
(39,0 - 94,0)
Общее количество CAR-положительных жизнеспособных
инфузированных Т-клеток (x10E6 клетки)
< медианного значения
48
30 (62,5%)
(47,4 - 76,0)
>= медианного значения
49
26 (53,1%)
(38,3 - 67,5)
Показатель эффективности ECOG до
Инфузия JNJ-68284528
0
39
26 (66,7%)
(49,8 - 80,9)
1
54
28 (51,9%)
(37,8 - 65,7)
2
4
2 (50,0%)
(6,8 - 93,2)
Исходное позиционирование ISS
I
61
38 (62,3%)
(49,0 - 74,4)
II
22
12 (54,5%)
(32,2 - 75,6)
III
14
6 (42,9%)
(17,7 - 71,1)
0
25
50
75
100
Процент

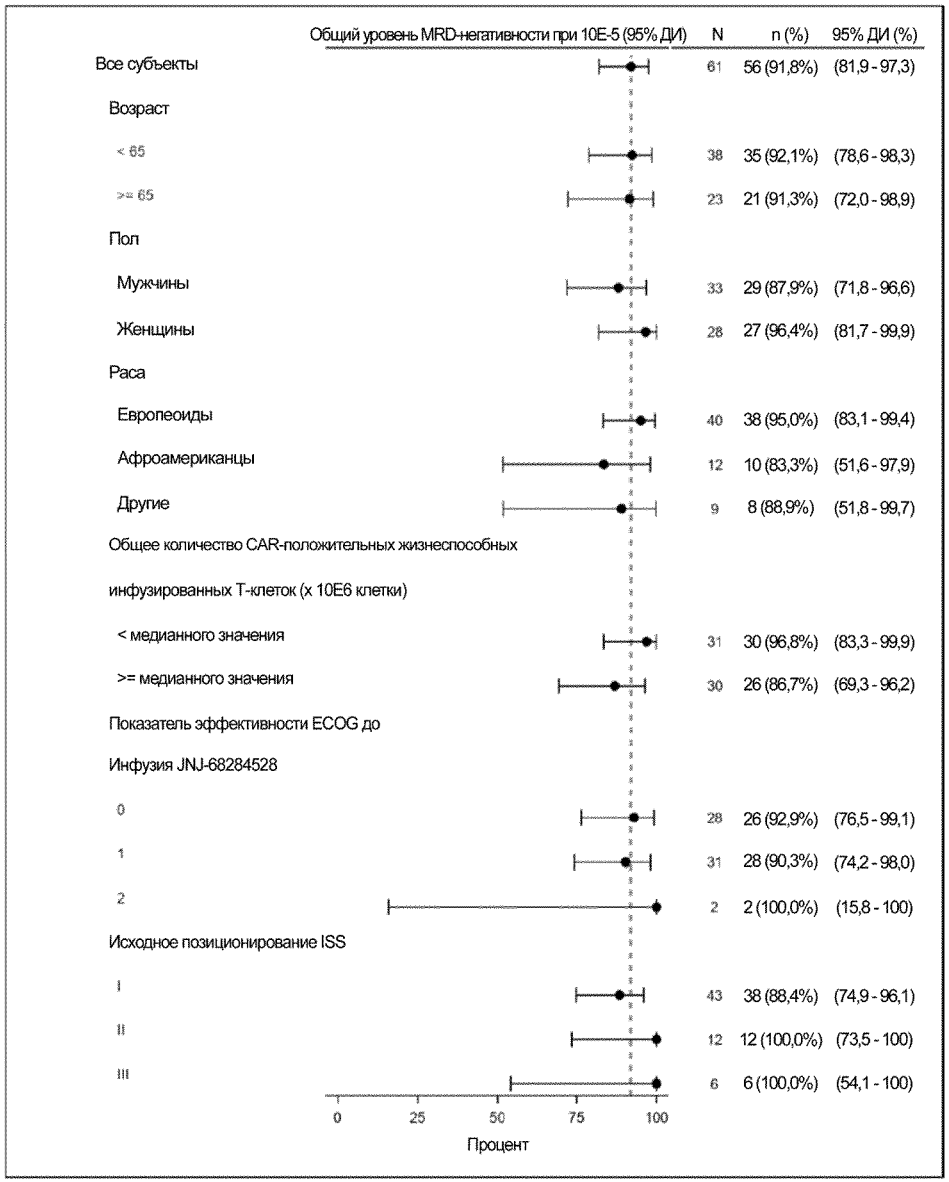
Фиг. 26A

Фиг. 26Б

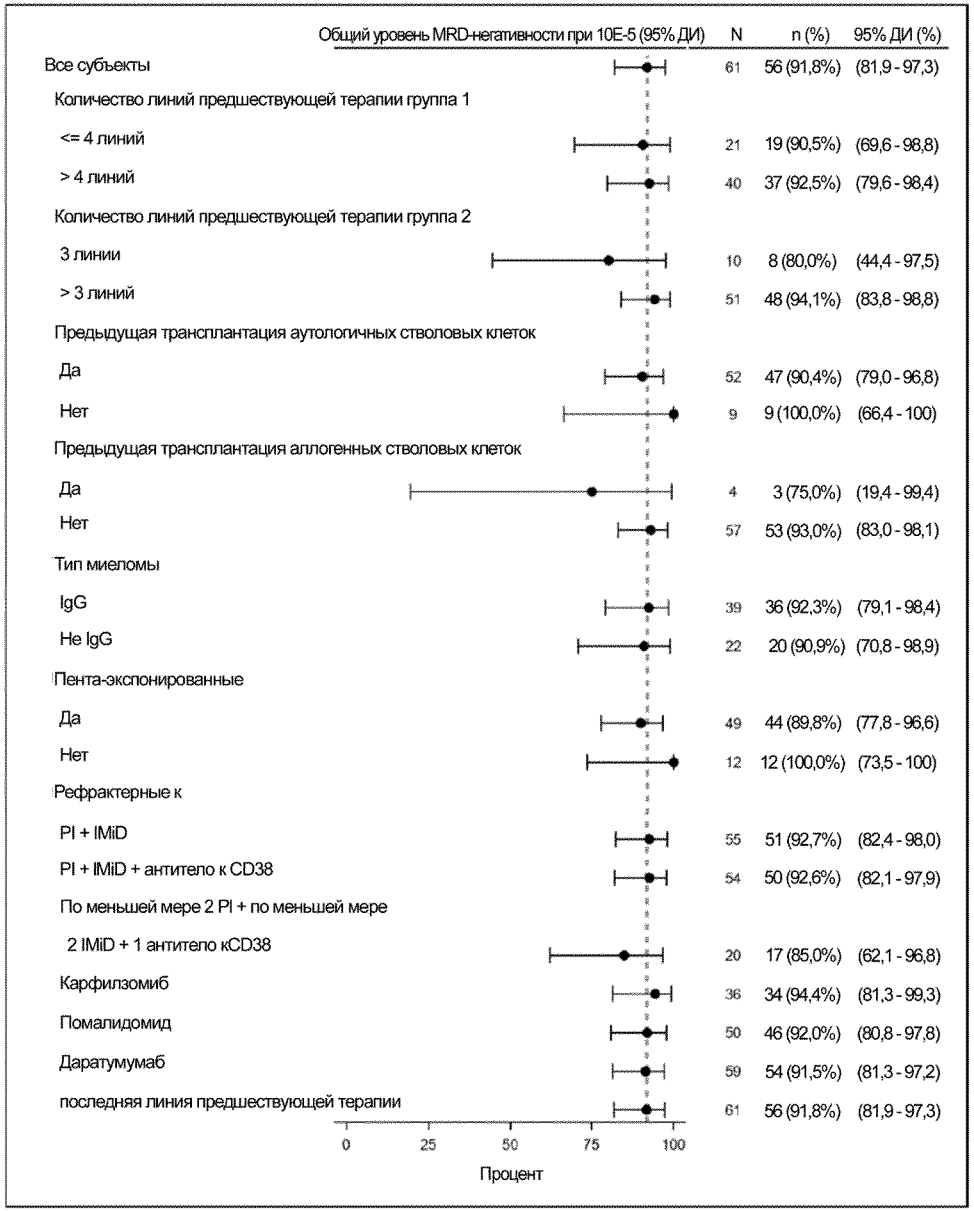

Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
56 (57,7%)
(47,3 - 67,7)
Количество линий предшествующей терапии группа 1
<= 4 линий
33
19 (57,6%)
(39,2 - 74,5)
> 4 линий
64
37 (57,8%)
(44,8 - 70,1)
Количество линий предшествующей терапии группа 2
3 линии
17
8 (47,1%)
(23,0 - 72,2)
> 3 линий
80
48 (60,0%)
(48,4 - 70,8)
Предыдущая трансплантация аутологичных стволовых клеток
Да
87
47 (54,0%)
(43,0 - 64,8)
Нет
10
9 (90,0%)
(55,5 - 99,7)
Предыдущая трансплантация аллогенных стволовых клеток
Да
8
3 (37,5%)
(8,5 - 75,5)
Нет
89
53 (59,6%)
(48,6 - 69,8)
Тип миеломы
IgG
57
36 (63,2%)
(49,3 - 75,6)
Не IgG
40
20 (50,0%)
(33,8 - 66,2)
Пента-экспонированные
Да
81
44 (54,3%)
(42,9 - 65,4)
Нет
16
12 (75,0%)
(47,6 - 92,7)
Рефрактерные к
PI + IMiD
86
51 (59,3%)
(48,2 - 69,8)
PI + IMiD + антитело к CD38
85
50 (58,8%)
(47,6 - 69,4)
По меньшей мере 2 PI + по меньшей мере
2 IMiD + 1 антитело кCD38
41
17 (41,5%)
(26,3 - 57,9)
Карфилзомиб
63
34 (54,0%)
(40,9 - 66,6)
Помалидомид
81
46 (56,8%)
(45,3 - 67,8)
Даратумумаб
94
54 (57,4%)
(46,8 - 67,6)
последняя линия предшествующей терапии
96
56 (58,3%)
(47,8 - 68,3)
0
25
50
75
100
Процент

Фиг. 26B


Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
97
56 (57,7%)
(47,3 - 67,7)
Группы цитогенетического риска
Высокий риск
23
14 (60,9%)
(38,5 - 80,3)
Стандартный риск
68
40 (58,8%)
(46,2 - 70,6)
% плазматических клеток костного мозга (исходный уровень)
<= 30
58
28 (48,3%)
(35,0 - 61,8)
> 30 - < 60
17
14 (82,4%)
(56,6 - 96,2)
>= 60
21
14 (66,7%)
(43,0 - 85,4)
Исходный уровень экспрессии BCMA опухоли
>= медианного значения
31
16 (51,6%)
(33,1 - 69,8)
< медианного значения
31
22 (71,0%)
(52,0 - 85,8)
Исходный уровень экстрамедуллярной плазмоцитомы
Да
13
7 (53,8%)
(25,1 - 80,8)
Нет
84
49 (58,3%)
(47,1 - 69,0)
Исходный уровень плазмоцитомы
Да
19
10 (52,6%)
(28,9 - 75,6)
Нет
78
46 (59,0%)
(47,3 - 70,0)
0
25
50
75
100
Процент

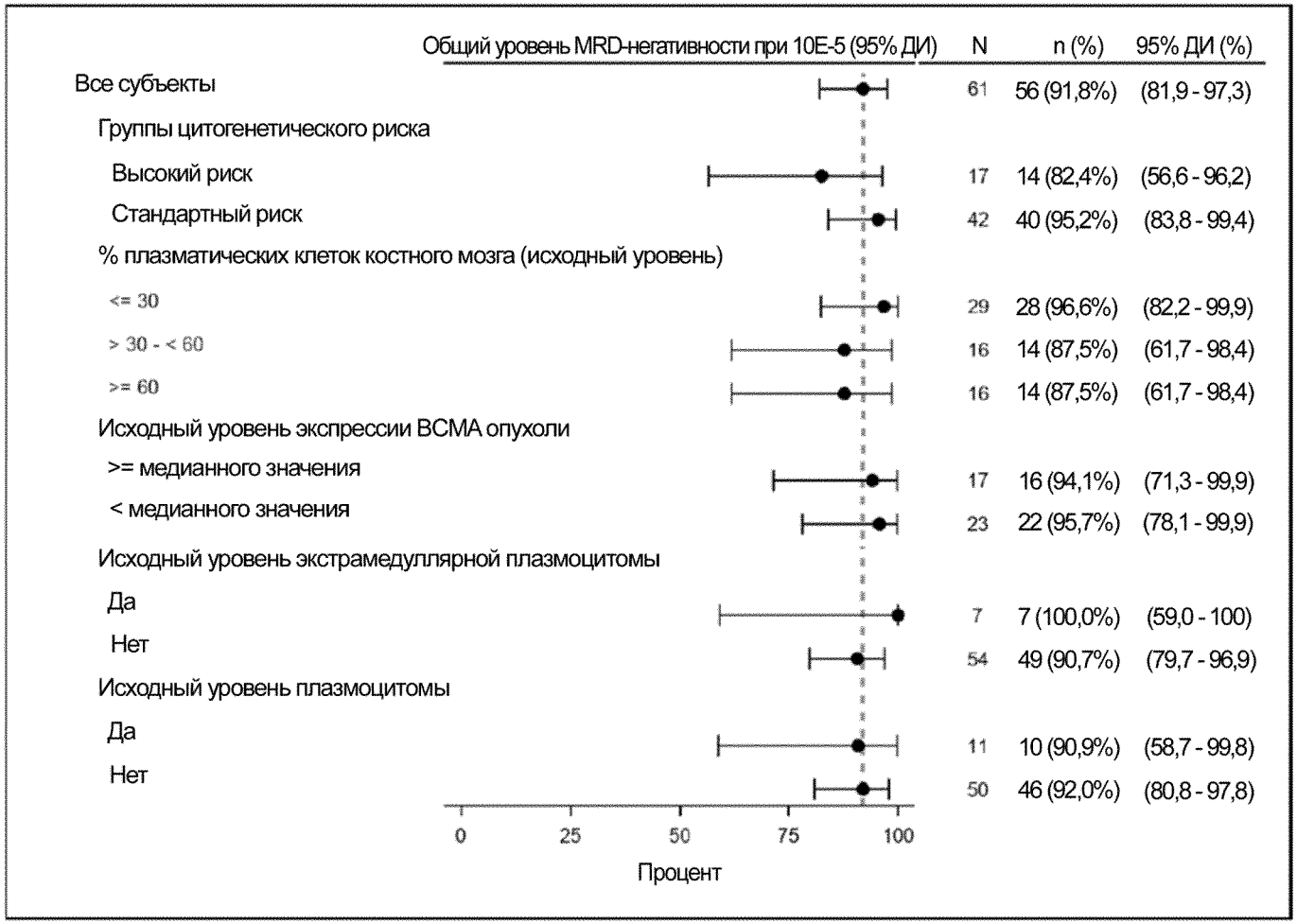

Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
61
56 (91,8%)
(81,9 - 97,3)
Возраст
< 65
38
35 (92,1%)
(78,6 - 98,3)
>= 65
23
21 (91,3%)
(72,0 - 98,9)
Пол
Мужчины
33
29 (87,9%)
(71,8 - 96,6)
Женщины
28
27 (96,4%)
(81,7 - 99,9)
Раса
Европеоиды
40
38 (95,0%)
(83,1 - 99,4)
Афроамериканцы
12
10 (83,3%)
(51,6 - 97,9)
Другие
9
8 (88,9%)
(51,8 - 99,7)
Общее количество CAR-положительных жизнеспособных инфузированных Т-клеток (x 10E6 клетки)
< медианного значения
31
30 (96,8%)
(83,3 - 99,9)
>= медианного значения
30
26 (86,7%)
(69,3 - 96,2)
Показатель эффективности ECOG до Инфузия JNJ-68284528
0
28
26 (92,9%)
(76,5 - 99,1)
1
31
28 (90,3%)
(74,2 - 98,0)
2
2
2 (100,0%)
(15,8 - 100)
Исходное позиционирование ISS
I
43
38 (88,4%)
(74,9 - 96,1)
II
12
12 (100,0%)
(73,5 - 100)
III
6
6 (100,0%)
(54,1 - 100)
0
25
50
75
100
Процент

Фиг. 27A


Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
61
56 (91,8%)
(81,9 - 97,3)
Количество линий предшествующей терапии группа 1
<= 4 линий
21
19 (90,5%)
(69,6 - 98,8)
> 4 линий
40
37 (92,5%)
(79,6 - 98,4)
Количество линий предшествующей терапии группа 2
3 линии
10
8 (80,0%)
(44,4 - 97,5)
> 3 линий
51
48 (94,1%)
(83,8 - 98,8)
Предыдущая трансплантация аутологичных стволовых клеток
Да
52
47 (90,4%)
(79,0 - 96,8)
Нет
9
9 (100,0%)
(66,4 - 100)
Предыдущая трансплантация аллогенных стволовых клеток
Да
4
3 (75,0%)
(19,4 - 99,4)
Нет
57
53 (93,0%)
(83,0 - 98,1)
Тип миеломы
IgG
39
36 (92,3%)
(79,1 - 98,4)
Не IgG
22
20 (90,9%)
(70,8 - 98,9)
Пента-экспонированные
Да
49
44 (89,8%)
(77,8 - 96,6)
Нет
12
12 (100,0%)
(73,5 - 100)
Рефрактерные к
PI + IMiD
55
51 (92,7%)
(82,4 - 98,0)
PI + IMiD + антитело к CD38
54
50 (92,6%)
(82,1 - 97,9)
По меньшей мере 2 PI + по меньшей мере
2 IMiD + 1 антитело кCD38
20
17 (85,0%)
(62,1 - 96,8)
Карфилзомиб
36
34 (94,4%)
(81,3 - 99,3)
Помалидомид
50
46 (92,0%)
(80,8 - 97,8)
Даратумумаб
59
54 (91,5%)
(81,3 - 97,2)
последняя линия предшествующей терапии
61
56 (91,8%)
(81,9 - 97,3)
0
25
50
75
100
Процент

Фиг. 27Б

Фиг. 27B


Общий уровень MRD-негативности при 10E-5 (95% ДИ)
N
n (%)
95% ДИ (%)
Все субъекты
61
56 (91,8%)
(81,9 - 97,3)
Группы цитогенетического риска
Высокий риск
17
14 (82,4%)
(56,6 - 96,2)
Стандартный риск
42
40 (95,2%)
(83,8 - 99,4)
% плазматических клеток костного мозга (исходный уровень)
<= 30
29
28 (96,6%)
(82,2 - 99,9)
> 30 - < 60
16
14 (87,5%)
(61,7 - 98,4)
>= 60
16
14 (87,5%)
(61,7 - 98,4)
Исходный уровень экспрессии BCMA опухоли
>= медианного значения
17
16 (94,1%)
(71,3 - 99,9)
< медианного значения
23
22 (95,7%)
(78,1 - 99,9)
Исходный уровень экстрамедуллярной плазмоцитомы
Да
7
7 (100,0%)
(59,0 - 100)
Нет
54
49 (90,7%)
(79,7 - 96,9)
Исходный уровень плазмоцитомы
Да
11
10 (90,9%)
(58,7 - 99,8)
Нет
50
46 (92,0%)
(80,8 - 97,8)
0
25
50
75
100
Процент

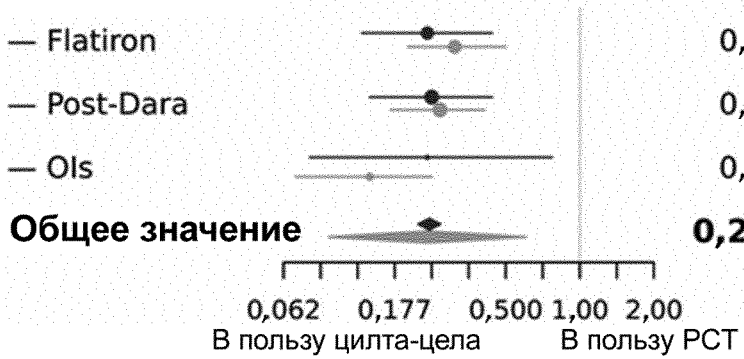
Фиг. 28

Реестр MM Flatiron Health
Когорта клинических исследований после применения даратумумаба
Исследование MAMMOTH
OIs TherapieMonitor Registry
Исследование LocoMMotion
Пациенты в базе данных
10011
1278
275
4062 (если ограничиться только пациентами с RRMM)
248
Базы данных были отфильтрованы, чтобы включить только тех пациентов, которые соответствовали основным критериям отбора в CARTITUDE-1 и которые получили ≥ 1 последующей терапии после соответствия этим критериям
Пациенты, включенные в ITC
229 (ITT); 196 (mITT)
329 (ITT); 267 (mITT)
190 (ITT); 122 (mITT)
222 (ITT); 174 (mITT)
246 (ITT); 163 (mITT)

Фиг. 29A

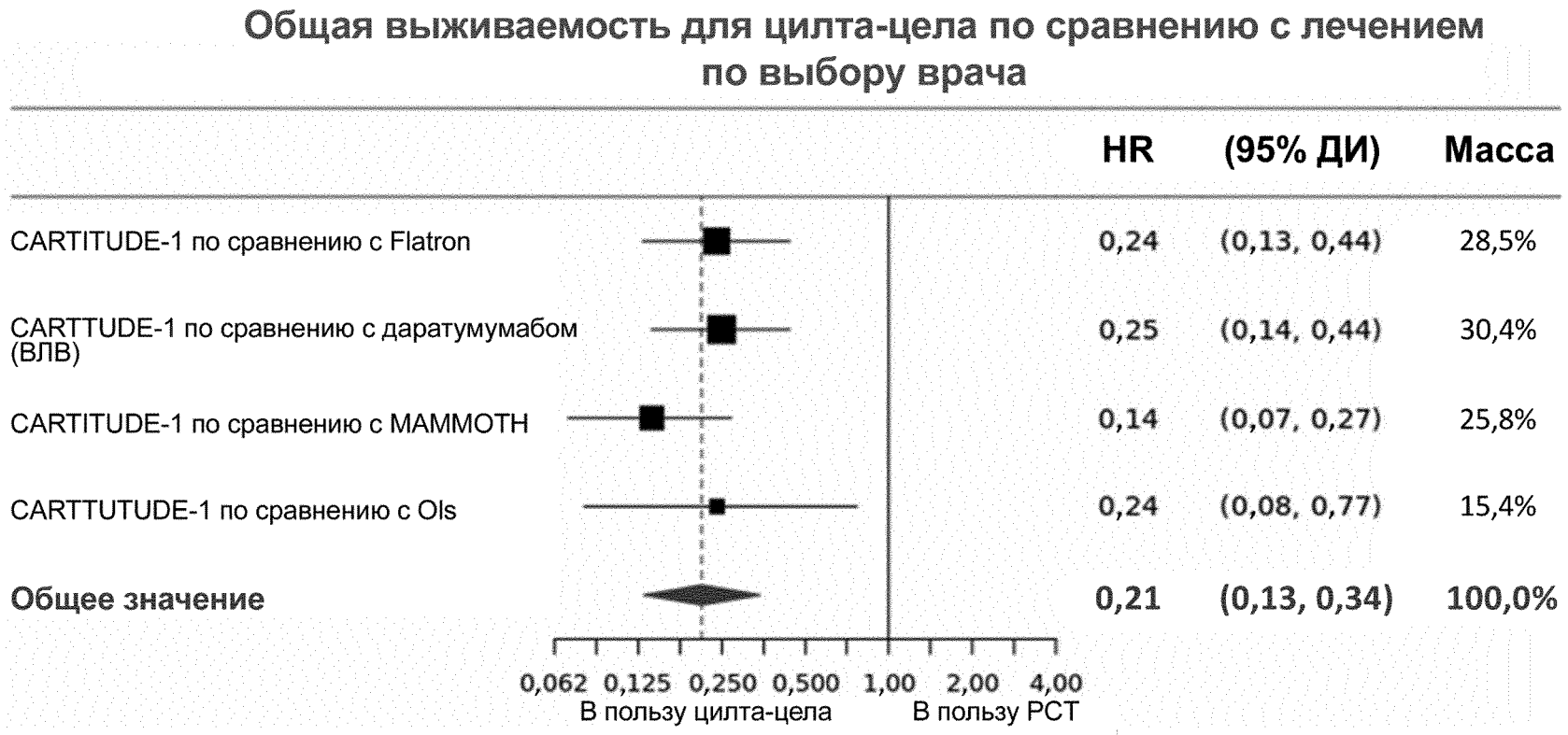
OS, все индексные даты

	mITT		ITT	
	HR (95% ДИ)	**Масса**	**HR (95% ДИ)**	**Масса**
CARTITUDE-1 в сравнении с				
— Flatiron	0,24 (0,13, 0,44)	41,3%	0,31 (0,20, 0,50)	38,4%
— Post-Dara	0,25 (0,14, 0,44)	46,8%	0,27 (0,17, 0,41)	41,6%
— Ols	0,24 (0,08, 0,77)	12,0%	0,14 (0,07, 0,25)	19,9%
Общее значение	**0,24 (0,22, 0,27)**	**100,0%**	**0,24 (0,10, 0,60)**	**100,0%**

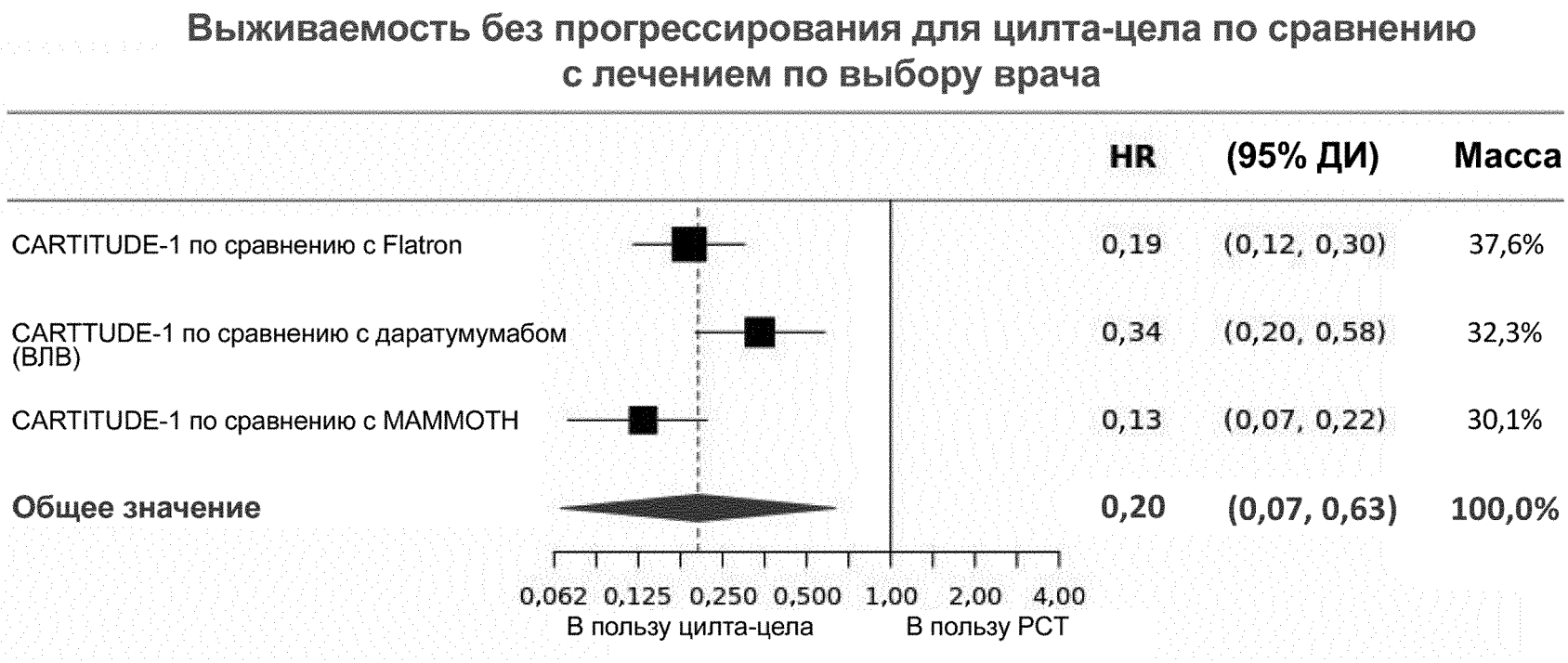


Гетерогенность: mITT: I^2=0%, τ^2=0; ITT: I^2=52%, τ^2=0,0707

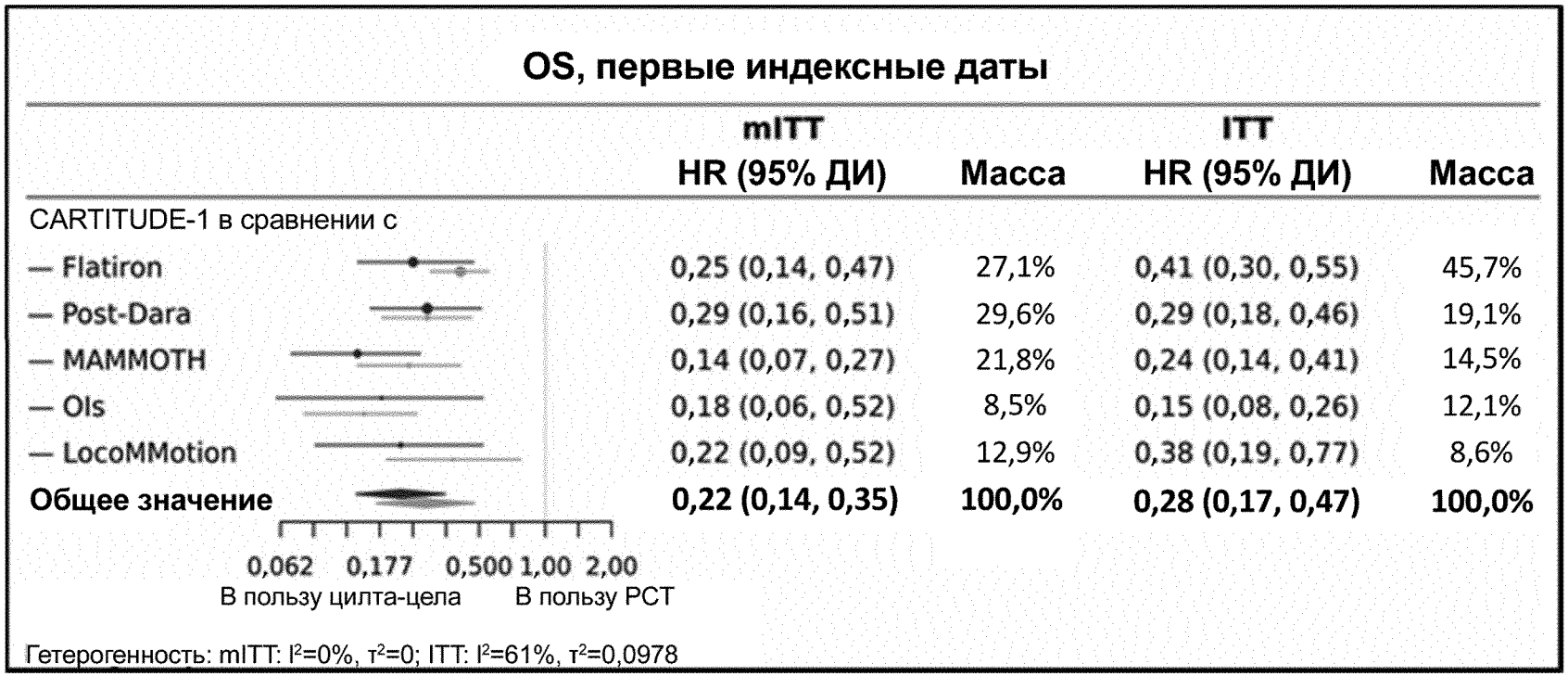
Фиг. 29Б


Общая выживаемость для цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача
HR
(95% ДИ)
Масса
CARTITUDE-1 по сравнению с Flatron
0,24
(0,13, 0,44)
28,5%
CARTTUDE-1 по сравнению с даратумумабом (ВЛВ)
0,25
(0,14, 0,44)
30,4%
CARTITUDE-1 по сравнению с MAMMOTH
0,14
(0,07, 0,27)
25,8%
CARTTUTUDE-1 по сравнению с Ols
0,24
(0,08, 0,77)
15,4%
Общее значение
0,21
(0,13, 0,34)
100,0%
0,062 0,125 0,250 0,500 1,00 2,00 4,00
В пользу цилта-цела
В пользу РСТ

Фиг. 30


Выживаемость без прогрессирования для цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача
HR
(95% ДИ)
Масса
CARTITUDE-1 по сравнению с Flatron
0,19
(0,12, 0,30)
37,6%
CARTTUDE-1 по сравнению с даратумумабом (ВЛВ)
0,34
(0,20, 0,58)
32,3%
CARTITUDE-1 по сравнению с MAMMOTH
0,13
(0,07, 0,22)
30,1%
Общее значение
0,20
(0,07, 0,63)
100,0%
0,062 0,125 0,250 0,500 1,00 2,00 4,00
В пользу цилта-цела
В пользу РСТ

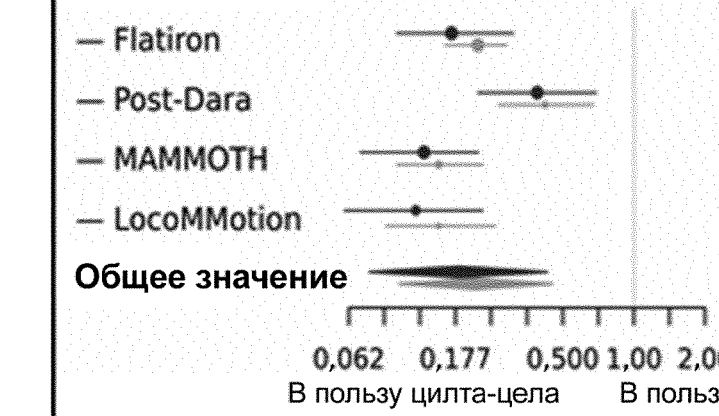
Фиг. 31


OS, первые индексные даты
mITT
ITT
HR (95% ДИ)
Масса
HR (95% ДИ)
Масса
CARTITUDE-1 в сравнении с
— Flatiron
0,25 (0,14, 0,47)
27,1%
0,41 (0,30, 0,55)
45,7%
— Post-Dara
0,29 (0,16, 0,51)
29,6%
0,29 (0,18, 0,46)
19,1%
— MAMMOTH
0,14 (0,07, 0,27)
21,8%
0,24 (0,14, 0,41)
14,5%
— Ols
0,18 (0,06, 0,52)
8,5%
0,15 (0,08, 0,26)
12,1%
— LocoMMotion
0,22 (0,09, 0,52)
12,9%
0,38 (0,19, 0,77)
8,6%
Общее значение
0,22 (0,14, 0,35)
100,0%
0,28 (0,17, 0,47)
100,0%
0,062
0,177
0,500
1,00
2,00
В пользу цилта-цела
В пользу РСТ
Гетерогенность: mITT: I²=0%, τ²=0; ITT: I²=61%, τ²=0,0978

Фиг. 32

PFS, первые индексные даты

	mITT		ITT	
	HR (95% ДИ)	**Масса**	**HR (95% ДИ)**	**Масса**
CARTITUDE-1 в сравнении с				
— Flatiron	0,17 (0,10, 0,31)	27,3%	0,22 (0,16, 0,29)	44,4%
— Post-Dara	0,39 (0,22, 0,69)	26,7%	0,42 (0,27, 0,67)	19,0%
— MAMMOTH	0,13 (0,07, 0,22)	26,6%	0,15 (0,10, 0,23)	22,6%
— LocoMMotion	0,12 (0,06, 0,23)	19,3%	0,15 (0,09, 0,26)	14,0%
Общее значение	**0,18 (0,08, 0,43)**	**100,0%**	**0,21 (0,10, 0,45)**	**100,0%**



Гетерогенность: mITT: I^2=69%, τ^2=0,2036; ITT: I^2=77%, τ^2=0,1468