

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393134 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23

(22) Дата подачи заявки
2022.05.10

(51) Int. Cl. *G01N 33/569* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ МИНИМИЗАЦИИ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТЕРАПИЕЙ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR)

(31) 63/186,872

(32) 2021.05.11

(33) US

(86) PCT/IB2022/054342

(87) WO 2022/238901 2022.11.17

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК.;
ЛЕДЖЕНД БАЙОТЕК Ю-ЭС-ЭЙ
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Акрам Мухаммад, Де Браганса
Кевин К., Голдберг Дженна, Джексон
Кэролин Чан, Ли Эрин К., Лендваи
Николетта, Де Мондело Мария
Маркес (US), Олислагер Юньсы (BE),
Цю Цзюнь, Зудайре Убани Энрике,
Сюй Джин (US)

(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) Настоящее изобретение относится к способам ранней идентификации и обнаружения нейротоксичности, ассоциированной с введением терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR), и стратегиям снижения для уменьшения частоты случаев возникновения и/или степени тяжести ассоциированной с лечением нейротоксичности.



A1

202393134

202393134

A1

СПОСОБЫ МИНИМИЗАЦИИ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТЕРАПИЕЙ Т-КЛЕТКАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ (CAR)

5

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНУЮ ЗАЯВКУ

[0000] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент Соединенных Штатов Америки с серийным номером 63/186,872, поданной 11 мая 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

10

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0001] Настоящее описание относится к способам снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR).

15

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Множественная миелома (ММ) представляет собой неизлечимое злокачественное нарушение функции плазматических клеток, которое составляет приблизительно 10% гематологических злокачественных опухолей (Rodriguez-Abreu et al., “Epidemiology of Hematological Malignancies”, *Ann. Oncol.* 18 Suppl. 1:i3–i8 (2007) и Rajkumar et al., “Consensus Recommendations for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1”, *Blood* 117(8):4691–4695 (2011)). Множественная миелома характеризуется пролиферацией неопластических клонов плазматических клеток, дифференцированных из В-лимфоцитов (В-клеток). Эти неопластические клоны растут в костном мозге, часто поражают смежную кость, нарушают как гомеостаз, так и гематопоз костной ткани и вызывают многоочаговые деструктивные поражения по всему скелету, которые приводят к боли и трещинам в костной ткани (Chung, C., “Role of Immunotherapy in Targeting the Bone Marrow Microenvironment in Multiple Myeloma: An Evolving Therapeutic Strategy”, *Pharmacotherapy* 37(1):129–143 (2017)).

20

25

30

[0003] Согласно оценкам, во всем мире на счет ММ приходится примерно 80 000 смертей (Ferlay et al., “Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012”, *Eur. J. Cancer* 49(6):1374–1403 (2013)). Расчетный показатель 5-летней выживаемости для пациентов с ММ составляет приблизительно 54%. Несмотря на множество терапевтических вариантов заболевание чаще всего

рецидивирует и остается неизлечимым. При каждом последующем рецидиве симптомы возвращаются, качество жизни ухудшается, а вероятность и продолжительность ответа, как правило, уменьшается.

[0004] Стандартные варианты лечения множественной миеломы включают в себя иммуномодулирующие лекарственные средства на основе имида, ингибиторы протеасом, антитела к CD38 и трансплантат аутологичных стволовых клеток. Тем не менее ввиду того, что эти подходы часто оказываются неэффективными или заболевание становится рефрактерным, требуются улучшенные варианты лечения.

[0005] Аутологичная терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) представляет собой новую форму иммунотерапии рака, которая включает в себя конструирование собственных Т-клеток пациента для идентификации и уничтожения раковых клеток у пациента. Использование собственных иммунных клеток пациента для уничтожения рака показало, что этот подход к лечению лейкоза и лимфомы является очень многообещающим и быстро развивается в направлении лечения других видов рака, таких как множественная миелома, которая нуждается в альтернативных вариантах терапии.

[0006] К сожалению, терапия CAR-Т-клетками может иметь побочные эффекты. С терапией CAR-Т-клетками, нацеленной на антиген CD19 при лейкозе и лимфоме, была ассоциирована тяжелая и потенциально смертельная нейротоксичность.

Нейротоксичность может наблюдаться одновременно с синдромом высвобождения цитокинов (CRS) или после проявления CRS (см. листок-вкладыш лекарственного препарата для Соединенных Штатов Америки (USPI) / краткую характеристику лекарственного препарата (SmPC) для препарата Yescarta[®]; USPI/SmPC для препарата Kymriah[®]; USPI/SmPC для препарата Tecaratus[®]; USPI для препарата Breyanzi[®]; USPI для препарата ABECMA[®]). Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), хорошо описан в литературе; симптомы или признаки могут быть прогрессирующими и могут включать в себя афазию, нарушение уровня сознания, ухудшение когнитивных навыков, моторную слабость, судорожные приступы и отек головного мозга (Lee et al., “ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells”, *Biol. Blood Marrow Transplant* 25(4):625–638 (2018); Neelapu et al., “Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma”, *N. Engl. J. Med.* 377:2531–2544 (2017); Santomasso et al., “Clinical and Biological Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T-Cell Therapy in Patients with B-Cell Acute

Lymphoblastic Leukemia”, *Cancer Discov.* 8:958–971 (2018); и Schuster et al., “Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma”, *N. Engl. J. Med.* 380(1):45–56 (2019)). Опыт применения терапии CAR-T-клетками CD19 показывает, что зарегистрированная частота случаев ICANS находится в диапазоне от 35% до 87% (USPI/SmPC для Kymriah[®], USPI/КХЛП для Yescarta[®], USPI для Breyanzi[®]). При применении терапии с CAR-T-клетками, нацеленными на антиген созревания В-клеток (BCMA), с использованием идекабтагена виклейсела (также известного как bb2121 и далее в настоящем документе упоминаемого как идецел [USPI для ABECMA[®]]) общая частота случаев нейротоксических эффектов находится в диапазоне от 18% (Munshi et al., “Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma”, *N. Engl. J. Med.* 384:705–716 (2021) до 42% (Raje et al., “Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma”, *N. Engl. J. Med.* 380(18):1726–1737 (2019)). В частности, наиболее часто возникающая нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-T-клетками, включает в себя энцефалопатию (20%), тремор (9%), афазию (7%) и делирий (6%); также были зарегистрированы явления паркинсонизма степени тяжести 3 и отека головного мозга степени тяжести 4. Медианное время возникновения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, после лечения идецелом составляло 2 дня (диапазон: от 1 дня до 42 дней), а медианная продолжительность явлений нейротоксичности составляла 6 дней (диапазон: от 1 до 578 дней) (USPI для ABECMA[®]).

[0007] Цилтакабтаген аутолейсел (цилтацел) представляет собой генетически модифицированную аутологичную Т-лимфоцитарную (Т-клеточную) иммунотерапию для лечения рефрактерной множественной миеломы, которая связывается с антигеном созревания В-клеток (BCMA). В клинических исследованиях с применением цилтацела наблюдалась нейротоксичность CAR-T-клеток, классифицированная как ICANS, а также другие проявления нейротоксичности, определенные как связанные с терапией CAR-T-клетками и возникавшие после восстановления от CRS и/или ICANS. В совокупности для улучшения исходов лечения необходимо понимание факторов, обуславливающих нейротоксичность терапии CAR-T-клетками, а также стратегий снижения и/или профилактики нейротоксичности терапии CAR-T-клетками.

[0008] Настоящее описание направлено на устранение данных проблем и других недостатков, возникающих в данной области.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Первый аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). Этот способ включает введение терапии CAR-Т-клетками субъекту и определение одного или более из (i) опухолевой нагрузки у субъекта до указанного введения, (ii) уровней IL-6 у субъекта на момент указанного введения, (iii) экспансии CAR-Т-клеток у указанного субъекта после указанного введения, (iv) персистенции CAR-Т-клеток в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (v) развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS) степени тяжести ≥ 2 у указанного субъекта после указанного введения, (vi) развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), у указанного субъекта после указанного введения, (vii) пиковых уровней IL-6 в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (viii) пиковых уровней INF- γ в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения и (iv) количества лимфоцитов у указанного субъекта после указанного введения. Способ дополнительно включает введение указанному субъекту смягчающего терапевтического средства на основании указанного определения для снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-Т-клетками.

[0010] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения множественной миеломы у субъекта посредством терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) одновременно со снижением нейротоксичности, ассоциированной с терапией. Этот способ включает введение терапии CAR-Т-клетками субъекту, имеющему множественную миелому, причем субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмоцитозом костного мозга $< 80\%$, уровнем М-белка в сыворотке крови < 5 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке крови < 5000 мг/л.

[0011] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения множественной миеломы у субъекта посредством терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) одновременно со снижением нейротоксичности, ассоциированной с указанной терапией. Этот способ включает введение терапии CAR-Т-клетками субъекту, имеющему множественную миелому и имеющему уровень IL-6 в сыворотке крови, который находится в пределах нормального референсного диапазона, например 0–2 пг/мл.

[0012] Дополнительный аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему симптомы ассоциированного с терапией CAR-T-клетками синдрома высвобождения цитокинов (CRS) или имеющему симптомы синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), противовоспалительного агента в количестве, эффективном для снижения нейротоксичности у указанного субъекта.

10 [0013] Другой дополнительный аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему максимальную концентрацию CAR-T-клеток в плазме крови (C_{max})

15 > 1000 клеток/мкл и/или концентрацию персистирующих CAR-T-клеток в периферической крови > 300 клеток/мкл после введения CAR-T-клеток (например, через 45–100 дней после введения CAR-T-клеток), химиотерапевтического препарата для снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.

[0014] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему пиковый уровень ИЛ-6 в периферической крови, который выше верхнего предела нормы ИЛ-6 в периферической крови, после введения CAR-T-клеток, ингибитора ИЛ-6 для

20 снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.

[0015] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему

25 пиковый уровень INF- γ в периферической крови выше верхнего предела нормы INF- γ в периферической крови, после введения CAR-T-клеток, ингибитора INF- γ для снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.

[0016] Цилтацел представляет собой терапию CAR-T-клетками с применением двух нацеленных на ВСМА однодоменных антител, предназначенных для связывания и

уничтожения злокачественных клеток. В клинических исследованиях фазы 1b и фазы 2 с применением цилтацела наблюдалась нейротоксичность CAR-T-клеток, классифицированная как ICANS, а также другие проявления нейротоксичности, связанные с терапией CAR-T-клетками и возникавшие после восстановления от CRS и/или ICANS. Как описано в настоящем документе, на основании этих исследований были выявлены несколько факторов, которые коррелируют с развитием других проявлений нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками с применением цилтацела, и на основе этих факторов были разработаны стратегии снижения и контроля. Эти стратегии использовали в исследованиях фазы 2 и фазы 3, проводившихся для оценки эффективности цилтацела у пациентов с множественной миеломой. Результаты показывают, что при включении стратегий снижения и контроля нейротоксические явления у пациентов после лечения цилтацелом обычно поддаются лечению. Фактически нейротоксические нежелательные явления были зарегистрированы только у 1 из 100+ пациентов, получавших цилтацел. Эти результаты показывают, что раннее обнаружение и контроль неврологических нежелательных явлений приводят к лучшим исходам лечения CAR-T-клетками.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0017] ФИГ. 1 представляет собой схематическое изображение, иллюстрирующее обзор ассоциированной с терапией T-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) нейротоксичности в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. НЯ = нежелательное явление; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; SOC = системно-органный класс; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

[0018] ФИГ. 2 представляет собой таблицу, демонстрирующую фармакокинетические данные субъектов с C_{\max} CAR-T-клеток в периферической крови > 1000 клеток/мкл и уровнем CAR-T-клеток > 300 клеток/мкл в день 56. CAR-T = T-клетка с химерным антигенным рецептором; C_{\max} = максимальная концентрация в плазме крови; ИД = идентификация; Н/О = не определено; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление. Красный круг = субъекты с двигательными или нейрокогнитивными СЛНЯ. Примечание. Субъект L28US10021005 продемонстрировал, что CAR+ CD3+ T-клетки у этого субъекта имели максимальный уровень 1750 клеток/мкл в день 14. Концентрация на момент возникновения симптомов (в

день 28) составляла 362 клетки/мкл. После дня 56 они быстро снижались до 7 клеток/мкл.

[0019] ФИГ. 3 представляет собой график, показывающий исходный уровень IL-6 в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление. Примечание. У одного субъекта, имевшего двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ, значения исходных уровней IL-6 отсутствовали.

[0020] ФИГ. 4 представляет собой график, показывающий изменение уровней лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) с течением времени в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

[0021] ФИГ. 5 представляет собой график, показывающий пиковые уровни IL-6 (C_{\max}) в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. C_{\max} = максимальная концентрация; М&НС = двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ; NTX = нейротоксичность; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

[0022] ФИГ. 6 представляет собой график, показывающий пиковые уровни интерферона γ (C_{\max}) в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. C_{\max} = максимальная концентрация; М&НС = двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ; NTX = нейротоксичность; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

[0023] На ФИГ. 7 показано распределение частот CD4 и CD8 Т-клеток: наивных/стволовых клеток памяти (Tn/Tscm), центральных клеток памяти (Tcm), эффекторных клеток памяти (Tem) и эффекторных клеток памяти, повторно экспрессирующих фенотип CD45RA (Temra). СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление; NTX = нейротоксичность; ICANS = явление нейротоксичности, ассоциированное с иммунными эффекторными клетками.

[0024] На ФИГ. 8А–8Б показано сравнение общего количества введенных CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток (с нормализацией по массе тела или без нее) (ФИГ. 8А), а также спрогнозированные значения C_{\max} , площади под кривой концентрация — время (AUC)_{0–28д} и T_{\max} трансгенных CAR (ФИГ. 8Б) между субъектами с другими проявлениями нейротоксичности и без них в клиническом исследовании 68284528MMY2001. AUC _{0–28д} = площадь под кривой зависимости уровня трансгенных CAR от времени с момента введения первой дозы до дня 28;

CAR = химерный антигенный рецептор; C_{max} = максимальный системный уровень трансгенных CAR; гДНК = геномная ДНК; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление; T_{max} = время до достижения максимальной концентрации трансгенных CAR. Другие проявления нейротоксичности относятся к другим явлениям обусловленной CAR-T-клетками нейротоксичности, не определяемым как ICANS. Красные точки представляют собой субъектов с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ.

[0025] На ФИГ. 9 показано сравнение спрогнозированных значений C_{max} , AUC_{0-28d} и T_{max} между субъектами с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ и без них. AUC_{0-28d} = площадь под кривой зависимости уровня трансгенных CAR от времени с момента введения первой дозы до дня 28; CAR = химерный антигенный рецептор; C_{max} = максимальный системный уровень трансгенных CAR; гДНК = геномная ДНК; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление; T_{max} = время до достижения максимальной концентрации трансгенных CAR.

[0026] ФИГ. 10 представляет собой таблицу, на которой показан перечень значений опухолевой нагрузки и вариантов переходной терапии у субъектов с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001.

[0027] ФИГ. 11 представляет собой форест-диаграмму потенциальных факторов, ассоциированных с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ, в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MMY2001. ALC = абсолютное количество лимфоцитов; CBC = общий анализ крови; CRS = синдром высвобождения цитокинов; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; OR = коэффициент несогласия.

[0028] ФИГ. 12 представляет собой таблицу, в которой перечислены связанные с лечением двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528MY2001.

[0029] ФИГ. 13 представляет собой график, показывающий исходный уровень IL-10 в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом

исследовании 68284528ММУ2001. СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

5 [0030] ФИГ. 14 представляет собой график, показывающий исходный уровень интерферона гамма в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528ММУ2001. СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

[0031] ФИГ. 15 представляет собой график, показывающий исходный уровень альфа-субъединицы рецептора интерлейкина 2 в анализируемой выборке всех получавших лечение пациентов в клиническом исследовании 68284528ММУ2001.
10 СЛНЯ = связанное с лечением нежелательное явление.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0032] Настоящее описание относится к способам ранней идентификации и обнаружения нейротоксичности, ассоциированной с введением терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR), и стратегиям снижения для уменьшения частоты случаев возникновения и/или степени тяжести ассоциированной с лечением нейротоксичности.
15

[0033] Обусловленная CAR-Т-клетками нейротоксичность классифицируется как (i) синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), и (ii) другие проявления нейротоксичности (т. е. не ICANS). Другие проявления нейротоксичности определяются медицинским работником как связанные с терапией CAR-Т-клетками и возникающие после восстановления от синдрома высвобождения цитокинов и/или ICANS. В любом варианте осуществления способы, описанные в настоящем документе, относятся к способам обнаружения и облегчения явлений нейротоксичности не ICANS, ассоциированных с терапией CAR-Т-клетками, которые в совокупности называются в настоящем документе как «нейротоксичность, ассоциированная с CAR-Т-клетками», «нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-Т-клетками» и «другие проявления нейротоксичности».
20
25

[0034] В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, нежелательные явления нейротоксичности, ассоциированные с введением терапии CAR-Т-клетками, характеризуются как связанное с лечением нежелательное явление (СЛНЯ) в виде двигательной и моторной дисфункции, СЛНЯ в виде нарушения когнитивных функций, СЛНЯ в виде изменения личности или любая их комбинация.
30

[0035] В любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, СЛНЯ в виде двигательной и моторной дисфункции, которые характерны для

ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности (т. е. не ICANS), включают в себя, без ограничений, атаксию, нарушение равновесия, брадикинезию, ригидность по типу «зубчатого колеса», дисграфию, дискинезию, дисметрию, эссенциальный тремор, нарушение походки, нарушение зрительно-моторной координации, микрографию, моторную дисфункцию, миоклонус, паркинсонизм, аномальное положение тела, тремор в покое, стереотипию и тремор. Таким образом, способы, описанные в настоящем документе, снижают, минимизируют, ингибируют возникновение или предотвращают любое одно или более из вышеупомянутых нежелательных явлений в виде двигательной и моторной дисфункции, ассоциированных с терапией CAR-T-клетками.

5
10 [0036] В любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, СЛНЯ в виде нарушения когнитивных функций, которые характерны для ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности (т. е. не ICANS), включают в себя, без ограничений, амнезию, апраксию, брадифрению, когнитивное расстройство, состояние спутанности сознания, сниженный уровень сознания, нарушение внимания, энцефалопатию, бессвязность, лейкоэнцефалопатию, потерю сознания, нарушение памяти, нарушение психической деятельности, изменения психического состояния, неинфекционный энцефалит и психомоторную задержку. Таким образом, способы, описанные в настоящем документе, снижают, минимизируют, ингибируют возникновение или предотвращают любое одно или более из вышеупомянутых нежелательных явлений в виде нарушения когнитивных функций, ассоциированных с терапией CAR-T-клетками.

15
20 [0037] В любом варианте осуществления, описанном в настоящем документе, СЛНЯ в виде изменения личности, которые характерны для ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности (т. е. не ICANS), включают в себя, без ограничений, уплощение аффекта, изменение личности или обедненную мимику лица. Таким образом, способы, описанные в настоящем документе, снижают, минимизируют, ингибируют возникновение или предотвращают любое одно или более из вышеупомянутых нежелательных явлений в виде изменений личности, ассоциированных с терапией CAR-T-клетками.

25
30 [0038] Соответственно, первый аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией T-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). Этот способ включает введение субъекту терапии CAR-T-клетками и определение одного или более факторов, ассоциированных с развитием обусловленной CAR-T-клетками нейротоксичности. Эти факторы включают

в себя (i) опухолевой нагрузки у субъекта до указанного введения, (ii) уровней IL-6 у субъекта на момент указанного введения, (iii) экспансии CAR-T-клеток у указанного субъекта после указанного введения, (iv) персистенции CAR-T-клеток в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (v) развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS) степени тяжести ≥ 2 у указанного субъекта после указанного введения, (vi) развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), у указанного субъекта после указанного введения, (vii) пиковых уровней IL-6 в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (viii) пиковых уровней INF- γ в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения и (iv) количества лимфоцитов у указанного субъекта после указанного введения.

[0039] Терапию CAR-T-клетками используют для лечения различных состояний, включая множественную миелому, различные В-клеточные лимфомы, например мантийноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, высокозлокачественную В-клеточную лимфому, агрессивную В-клеточную лимфому, В-крупноклеточную лимфому, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников (ОЛЛ). Нейротоксичность представляет собой побочный эффект, ассоциированный с введением CAR-T-клеток в вышеуказанных условиях, и, таким образом, способы, описанные в настоящем документе, применимы для снижения нейротоксичности, в частности нейротоксичности не ICANS, у субъекта, получающего терапию CAR-T-клетками в связи с любым из вышеупомянутых состояний. В любом варианте осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, получает терапию CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы.

[0040] В любом варианте осуществления субъект, получающий лечение в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, имеет множественную миелому и получает терапию CAR-T-клетками, в которой CAR нацелен на агент созревания В-клеток (BCMA). В любом варианте осуществления субъект имеет множественную миелому и получает идекабтаген виклейсел или цилтакабтаген аутолейсел (цилтацел). В любом варианте осуществления субъект имеет множественную миелому и получает цилтакабтаген аутолейсел (цилтацел), как полностью описано в WO2017/025038 Fan et al. и WO2018/028647 Fan et al., каждый из которых полностью включен в настоящий документ путем ссылки. Подходящие

способы введения терапии CAR-T-клетками для лечения различных лимфоидных новообразований известны в данной области (см., например, публикацию Cerrano et al., “The Advent of CAR T-Cell Therapy for Lymphoproliferative Neoplasms: Integrating Research Into Clinical Practice”, *Front. Immunol.* 11(888) (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Способы введения терапии ВСМА CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы также известны в данной области (см., например, WO2017/025038 Fan et al. и WO2018/028647 Fan et al., каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки) и описаны в настоящем документе.

10 [0041] В любом варианте осуществления способы снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, могут включать определение по меньшей мере двух из вышеупомянутых факторов, определение по меньшей мере трех факторов, определение по меньшей мере четырех факторов, определение по меньшей мере пяти факторов, определение по меньшей мере шести факторов, определение по меньшей мере семи факторов или определение по меньшей мере восьми факторов. В 15 некоторых вариантах осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение всех девяти вышеупомянутых факторов.

[0042] В соответствии с этим аспектом описания в зависимости от результатов анализа одного или более приведенных выше факторов одну или более 20 минимизирующих стратегий, как описано в настоящем документе, используют для снижения, предотвращения или минимизации нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками. В некоторых вариантах осуществления множество минимизирующих стратегий, как описано в настоящем документе, используют для 25 снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками. В некоторых вариантах осуществления минимизирующая стратегия включает в себя введение терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления минимизирующая стратегия включает в себя дополнительное наблюдение и контроль за субъектом для выявления ранних признаков нейротоксичности.

30 [0043] Для целей настоящего описания «снижение» нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает в себя, без ограничений, ослабление нежелательных явлений в виде двигательных нарушений, когнитивных нарушений и/или изменений личности, возникающих после лечения CAR-T-клетками; уменьшение степени любого или всех нежелательных явлений в виде двигательных

нарушений, когнитивных нарушений и/или изменений личности, ассоциированных с лечением; стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) любого или всех нежелательных явлений в виде двигательных нарушений, когнитивных нарушений и/или изменений личности; задержку возникновения или замедление прогрессирования любого или всех нежелательных явлений в виде двигательных нарушений, когнитивных нарушений и/или изменений личности; или облегчение любого или всех нежелательных явлений в виде двигательных нарушений, когнитивных нарушений и/или изменений личности. В некоторых вариантах осуществления способы снижения нейротоксичности, как описано в настоящем документе, носят упреждающий характер, т. е. предотвращают ассоциированную с CAR-T-клетками нейротоксичность. Предотвращение может включать в себя полную защиту от ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности или может включать в себя предотвращение прогрессирования ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности. Например, предотвращение может не означать полного исключения любого явления нейротоксичности, ассоциированного с лечением CAR-T-клетками, на любом уровне, но вместо этого может означать предотвращение симптомов до клинически значимого или обнаруживаемого уровня. Предотвращение ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности может также означать предотвращение прогрессирования нейротоксичности до более поздней стадии по сравнению с прогрессированием, наблюдаемым у субъекта, не получающего минимизирующее лечение, как описано в настоящем документе.

[0044] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение опухолевой нагрузки у субъекта перед введением терапии CAR-T-клетками. Как описано в настоящем документе, высокую опухолевую нагрузку у субъекта на момент введения терапии CAR-T-клетками связывают с развитием ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности. Опухолевая нагрузка у субъекта может быть определена с использованием стандартных способов в данной области для конкретной опухоли. Например, если субъект имеет множественную миелому, опухолевая нагрузка у субъекта может быть определена посредством измерения у субъекта уровня плазмцитоза в костном мозге, уровня М-белка в сыворотке и/или уровня свободных легких цепей в сыворотке.

[0045] Плазмцитоз в костном мозге, т. е. процент клеток костного мозга, которые представляют собой плазматические клетки, можно определить в биоптате или

аспирате костного мозга. Количество плазматических клеток можно определить посредством иммуногистохимических методов или методов проточной цитометрии с использованием комбинации идентифицирующих антител, включая, без ограничений, антитела к CD138 или VS38с, Bcl-2, Cd79a и CD20. В норме плазматические клетки составляют ~ 2–3% клеток костного мозга. В соответствии с настоящим описанием выявление того, что плазматические клетки составляют $\geq 30\%$, $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 60\%$, $\geq 70\%$ или $\geq 80\%$ клеток костного мозга субъекта, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку. В любом варианте осуществления выявление того, что плазматические клетки составляют $\geq 80\%$ клеток костного мозга субъекта, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку.

[0046] М-белки, также называемые миеломными белками, моноклональными иммуноглобулинами, спайковыми М-белками или парапротеинами, представляют собой антитела костномозгового происхождения, высвобождаемые из клеток миеломы, которые могут быть обнаружены и количественно определены с использованием электрофореза сыворотки или мочи, иммунофиксирующего электрофореза крови или мочи или количественного тестирования иммуноглобулина. Выявление того, что уровни М-белка в сыворотке у субъекта составляют ≥ 2 г/дл, ≥ 3 г/дл, ≥ 4 г/дл, ≥ 5 г/дл, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку. В любом варианте осуществления выявление того, что уровни М-белка в сыворотке у субъекта составляют ≥ 5 г/дл, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку.

[0047] В некоторых случаях миеломные клетки не продуцируют целый М-белок (т. е. полный иммуноглобулин) и вместо этого высвобождают только легкие цепи, т. е. свободные легкие цепи иммуноглобулина каппа (κ) и лямбда (λ). Эти свободные легкие цепи, также называемые белками Бенс-Джонса, могут быть обнаружены в крови или моче с использованием специфичных к легким цепям антител (см., например, публикацию Bradwell et al., Highly Sensitive, Automated Immunoassay for Immunoglobulin Free Light Chains in Serum and Urine”, *Clin. Chem* 47(4):673–80 (2001), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Нормальный диапазон концентрации цепей κ и λ в сыворотке у здоровых субъектов составляет ~ 3,3–19,4 мг/л и ~ 5,7–26,6 мг/л для цепей κ и λ соответственно, а соотношение каппа/лямбда составляет от 0,26 до 1,65. Выявление того, что уровни свободных легких цепей в сыворотке у субъекта составляют > 100 мг/л, > 500 мг/л, > 1000 мг/л, > 2000 мг/л, > 3000 мг/л, > 4000 мг/л, ≥ 5000 мг/л, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку. В любом варианте осуществления выявление того, что уровни

свободных легких цепей в сыворотке у субъекта составляют ≥ 5000 мг/л, указывает на то, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку.

5 [0048] Если определено, что субъект имеет высокую опухолевую нагрузку на момент введения терапии CAR-T-клетками, риск развития нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, можно уменьшить посредством введения переходной терапии перед введением терапии CAR-T-клетками для снижения опухолевой нагрузки у субъекта. «Переходная терапия» представляет собой любую терапию, приемлемую для снижения опухолевой нагрузки между моментами лейкофереза, т. е. когда Т-клетки субъекта собирают и кондиционируют, т. е. когда 10 субъект получает кондиционирующую химиотерапию в ожидании получения терапии CAR-T-клетками. В некоторых вариантах осуществления переходную терапию вводят в количестве, эффективном для снижения опухолевой нагрузки у субъекта, для достижения опухолевой нагрузки, характеризующейся плазмоцитозом костного мозга $< 80\%$, уровнями М-белка в сыворотке < 5 г/дл и уровнями свободных легких цепей в 15 сыворотке < 5000 мг/л, перед введением терапии CAR-T-клетками. В некоторых вариантах осуществления переходную терапию вводят в количестве, эффективном для снижения опухолевой нагрузки у субъекта, для достижения плазмоцитоза костного мозга $< 50\%$, уровнем М-белка в сыворотке < 3 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке < 3000 мг/л перед введением терапии CAR-T-клетками.

20 [0049] Приемлемые варианты переходной терапии включают в себя, без ограничений, химиотерапевтический агент, иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом или любую их комбинацию.

[0050] В некоторых вариантах осуществления переходная терапия представляет собой химиотерапию. Приемлемые химиотерапевтические агенты включают в себя 25 алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид (Cytoxan), мелфалан, мелфлуфен (Perahto®) и бендамустин (Treanda®), и ингибиторы топоизомеразы, такие как этопозид (VP-16) и доксорубицин (Adriamycin, Doxil).

[0051] В любом варианте осуществления переходная терапия представляет собой ингибитор протеасом. Приемлемые ингибиторы протеасом для введения в качестве 30 переходной терапии включают в себя, без ограничений, бортезомиб (Velcade®), карфилзомиб (Kuprolis®) и иксазомиб (Ninlaro®). В любом варианте осуществления вышеупомянутые ингибиторы протеасом можно вводить в комбинации с дексаметазоном, дексаметазоном и леналидомидом или дексаметазоном и циклофосфамидом.

[0052] В любом варианте осуществления переходная терапия представляет собой иммуномодулирующий агент. Приемлемые иммуномодулирующие агенты для субъекта, имеющего множественную миелому, включают в себя, без ограничений, ингибиторы CD38 и ингибиторы SLAMF7. Приемлемые ингибиторы CD38 включают в себя моноклональные антитела к CD38, такие как даратумумаб (Darzalex®) и изатуксимаб (Sarclisa®). Приемлемый ингибитор SLAMF7 включает в себя моноклональное антитело к SLAMF7 — элотузумаб (Empliciti®). Другие приемлемые иммуномодулирующие агенты включают в себя, без ограничений, леналидомид (Revlimid®), помалидомид (Pomalyst®), талидомид и их комбинации. В любом варианте осуществления вышеупомянутые иммуномодулирующие агенты можно вводить в комбинации с дексаметазоном.

[0053] Другие приемлемые варианты переходной терапии включают в себя, без ограничений, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), такие как панобиностат (Farydak®); ингибиторы ядерного экспорта, такие как селинексор (Xpovio®); и конъюгаты антитело — лекарственное средство, такие как белантамаб мафодотин (blmf) (Blenrep).

[0054] В некоторых вариантах осуществления переходная терапия включает в себя комбинацию любого из вышеупомянутых химиотерапевтических агентов, ингибиторов протеасом или иммуномодулирующего агента. Приемлемые варианты комбинированной терапии включают в себя, без ограничений, леналидомид (или помалидомид, или талидомид) и дексаметазон; карфилзомиб (или иксазомиб, или бортезомиб), леналидомид и дексаметазон; бортезомиб (или карфилзомиб), циклофосфамид и дексаметазон; элотузумаб, леналидомид и дексаметазон; даратумумаб, леналидомид и дексаметазон; изатуксимаб, леналидомид и дексаметазон; бортезомиб, липосомальный доксорубицин и дексаметазон; панобиностат, бортезомиб и дексаметазон; элотузумаб, бортезомиб и дексаметазон; мелфалан и преднизон (MP) с талидомидом или бортезомибом или без него; винкристин, доксорубицин (Adriamycin) и дексаметазон (совместно называемые VAD); дексаметазон, циклофосфамид, этопозид и цисплатин (совместно называемые DCEP); дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и этопозид (совместно называемые DT-PACE) с бортезомибом или без него; и селинексор, бортезомиб и дексаметазон

[0055] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение уровней IL-6 в крови у субъекта на момент введения терапии CAR-T-клетками. Если уровни IL-6 в

крови у субъекта превышают верхний предел нормы, то ингибитор ИЛ-6 вводят в качестве минимизирующего агента для снижения уровней ИЛ-6 перед введением терапии CAR-T-клетками. Приемлемые ингибиторы ИЛ-6 включают в себя, без ограничений, тоцилизумаб (Actemra®), сарилумаб (Kevzara®), силтуксимаб (Sylvant®) и клазакизумаб (Atal and Fatima, “IL-6 Inhibitors in the Treatment of Serious COVID-19: A Promising Therapy”, *Pharmaceutical Medicine* 34:223–231 (2020), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Референсный нормальный диапазон уровней ИЛ-6 составляет 0–2 пг/мл (см., например, публикацию Wang et al., “IL-6 Signaling in Peripheral Blood T Cells Predicts Clinical Outcome in Breast Cancer”, *Cancer Research* 77(5): 1119–1126 (2016), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Соответственно, если уровни ИЛ-6 в крови у субъекта составляют > 2 пг/мл, то указанному субъекту вводят тоцилизумаб или аналогичный эффективный ингибитор ИЛ-6 для снижения уровня ИЛ-6 до пределов референсного диапазона 0–2 пг/мл перед введением терапии CAR-T-клетками.

15 [0056] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение пиковых уровней ИЛ-6 в периферической крови у субъекта после введения терапии CAR-T-клетками. Если уровни ИЛ-6 в крови у субъекта превышают верхний предел нормы, то вводят ингибитор ИЛ-6, такой как тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб или клазакизумаб, в качестве минимизирующего агента для снижения уровней ИЛ-6. Как отмечалось выше, референсный диапазон нормальных уровней ИЛ-6 в крови составляет 0–2 пг/мл. Соответственно, если пиковые уровни ИЛ-6 в периферической крови у субъекта составляют > 2 пг/мл, то субъекту вводят тоцилизумаб или аналогичный эффективный ингибитор ИЛ-6 в количестве, эффективном для снижения уровня ИЛ-6 до пределов референсного диапазона 0–2 пг/мл.

20 [0057] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение пиковых уровней INF-γ в периферической крови у субъекта после введения терапии CAR-T-клетками. Если уровни INF-γ в крови у субъекта превышают верхний предел нормы, то ингибитор INF-γ вводят в качестве минимизирующего агента для снижения уровней INF-γ до приемлемого уровня. Приемлемые ингибиторы INF-γ, такие как моноклональное антитело к IFN-γ эмапалумаб (Gamifant®) (Vallurupalli and Berliner, “Emapalumab for the Treatment of Relapsed/Refractory Hemophagocytic Lymphohistiocytosis”, *Blood* 134(21):1783–1786 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем

ссылки), которые известны в данной области, подходят для применения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Нормальные уровни INF- γ в крови составляют около $< 2,0$ пг/мл. Соответственно, если пиковые уровни INF- γ в периферической крови у субъекта составляют > 2 пг/мл, то указанному субъекту вводят 5 эмалумаб или аналогичный эффективный ингибитор INF- γ для снижения уровня INF- γ до пределов референсного диапазона < 2 пг/мл.

[0058] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение количества лимфоцитов у субъекта после введения терапии CAR-T-клетками. Если количество 10 лимфоцитов у субъекта превышает верхний предел нормы через около 2 недель, через около 3 недель, через около 4 недель, через около 5 недель, через около 6 недель, через около 7 недель, через около 8 недель, через около 9 недель или через около 10 недель после введения терапии CAR-T-клетками, то вводят противовоспалительный агент в качестве минимизирующего агента для снижения количества лимфоцитов.

15 Приемлемые противовоспалительные агенты включают в себя, без ограничений, ингибиторы IL-6, антагонисты рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибиторы тирозинкиназы (например, дазатиниб), стероиды и метотрексат. Нормальные количества лимфоцитов находятся в диапазоне $0,8-3,0 \times 10^9$ /л. Соответственно, если количество лимфоцитов у субъекта превышает $3,0 \times 10^9$ /л, то указанному субъекту 20 вводят противовоспалительный агент для снижения количества лимфоцитов до тех пор, пока они не будут соответствовать или приближаться к референсному диапазону $0,8-3,0 \times 10^9$ /л.

[0059] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает определение экспансии и 25 персистенции CAR-T-клеток у субъекта после введения терапии CAR-T-клетками. Если экспансия CAR-T-клеток у субъекта является высокой, что определяется как максимальная концентрация CAR-T-клеток в плазме (C_{max}) > 1000 клеток/мкл, для уменьшения количества CAR-T-клеток у субъекта вводят смягчающее терапевтическое средство. Аналогичным образом, если персистенция CAR-T-клеток является 30 высоким, что определяется как уровень CAR-T-клеток в периферической крови > 300 клеток/мкл через около 45–100 дней после лечения, то вводят смягчающее терапевтическое средство для уменьшения количества CAR-T-клеток, персистирующих у субъекта. Приемлемые смягчающие терапевтические средства для уменьшения количества CAR-T-клеток у субъекта включают в себя, без ограничений,

химиотерапевтические и противовоспалительные агенты. Приемлемые химиотерапевтические агенты описаны выше и включают в себя алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы. Приемлемые противовоспалительные агенты включают в себя, без ограничений, ингибиторы IL-6, антагонисты рецептора IL-1 (например, анакинра), ингибиторы тирозинкиназы (например, дазатиниб), стероиды и метотрексат. Если экспансия CAR-T-клеток у субъекта является высокой, то вводят минимизирующий агент в количестве и с продолжительностью, эффективными для снижения концентрации CAR-T-клеток в плазме до < 1000 клеток/мкл. Если персистенция CAR-T-клеток в периферической крови у субъекта является высоким (например, через около 45–100 дней после лечения), то вводят минимизирующий агент в количестве и с продолжительностью, эффективными для уменьшения количества CAR-T-клеток в периферической крови до < 300 клеток/мкл.

[0060] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает контроль за субъектом на предмет развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS). Используемый в настоящем документе термин «синдром высвобождения цитокинов», или «CRS», относится к супрафизиологическому ответу после любой иммунной терапии, которая приводит к активации или возбуждению эндогенных или введенных посредством инфузии T-клеток и/или других иммунных эффекторных клеток (см., например, публикацию Lee et al., “ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells”, *Biol. Blood Marrow Transplant.* 25(4):625–638 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Как описано в настоящем документе, предшествующий или сопутствующий CRS коррелирует с развитием нейротоксичности, ассоциированной с CAR-T-клетками. В частности, субъект, у которого развивается CRS степени тяжести 2 или выше, предрасположен к развитию ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности и должен получать агрессивную терапию противовоспалительным агентом для устранения CRS. Приемлемые терапевтические средства для лечения CRS описаны ниже.

[0061] Симптомы CRS включают в себя, без ограничений, лихорадку, утомляемость, миалгии, артралгии, головную боль, тошноту/рвоту, диарею, кожную сыпь, тахипноэ, гипоксию, отек легких, повышение уровня D-димера, гипофибриногеномию, дисфункцию почек (например, азотемию), дисфункцию печени (например, повышение активности трансаминаз и/или гипербилирубинемия, сердечно-

сосудистую дисфункцию (например, тахикардию, гипотензию, капиллярную утечку, повышенное пульсовое давление, модулированный сердечный выброс). Определение степени тяжести CRS можно осуществлять с использованием любой из известных и приемлемых шкал оценки, как описано в публикации Riegler et al., “Current Approaches in the Grading and Management of Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy”, *Ther. Clin. Risk Manag.* 15:323–335 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[0062] В любом варианте осуществления способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включает контроль за субъектом на предмет развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), после введения терапии CAR-T-клетками. Используемый в настоящем документе термин «синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками», или «ICANS», относится к расстройству, характеризующемуся патологическим процессом, затрагивающим центральную нервную систему, возникающему после любой иммунной терапии, которая приводит к активации или возбуждению эндогенных или введенных посредством инфузии T-клеток и/или других иммунных эффекторных клеток (см., например, публикацию Lee et al., “ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells,” *Biol. Blood Marrow Transplant.* 25(4):625–638 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки). Как описано в настоящем документе, предшествующий или сопутствующий ICANS коррелирует с развитием нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками. В частности, субъект, у которого развивается ICANS любого уровня, предрасположен к развитию ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности и должен получать агрессивную терапию противовоспалительным агентом для устранения ICANS. Приемлемые терапевтические средства для лечения ICANS описаны ниже.

[0063] Симптомы ICANS включают в себя, без ограничений, делирий, энцефалопатию, афазию (с заметным прогрессированием до глобальной афазии), летаргию, затрудненную концентрацию, агитацию, тремор, судорожные приступы, дисграфию, легкие затруднения с экспрессивной речью, апраксию и отек головного мозга. Определение степени тяжести ICANS можно проводить с использованием любой из известных и приемлемых шкал оценки, как описано в публикации Lee et al., “ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with

Immune Effector Cells”, *Biol. Blood Marrow Transplant* 25:625–638 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки. В любом варианте осуществления степень тяжести ICANS определяют в соответствии с инструментом для оценки ассоциированной с иммунными эффекторными клетками энцефалопатии (ICE) (ICE-Tool), как описано в настоящем документе и в публикации Lee et al. *Biol. Blood Marrow Transplant* 25:625–638 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

[0064] Приемлемые способы и терапевтические средства для лечения CRS и ICANS, которые известны в данной области (см., например, публикацию Riegler et al., “Current Approaches in the Grading and Management of Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy”, *Ther. Clin. Risk Manag.* 15:323–335 (2019), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки), подходят для применения в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Первичные терапевтические агенты, вводимые для ослабления CRS, представляют собой противовоспалительные агенты, включая, без ограничений, ингибиторы IL-6 (например, тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб или клазакизумаб), ингибиторы IL-1 (например, анакинра), ингибиторы янус-киназы 1/2 (например, руксолитиниб) и кортикостероиды, такие как дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон. В некоторых вариантах осуществления комбинации вышеупомянутых терапевтических средств, например комбинации ингибитора IL-6 и стероида, вводят субъекту для агрессивного лечения и устранения CRS. Другие приемлемые терапевтические средства для лечения CRS включают в себя антитимоцитарный глобулин и циклофосфамид.

Лечение ICANS в основном включает в себя введение кортикостероидов (дексаметазона, метилпреднизолона, гидрокортизона), но может также включать в себя противовоспалительные агенты (т. е. ингибитор IL-6), если присутствует одновременная CRS.

[0065] Способы, описанные в настоящем документе для снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, включают определение одного или более факторов, ассоциированных с развитием обусловленной CAR-T-клетками нейротоксичности, как описано выше. Кроме того, в то же время способы дополнительно включают контроль за субъектом на предмет симптомов аграфии, микрографии, дисграфии или любой их комбинации после введения терапии CAR-T-клетками. Этот контроль обеспечивает возможность раннего обнаружения и идентификации ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.

Симптомы аграфии (т. е. потери способности писать), микрографии (т. е. расстройства, характеризующегося аномально мелким неразборчивым почерком или прогрессирующим до еще более мелкого почерка) и дисграфии (т. е. характеризующейся затруднениями или неединообразием в буквах и пробелах, орфографическими ошибками, незаконченными словами, отсутствующими словами или буквами) или любой их комбинации можно отслеживать посредством проведения у субъекта периодических оценок почерка. Оценку почерка проводят до введения терапии CAR-T-клетками и периодически после введения терапии CAR-T-клетками для оценки и обнаружения любых изменений на как можно более раннем этапе. Текущие оценки могут проводиться через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или > 12 месяцев после введения терапии CAR-T-клетками.

[0066] Если изменения по результатам оценки почерка указывают на развитие аграфии, микрографии и/или дисграфии, то субъект подвергается дополнительной неврологической оценке для оценки нейротоксичности и идентификации/исключения отличных от терапии CAR-T-клетками причин наблюдаемой нейротоксичности (например, инфекции). Данная неврологическая оценка должна включать в себя любой один или более из следующих компонентов: (i) оценку образца спинномозговой жидкости от субъекта для анализа на предмет наличия инфекции, лептоменингеального заболевания, паранеопластического синдрома или их комбинации; (ii) определение уровней вируса герпеса человека (HHV)-6, HHV-7 или обоих в сыворотке у субъекта; (iii) измерение уровней тиамина в сыворотке у субъекта; (iv) визуализацию головного мозга субъекта посредством позитронно-эмиссионной томографии или магнитно-резонансной томографии и (v) выполнение электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

[0067] Другой аспект настоящей заявки относится к способу лечения множественной миеломы у субъекта посредством терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) одновременно с минимизацией нейротоксичности, ассоциированной с указанной терапией. Этот способ включает введение терапии CAR-T-клетками субъекту, имеющему множественную миелому, причем субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмцитозом костного мозга < 80%, уровнем М-белка в сыворотке < 5 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке < 5000 мг/л.

[0068] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмоцитозом костного мозга < 50%, уровнем М-белка в сыворотке < 3 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке < 3000 мг/л.

5 [0069] Если опухолевая нагрузка у субъекта не соответствует требуемым критериям для получения терапии CAR-T-клетками, например, по причине того, что опухолевая нагрузка у субъекта характеризуется плазмоцитозом костного мозга > 80%, уровнями М-белка в сыворотке > 5 г/дл или уровнями свободных легких цепей в сыворотке > 5000 мг/л, то субъекту можно вводить переходную терапию в количестве, эффективном для снижения опухолевой нагрузки у субъекта до приемлемого уровня
10 для получения терапии CAR-T-клетками. Например, переходную терапию вводят в количестве и с продолжительностью, эффективными для снижения опухолевой нагрузки у субъекта так, что плазмоцитоз костного мозга у субъекта составляет < 80%, уровни М-белка в сыворотке составляют < 5 г/дл и уровни свободных легких цепей в сыворотке составляют < 5000 мг/л. Приемлемые переходные терапевтические средства
15 описаны выше и включают в себя, без ограничений, химиотерапевтические средства (т. е. алкилирующие агенты и ингибиторы топоизомеразы), иммуномодулирующие агенты, ингибиторы протеасом и любую их комбинацию.

[0070] Другой аспект настоящего описания относится к способу лечения множественной миеломы у субъекта с помощью терапии CAR-T-клетками
20 одновременно со снижением нейротоксичности, ассоциированной с указанной терапией, который включает введение терапии CAR-T-клетками субъекту, имеющему множественную миелому и уровень IL-6 в сыворотке, который находится в пределах нормального референсного диапазона 0–2 пг/мл.

[0071] Если субъект не имеет уровня IL-6 в сыворотке, который находится в пределах нормального референсного диапазона для уровней IL-6, то перед введением
25 терапии CAR-T-клетками вводят терапию ингибитором IL-6 в количестве и с продолжительностью, эффективными для снижения уровней IL-6 до нормальных референсных уровней. Приемлемые ингибиторы IL-6 описаны выше.

[0072] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения
30 нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, у субъекта, получающего терапию CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, который получал терапию CAR-T-клетками и имеющему симптомы ассоциированного с терапией CAR-T-клетками синдрома высвобождения цитокинов (CRS) или синдрома нейротоксичности, ассоциированного с

иммунными эффекторными клетками (ICANS), противовоспалительного агента в количестве, эффективном для снижения нейротоксичности у указанного субъекта. Приемлемые противовоспалительные агенты включают в себя, без ограничений, ингибиторы IL-6 (например, тоцилизумаб, сарилумаб, силтуксимаб или клазакизумаб), ингибиторы IL-1 (например, анакинра), ингибиторы янус-киназы 1/2 (например, руксолитиниб) и кортикостероиды, такие как дексаметазон, метилпреднизолон, гидрокортизон, как описано выше.

5 [0073] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, у субъекта, получающего терапию CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, который получал терапию CAR-T-клетками и имеет высокий уровень экспансии CAR-T-клеток, химиотерапевтического средства для снижения уровня CAR-T-клеток у субъекта и ассоциированной с ними нейротоксичности. Как описано выше, высокий уровень экспансии CAR-T-клеток определяется как максимальная концентрация в плазме (C_{max}) > 1000 клеток/мкл. Аналогичным образом, если субъект получал терапию CAR-T-клетками и имеет высокий уровень персистенции CAR-T-клеток, то субъекту вводят химиотерапевтический агент для снижения уровней персистирующих CAR-T-клеток и ассоциированной с ними нейротоксичности. Как описано выше, высокий уровень персистенции CAR-T-клеток определяется как концентрация в периферической крови > 300 клеток/мкл через около 45–65 дней после получения терапии CAR-T-клетками.

20 [0074] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, у субъекта, получающего терапию CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, который получал терапию CAR-T-клетками и демонстрирует увеличение уровня IL-6 в периферической крови, которое превышает верхний предел нормы IL-6, ингибитора IL-6 для снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности. Приемлемые ингибиторы IL-6 описаны выше.

30 [0075] Другой аспект настоящего описания относится к способу снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией CAR-T-клетками, у субъекта, получающего терапию CAR-T-клетками для лечения множественной миеломы. Этот способ включает введение субъекту, который получал терапию CAR-T-клетками и

демонстрирует увеличение уровня INF- γ в периферической крови, которое превышает верхний предел нормы INF- γ , ингибитора INF- γ для снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности. Приемлемые ингибиторы INF- γ описаны выше.

5

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Клиническое исследование 68284528MMY2001

Дизайн исследования

[0076] Исследование 68284528MMY2001 представляло собой открытое многоцентровое исследование фаз 1b–2, разработанное для оценки безопасности и эффективности цилтацела у взрослых субъектов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (RRMM). Исследование состояло из 2 частей: фазы 1b и фазы 2. В части фазы 1b для подтверждения рекомендуемого уровня дозы для исследования в рамках фазы 2 (RP2D) применяли стратегию включения в исследование в шахматном порядке. В части фазы 2 дополнительные субъекты получали лечение цилтацелом с применением RP2D для дополнительной характеристики безопасности и эффективности.

15

[0077] Включенные в исследование субъекты подвергались аферезу для получения мононуклеарных клеток периферической крови (PVMC) и цилтацел готовили с использованием T-клеток субъекта, выбранных из продукта афереза. После приготовления цилтацела и высвобождения продукта субъекты получали 3-дневную схему лимфодеплеционного кондиционирования в виде циклофосфида и флударабина с последующим введением цилтацела в виде инфузии в течение 5–7 дней после начала кондиционирования. Некоторые субъекты исследования получали переходную терапию между аферезом и началом лимфодеплеционной химиотерапии для поддержания стабильности заболевания. Субъекты тщательно контролировались с точки зрения безопасности и оценок заболевания на протяжении периода после инфузии цилтацела (со дня 1 до дня 100). Оценки в период после лечения (со дня 101 до завершения исследования) были менее частыми, оценки безопасности и оценки заболевания выполняли каждые 28 дней. Статус выживаемости и информацию о последующей противораковой терапии регистрировали каждые 16 недель после прогрессирования заболевания. Исследование будет завершено через 2 года после получения последним субъектом его или ее начальной дозы цилтацела. Впоследствии субъекты, получавшие цилтацел, должны быть включены в долгосрочное исследование

20

25

30

последующего наблюдения (исследование 68284528ММУ4002) для непрерывного контроля в течение периода до 15 лет.

Выборка для анализа безопасности

5 [0078] Первичная популяция для анализа для всех анализов безопасности представляла собой популяцию всех пациентов, получивших лечение, которая включала в себя всех 97 субъектов, которые получили инфузию цилтацела на дату прекращения сбора данных в рамках клинического исследования.

Нейротоксичность Т-клеток с химерным антигенным рецептором (CAR)

10 [0079] Нейротоксичность CAR-Т-клеток, классифицируется как синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), и/или как другие проявления нейротоксичности, связанные с терапией CAR-Т-клетками и возникающие после восстановления от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и/или ICANS. Другие проявления нейротоксичности были классифицированы как двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления.

15 [0080] В исследовании 68284528ММУ2001 у 20 субъектов (20,6%) было зарегистрировано явление нейротоксичности, возникшее после начала терапии CAR-Т-клетками. У девяти субъектов (9,3%) было зарегистрировано явление степени тяжести 3 или 4, и у 1 субъекта (1,0%) было зарегистрировано явление степени тяжести 5. Следует отметить, что ICANS и другие проявления нейротоксичности не являются
20 взаимноисключающими, поскольку у 8 субъектов (8,2%) были зарегистрированы как ICANS, так и другие проявления нейротоксичности любой степени тяжести, как показано на ФИГ. 1.

Нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками

25 [0081] У шестнадцати субъектов (16,5%) была зарегистрирована ICANS (таблица 1). У каждого из десяти субъектов (10,3%) максимальная степень тяжести явления соответствовала степени тяжести 1; у 4 субъектов (4,1%) максимальная степень тяжести явления соответствовала степени тяжести 2; и у 1 субъекта (1,0%) максимальная степень тяжести соответствовала степени тяжести 3 или 4. Ни у одного из субъектов не было зарегистрировано явление ICANS степени тяжести 5.

Таблица 1. Сводная информация по нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками, возникающей после инфузии цилтацела; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)			
	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Набор данных: все получившие лечение	29	68	97
Количество субъектов с ICANS	3 (10,3%) ^a	13 (19,1%)	16 (16,5%)
Максимальная степень токсичности			
Степень тяжести 1	2 (6,9%)	8 (11,8%)	10 (10,3%)
Степень тяжести 2	0	4 (5,9%)	4 (4,1%)
Степень тяжести 3	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Степень тяжести 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень тяжести 5	0	0	0
Время от начальной инфузии цилтацела 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%)	3 (4,4%)	4 (4,1%)
Кортикостероид	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Леветирацетам	0	2 (2,9%)	2 (2,1%)
Дексаметазон	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Метилпреднизолона натрия сукцинат	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Петидин	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)

Таблица 1. Сводная информация по нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками, возникающей после инфузии цилтацела; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Исход ICANS			
N	3	13	16
Выздоровление или разрешение	3 (100,0%)	13 (100,0%)	16 (100,0%)
Сопутствующий CRS			
Да	3 (100,0%)	12 (92,3%)	15 (93,8%)
Нет	0	1 (7,7%)	1 (6,3%)
ICANS до CRS	0	0	0
ICANS после CRS	0	1 (7,7%)	1 (6,3%)

CRS = синдром высвобождения цитокинов, ICANS = нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками, TE = явление, возникшее после начала лечения.

^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 et al 2019) или NCI-CTCAE версии 5.0.

Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов за исключением исхода ICANS и сопутствующего CRS, для которого проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов с ICANS из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов.

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

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

[0082] Для 2 субъектов в фазе 1b зарегистрированный термин представлял собой синдром энцефалопатии, связанный с CAR-T-клетками (CRES), который был закодирован как ICANS в соответствии с Медицинским словарем терминологии регуляторной деятельности (MedDRA ред. 23) в таблице 2. Эти явления были зарегистрированы до публикации консенсусных критериев Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT) и, следовательно, были классифицированы в соответствии с общими терминологическими критериями для

оценки нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI-CTCAE ред. 5.0) и включены в качестве ICANS в таблицу 1. Для этих 2 субъектов максимальная степень тяжести соответствовала степени тяжести 1 (1 субъект) и степени тяжести 3 (1 субъект) в соответствии с NCI-CTCAE ред. 5.0.

Таблица 2. Сводная информация по другим проявлениям нейротоксичности; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)	
	Фаза 1b + фаза 2
Набор данных: все получившие лечение	97
Количество субъектов с другими проявлениями нейротоксичности	12 (12,4%)
Максимальная степень токсичности	
Степень тяжести 1	0
Степень тяжести 2	3 (3,1%)
Степень тяжести 3	7 (7,2%)
Степень тяжести 4	1 (1,0%)
Степень тяжести 5	1 (1,0%)
Время от начальной инфузии цилтацела до первого возникновения других проявлений нейротоксичности	
N	12
Среднее (СО)	42,8 (36,64)
Медиана	26,5
Диапазон	(11; 108)
Время до восстановления от других проявлений нейротоксичности ^a (дни)	
N	5
Среднее (СО)	67,6 (59,92)
Медиана	70,0
Диапазон	(2; 159)
Исход других проявлений нейротоксичности	
N	12
Выздоровление или разрешение	5 (41,7%)
Без улучшений	5 (41,7%)
Улучшение состояния	1 (8,3%)
Летальный исход	1 (8,3%)

Таблица 2. Сводная информация по другим проявлениям нейротоксичности; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)

Фаза 1b + фаза 2

^a Рассчитано для других проявлений нейротоксичности с исходом в виде разрешения/восстановления.
Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов за исключением исхода в виде других проявлений нейротоксичности, для которого проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов с другими проявлениями нейротоксичности из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов.

[0083] Медианное время от инфузии цилтацела до первого возникновения ICANS составляло 8,0 дня (диапазон: от 3 до 12 дней), а медианная продолжительность составляла 4 дня (диапазон: от 1 до 12 дней). Примечательные с клинической точки зрения симптомы ICANS, возникшие после начала лечения, включали в себя афазию, медленную речь, дисграфию, энцефалопатию, сниженный уровень сознания и состояние спутанности сознания.

[0084] На момент прекращения сбора данных в рамках клинического исследования все 16 субъектов, у которых был зарегистрирован ICANS, восстановились. У всех субъектов, у которых был зарегистрирован ICANS, также присутствовал CRS. У пятнадцати субъектов ICANS наблюдался одновременно с CRS и у 1 субъекта ICANS был зарегистрирован через 4 дня после восстановления от CRS.

Другие проявления нейротоксичности

[0085] У двенадцати субъектов (12,4%) были зарегистрированы другие проявления нейротоксичности, обусловленной CAR-T-клетками, которые не были определены как ICANS согласно оценке исследователя либо по причине симптомов, либо по причине времени возникновения (т. е. возникновения после периода восстановления от CRS и/или ICANS). Эти явления включали в себя ряд симптомов различной степени тяжести, включая нарушения сознания, нарушения координации и баланса, двигательную и моторную дисфункцию, СЛНЯ в виде нарушения психической деятельности, расстройства черепно-мозговых нервов и периферические нейропатии.

[0086] У трех субъектов (3,1%) была зарегистрирована максимальная токсичность степени тяжести 2. У восьми субъектов (8,2%) была зарегистрирована токсичность степени тяжести 3 или 4, и у 1 субъекта (1,0%) была зарегистрирована токсичность степени тяжести 5. Эти явления имели медиану возникновения 26,5 дня после инфузии цилтацела (диапазон от 11 до 108 дней) с медианным временем до восстановления 70,0 дня (диапазон от 2 до 159 дней). На момент прекращения сбора

данных в рамках клинического исследования 5 из этих 12 случаев (41,7%) разрешились, 5 случаев (41,7%) не разрешились, 1 случай (8,3%) был в процессе восстановления/разрешения и 1 случай (8,3%) завершился летальным исходом по причине нейротоксичности степени тяжести 5. Сводные данные об этих явлениях представлены в таблице 2.

Другие проявления нейротоксичности, характеризующиеся двигательными и нейрокогнитивными нежелательными явлениями, связанными с лечением

[0087] Симптомы, ассоциированные с другими явлениями обусловленной CAR-T-клетками нейротоксичности, широко варьировались у 12 субъектов. Тем не менее у 5 из 12 субъектов (субъектов L28US10002023, L28US10003011, L28US10017023, L28US10021005 и L28US10025003) наблюдались схожие проявления двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений, связанных с лечением (СЛНЯ). Они включали в себя кластер СЛНЯ в виде двигательных нарушений (например, микрография, треморы и т. д.), когнитивных нарушений (например, потери памяти, нарушения внимания и т. д.) и изменений личности (например, обедненная мимика лица, уплощение аффекта и т. д.); в некоторых случаях эти СЛНЯ прогрессировали до неспособности работать или ухаживать за собой.

[0088] У одного субъекта (1,0%) была зарегистрирована максимальная токсичность степени тяжести 2. У трех субъектов (3,1%) была зарегистрирована токсичность степени тяжести 3, и у 1 субъекта (1,0%) была зарегистрирована токсичность степени тяжести 5. Эти явления имели медиану возникновения 27 дней после инфузии цилтацела (диапазон от 14 до 108 дней) (таблица 3). Субъектов лечили стероидами, системной химиотерапией (циклофосфамид), интратекальной химиотерапией (метотрексат, цитарабин), антагонистом рецептора IL-1 (анакинра), ингибитором тирозинкиназы (дазатиниб), антителами к IL-6 (силтуксимаб) и другими агентами (например, карбидопа/леводопа, леветирацетам и т. д.) с ограниченными или отсутствующими наблюдаемыми улучшениями симптоматики.

[0089] На момент прекращения сбора данных в рамках клинического исследования 1 (8,3%) случай был в процессе восстановления/разрешения, 1 случай (8,3%) завершился летальным исходом по причине нейротоксичности степени тяжести 5 и 3 (25,0%) случая не восстановились/не разрешились (из которых 2 случая завершились летальным исходом по другим причинам [абсцесс легких и септический шок, оба явления подтверждены результатами аутопсии]) (таблица 3).

Таблица 3. Сводная информация по двигательным и нейрокогнитивным проявлениям токсичности; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением
	Фаза 1b + фаза 2
Набор данных: все получившие лечение	
Количество субъектов с другими проявлениями нейротоксичности	5 (5,2%)
Максимальная степень токсичности	
Степень тяжести 1	0
Степень тяжести 2	1 (1,0%)
Степень тяжести 3	3 (3,1%)
Степень тяжести 4	0
Степень тяжести 5	1 (1,0%)
Время от начальной инфузии цилтацела до первого возникновения других проявлений нейротоксичности	
N	5
Среднее (СО)	53,0 (47,36)
Медиана	27,0
Диапазон	(14; 108)
Время до восстановления от других проявлений нейротоксичности ^a (дни)	
N	0
Среднее (СО)	—
Медиана	—
Диапазон	—
Исход других проявлений нейротоксичности	
N	5
Выздоровление или разрешение	0
Без улучшений	3 (25,0%)
Улучшение состояния	1 (8,3%)
Летальный исход	1 (8,3%)
^a Рассчитано для других проявлений нейротоксичности с исходом в виде разрешения/восстановления.	
Примечание. Проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов за исключением исхода в виде других проявлений нейротоксичности, для которого проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов с другими проявлениями нейротоксичности из выборки для анализа из всех получивших лечение пациентов.	

[0090] Проявление СЛНЯ в виде двигательных, нейрокогнитивных и личностных изменений у этих 5 субъектов представляется потенциально связанным с комбинацией 2 или более факторов, таких как высокая опухолевая нагрузка, предшествующий CRS степени тяжести 2 или выше, предшествующий ICANS и высокий уровень экспансии и персистенции CAR-T-клеток. Для сведения к минимуму риска возникновения нейротоксичности у субъектов в текущей программе клинической разработки цилтацела были реализованы стратегии контроля и минимизации, включающие в себя:

- 1) улучшенную переходную терапию для снижения исходной опухолевой нагрузки;
- 2) раннее агрессивное лечение CRS и ICANS;
- 3) оценки почерка для раннего обнаружения симптомов нейротоксичности и
- 4) расширенный период контроля и регистрации явлений нейротоксичности вплоть до одного года после инфузии цилтацела.

Впоследствии субъекты, получавшие цилтацел, должны быть включены в долгосрочное исследование последующего наблюдения (исследование 68284528MMY4002) для непрерывного контроля в течение периода до 15 лет.

Пример 2. Клиническое исследование 68284528MMY2003

[0091] Исследование 68284528MMY2003 представляет собой многокогортное открытое многоцентровое исследование фазы 2 для определения того, приводит ли лечение цилтацелом к отсутствию минимального остаточного заболевания (MRD) у взрослых субъектов с множественной миеломой (ММ). Запланированы когорты по приблизительно 20 субъектов каждая, представляющие собой уникальные популяции пациентов с ММ и с неудовлетворенной медицинской потребностью.

- Когорта А = прогрессирующее заболевание после 1–3 предшествующих линий терапии (включая ингибитор протеасом (PI) и иммуномодулирующий агент (IMiD)) и рефрактерное к леналидомиду.
- Когорта В = 1 предшествующая линия терапии, включающая в себя PI и IMiD, и ранний рецидив, определенный как прогресирование заболевания через < 12 месяцев после аутологичной трансплантации стволовых клеток (ASCT) или через < 12 месяцев после начала терапии первой линии у субъектов без ASCT.
- Когорта С = рецидивирующее или рефрактерное заболевание у субъектов, ранее получавших терапию PI, IMiD, моноклональным антителом (mAb) к CD38 и BCMA-направленную терапию (за исключением иммунотерапии).

- Когорта D = цилтацел плюс леналидомид. Субъекты с ММ без полного ответа (CR) после 4–8 полных циклов начальной терапии, включая индукцию, высокодозовую химиотерапию и ASCT с консолидацией или без нее.
- Когорта E = индукция даратумумабом, бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd), цилтацел и впоследствии даратумумаб и леналидомид (D-R). Субъекты с впервые диагностированной и нелеченной ММ с высоким уровнем риска (hr-NDMM), для которых не планируется проведение ASCT в качестве начальной терапии.

5
10 [0092] Подходящие субъекты должны пройти аферез, сбор РВМС и генерацию CAR-T-клеток, как описано для исследования 8284528MMY2001 (пример 1). В исследовании 68284528MMY2003 применяли стратегии для минимизации двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ на основании результатов исследования 68284528MMY2001.

15 [0093] Явления в виде других проявлений нейротоксичности, не расцененных как ICANS (по результатам оценки из-за симптомов или времени возникновения), были зарегистрированы у 2 субъектов (11,1%). Эти явления в виде других проявлений нейротоксичности включали в себя замедленную речь, паралич лица, нарушение походки и боль, причем каждое из явлений регистрировалось с частотой 5,6%. Эти явления соответствовали степени тяжести 1 или 2 и ни одно из них не было расценено
20 как серьезное. Медианное время до возникновения составляло 20,0 дня (диапазон: от 11 до 29 дней). У 1 субъекта явления разрешились в течение 4 дней, а у другого субъекта продолжали наблюдаться.

[0094] После прекращения сбора данных в рамках клинического исследования 68284528MMY2003 был зарегистрирован случай другого проявления
25 нейротоксичности у одного субъекта в когорте B, и нежелательные явления включали в себя двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ. Субъект представляет собой мужчину в возрасте 44 лет. Он получил инфузию цилтацела в день 1 исследования. У субъекта был зарегистрирован CRS в период между днями 6–10 исследования с максимальной степенью тяжести 3. Субъект получил лечение тоцилизумабом, дексаметазоном,
30 дофамином, норэпинефрином и антибиотиками. CRS разрешился, и субъект был выписан в день 16 исследования. У субъекта не был зарегистрирован ICANS.

[0095] В день 55 исследования у субъекта были зарегистрированы энцефалопатия с симптомами поражения лобных долей (степени тяжести 3) и брадикинезия (степени тяжести 3). Наблюдались уплощение аффекта, акинетический

мутизм, апатия, признаки высвобождения (от легких до умеренных), симметричная ригидность и походка и положение тела по паркинсоновскому типу (без тремора). Субъект был госпитализирован. Оценки включали в себя МРТ головного мозга, продемонстрировавшую незначительные аномалии билатерального хвостатого ядра (т. е. последовательности с гиперинтенсивностью режима инверсионного восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR)), ЭЭГ, продемонстрировавшую двустороннее замедление работы височных долей, ПЭТ-КТ-сканирование головного мозга, результаты которого еще не готовы, и анализ СМЖ с проведением панели тестов на инфекционные заболевания и паранеопластические антитела, результаты которого были отрицательными. Субъект получал лечение в виде высокодозового метилпреднизолона, плазмафереза и в/в иммуноглобулина. Явления продолжают наблюдаться и расцениваются как связанные с цилтацелом.

Пример 3. Клиническое исследование 68284528MMY3002

[0096] Исследование 68284528MMY3002 представляет собой рандомизированное исследование фазы 3, проводимое для сравнения цилтацела и помалидомида, бортезомиба и дексаметазона или даратумумаба, помалидомида и дексаметазона у субъектов с рецидивирующей и рефрактерной к леналидомиду ММ. Запланировано включение приблизительно 400 субъектов (по 200 субъектов на группу лечения). В исследовании 68284528MMY3002 применяли стратегии для минимизации двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ на основании результатов исследования 68284528MMY2001 (пример 1).

[0097] По состоянию на дату прекращения сбора данных в рамках клинического исследования у 1 из 16 субъектов, получавших цилтацел, были зарегистрированы другие проявления нейротоксичности. У субъекта наблюдались левосторонний паралич лицевого нерва (день 18 исследования) и последующая диплопия левого глаза (день 36 исследования). Оба явления соответствовали степени тяжести 2 и оба разрешились (в день 56 исследования и день 53 исследования соответственно). Ни у одного субъекта в этом исследовании не были зарегистрированы двигательные или нейрокогнитивные СЛНЯ.

[0098] После прекращения сбора данных в рамках клинического исследования 68284528MMY3002 были зарегистрированы два случая других проявлений нейротоксичности. У одного субъекта был зарегистрирован левосторонний паралич Белла (в день 24 после инфузии). Явление соответствовало степени тяжести 2 и продолжает наблюдаться. Пациент получал лечение преднизолоном в дозе 60 мг

ежедневно в течение 3 дней с постепенным уменьшением дозы в течение дополнительных 8 дней. Этот пациент также испытывал проблемы с называнием слов и проблемы с долговременной памятью начиная с дней 34 и 42 после инфузии соответственно. Оба этих явления степени тяжести 1 продолжают наблюдаться. У одного субъекта было зарегистрировано двустороннее поражение лицевого нерва (в день 25 после инфузии). Явление соответствовало степени тяжести 2 и продолжает наблюдаться. МРТ головного мозга не показала острой внутричерепной аномалии. Цитология СМЖ продемонстрировала зрелые лимфоциты и моноциты. Проточная цитометрия СМЖ показала > 95% CD5-положительных клеток, предположительно являющихся Т-клетками, и отсутствие признаков злокачественного новообразования. Результаты панели тестов СМЖ на менингит/энцефалит были отрицательными. Культуры СМЖ, криптококковый антиген и мазок на наличие кислотоустойчивых бактерий были отрицательными. Пациент получал лечение преднизолоном в дозе 60 мг ежедневно в течение 2 дней с постепенным уменьшением дозы в течение дополнительных 8 дней. В данном исследовании на текущий момент не было зарегистрировано двигательных или нейрокогнитивных СЛНЯ.

Пример 4. Оценка факторов, способствующих обусловленной CAR-T-клетками нейротоксичности

[0099] Нейротоксичность после разрешения CRS описывалась в литературе в связи с вариантами нацеленной на CD19 терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR). Кроме того, в заявке на патент США для идецела (нацеленной на ВСМА терапии CAR-T-клетками) упоминался случай паркинсонизма степени тяжести 3. Отмечалось, что в исследовании 68284528MMY2001 были зарегистрированы случаи других проявлений нейротоксичности, характеризующиеся двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ, которые возникали после периода восстановления от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) или синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), которые, как представляется, имели общие характеристики с точки зрения клинических проявлений и корреляции с CAR-T-клетками. Как и в случае явлений, наблюдавшихся при применении утвержденных вариантов терапии CAR-T-клетками, направленных на CD19 и антиген созревания В-клеток (BCMA), точный механизм возникновения нейротоксичности на данный момент неизвестен. На данный момент серийная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и вирусологические исследования в этих случаях дали по существу отрицательные результаты. Кроме того,

комплексные панельные оценки паранеопластических и аутоиммунных антител были отрицательными, когда они проводились.

[00100] **Цель.** Основная цель этого анализа заключалась в изучении клинических данных в связи с возникновением двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ у 5 пациентов с множественной миеломой, которые получали инфузию цилтацела.

[00101] **Способ.** Был проведен анализ для изучения клинических данных, включая: демографические данные, исходные характеристики заболевания, исходные клинические лабораторные показатели, воздействие цилтацела, нежелательные явления в виде CRS или ICANS (включая степени тяжести), количество лимфоцитов, 10 количество нейтрофилов и количество тромбоцитов в связи с возникновением двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ.

[00102] **Субъекты и база данных.** В анализ были включены девяносто семь субъектов, которые получили инфузию цилтацела, из основной когорты в исследовании 68284528MMY2001. Пять субъектов были расценены как имеющие 15 двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ.

[00103] **День исследования и исходный уровень.** День 1 исследования относится к началу исходного введения цилтацела. Исходное значение определяется как ближайшее неотсутствующее значение перед введением исходной дозы цилтацела (включая время, если время доступно) за исключением параметров, соотношенных с 20 оценками эффективности, связанной с заболеванием, для которых базовое значение определяется как неотсутствующее значение, ближайшее к началу схемы кондиционирования и предшествующее инфузии цилтацела. В зависимости от времени протокола и графика событий исходным уровнем для переменных неэффективности может являться скрининг, момент времени до кондиционирования или момент времени 25 до инфузии цилтацела.

[00104] **Двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ.** Субъекты с другими проявлениями нейротоксичности, характеризующимися СЛНЯ в виде двигательной и моторной дисфункции и СЛНЯ в виде когнитивных нарушений, были идентифицированы к моменту возникновения связанной с CAR-T-клетками 30 нейротоксичности (т. е. после восстановления от CRS и/или ICANS) и регистрации предпочтительных терминов MedDRA (таблица 4) из по меньшей мере двух из следующих категорий.

Таблица 4. Категории нейротоксичности

Категория	Предпочтительный термин
СЛНЯ в виде двигательной и моторной дисфункции	Атаксия, нарушение баланса, брадикинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса», дисграфия, дискинезия, дисметрия, эссенциальный тремор, нарушение походки, нарушение зрительно-моторной координации, микрография, двигательная дисфункция, миоклонус, паркинсонизм, нарушение осанки, тремор покоя, стереотипия, тремор
СЛНЯ в виде когнитивных нарушений	Амнезия, апраксия, брадифрения, когнитивное расстройство, состояние спутанности сознания, сниженный уровень сознания, нарушение внимания, энцефалопатия, бессвязность, лейкоэнцефалопатия, потеря сознания, нарушение памяти, нарушения психической деятельности, изменения психического состояния, неинфекционный энцефалит, психомоторная задержка
Изменения личности	Уплотнение аффекта, изменение личности, обедненная мимика лица

[00105] **Статистические методы.** Описательная статистика и частотное распределение с указанием количества и процента субъектов в каждой категории были включены по мере необходимости. Различия между субъектами с двигательными и 5 нейркогнитивными СЛНЯ и без них в клинических переменных оценивались с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона для непрерывных переменных и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Модели логистической регрессии с двигательными и нейркогнитивными СЛНЯ в качестве зависимой 10 переменной были выполнены для оценки каждой из клинических переменных как независимой переменной.

[00106] Ввиду поискового характера анализа с множественностью и небольшим количеством событий (т. е. двигательных и нейркогнитивных СЛНЯ) результаты 15 предназначались для генерации гипотез и их следует интерпретировать с осторожностью.

[00107] **Обработка данных.** Цитокин: использовали данные центральной лаборатории от компании FRONTAGE. Для результатов, которые соответствовали

«нижнему пределу количественного определения (LLOQ)», в этом анализе использовали LLOQ.

Результат

5 [00108] Переменные, исследованные при поиске общих признаков у субъектов с двигательными или нейрокогнитивными СЛНН, включали в себя следующие.

Переменные на исходном уровне:

- демографические характеристики: возраст, пол, раса, этническая принадлежность;
- 10 ● исходная опухолевая нагрузка: плазмоцитоз костного мозга, ЛДГ, плазмоцитома мягких тканей (экстрamedулярная (да/нет, количество, SPD)), спайковый М-белок в сыворотке / свободные легкие цепи в сыворотке;
- характеристики заболевания на исходном уровне: темпы развития заболевания (процентное изменение опухолевой нагрузки от скрининга до исходного уровня); тип множественной миеломы, измеримый тип заболевания, линии 15 предшествующей терапии, время с момента диагностики ММ, ECOG PS, экспрессия ВСМА в опухоли, время с последней временной точки перед аферезом;
- применение переходной терапии, переходное применение даратумумаба/леналидомида;
- 20 ● вирусная инфекция до афереза, предшествующая лучевая терапия головного мозга;
- исходные лабораторные показатели (фибриноген, С-реактивный белок, ферритин, количество тромбоцитов, микроглобулин β -2, IL-6, IL-10, INF- γ , рецептор IL-2 α и оценочная скорость гломерулярной фильтрации) и
- 25 ● данные о воздействии: введенная доза, продолжительность инфузии.

Переменные после исходного уровня:

- CRS, макс. степень тяжести CRS (< 2 по ср. с ≥ 2), ICANS, макс. степень тяжести ICANS (< 2 по ср. с ≥ 2), сопутствующие варианты терапии в связи с CRS и ICANS (т. е. стероид, тоцилизумаб, анакинра);
- 30 ● абсолютное количество лимфоцитов (ALC), абсолютное количество нейтрофилов (ANC), количество тромбоцитов в первые 30 дней по данным местного общего анализа крови (CBC);
- максимальные уровни ферритина в первые 2/3 недели, ферритин в день 28; и
- экспансия CAR-T-клеток, персистирование CAR-T-клеток.

Другие исследованные переменные включали в себя закономерности экспрессии ВСМА в нормальных (не пораженных заболеванием) секциях головного мозга человека, а также дозу цилтацела и производственный контроль.

5 [00109] Анализ этих переменных подробно обсуждается ниже. Представлены
таблицы сопряженности и коробчатые диаграммы для оценки корреляции между
клиническими переменными и возникновением двигательных и нейрокогнитивных
СЛНЯ. Подводя итоги, оказалось, что существует связь между следующими
переменными и возникновением двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ: высокой
опухолевой нагрузкой на исходном уровне, исходным уровнем IL-6, максимальной
10 степенью тяжести CRS, ICANS, количеством лимфоцитов в дни 14, 21, 28 и высоким
уровнем экспансии/персистирования клеток. Представлен форест-график расчетных
коэффициентов несогласия (ОШ) и доверительных интервалов (ДИ) для этих
переменных в зависимости от возникновения двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ
(ФИГ. 11).

15 *Демографические данные*

[00110] Была исследована возможная связь между демографическими данными
субъектов и возникновением наблюдаемых двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ.
Из 5 субъектов исследования 68284528ММУ2001, которые соответствовали критериям,
определяющим двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ, включая изменения
20 личности, все 5 были белыми мужчинами (таблица 5 и ФИГ. 12).

Таблица 5. Демографические и исходные характеристики субъектов; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528ММУ2001)

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением		
	Нет N = 92	Да N = 5	Всего N = 97
	n (%)	n (%)	
Возрастная группа (годы)			
< 65	59 (64,1)	3 (60,0)	62
65–75	26 (28,3)	1 (20,0)	27
> 75	7 (7,6)	1 (20,0)	8
Пол			
Женский	40 (43,5)	0 (0,0)	40
Мужской	52 (56,5)	5 (100,0)	57
Расовая группа			
Европеоиды	64 (69,6)	5 (100,0)	69
Афроамериканец	17 (18,5)	0 (0,0)	17
Другие	11 (12,0)	0 (0,0)	11
Этническая принадлежность			

Испанцы или латиноамериканцы	6 (6,5)	0 (0,0)	6
Не испанцы или латиноамериканцы	80 (87,0)	5 (100,0)	85
Не сообщено	6 (6,5)	0 (0,0)	6
ECOG PS до инфузии цилтацела ^a			
0	36 (39,1)	3 (60,0)	39
1	52 (56,5)	2 (40,0)	54
2	4 (4,3)	0 (0,0)	4
Цилтацел = цилтакабтаген аутолейцел; ECOG PS = оценка общего состояния по шкале Восточной объединенной онкологической группы ^a Использовали последний неотсутствующий балл ECOG на дату инфузии цилтацела или до нее. Все пациенты соответствовали критериям включения в виде 0 или 1 по шкале ECOG во время скрининга.			

Характеристики заболевания на исходном уровне — бремя заболевания

- [00111] Была исследована возможная причинно-следственная связь между уровнем бремени заболевания и возникновением наблюдаемой нейротоксичности. В 5 отсутствие общедоступных критериев для определения высокого уровня бремени заболевания по сравнению с низким уровнем бремени заболевания был проведен поисковый анализ, в котором категории бремени заболевания были определены указанным ниже образом. Субъекта классифицировали как имеющего высокую опухолевую нагрузку при соответствии **любому** из следующих параметров: (i) 10 плазмоцитоз в костном мозге $\geq 80\%$; (ii) уровень спайкового М-белка в сыворотке ≥ 5 г/дл и (iii) уровень свободных легких цепей в сыворотке ≥ 5000 мг/л. Субъекта классифицировали как имеющего низкую опухолевую нагрузку при соответствии всем (применительно к субъекту) следующим параметрам: (i) плазмоцитоз $< 50\%$; (ii) 15 уровень спайкового М-белка в сыворотке < 3 г/дл и (iii) уровень свободных легких цепей в сыворотке < 3000 мг/л. Субъектов, которые не соответствовали ни одному из критериев, расценивали как имеющих промежуточный уровень бремени заболевания.
- [00112] При применении приведенных выше критериев высокий уровень бремени 20 заболевания на исходном уровне представлялся ассоциированным с более высокой экспансией CAR-T-клеток и нейротоксичностью (таблица 6). Низкий уровень бремени заболевания на исходном уровне, по-видимому, ассоциируется с более низкой частотой случаев нейротоксичности.

Таблица 6. Характеристики заболевания у субъектов на исходном уровне; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением		
	Нет	Да	Всего
	N = 92	N = 5	N = 97
Категория опухолевой нагрузки на исходном уровне	n (%)	n (%)	
Высокий	13 (14,1)	3 (60,0)	16
Промежуточное соединение	21 (22,8)	1 (20,0)	22
Низкий	58 (63,0)	1 (20,0)	59
Высокая опухолевая нагрузка на исходном уровне			
Нет	79 (85,9)	2 (40,0)	81
Да	13 (14,1)	3 (60,0)	16
Тип миеломы на исходном уровне			
IgG	55 (59,8)	2 (40,0)	57
Не IgG	37 (40,2)	3 (60,0)	40
Тип измеримого заболевания на исходном уровне			
Только сыворотка, сыворотка и моча	51 (55,4)	4 (80,0)	55
Только моча, FLC, не подлежит оценке	41 (44,6)	1 (20,0) ^a	42
Наличие экстрамедуллярной плазмоцитомы на исходном уровне			
Нет	80 (87,0)	4 (80,0)	84
Да	12 (13,0)	1 (20,0)	13
Наличие плазмоцитомы костных тканей на исходном уровне			
Нет	87 (94,6)	4 (80,0)	91
Да	5 (5,4)	1 (20,0)	6

FLC = свободные легкие цепи; IgG = иммуноглобулин G

^a FLC у субъекта подлежит оценке

Примечание. Группа высокой нагрузки состоит из субъектов, удовлетворяющих любому из следующих условий: плазматические клетки в костном мозге $\geq 80\%$, спайковый М-белок в сыворотке ≥ 5 г/дл, свободные легкие цепи в сыворотке ≥ 5000 мг/л. Группа низкой нагрузки состоит из субъектов, удовлетворяющих всем имеющимся условиям: плазматические клетки в костном мозге $< 50\%$, спайковый М-белок в сыворотке < 3 г/дл, свободные легкие цепи в сыворотке < 3000 мг/л. Группа промежуточной нагрузки включает в себя субъектов, не соответствующих критериям ни для высокой, ни для низкой нагрузки.

Перекрестная ссылка: ФИГ. 10 и ФИГ. 12.

Предшествующее лечение в связи с множественной миеломой и варианты переходной терапии для лечения множественной миеломы

5 [00113] Взаимосвязь между вариантами предшествующей терапии и переходной терапии в связи с ММ и возникновением наблюдаемых СЛНЯ в виде двигательной/моторной дисфункции и когнитивных нарушений не была обнаружена (таблица 7). Все 5 субъектов получали переходную терапию между аферезом и началом схемы кондиционирования. После переходной терапии у 4 из 5 субъектов (80%) было зарегистрировано увеличение опухолевой нагрузки (у 3 с повышением уровня

10

парапротеина, у 1 с увеличением плазмоцитомы, несмотря на улучшение показателя парапротеина).

Таблица 7. Варианты предшествующей и переходной терапии в связи со множественной миеломой; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528ММУ2001)

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением		Всего N = 97
	Нет N = 92 n (%)	Да N = 5 n (%)	
Группа по количеству линий предшествующей терапии			
3–5	46 (50,0)	3 (60,0)	48
≥ 6	46 (50,0)	2 (40,0)	49
Предшествующая радиотерапия, включая область головного мозга			
Нет	84 (91,3)	5 (100,0)	89
Да	8 (8,7)	0 (0,0)	8
Применение переходной терапии			
Нет	24 (26,1)	0 (0,0)	24
Да	68 (73,9)	5 (100,0)	73
Применение переходной терапии даратумумабом			
Нет	78 (84,8)	4 (80,0)	82
Да	14 (15,2)	1 (20,0)	15
Применение переходной терапии леналидомидом			
Нет	86 (93,5)	5 (100,0)	91
Да	6 (6,5)	0 (0,0)	6
Перекрестная ссылка: ФИГ. 10			

Экспансия T-клеток с химерным антигенным рецептором и персистенция T-клеток с химерным антигенным рецептором

[00114] В исследовании 68284528ММУ2001 экспансия и персистенция CAR-T-клеток были ассоциированы с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ (таблица 8), и субъекты L28US10003011, L28US10025003, L28US10017023 и L28US10002023 входили в число субъектов с наиболее высокими уровнями CAR-T-клеток в периферической крови (ФИГ. 2) (субъект L28US10021005 не входил в число субъектов с высоким уровнем клеточной экспансии). Более того, у субъектов с двигательными или нейрокогнитивными СЛНЯ (субъектов L28US10002023, L28US10003011,

L28US10017023, L28US10021005 и L28US10025003 (ФИГ. 12)), в частности, наблюдалось по существу более продолжительное персистирование CAR-T-клеток в периферической крови, чем у субъектов без данных симптомов других проявлений нейротоксичности (ФИГ. 2). Исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) у 2 субъектов с двигательными или нейрокогнитивными СЛНЯ (для которых были доступны данные СМЖ) продемонстрировали, что CAR-T-клетки представляют собой преобладающую фракцию Т-клеток, которые относятся главным образом к фенотипу эффекторных клеток памяти.

Эти данные свидетельствуют о том, что высокий уровень экспансии CAR-T-клеток и персистирования CAR-T-клеток ассоциируется с повышенным риском развития двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ после разрешения CRS. Возможно, что высокие уровни экспансии CAR-T-клеток и персистирования CAR-T-клеток способствовали развитию этих других проявлений нейротоксичности.

Таблица 8. Терапия CAR-T-клетками и экспансия клеток и персистирование клеток; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением		
	Нет N = 92 n (%)	Да N = 5 n (%)	Всего N = 97
Общее количество CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток, введенных посредством инфузии ($\times 10^6$ клеток)			
< медианного значения	46 (50,0)	2 (40,0)	48
\geq медианного значения	46 (50,0)	3 (60,0)	49
Высокий уровень экспансии/персистирования клеток ^a			
Нет	84 (91,3)	1 (20,0)	85
Да	8 (8,7)	4 (80,0)	12

CAR = химерный антигенный рецептор; Т-клетки = Т-лимфоциты
^a Субъекты с Smax CAR-T-клеток в периферической крови > 1000 клеток/мкл и уровнем CAR-T-клеток > 300 клеток/мкл в день 56

Предшествующий или сопутствующий синдром высвобождения цитокинов и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками

Была исследована корреляция между предшествующим или сопутствующим присутствием CRS и ICANS и развитием двигательных и

нейрокогнитивных СЛНЯ (таблица 9). Все субъекты с двигательными или нейрокогнитивными СЛНЯ имели CRS степени тяжести ≥ 2 , при этом ни у одного из субъектов с CRS степени тяжести ≤ 1 не были зарегистрированы другие проявления нейротоксичности этого типа. Субъекты с ICANS (любой степени тяжести) были более склонны к развитию двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, чем субъекты без ICANS (80,0% и 20,0% соответственно). Следовательно, CRS более высокой степени тяжести (степени тяжести 2 и выше) и ICANS любой степени тяжести, по-видимому, ассоциируются с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ.

10 **Таблица 9. Синдром высвобождения цитокинов и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)**

	Двигательные и нейрокогнитивные нежелательные явления, связанные с лечением		Всего N = 97
	Нет N = 92	Да N = 5	
Синдром высвобождения цитокинов (CRS)	n (%)	n (%)	
Нет	5 (5,4)	0 (0,0)	5
Да	87 (94,6)	5 (100,0)	92
Максимальная степень тяжести CRS			
< 2	54 (58,7)	0 (0,0)	54
≥ 2	38 (41,3)	5 (100,0)	43
ICANS			
Нет	80 (87,0)	1 (20,0)	81
Да	12 (13,0)	4 (80,0)	16

CRS = синдром высвобождения цитокинов; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками; NTX = нейротоксичность

Клинические лабораторные показатели

15 [00117] Клинические лабораторные показатели на ранних этапах инфузии цилтацела, соотнесенные с риском и возникновением двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, включают в себя высокий исходный (т. е. до инфузии цилтацела) уровень IL-6 (ФИГ. 3) и высокое количество лимфоцитов в дни 14, 21 и 28 исследования после инфузии цилтацела (ФИГ. 4). Данные для дополнительных переменных исходного уровня (IL-10, INF- γ и IL2Ra) представлены на ФИГ. 13–15.

20 **Анализ биомаркеров — пиковые уровни цитокинов**

[00118] Медианные пиковые уровни (C_{max}) нескольких провоспалительных цитокинов в периферической крови, включая IL-6 (ФИГ. 5) и INF- γ (ФИГ. 6), были оценены у субъектов с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ по сравнению с

субъектами с другими проявлениями нейротоксичности или субъектами, которые не имели нейротоксических СЛНЯ. Следовательно, оба биомаркера считаются связанными с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ.

Анализы биомаркеров — Т-клетки с фенотипом клеток памяти на момент

5 *афереза*

[00119] Фенотип клеток памяти периферических Т-клеток оценивали на момент афереза с использованием стандартных способов проточной цитометрии. На ФИГ. 7 показано распределение частот CD4 и CD8 Т-клеток: наивных/стволовых клеток памяти (Tn/Tscm), центральных клеток памяти (Tcm), эффекторных клеток памяти (Tem) и эффекторных клеток памяти, повторно экспрессирующих фенотип CD45RA (Temra). Частота подмножеств Т-клеток памяти у субъектов с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ пересекалась с частотой у субъектов с другими проявлениями нейротоксичности, ICANS или прочими явлениями.

Нейропатологические результаты при аутопсии

15 [00120] Из 5 субъектов в клиническом исследовании 68284528MMY2001, у которых были зарегистрированы другие проявления нейротоксичности, характеризующиеся двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ, 3 субъекта умерли. Причиной смерти были нейротоксичность у 1 субъекта, абсцесс легких у 1 субъекта (была выполнена аутопсия) и септический шок у оставшегося субъекта (была
20 выполнена аутопсия). Нейропатологические отчеты для 2 субъектов с выполненной аутопсией продемонстрировали очаговый глиоз и Т-клеточный инфильтрат (CD8⁺ > CD4⁺) в базальных ганглиях. Неизвестно, являются ли эти Т-лимфоциты CAR-T⁺-клетками. Ни у одного субъекта не были зарегистрированы аномалии в других областях
25 головного мозга, которые могли бы быть потенциально соотнесены с двигательным СЛНЯ (например, в мозжечке, черной субстанции). У обоих субъектов наблюдалось сохранение пигментации в черной субстанции.

Иммуногистохимическая оценка экспрессии антигена созревания В-клеток

[00121] Чтобы определить, могут ли двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ быть связаны с целевой экспрессией, оценивали экспрессию антигена В-клеточной
30 миграции (BCMA) в нормальном (не пораженном заболеванием) головном мозге человека. В этом исследовании было сделано заключение о том, что экспрессия BCMA не обнаруживается в нормальном (не пораженном заболеванием) головном мозге взрослого человека.

[00122] Иммуногистохимический анализ (ИНС) с использованием коммерческого mAb (клона E6D7B) от компании Cell Signaling Technology, Inc. был разработан для применения с образцами головного мозга, зафиксированными в формалине и залитыми парафином (FFPE). Два дополнительных ИНС-анализа с использованием второго коммерческого mAb (клона D6) от компании Santa Cruz Biotechnology, Inc. были разработаны в сторонних лабораториях молекулярной патологии, также для применения с образцами FFPE. Оба клона антител (E6D7B и D6) с чувствительностью и специфичностью обнаруживали ВСМА в тканях FFPE и контрольных клеточных линиях (EDMS-RIM-367752, EDMS-RIM-367755, EDMS-RIM-387220).

10 [00123] Иммуногистохимический анализ был проведен на внутреннем уровне с использованием в общей сложности 107 образцов FFPE головного мозга человека из коммерческих источников от 63 индивидуальных доноров, охватывающих все области головного мозга (EDMS-RIM-387220). Все образцы, включенные в исследование, прошли проверку качества, чтобы подтвердить локализацию и пригодность для ИНС-анализа. В рамках этого внутреннего анализа использовали клон E6D7B.

15 Спорадическая иммунореактивность была обнаружена в стриатуме и стволе головного мозга и в меньшей степени в таламусе, среднем мозге, гиппокампе и мозжечке. Иммунореактивность присутствовала в виде волокон и скоплений внутри тел нейронов серого вещества или в виде коротких тонких нитей вдоль глиальных комплексов. Эта иммунореактивность **не** была воспроизведена при повторном проведении ИНС с использованием клона D6 в сторонних лабораториях.

20 [00124] Из-за противоречивых результатов, наблюдаемых при использовании двух клонов mAb, были выполнены дополнительные исследования. На основании результатов, описанных ниже, было определено, что иммунореактивность, наблюдавшаяся при использовании клона E6D7B, представляла собой неспецифическую перекрестную реактивность и не была отражением подлинной экспрессии ВСМА.

25 [00125] Гибридизация *in situ* с использованием пробы ВСМА-специфической рибонуклеиновой кислоты (РНК) из RNAscope (ACD Bio) была проведена на 25 случайным образом отобранных образцах головного мозга, предварительно окрашенных клоном E6D7B. РНК антигена созревания В-клеток не была обнаружена в областях/нейронах, соответствующих E6D7B-опосредованной иммунореактивности (EDMS-RIM-387220).

[00126] Субклеточная локализация нейронной иммунореактивности, наблюдавшаяся при использовании клона Е6D7В, не согласуется с нашим текущим пониманием биологии экспрессии ВСМА. В ВСМА-экспрессирующей плазме и клетках ММ белок ВСМА обнаруживается на клеточной мембране и внутри аппарата Гольджи (публикация Gras 1995 et al., “BCMAp: An Integral Membrane Protein in the Golgi Apparatus of Human Mature B Lymphocytes”, *Internat. Immunol.* 7:1093–1106 (1995), которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

Мембранная иммунореактивность не была обнаружена в образцах головного мозга. Кроме того, конфокальная микроскопия с использованием клона Е6D7В показала, что иммунореактивность внутри тел нейронов не демонстрирует совместную локализацию с маркерами, специфичными для аппарата Гольджи (EDMS-RIM-387220).

[00127] Паттерн иммунореактивности, наблюдавшийся при использовании клона Е6D7В, не коррелирует с ранее зарегистрированными данными об экспрессии ВСМА. Был выполнен обзор литературы и исследование общедоступных данных об экспрессии ВСМА. Низкие уровни РНК ВСМА могут обнаруживаться в стриатуме во время развития плода, при этом уровни снижаются на протяжении юношеского периода. После достижения 30-летнего возраста экспрессия РНК ВСМА является пренебрежимо малой (публикация Brainspan.org, “Atlas of the Developing Human Brain”, доступна по ссылке <https://www.brainspan.org>, доступ осуществлен 17 марта 2021 г., и GTExPortal. Broad Institute of MIT and Harvard, доступна по ссылке <https://www.gtexportal/home>, доступ осуществлен 17 марта 2021 г, каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки). РНК ВСМА или белок не были обнаружены в нормальном взрослом головном мозге, мозжечке или стволе головного мозга в любом возрасте (публикация Brainspan.org, “Atlas of the Developing Human Brain”, доступна по ссылке <https://www.brainspan.org>, доступ осуществлен 17 марта 2021 г.; Bu et al., “Pre-Clinical Validation of B Cell Maturation Antigen (BCMA) as a Target for T Cell Immunotherapy of Multiple Myeloma”, *Oncotarget* 9(40):25764–25780 (2018); GTExPortal. Broad Institute of MIT and Harvard, доступна по ссылке <https://www.gtexportal/home>, доступ осуществлен 17 марта 2021 г.; Carpenter et al., “B-Cell Maturation Antigen is a Promising Target for Adoptive T-Cell Therapy of Multiple Myeloma”, *Clin. Cancer Res.* 19(8):2048–2460 (2013); и Krumbholz et al., “BAFF is Produced by Astrocytes and Up-Regulated in Multiple Sclerosis Lesions and Primary Central Nervous System Lymphoma”, *J. Exp. Med.* 201(2):195–200 (2005), каждая из которых полностью включена в настоящий документ путем ссылки). В текущем исследовании ИНС иммунореактивность была

зарегистрирована при использовании клона E6D7B в нескольких областях головного мозга и в стриатуме доноров в возрасте от 39 лет до 85 лет).

[00128] Иммуногистохимический анализ проводили на FFPE образцах головного мозга от 4 особей яванского макака с использованием клона E6D7B.

5 Иммунореактивность не была обнаружена в головном мозге, хотя антитело демонстрировало эффективность при использовании в качестве ИHC-реагента в контрольных FFPE тканях особей яванского макака (EDMS-RIM-387220).

10 [00129] Иммуногистохимически окрашенные ткани исследовал внешним невропатологом. Невропатолог подтвердил, что ИHC- анализы включали в себя надлежащие контрольные образцы; и хотя оба клона mAb проявляли схожее действие в отношении тканей и контрольных клеточных линий, только клон E6D7B показал иммунореактивность в головном мозге. Невропатолог предположил, что иммунореактивность, наблюдаемая при использовании клона E6D7B, с наибольшей вероятностью была неспецифичной (EDMS-RIM-387220).

15 **Фармакокинетика**

[00130] Зависимость ответа от воздействия для конечных показателей безопасности для исследования 68284528MMY2001 представлена на ФИГ. 8А–8Б. Для других проявлений нейротоксичности (включая двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ) не было выявлено каких-либо очевидных тенденций при применении общей дозы цилтацела, введенной в виде инфузии (ФИГ. 8А). Это ожидаемо, поскольку в клиническом исследовании 68284528MMY2001 исследовали только один целевой уровень дозы цилтацела ($0,75$ [диапазон: $0,5-1,0$] $\times 10^6$ CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг).

20 [00131] Медианные системные трансгенные уровни CAR (C_{\max} и площадь под кривой зависимости концентрации от времени с момента введения первой дозы до дня 28 ($AUC_{0-28д}$)) у субъектов с другими проявлениями нейротоксичности (включая двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ) или двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ были по существу выше, чем у субъектов без других проявлений нейротоксичности (включая двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ) (ФИГ. 8Б) или
30 двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ (ФИГ. 9) соответственно. Тем не менее диапазон системного воздействия трансгенных CAR у субъектов с этими СЛНЯ различной степени тяжести и без них пересекается.

[00132] Аналогично C_{\max} и $AUC_{0-28д}$ диапазоны времени максимальной трансгенной экспансии цилтацела (T_{\max}) у субъектов с другими проявлениями

нейротоксичности (включая двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ) и без них пересекались (ФИГ. 8Б). Пять субъектов с двигательными и нейрокогнитивными СЛНЯ, по-видимому, имели отсроченный пик экспансии; однако сделать какой-либо конкретный вывод невозможно из-за малого количества субъектов (ФИГ. 9).

5 *Химия, производство и оценка мер контроля*

[00133] У пяти субъектов из исследования 68284528MMY2001 были зарегистрированы двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ (субъекты L28US10003011, L28US10025003, L28US1002023, L28US10017023, L2810021005). Для всех партий для 5 субъектов была проведена тщательная проверка документации на партию. Основные характеристики качества лекарственного препарата соответствовали спецификациям при выпуске, как описано в таблице 10 ниже, за исключением партии 19HC0096, которая была выпущена в соответствии с процедурой выпуска в рамках исключения (справочный IND 18080, S/N 0080 и 0085).

Таблица 10. Основные характеристики качества лекарственного препарата (исследование 68284528MMY2001)

ID субъекта	Номер партии	Дата выпуска партии	Справочный сертификат анализа	Справочный отчет о характеристиках
L28US10003011	19GC0067	03 июля 2019 г.	Представлено в S/N 0131	Представлено в S/N 0131
L28US10025003	19KC0177	10 октября 2019 г.	Представлено в S/N 0131	Приложение 5
L28US10002023 ^a	19HC0096	30 августа 2019 г.	Представлено в S/N 0131	Представлено в S/N 0131
L28US10017023 ^b	19JC0127	23 сентября 2019 г.	Приложение 2	Приложение 6
L28US10021005 ^{b, c}	19KC0165	3 октября 2019 г.	Приложение 3	Приложение 7
^a Несоответствие спецификации в отношении дозы (0,47 жизнеспособных CAR-T-клеток × 10 ⁶ /кг массы тела субъекта) ^b Во время визуальной проверки в лекарственном препарате были обнаружены клеточные скопления ^c Во время обработки наблюдались отклонения, расцененные как не оказывающие влияния на готовый лекарственный препарат. Подробная информация представлена в тексте.				

[00134] Производство лекарственного препарата цилтацел в клиническом исследовании 68284528MMY2001 осуществлялось в Медицинском центре детской больницы Цинциннати (ССНМС), Janssen, г. Спринг-Хаус, штат Пенсильвания и Janssen, г. Раритан, штат Нью-Джерси. Все указанные выше партии для 5 субъектов (таблица 10) были произведены на предприятии Raritan с использованием векторных серий LV-LICAR2SINV8008 (19GC0067 и 19HC0096) и LICAR2SINV8010 (19KC0177, 19JC0127 и 19KC0165). Для исследования 68284528MMY2001 было произведено в

общей сложности 97 партий, при этом 68 партий были произведены на производственном участке Raritan.

5 [00135] Партии для 5 субъектов, перечисленные в таблице 10, исследовали на предмет любых явлений или отклонений, которые могли возникнуть во время производства. Какие-либо существенные явления или отклонения во время производства этих партий отсутствовали за исключением партии 19КС0165. Результаты тестирования в рамках внутривыпускного контроля для партий для всех 5 субъектов соответствовали критериям приемлемости и все результаты при выпуске также соответствовали критериям приемлемости за исключением спецификации в отношении дозы для партии 19НС0096. Данные о выпуске 10 распределены по диапазону производственной деятельности. Клеточные скопления были зарегистрированы в 2 партиях лекарственного препарата и задокументированы в соответствии со стандартной операционной процедурой для визуальной проверки. Клеточные скопления в процессе производства CAR-T-клеток не являются 15 неожиданными.

[00136] Во время обработки партии 19КС0165 в день 10 температура окружающей среды опустилась ниже предела аварийной сигнализации 55 °F по причине неисправности системы повторного подогрева из-за водяной магистрали, которая была непреднамеренно обрезана подрядчиком, работающим на предприятии. Система 20 повторного нагрева отвечает за добавление тепла к ранее охлажденному воздуху внутри предприятия и обеспечивается посредством нагревания водяного нагревательного элемента на воздушных терминалах. В течение 10-дневной обработки клетки собирают и преобразуют в криоконсервируемую среду, которая хранится при 2–8 °C (от 35,6 до 46,4 °F). Отклонение температуры, наблюдавшееся в помещении, 25 находится в пределах нормального диапазона температур обработки, соответствующего температуре окружающей среды до 2 °C, для данной стадии. Кроме того, было зарегистрировано второе отклонение во время стадии замораживания с контролируемой скоростью (CRF) для данной партии: при помещении образцов в камеру наблюдалась неисправность датчика. Цикл CRF был прерван и перезапущен и 30 продолжился ожидаемым образом. Оба отклонения были расценены как не влияющие на полученный лекарственный препарат.

[00137] Данные характеристики процесса для экспансии Т-клеток после трансдукции, %CAR⁺CD4⁺, %CAR⁺CD8⁺, %CAR⁺/CD45⁺, %CAR⁺/CCR7⁺ для партий цилтацела для 5 субъектов (таблица 10) сравнивали с наборами данных для всех 3

производственных участков лекарственного препарата и оценивали на наличие каких-либо тенденций. В партии 19GC0067 были зарегистрированы экспансия Т-клеток после трансдукции и соотношения CD4⁺/CD8⁺, соответствующие верхней границе производственного диапазона; тем не менее это явление наблюдалось в других партиях, произведенных в CCHMC и Raritan, без корреляции с двигательным или
 5 нейрокognитивным явлением. Другие партии для 4 субъектов в этом исследовании не продемонстрировали видимых тенденций и данные были распределены по диапазону производственной деятельности для этих характеристик. Характеристики %CAR⁺/CD45, CCR7 не продемонстрировали каких-либо тенденций ни в одной из этих
 10 партий для 5 субъектов. Количество векторных копий для всех 5 партий составляет менее 0,5 копии на клетку.

[00138] Определенная тенденция в аналитических внутрипроизводственных данных или данных при выпуске для 5 партий лекарственного препарата цилтацел (таблица 10), использовавшихся для лечения 5 субъектов с последующими
 15 двигательными и нейрокognитивными СЛНЯ, и возникновения этих неблагоприятных явлений отсутствует. Характеристики в рамках характеристики процесса для всех партий в ходе производства постоянно контролируются в текущих и запланированных клинических исследованиях.

Сводная информация

[00139] По мере генерирования большего количества данных по безопасности для утвержденных и новых вариантов терапии CAR-T-клетками представление о связанной с CAR-T-клетками нейротоксичности будет продолжать развиваться, выходя за пределы ICANS и охватывая другие проявления нейротоксичности. Настоящий документ сфокусирован на других проявлениях нейротоксичности,
 25 классифицированных как относящиеся к кластеру двигательных и нейрокognитивных нежелательных явлений в текущих исследованиях цилтацела. На сегодняшний день возможные факторы, ассоциирующиеся с двигательными и нейрокognитивными нежелательными явлениями, включают в себя следующее:

- высокая опухолевая нагрузка на исходном уровне, причем высокая опухолевая нагрузка определяется как:
 - плазмоцитоз в костном мозге $\geq 80\%$, или
 - спайковый М-белок в сыворотке ≥ 5 г/дл, или
 - свободные легкие цепи в сыворотке ≥ 5000 мг/л.
- высокие исходные уровни IL-6;

- высокое количество лимфоцитов в дни 14, 21 и 28 исследования (после инфузии цилтацела);
- высокие пиковые уровни (C_{\max}) IL-6 и INF- γ в периферической крови;
- предшествующий CRS (степени тяжести ≥ 2) или ICANS (любой степени тяжести);
- экспансия CAR-T-клеток с высоким уровнем экспансии клеток, определяемым как C_{\max} CAR-T-клеток > 1000 клеток/мкл; и
- персистенция CAR-T-клеток с высоким уровнем персистенции клеток, определяемым как CAR-T-клетки > 300 клеток/мкл в день 56 исследования.

10 [00140] На ФИГ. 11 приведены коэффициенты несогласия и доверительные интервалы для каждого из этих возможных факторов.

Пример 5. Стратегии минимизации для снижения ассоциированной с CAR-T-клетками нейротоксичности

15 [00141] После первого случая двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ была созвана специальная группа по управлению безопасностью, было отправлено уведомление в Управление по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов (FDA) Соединенных Штатов Америки (США), в активные исследовательские центры были отправлены письма с уведомлениями для исследователей (DIL) (исследования 68274528MMY2001, 68284528MMY2002 и 68274528MMY2003), была учреждена
20 рабочая группа по вопросам нейротоксичности и были проведены стандартные телеконференции с исследователями (исследование 68274528MMY2001). В соответствии с DIL исследователей попросили информировать медицинского наблюдателя о любых явлениях нейротоксичности (включая ICANS) после инфузии цилтацела. Исследователей проинструктировали в соответствии с консенсусными
25 критериями ASTCT (включенными в протокол) по поводу агрессивного лечения ICANS стероидами.

[00142] С учетом кумулятивных случаев двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, наблюдавшихся в клиническом исследовании 68274528MMY2001, быстро прогрессирующей степени тяжести (которая включала в себя неспособность работать или ухаживать за собой после изначально постепенного и малозаметного проявления симптомов) и первого летального исхода были внесены немедленные изменения в
30 проведение текущих исследований по соображениям безопасности, за которыми позже последовало внесение поправок в протокол и форму информированного согласия. Клиническое резюме и решение были переданы в FDA США и во все активные центры

были отправлены письма с уведомлениями для исследователей (исследования 68274528MMY2001, 68284528MMY2002, 68274528MMY2003 и 68284528MMY3002). На основе новых данных были внедрены стратегии мониторинга и минимизации для двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ в виде поправок к протоколу на уровне программы.

[00143] Статус исследований, проведенных в США (клинических исследований 68284528MMY2001, 68284528MMY2003 и 68284528MMY3002), обобщен в таблице 12.

Таблица 12. Обзор текущих исследований, проводимых в Соединенных Штатах Америки

Номер исследования	Дизайн исследования	Цели	Область	Состояние
68284528MMY2001 (CARTITUDE-1)	Открытое многоцентровое исследование фаз 1b–2 для оценки безопасности и эффективности цилтацела у взрослых субъектов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. Фаза 1b N = по меньшей мере 24 и до 50 субъектов Фаза 2 N ≈ 60 субъектов Фаза 2 (Япония) N ≈ 8 субъектов	Безопасность (фаза 1b) ORR (фаза 2)	США, Япония	Завершен набор участников для фазы 1b и фазы 2
68284528MMY2003 (CARTITUDE-2)	Многокогортное открытое многоцентровое исследование фазы 2. Будут изучены четыре популяции пациентов с неудовлетворенной медицинской потребностью ^a N ≈ 20 субъектов в каждой когорте	Безопасность и эффективность	США, ЕС	Введение дозы первому субъекту в феврале 2020 г.
68284528MMY3002 (CARTITUDE-4)	Рандомизированное исследование фазы 3, проводимое для сравнения терапии цилтацелом, направленной терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) против ВСМА и терапии	Безопасность и эффективность	Во всем мире за исключением Китая	Введение дозы первому субъекту в июле 2020 г.

Номер исследования	Дизайн исследования	Цели	Область	Состояние
	помалидомидом, бортезомибом и дексаметазоном (PVd) или даратумумабом, помалидомидом и дексаметазоном (Dpd) у субъектов с рецидивирующей и рефрактерной к леналидомиду множественной миеломой N = 400 (по 200 на группу лечения)			

[00144] Были определены и реализованы следующие стадии минимизации.

1. Исследователям из исследований 68284528ММУ2001, 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 были направлены уведомления.
- 5 2. В протоколы 68284528ММУ2001, 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 были внесены поправки для включения описания ключевых характеристик паттерна двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ и потенциала серьезно инвалидизирующего исхода.
- 10 3. Информированное согласие было обновлено для включения в него последних зарегистрированных двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, а также предложения отправить спонсору образец СМЖ в случае выполнения люмбальной пункции. В формы информированного согласия исследования 68284528ММУ2003 и исследования 68284528ММУ3002 были внесены поправки для включения предоставления образцов аутопсии.
- 15 4. Были внесены поправки в протоколы 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 в отношении субъектов с присутствующим в анамнезе соответствующим неврологическим заболеванием (например инсультом, энцефалитом) с рекомендацией выполнить вначале МРТ головного мозга и ЭЭГ.
- 20 5. Были внесены поправки в протокол 68284528ММУ2003, допускающие применение переходной терапии (на основании выбора исследователя) для уменьшения опухолевой нагрузки перед инфузией CAR-T-клеток. Ранее для применения в рамках переходной терапии были разрешены только агенты, которые субъект уже получал ранее. Были внесены поправки в протокол
- 25 68284528ММУ2001, допускающие применение переходной терапии в случае

повторного лечения. Были внесены поправки в протокол 68284528ММУ3002, допускающие применение дополнительных циклов переходной терапии на основании клинического статуса субъекта также для уменьшения опухолевой нагрузки перед инфузией CAR-T-клеток.

- 5 6. Для субъектов с высоким уровнем бремени заболевания на исходном уровне, в частности для субъектов с прогрессирующим заболеванием несмотря на переходную терапию, обсуждение соотношения рисков и пользы должно проводиться до инфузии CAR-T-клеток, поскольку эти субъекты потенциально подвержены более высокому риску развития тяжелой нейротоксичности, характеризующейся СЛНЯ в виде двигательных нарушений, нейрокогнитивных нарушений и изменений личности.
- 10 7. Были внесены поправки в протоколы 68284528ММУ2001, 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 для включения рекомендации в отношении более продолжительного применения профилактических противомикробных препаратов (в течение периода до 6 месяцев или дольше в соответствии с руководствами учреждения) либо в соответствии с консенсусными рекомендациями для пациентов после ASCT.
- 15 8. Были внесены поправки в протоколы 68284528ММУ2001, 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 для включения рекомендации в отношении раннего и агрессивного лечения ICANS любой степени тяжести стероидами, чтобы оценить, может ли это вмешательство уменьшать риск развития двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ после разрешения CRS согласно усмотрению исследователя.
- 20 9. Срок мониторинга и предоставления отчетности о неврологических явлениях (новых случаях или обострении любых уже присутствующих явлений) был увеличен до одного года после инфузии (вместо 100 дней) с инструкциями об уведомлении медицинского наблюдателя в случае регистрации любых двигательных или нейрокогнитивных симптомов.
- 25 10. Были внесены поправки в протоколы 68284528ММУ2001, 68284528ММУ2003 и 68284528ММУ3002 для включения стандартной оценки почерка, которая проводилась у субъекта перед инфузией и периодически после инфузии в ходе исследования для изучения изменений почерка как потенциального раннего индикатора других проявлений нейротоксичности. Компанией Janssen был разработан новый инструмент для оценки почерка, который состоит из
- 30

- журнала регистрации синтаксических конструкций и критериев определения степени тяжести (степень тяжести 1 и степень тяжести 2) для 3 предпочтительных терминов (аграфии, микрографии и дисграфии). Центры проинструктированы регистрировать эти СЛНЯ в электронной базе данных и немедленно уведомлять медицинского наблюдателя в случае выявления любых изменений. В том случае, если у субъекта развивается серьезное нежелательное явление (СНЯ) нейротоксичности после разрешения CRS, копия журнала регистрации должна быть приложена к исходной документации. Оценка почерка будет проводиться в дополнение к применению действующего инструмента для оценки ассоциированной с иммунными эффекторными клетками энцефалопатии (ICE).
- 5
- 10
11. Было добавлено рекомендуемое обследование для субъектов, у которых развиваются другие проявления нейротоксичности, включая руководство по исключению специфических вирусных инфекций (анализ СМЖ для исключения вируса герпеса человека [HHV]-6, HHV-7, вируса Джона Каннингема [JCV], вируса простого герпеса [HSV]-1,2, а также серология на HHV-6, HHV-7 и JCV), СМЖ методом проточной цитометрии для исключения лептоменингеального заболевания и паранеопластической этиологии, уровни тиамина в сыворотке (с учетом приема добавок), визуализация (т. е. ПЭТ-сканирование или МРТ-перфузия, ЭЭГ).
- 15
- 20
12. Были внесены поправки в протоколы 68284528MMY2001, 68284528MMY2003 и 68284528MMY3002 для включения рекомендаций в отношении терапии, направленной на уменьшение или элиминацию CAR-T-клеток в случае двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, не отвечающих на другие вмешательства, с консультацией со спонсором.
- 25
13. В дополнение к перечисленным выше этапам по минимизации был учрежден комитет по мониторингу данных (DMC) для исследования 68284528MMY2003 для проверки всех субъектов, получивших лечение, независимо от когорты.
14. Для когорты D исследования 68284528MMY2003 были предусмотрены следующие дополнительные стадии минимизации:
- 30
- a. поэтапное дозирование в течение по меньшей мере 4 недель для первых 5 субъектов;
 - b. начало лечения первых 5 субъектов без леналидомида;

- c. DMC для определения того, безопасно ли начинать введение леналидомида, после проверки данных первых 5 субъектов;
- d. ступенчатое дозирование для первых 5 субъектов без начала введения леналидомида (субъектов 6–10) в течение по меньшей мере 4 недель.

5 [00145] Кроме того, были проведены многочисленные анализы для оценки возможных прогностических факторов и патологии, лежащей в основе двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ (см. пример 4); результаты которых обобщены в настоящем документе.

Плановый контроль

10 [00146] В дополнение к долгосрочному исследованию последующего наблюдения (исследованию 68284528MMY4002) для непрерывного контроля за субъектами, получавшими цилтацел, в течение периода до 15 лет планируется наблюдательное пострегистрационное исследование безопасности с использованием реестра с целью дополнительной характеристики выявленных рисков, дальнейшей оценки
15 потенциальных рисков и недостающей информации с особым акцентом на долгосрочную безопасность.

Руководство для врачей

[00147] Следуйте стратегиям контроля и минимизации рисков, описанным в брошюре исследователя (см., например, таблицу 13 ниже). Кроме того, для сведения к
20 минимуму риска двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ у субъектов в текущей программе клинической разработки цилтацела были реализованы стратегии контроля и минимизации, включающие в себя усиленную переходную терапию для снижения исходной опухолевой нагрузки, раннее агрессивное лечение CRS и ICANS, оценки почерка для раннего обнаружения симптомов нейротоксичности и расширенный
25 контроль и период предоставления отчетности о нейротоксичности по истечении 100 дней после инфузии цилтацела. На сегодняшний день помимо 5 субъектов в клиническом исследовании 68284528MMY2001 и 1 субъекта в клиническом исследовании 68284528MMY2003, как описано выше, дополнительные случаи других проявлений нейротоксичности, характеризующихся двигательными и
30 нейрокогнитивными СЛНЯ, не регистрировались ни в одном исследовании в рамках программы разработки цилтацела.

Таблица 13. Риски и стратегии минимизации

Идентифицированный риск	Стратегии минимизации
Нейрологическая токсичность	<p>Необходимо вести тщательный мониторинг неврологических НЯ, включая нейротоксичность, связанную с CAR-T-клетками (например, ICANS), и повышенное внутричерепное давление / отек головного мозга; необходимо следовать инструкциям по лечению, представленным в протоколе.</p> <p>Участников следует проинструктировать обращаться за медицинской помощью, если они замечают новое возникновение головной боли, судорог, нарушений речи, нарушений зрения, нарушений сознания, спутанности сознания и дезориентации, а также нарушений координации, нарушений баланса или изменений психического состояния. Необходимо оповещать спонсора, если участник испытывает ICANS любой степени тяжести. При первых признаках нейротоксичности следует рассмотреть возможность проведения неврологической консультации и оценки. Оценка с использованием инструмента для оценки ассоциированной с иммунными эффекторными клетками энцефалопатии (ICE) (ICE-Tool) должна проводиться на исходном уровне и ежедневно после подозрения на первые симптомы нейротоксичности и до их разрешения. При возникновении связанной с CAR-T-клетками нейротоксичности (например, ICANS) степени тяжести ≥ 2 необходима госпитализация. Необходимо рассмотреть возможность применения неседативных противосудорожных лекарственных препаратов (например, леветирацетама) для профилактики судорог при любой нейротоксичности степени тяжести 2 или выше.</p> <p>На основании институциональной практики могут использоваться другие варианты терапии, нацеленно воздействующие на цитокины (например, IL-1), особенно в случаях нейротоксичности, не отвечающей на тоцилизумаб или кортикостероиды. Терапия, направленная на уменьшение или элиминацию CAR-T-клеток, включая химиотерапию, может быть рассмотрена по результатам консультации со спонсором для участников, у которых развивается нейротоксичность, которая остается тяжелой или представляющей угрозу для жизни после предшествующих вариантов терапии, включая тоцилизумаб и кортикостероиды.</p> <p>Другие проявления нейротоксичности</p> <p>Необходимо тщательно отслеживать другие проявления нейротоксичности с клиническими проявлениями на протяжении исследования после инфузии цилтацела. Симптомы могут иметь слабовыраженное начало и включать в себя кластер двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ, в том числе:</p>

Таблица 13. Риски и стратегии минимизации

	<p>двигательные изменения (например, микрографию или изменения почерка, тремор, брадикинезию, ригидность, шаркающую походку, нарушение баланса и координации, затрудненное письмо, затруднения с повседневной деятельностью, такой как способность самостоятельно одеваться или принимать пищу), нарушение когнитивных функций (например, потерю памяти или забывчивость, нарушение внимания, умственную заторможенность или спутанность, затруднения с речью или неразборчивую речь, затруднения с чтением или пониманием слов) и изменения личности (например, обедненную мимику лица, уплощение аффекта, сниженную способность выражать эмоции, сниженную коммуникабельность, незаинтересованность в деятельности). Если отмечаются какие-либо неврологические или психиатрические симптомы, следует связаться с медицинским наблюдателем и немедленно направить участника к неврологу для полной оценки.</p> <p>Кластер двигательных и нейрокогнитивных СЛНЯ регистрировался с большей частотой у участников с более высоким уровнем бремени заболевания и у участников с CRS более высокой степени тяжести (степени тяжести 2 и выше) и ICANS любой степени тяжести. Это может указывать на то, что CRS степени тяжести ≥ 2 или ICANS любой степени тяжести являются ранними индикаторами развития других проявлений нейротоксичности после периода восстановления от CRS и/или ICANS. Таким образом, CRS степени тяжести ≥ 2 или ICANS любой степени тяжести могут указывать на возможность того, что раннее вмешательство и более агрессивная вспомогательная терапия (включая стероиды), в особенности у получивших лечение пациентов с высокой опухолевой нагрузкой, могут минимизировать риск развития более поздних других проявлений нейротоксичности. Инфекция и сепсис наблюдались одновременно у многих из этих пациентов. Стратегии минимизации для других проявлений нейротоксичности включают в себя усиленную переходную терапию для уменьшения исходной опухолевой нагрузки, раннее агрессивное лечение CRS и ICANS, оценки почерка для раннего обнаружения симптомов нейротоксичности и расширенный контроль и период предоставления отчетности о нейротоксичности на протяжении исследования.</p>
--	---

ADL = повседневная деятельность; CAR-T = Т-клетка с химерным антигенным рецептором;

CRS = синдром высвобождения цитокинов; ICE = энцефалопатия, ассоциированная с

иммунными эффекторными клетками; G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий

фактор; HLH/MAS = гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / синдром активации

макрофагов; ICANS = синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными

Таблица 13. Риски и стратегии минимизации

эффекторными клетками; СЛНЯ = связанные с лечением нежелательные явления

^a Нежелательные явления, представляющие особый интерес

[00148] Если отмечаются какие-либо неврологические или психиатрические симптомы (см. ниже), следует связаться с медицинским наблюдателем и немедленно направить субъекта к неврологу для полного обследования. Субъектов следует контролировать на предмет нейротоксичности на протяжении исследования после инфузии цилтацела. Особое внимание следует уделить возникновению любого из следующего.

Двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ, часто со слабо выраженным началом:

- двигательные нарушения (например, микрография или изменения почерка, тремор, брадикинезия, ригидность, шаркающая походка, нарушение баланса и координации, затрудненное письмо, затруднения с повседневной деятельностью, такой как способность самостоятельно одеваться или принимать пищу);
- нарушение когнитивных функций (например, потеря памяти или забывчивость, нарушения внимания, умственная заторможенность или спутанность, затруднения с речью или неразборчивая речь, затруднения с чтением или пониманием слов);
- изменения личности (например, обедненная мимика лица, уплощение аффекта, сниженная способность выражать эмоции, сниженная коммуникабельность, незаинтересованность в деятельности).

Раннее обнаружение, проведение обследований и вмешательство могут быть важны для предотвращения усугубления нейротоксичности. Ниже приведен список потенциальных диагностических средств, применение которых следует рассматривать у субъектов с новыми неврологическими симптомами:

- ПЭТ/компьютерная томография (КТ) головного мозга и/или МРТ головного мозга с перфузией и ЭЭГ;
- люмбальная пункция для исключения инфекции (в частности, JCV, вируса опоясывающего герпеса (HZV), HSV-1/2, HHV-6, HHV-7, вируса Эпштейна — Барр (EBV), цитомегаловируса (CMV));
- серологическое тестирование на HHV-6 и HHV-7 посредством полимеразной цепной реакции на виремию;
- следует рассмотреть возможность исследования СМЖ методом проточной цитометрии и цитологии для исключения лептоменингеального заболевания;

- следует рассмотреть возможность проведения анализа СМЖ для исключения паранеопластических синдромов;
- уровень тиамин (следует рассмотреть возможность эмпирической замены тиамин в ожидании результатов).

5 Терапия, направленная на уменьшение или элиминацию CAR-T-клеток, включая химиотерапию, может быть рассмотрена по результатам консультации с спонсором для субъектов, у которых развивается нейротоксичность, которая не отвечает на другие вмешательства.

Заключение

10 [00149] Примеры, представленные в настоящем документе, демонстрируют применение следующих стратегий, используемых для минимизации и дальнейшего исследования патологии двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений:

(i) исходная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и исходная электроэнцефалограмма (ЭЭГ) для субъектов с присутствующим в анамнезе

15 соответствующим неврологическим заболеванием (например, инсультом, энцефалитом); (ii) переходная терапия для снижения опухолевой нагрузки перед введением терапии иммунными эффекторными клетками (например, инфузии цилтацела)¹; (iii) профилактическое применение противомикробных средств в течение периода до 6 месяцев или дольше (в соответствии с руководствами учреждения либо в

20 соответствии с консенсусными рекомендациями для пациентов после трансплантации аутологичных стволовых клеток [ASCT]); (iv) раннее и агрессивное лечение стероидами для ICANS любой степени тяжести; (v) расширенный контроль и период предоставления отчетности о неврологических нежелательных явлениях продолжительностью более 100 дней после введения терапии иммунными

25 эффекторными клетками; (vi) оценки почерка на исходном уровне (например, до инфузии цилтацела) и во время лечения для изучения изменений почерка в качестве потенциального раннего индикатора двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; (vii) вирусологическое исследование для исключения инфекции, исследование спинномозговой жидкости (СМЖ) методом проточной

30 цитометрии для исключения лептоменингеального заболевания и паранеопластической

¹ Для субъектов с высоким исходным уровнем бремени заболевания несмотря на переходную терапию следует обсудить вопрос соотношения риска и пользы, поскольку эти субъекты имеют более высокий риск развития тяжелых нежелательных явлений в виде двигательных нарушений, нейрокогнитивных нарушений и изменений личности.

этиологии, уровни тиамин в сыворотке (с учетом приема добавок) и визуализация головного мозга (например, сканирование методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или МРТ-перфузия, ЭЭГ) и (viii) варианты терапии, направленные на уменьшение или элиминацию CAR-T-клеток в случае двигательных и нейрокognитивных неблагоприятных явлений, не отвечающих на другие вмешательства.

[00150] Стратегии минимизации, описанные выше, были реализованы для всех текущих исследований цилтацела (срочная мера безопасности (USM)). С момента реализации стратегий минимизации частота случаев двигательных и нейрокognитивных нежелательных явлений сократилась с 5% до 1%. Двигательные и нейрокognитивные нежелательные явления будут продолжать контролировать, а поисковые оценки будут продолжать проводить для выявления возможных прогностических факторов и факторов, способствующих этим нежелательным явлениям.

[00151] По мере генерирования большего количества данных по безопасности для утвержденных и новых вариантов терапии CAR-T-клетками представление о связанной с CAR-T-клетками нейротоксичности будет продолжать развиваться, выходя за пределы ICANS и охватывая другие проявления нейротоксичности, категоризированные как двигательные и нейрокognитивные нежелательные явления. Безусловно, паркинсонизм регистрировали при применении идецела, другой терапии CAR-T-клетками, направленной против мишени BCMA у пациентов с MM. Двигательные и нейрокognитивные нежелательные явления будут продолжать контролировать, а поисковые оценки будут продолжать проводить для выявления возможных прогностических факторов и факторов, обуславливающих патологию этих нежелательных явлений.

[00152] Хотя предпочтительные варианты осуществления изображены и описаны подробно в данном документе, специалистам в соответствующей области будет очевидно, что различные модификации, дополнения, замены и т. п. могут быть сделаны без отклонения от сущности изобретения, и поэтому считается, что они входят в объем изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения нейротоксичности, ассоциированной с терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR), включающий:
- 5 введение субъекту терапии CAR-T-клетками;
- определение одного или более из (i) опухолевой нагрузки у субъекта до указанного введения, (ii) уровней IL-6 у субъекта на момент указанного введения, (iii) экспансии CAR-T-клеток у указанного субъекта после указанного введения, (iv)
- 10 персистенции CAR-T-клеток в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (v) развития синдрома высвобождения цитокинов (CRS) степени тяжести ≥ 2 у указанного субъекта после указанного введения, (vi) развития синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), у указанного субъекта после указанного введения, (vii) пиковых уровней IL-6 в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения, (viii)
- 15 пиковых уровней INF- γ в периферической крови у указанного субъекта после указанного введения и (iv) количества лимфоцитов у указанного субъекта после указанного введения; и
- введение указанному субъекту смягчающего терапевтического средства на основании указанного определения для снижения нейротоксичности, ассоциированной
- 20 с терапией CAR-T-клетками.
2. Способ по п. 1, в котором субъект имеет множественную миелому.
3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором терапия CAR-T-клетками представляет собой терапию CAR-T-клетками, направленную на агент созревания В-клеток (BCMA).
- 25 4. Способ по п. 3, в котором терапия BCMA CAR-T-клетками представляет собой цилтакабтаген аутолейцел (цилтацел).
- 30 5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-T-клетками, включает одно или более из нежелательных явлений в виде двигательной и моторной дисфункции, нежелательных явлений в виде нарушения когнитивных функций, нежелательных явлений в виде изменений личности или любую их комбинацию.

6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-T-клетками, представляет собой не ICANS
- 5 7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором указанное определение периодически повторяют.
8. Способ по любому из пп. 2–7, в котором определение опухолевой нагрузки у субъекта включает в себя:
- 10 измерение у субъекта плазмоцитоза костного мозга, уровнем М-белка в сыворотке, уровнем свободных легких цепей в сыворотке или их комбинации.
9. Способ по п. 8, в котором когда указанный субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмоцитозом костного мозга $\geq 80\%$, уровнями М-белка в сыворотке ≥ 5 г/дл или уровнями свободных легких цепей в сыворотке ≥ 5000 мг/л на основании указанного определения, указанное смягчающее терапевтическое средство включает в себя переходную терапию, причем указанный способ дополнительно включает:
- 15 введение переходной терапии перед введением терапии CAR-T-клетками.
- 20 10. Способ по п. 9, в котором указанная переходная терапия включает в себя химиотерапевтическое средство, иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом или любую их комбинацию.
- 25 11. Способ по п. 10, в котором химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующий агент или ингибитор топоизомеразы.
12. Способ по п. 10, в котором иммуномодулирующий агент содержит ингибитор CD38.
- 30 13. Способ по п. 12, в котором ингибитор CD38 представляет собой даратумумаб или изатуксимаб.

14. Способ по п. 10, в котором иммуномодулирующий агент выбран из леналидомида, помалидомида, талидомида и их комбинаций.

5 15. Способ по п. 10, в котором ингибитор протеасом выбран из бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба и их комбинаций.

10 16. Способ по любому из пп. 1–7, в котором в том случае, если уровни IL-6 в крови у субъекта на момент указанного введения выше верхнего предела нормы, указанное смягчающее терапевтическое средство включает в себя ингибитор IL-6, причем указанный способ дополнительно включает:
введение ингибитора IL-6 перед введением терапии CAR-T-клетками.

15 17. Способ по любому из пп. 1–7, в котором в том случае, если пиковые уровни IL-6 в периферической крови у субъекта после указанного введения выше верхнего предела нормы, указанное смягчающее терапевтическое средство включает в себя ингибитор IL-6.

20 18. Способ по п. 16 или п. 17, в котором ингибитор IL-6 представляет собой тоцилизумаб.

25 19. Способ по любому из пп. 1–7, в котором в том случае, если экспансия CAR-T-клеток у субъекта на основании указанного определения составляет > 1000 клеток/мкл после указанного введения, смягчающее терапевтическое средство включает в себя химиотерапевтический агент, приемлемый для уменьшения количества CAR-T-клеток у указанного субъекта.

30 20. Способ по любому из пп. 1–7, в котором в том случае, если персистирующая концентрация CAR-T-клеток в периферической крови у субъекта на основании указанного определения составляет > 300 клеток/мкл после указанного введения, смягчающее терапевтическое средство включает в себя химиотерапевтический агент, подходящий для уменьшения количества CAR-T-клеток у указанного субъекта.

21. Способ по п. 19 или п. 20, в котором химиотерапевтический агент представляет собой алкилирующий агент или ингибитор топоизомеразы.

5 22. Способ по любому из пп. 1–7, в котором в том случае, если указанный субъект имеет CRS степени тяжести ≥ 2 или ICANS любой степени тяжести на основании указанного определения, смягчающее терапевтическое средство включает в себя противовоспалительный агент, приемлемый для лечения указанного CRS или ICANS.

10 23. Способ по п. 22, в котором указанный противовоспалительный агент представляет собой ингибитор IL-6.

24. Способ по п. 23, в котором ингибитор IL-6 представляет собой тоцилизумаб.

15 25. Способ по п. 22, в котором указанный противовоспалительный агент представляет собой стероид.

20 26. Способ по п. 25, в котором стероид выбран из дексаметазона, преднизона, метилпреднизолона и их комбинаций.

27. Способ по любому из пп. 1–26, дополнительно включающий:
мониторинг субъекта на предмет симптомов аграфии, микрографии, дисграфии или любой их комбинации после введения терапии CAR-T-клетками.

25 28. Способ по п. 27, в котором в том случае, если указанный субъект на основании указанного мониторинга демонстрирует симптомы аграфии, микрографии или дисграфии после указанного введения, указанный способ дополнительно включает:

30 (i) оценку образца спинномозговой жидкости у субъекта на предмет присутствия инфекции, лептоменингеального заболевания, паранеопластического синдрома или их комбинации;

(ii) определение уровней вируса герпеса человека (HHV)-6, HHV-7 или обоих в сыворотке у субъекта;

(iii) измерение уровней тиамина в сыворотке у субъекта;

(iv) визуализацию головного мозга субъекта посредством позитронно-эмиссионной томографии или магнитно-резонансной томографии;

(v) выполнение электроэнцефалограммы (ЭЭГ); или

(vi) любую комбинацию (i), (ii), (iii), (iv) и (v).

5

29. Способ лечения множественной миеломы у субъекта посредством терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) одновременно со снижением нейротоксичности, ассоциированной с указанной терапией, причем указанный способ включает:

10 введение терапии CAR-Т-клетками субъекту, имеющему множественную миелому, при этом указанный субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмцитозом костного мозга < 80%, уровнем М-белка в сыворотке крови < 5 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке крови < 5000 мг/л.

15

30. Способ по п. 29, в котором указанный субъект имеет опухолевую нагрузку, характеризующуюся плазмцитозом костного мозга < 50%, уровнем М-белка в сыворотке < 3 г/дл и уровнем свободных легких цепей в сыворотке < 3000 мг/л.

20

31. Способ по п. 29, дополнительно включающий:

введение субъекту переходной терапии для достижения опухолевой нагрузки, характеризующейся плазмцитозом костного мозга < 80%, уровнями М-белка в сыворотке < 5 г/дл и уровнями свободных легких цепей в сыворотке < 5000 мг/л, перед введением терапии CAR-Т-клетками.

25

32. Способ по п. 31, в котором указанная переходная терапия включает в себя химиотерапевтическое средство, иммуномодулирующий агент, ингибитор протеасом или их комбинацию.

30

33. Способ по п. 32, в котором химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующий агент или ингибитор топоизомеразы.

34. Способ по п. 32, в котором иммуномодулирующий агент содержит ингибитор CD38.

35. Способ по п. 34, в котором ингибитор CD38 представляет собой даратумумаб.

5 36. Способ по п. 32, в котором иммуномодулирующий агент выбран из леналидомида, помалидомида, талидомида и их комбинаций.

37. Способ по п. 32, в котором ингибитор протеасом выбран из бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба и их комбинаций.

10 38. Способ лечения множественной миеломы у субъекта посредством терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) одновременно со снижением нейротоксичности, ассоциированной с указанной терапией, причем указанный способ включает:

15 введение терапии CAR-Т-клетками указанному субъекту, имеющему множественную миелому и уровень ИЛ-6 в сыворотке, который находится в пределах нормального референсного диапазона 0–2 пг/мл.

39. Способ по п. 38, дополнительно включающий:

20 введение субъекту ингибитора ИЛ-6 для достижения нормального референсного диапазона ИЛ-6 у субъекта перед введением терапии CAR-Т-клетками.

25 40. Способ снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы, включающий:

30 введение субъекту, получавшему терапию CAR-Т-клетками и имеющему симптомы ассоциированного с терапией CAR-Т-клетками синдрома высвобождения цитокинов (CRS) или синдрома нейротоксичности, ассоциированного с иммунными эффекторными клетками (ICANS), противовоспалительного агента в количестве, эффективном для снижения нейротоксичности у указанного субъекта.

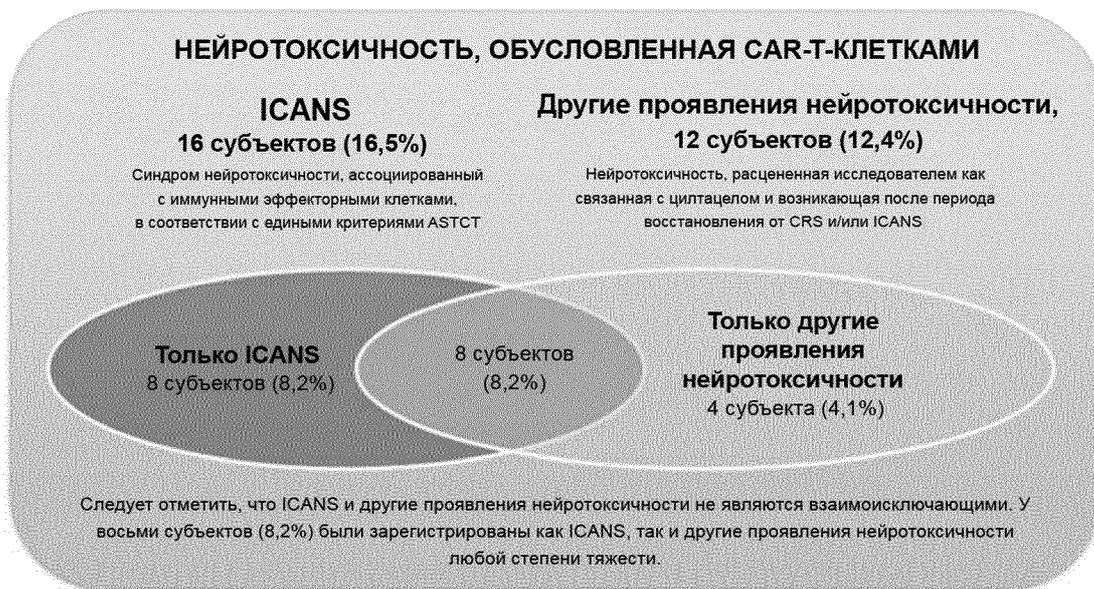
41. Способ по п. 40, в котором указанный противовоспалительный агент представляет собой ингибитор ИЛ-6.

42. Способ по п. 41, в котором ингибитор ИЛ-6 представляет собой тоцилизумаб.
43. Способ по п. 41, в котором указанный противовоспалительный агент
5 представляет собой стероид.
44. Способ по п. 43, в котором стероид выбран из дексаметазона и метилпреднизолона.
- 10 45. Способ по п. 40, в котором CRS имеет степень тяжести ≥ 2 .
46. Способ по п. 40, в котором ICANS имеет степень тяжести ≥ 1 .
- 15 47. Способ снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы, включающий:
- введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему максимальную концентрацию CAR-T-клеток в плазме крови (C_{max}) > 1000 клеток/мкл и/или персистирующую концентрацию CAR-T-клеток в периферической крови
20 > 300 клеток/мкл после указанного введения CAR-T-клеток, химиотерапевтического препарата для снижения ассоциированной с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.
- 25 48. Способ снижения нейротоксичности у субъекта, получающего терапию Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) для лечения множественной миеломы, включающий:
- введение субъекту, получавшему терапию CAR-T-клетками и имеющему пиковый уровень ИЛ-6 в периферической крови, который выше верхнего предела нормы, после введения CAR-T-клеток, ингибитора ИЛ-6 для снижения ассоциированной
30 с терапией CAR-T-клетками нейротоксичности.
49. Способ по любому из пп. 29–48, в котором терапия CAR-T-клетками представляет собой терапию CAR-T-клетками, направленную на агент созревания В-клеток (BCMA).

50. Способ по п. 49, в котором терапия ВСМА CAR-T-клетками представляет собой цилтакабтаген аутолейцел (цилтацел).

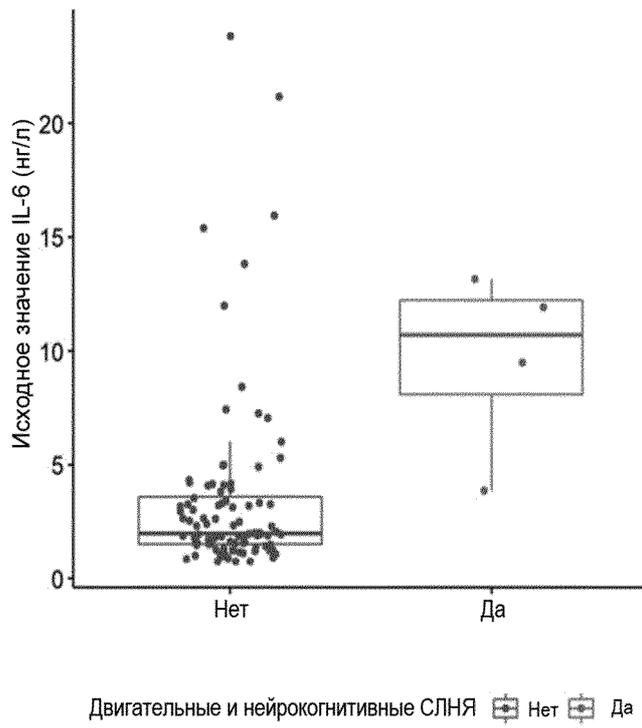
5 51. Способ по любому из пп. 29–48, в котором нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-T-клетками, включает в себя двигательные нежелательные явления, нейрокогнитивные нежелательные явления, нежелательные явления в виде изменений личности или любую их комбинацию.

10 52. Способ по любому из пп. 29–48, в котором нейротоксичность, ассоциированная с терапией CAR-T-клетками, представляет собой не ICANS.

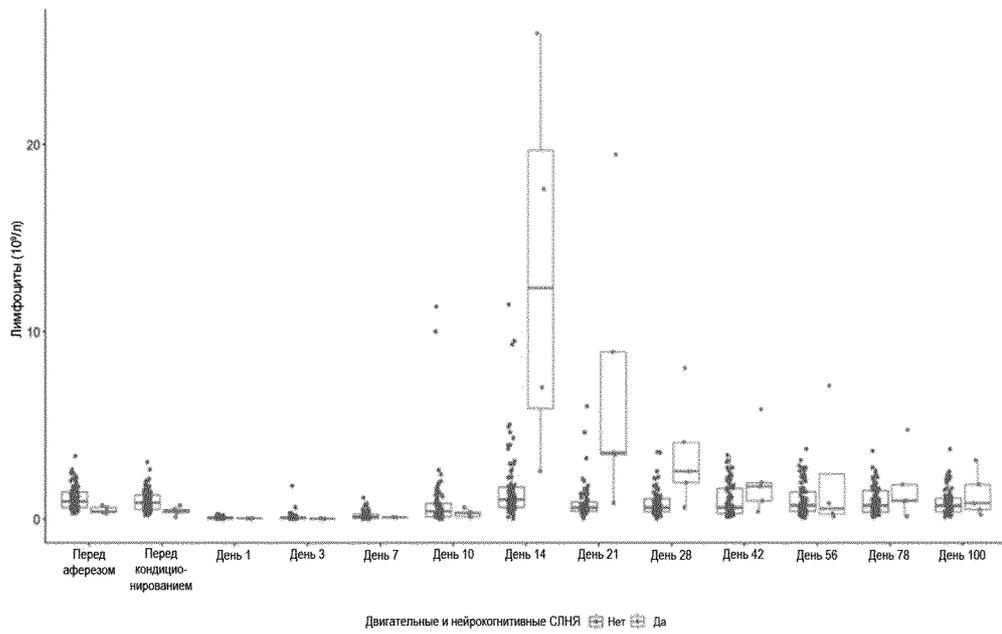
*ФИГ. 1*

ID субъекта	Смах CAR-T (клеток/ мкл)	День 28	День 42	День 56	День 78	День 100
L28US10003011	13 805	7135	5279	5957	2836	2464
L28US10025003	6416	4639	1426	НО	798	1172
L28US10017023	5523	1736	1437	926	772	576
L28US10024005	4320	827	378	328	238	184
L28US10007001	4053	НО	894	828	615	533
L28US10002034	4024	844	454	1277	НО	1077
L28US10007002	3092	1767	1242	733	675	НО
L28US10002024	2890	249	383	514	316	НО
L28US10002023	2876	1826	1145	600	НО	562
L28US10001016	2846	2614	2382	2534	НО	1994
L28US10002032	1636	1146	595	610	НО	100
L28US10021007	1428	586	248	НО	НО	303

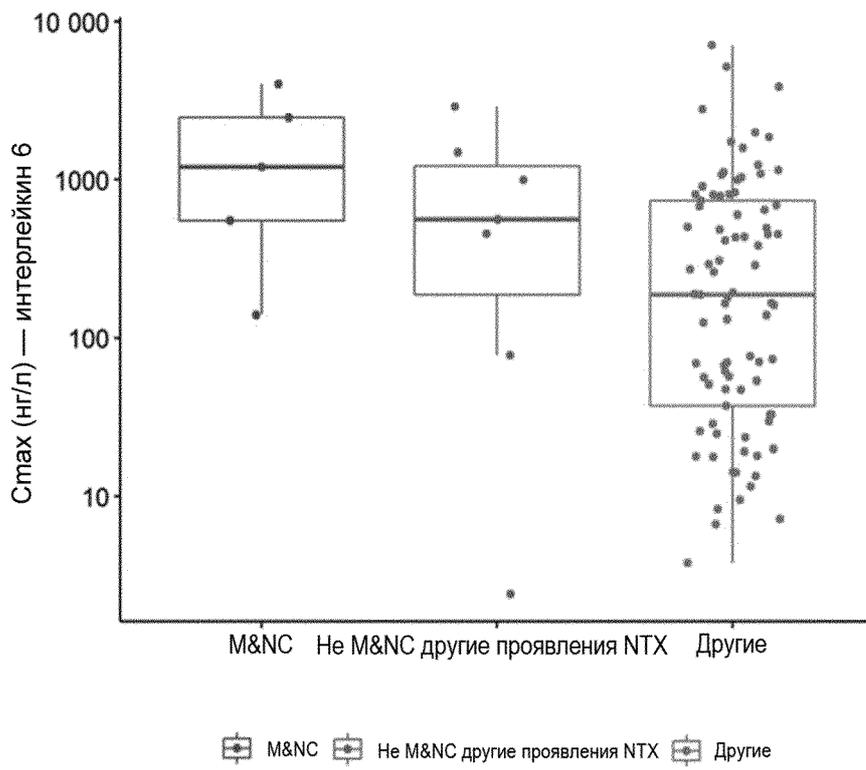
ФИГ. 2

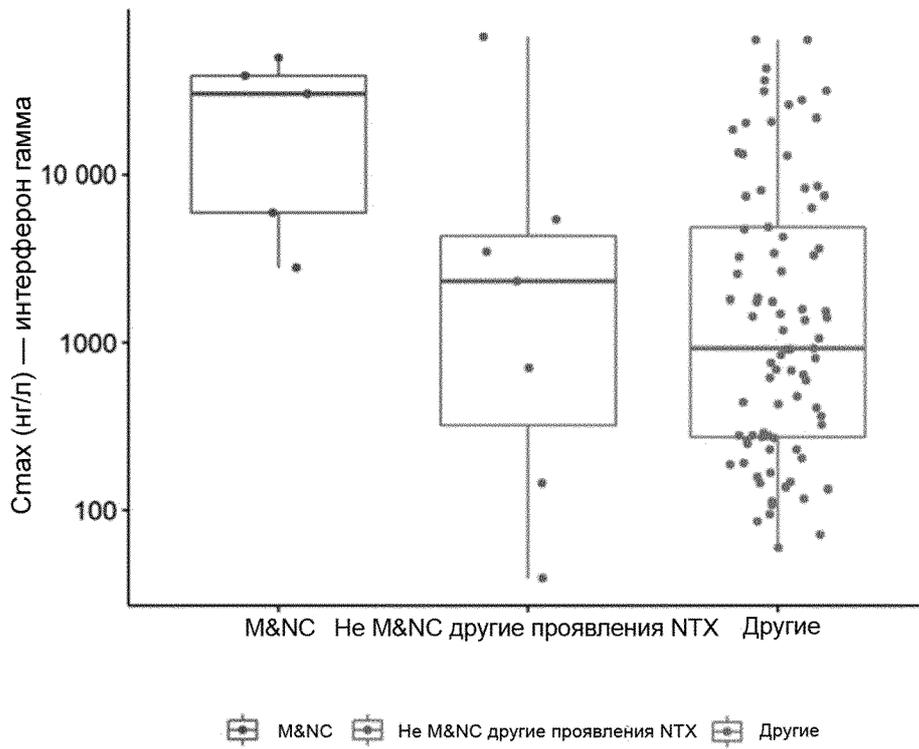


ФИГ. 3

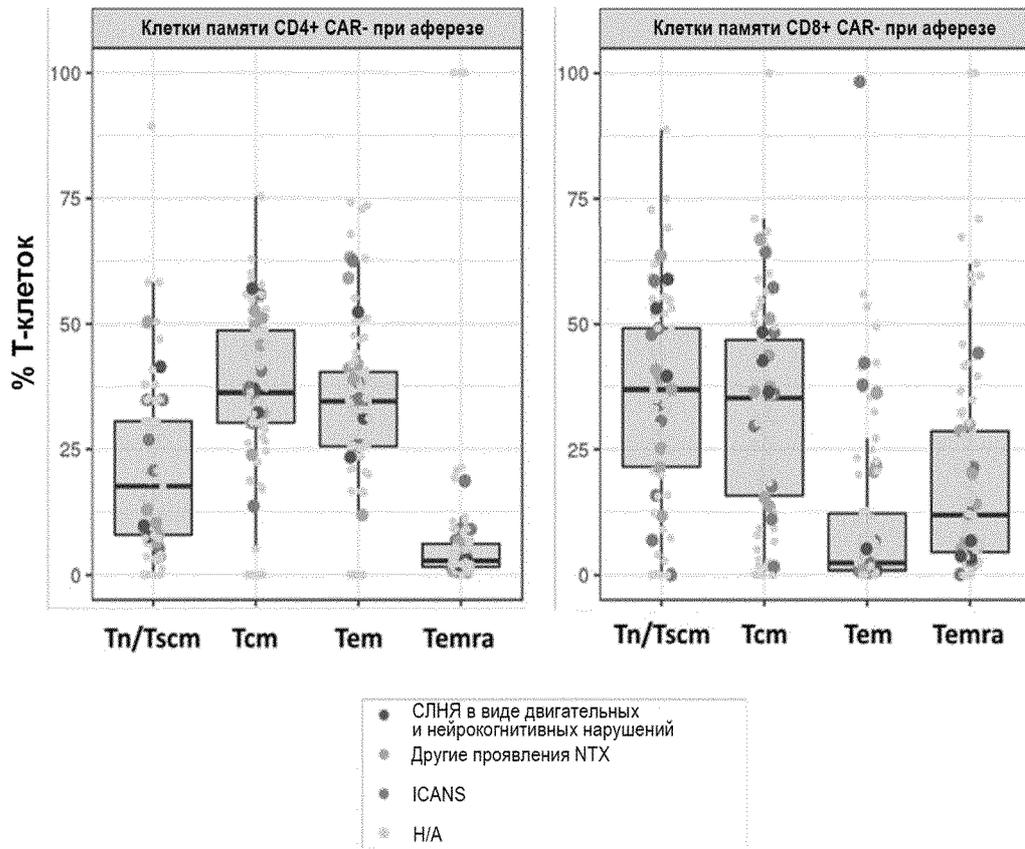


ФИГ. 4

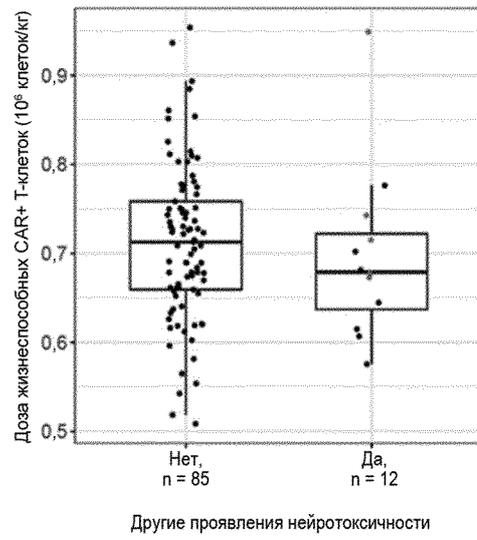
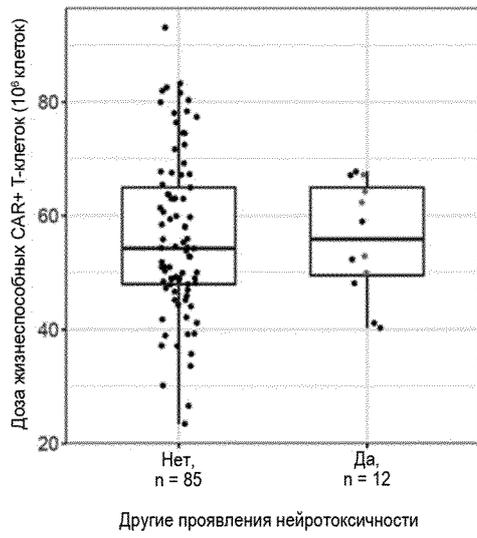
**ФИГ. 5**



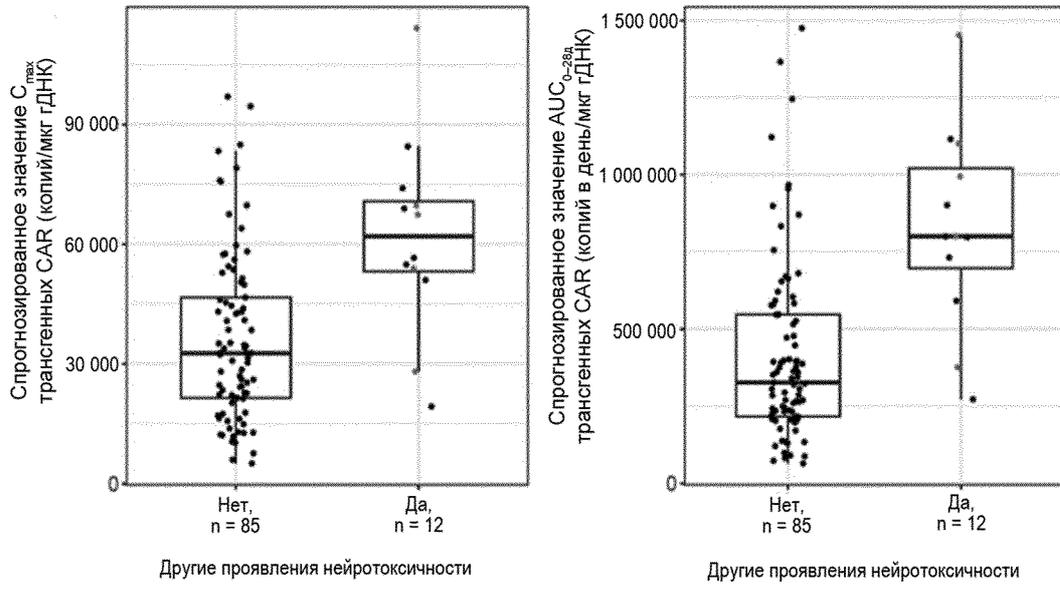
ФИГ. 6

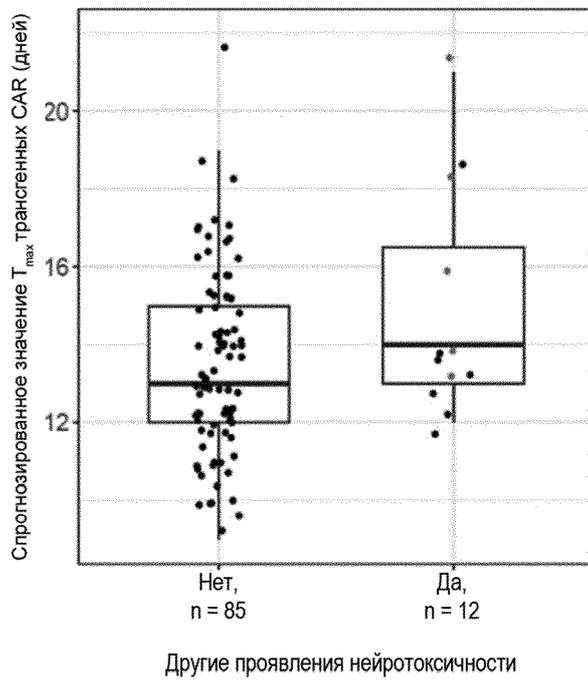


ФИГ. 7

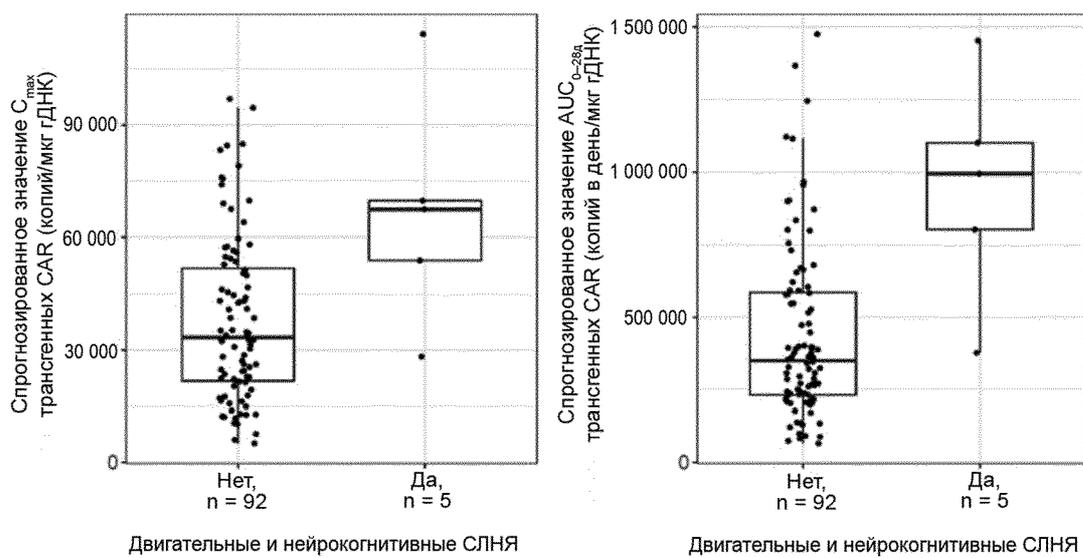


ФИГ. 8А

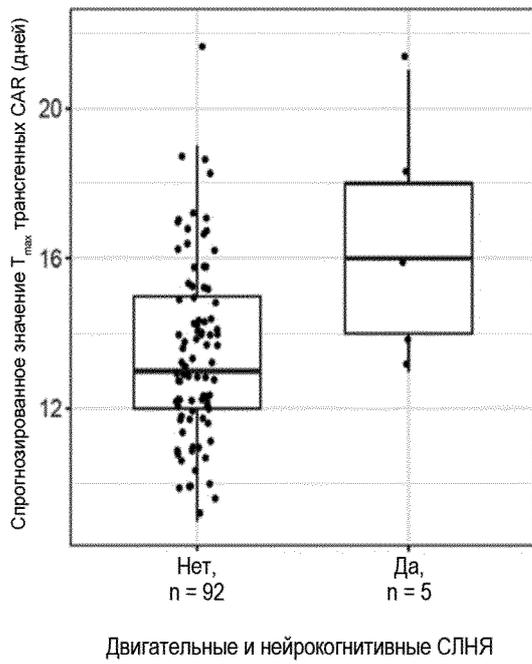
**ФИГ. 8Б**



ФИГ. 8Б (продолжение)



ФИГ. 9



ФИГ. 9 (продолжение)

Перечень значений опухолевой нагрузки и вариантов переходной терапии; субъекты с двигательными и нейрокognитивными СЛНЯ; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284526NIMY2001)					
ID субъекта	Поддающийся измерению тип заболевания на исходном уровне	Клиническая оценка опухолевой нагрузки на исходном уровне	SPD EMP на исходном уровне при наличии (мм ²)	Изменение опухолевой нагрузки от скрининга до момента введения инфузии цитацела (%)	Переходная терапия
L28US10002023	Только сыворотка	Низкий	2348	-60	БОРТЕЗОМИБ, МЕЛФАЛАН
L28US10003011	Только сыворотка	Высокий	.	Не подлежит оценке	КАРФИЛЗОМИБ, ДЕКСАМЕТАЗОН
L28US10017023	Только сыворотка	Высокий	.	50	ДЕКСАМЕТАЗОН
L28US10021005	Только сыворотка	Промежуточное соединение	.	14,3	ДЕКСАМЕТАЗОН
L28US10025003	FLC	Высокий	.	50,1	ДАРАТУМУМАБ, ДЕКСАМЕТАЗОН, ПОМАЛИДОМИД

Сокращения: EMP = экстрамедуллярная плазмоцитома, SPD = сумма произведений диаметров.

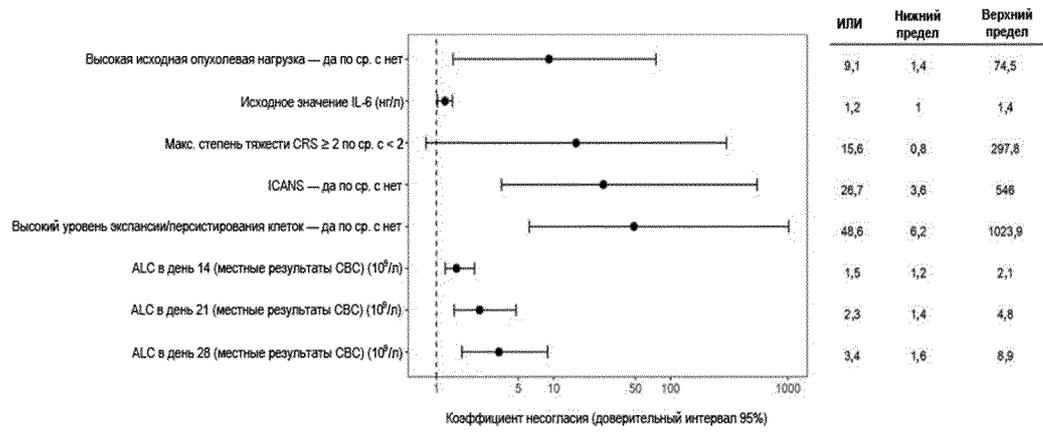
Примечание. Группа высокой нагрузки состоит из субъектов, удовлетворяющих любому из следующих условий: плазматические клетки в костном мозге $\geq 80\%$, спайковый М-белок в сыворотке крови ≥ 5 г/дл, свободные легкие цепи в сыворотке крови ≥ 5000 мг/л. Группа низкой нагрузки состоит из субъектов, удовлетворяющих всем имеющимся условиям: плазматические клетки в костном мозге $< 50\%$, спайковый М-белок в сыворотке крови < 3 г/дл, свободные легкие цепи в сыворотке крови < 3000 мг/л. Группа промежуточной нагрузки включает в себя субъектов, не соответствующих критериям ни для высокой, ни для низкой нагрузки.

Примечание. Бремя заболевания отражает тип измеряемого заболевания на момент включения: М-белок в сыворотке крови, М-белок в моче или разница между задействованными и незадействованными свободными легкими цепями (dFLC).

Примечание. Опухолевая нагрузка на момент инфузии JNJ-68284528 основана на последнем неотсутствующем значении в дату инфузии JNJ-68284528 или до нее и после афереза.

Примечание. Для субъектов с измеряемым заболеванием посредством уровня М-белка в сыворотке крови и уровня М-белка в моче представлен наилучший сценарий изменения опухолевой нагрузки, т. е. наибольшее увеличение опухолевой нагрузки для субъектов с наблюдаемым увеличением опухолевой нагрузки и наименьшее увеличение опухолевой нагрузки для субъектов с наблюдаемым снижением опухолевой нагрузки.

ФИГ. 10



ФИГ. 11

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)											
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет) / пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагноза / стадия ISS на исходном уровне исследования / SPD EMP на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования / возникновения НЯ / продолжительность НЯ (дни)	Степень токсичности / других проявлений токсичности / СНЯ	Исход	Связь с JNJ-68284528*	Введенный препарат / проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата / проведения процедуры]	
US10002	L28US10002023	58/M/ европеоид	6/3,9/1/2348	3/	Брадикардия/ БРАДИКИНЕЗИЯ	101/5	1/нет	Восстановление / разрешение не наступило	Соответствует		
					Микрография/ МИКРОГРАФИЯ	101/	1/нет	Восстановление / разрешение не наступило	VL		
					Паркинсонизм/ ПАРКИНСОНО-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ	101/5	1/да	Восстановление / разрешение не наступило	VL	ПЛАЗМАФЕРЕЗ [105–106]	
					Обеденная мимика лица/ ГИТОМИМИЯ	101/5	1/нет	Восстановление / разрешение не наступило	Соответствует		
					Брадикардия/ БРАДИКИНЕЗИЯ	105/	2/нет	Восстановление / разрешение не наступило	Соответствует		
					Паркинсонизм/ ПАРКИНСОНО-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ	105/	2/да	Восстановление / разрешение не наступило	VL	АНАКИНРА [123–126] / АНАКИНРА [127–137] / КАРБИДОПА; ЛЕВОДОПА [135–137] / АНАКИНРА [137–137] / КАРБИДОПА; ЛЕВОДОПА [141–147] / НОРМАЛЬНЫЙ ИММУНО-ГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА [147–153] / ЦИКЛОФОСФАМИД [149–149] / ЦИТАРАБИН [149–149] / ГИДРОКОРТИЗОН [149–149] / ЦИКЛОФОСФАМИД [156–156] / ЦИТАРАБИН [156–156] / ГИДРОКОРТИЗОН [156–156]	
					Обеденная мимика лица/ ГИТОМИМИЯ	105/	2/нет	Восстановление / разрешение не наступило	Соответствует		

Фиг. 12

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия ISG на исходном уровне исследования / SPD EMP на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования возникновения НРР/ продолжительность НЯ (дни)	Степень токсичности других проявлений токсичности / СНЯ	Исход	Связь с JNJ-66284528*	Введенный препарат/ проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры]
US10003	L28US10003011	58/M/ европеоид	3/1,7/III	2/1	Сниженный уровень сознания/ СПУТАННОСТЬ СОЗНАНИЯ	14/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Паркинсонизм/ ПАРКИНСОНИЗМ	43/63	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					ТРЕМОР/ ТРЕМОР ПРАВОЙ РУКИ	43/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Уплотнение аффекта/ УПЛОТЩЕНИЕ АФФЕКТА	100/	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Ухудшение памяти/ СЛОЖНОСТИ С КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТЬЮ	100/	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Изменения психического состояния/ ИЗМЕНЕННОЕ ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ	100/148	3/да	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	ДЕКСАМЕТАЗОН [116-116]/ДЕКСАМЕТАЗОН [117-120]/ДЕКСАМЕТАЗОН [120-121]/ДЕКСАМЕТАЗОН [122-125]/ДЕКСАМЕТАЗОН [126-129]/ДЕКСАМЕТАЗОН [132-134]/ДЕКСАМЕТАЗОН [135-137]/ДЕКСАМЕТАЗОН [138-140]/ ЦИКЛОФОСАМИД [144-146]
					Нарушение походки/ ШАРКАЮЩАЯ ПОХОДКА	105/	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	

ФИГ. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Линия предыдущей терапии / год с момента диагностики / стадия ISG на исходном уровне исследования / ZPD EBP на исходном уровне при наличии (нет)	Наибольшая степень токсичности CRS/CANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования возникновения явления (ИИ)/ продолжительность ИИ (дни)	Степень токсичности других проявлений / СНЗ	Исход	Связь с JNJ-68284528*	Введенный препарат/ проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры]
					Микрография/ МИКРОГРАФИЯ	105/	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Паркинсонизм/ ПАРКИНСОНИЗМ	105/	3/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					ТРЕМОР/ ТРЕМОР ЛЕВОЙ РУКИ	105/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
US10017	L28US10017023	68/М европеоид	4/6, 8/И	2/1	Изменение личности/ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЧНОСТИ	108/5	3/нет	Восстановление/ разрешение	VL	АЛПРАЗОЛАМ [109–109]/АЛПРАЗОЛАМ [109–110]
					Изменения психического состояния/ ИЗМЕНЕННОЕ ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ	110/8	3/да	Восстановление/ разрешение	VL	ДЕКСАМЕТАЗОН [110–113]/ДЕКСАМЕТАЗОН [113–115]/ДЕКСАМЕТАЗОН [115–118]
					Состояние спутанности/ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЕСЯ СОЗНАНИЕ	130/23	3/да	Восстановление/ разрешение	Соответствует	ГИДРОКОРТИЗОН [135–135]/МЕТОТРЕКАТ [135–135]/ЦИКЛОФОСАМИД [138–138]

ФИГ. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528IMMUY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия RSS на исходном уровне исследования / SF-D EMBP на исходном уровне при наличии (ммг)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования / дата введения НПР / продолжительность НПР (дни)	Степень токсичности двух проведенных токсичности / СНД	Исход	Связь с JNJ-68284528P	Введенный препарат/ проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры]
					Дисграфия/ НЕСПОСОБНОСТЬ ПИСАТЬ	130/259	3/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	ДЕКСАМЕТАЗОН [131-131] ДЕКСАМЕТАЗОН [132-139] МЕТОТРЕКАТ [135-135] ЦИКЛОСОФАМИД [138-138] ДЕКСАМЕТАЗОН [139-141] ДЕКСАМЕТАЗОН [141-143] ДЕКСАМЕТАЗОН [144-147] ДЕКСАМЕТАЗОН [148-149] ДЕКСАМЕТАЗОН [150-169] ДЕКСАМЕТАЗОН [171-173] ДЕКСАМЕТАЗОН [173-175] ДЕКСАМЕТАЗОН [175-180] ДЕКСАМЕТАЗОН [180-184] ДЕКСАМЕТАЗОН [184-186] ДЕКСАМЕТАЗОН [186-187] ДЕКСАМЕТАЗОН [187-187] ДЕКСАМЕТАЗОН [188-190] ДЕКСАМЕТАЗОН [190-197] ДЕКСАМЕТАЗОН [197-202] ДЕКСАМЕТАЗОН [203-211] ДЕКСАМЕТАЗОН [212-219]

Фиг. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/пол/раса	Личия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия ISS на исходном уровне исследования / SPD E-MP на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День использования/возникновения НЯ/ продолжительность НЯ (дни)	Степень токсичности других пропавших токсичности / СНЯ	Исход	Связь с JNJ-68284528P	Введенный препарат/ проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры]
					Моторная дисфункция/ СЛАБОЕ СЖАТИЕ КИСТЕЙ	130/286	З/нет	Восстановление разрешения	Соответствует	ДЕКСАМЕТАЗОН [131–131] ДЕКСАМЕТАЗОН [132–139] МЕТОТРЕКАТ [135–135] ЦИКЛОФОСФАМИД [138–138] ДЕКСАМЕТАЗОН [139–141] ДЕКСАМЕТАЗОН [141–143] ДЕКСАМЕТАЗОН [144–147] ДЕКСАМЕТАЗОН [148–148] ДЕКСАМЕТАЗОН [150–168] ДЕКСАМЕТАЗОН [168–17] ДЕКСАМЕТАЗОН [171–173] ДЕКСАМЕТАЗОН [173–175] ДЕКСАМЕТАЗОН [175–180] ДЕКСАМЕТАЗОН [180–184] ДЕКСАМЕТАЗОН [184–186] ДЕКСАМЕТАЗОН [186–187] ДЕКСАМЕТАЗОН [187–187] ДЕКСАМЕТАЗОН [188–190] ДЕКСАМЕТАЗОН [190–197] ДЕКСАМЕТАЗОН [197–202] ДЕКСАМЕТАЗОН [203–211] ДЕКСАМЕТАЗОН [212–219]
					Изменение личности/ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЧНОСТИ	132/17	З/нет	Восстановление разрешения	VL	ДЕКСАМЕТАЗОН [132–139] ДЕКСАМЕТАЗОН [139–141] ДЕКСАМЕТАЗОН [141–143]

ФИГ. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Пикета предстоящей терапии / год с момента диагностики / стадия ISG на исходном уровне исследования / SPO EMP на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования / дата возникновения НРР / продолжительность НР (дни)	Степень токсичности других проявлений токсичности / СНЯ	Исход	Связь с NCI-602043 29*	Введенный препарат/ проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры]
					Изменение личности/ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИЧНОСТИ	168/4	3/нет	Восстановление/ разрешение	VL	ДЕКСАМЕТАЗОН [168-171]
					Стереотипизация/ ПОВТОРЯЮЩАЯСЯ ДВИЖЕНИЯ	168/2	3/нет	Восстановление/ разрешение	VL	ДЕКСАМЕТАЗОН [168-171]
US10021	L28US10 021005	77/M европеоид	10/5,4/11	2/1	Тремор/ ДВУСТОРОННИЙ ТРЕМОР РУК	27/55	1/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Ригидность по типу субчаточного колеса/ РИГИДНОСТЬ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ТИПУ «БУБАТОГО КОЛЕСА»	29/15	2/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Перекрестный/ ПРИЗНАКИ ПАРКИНСОНИЗМА	29/28	3/да	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Безривидная/ БРАДИКИНЕЗИЯ	43/93	1/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Ригидность по типу субчаточного колеса/ РИГИДНОСТЬ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПО ТИПУ «БУБАТОГО КОЛЕСА»	43/50	1/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Нарушение походки/ ЗАМЕДЛЕННАЯ ПОХОДКА	43/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Микрография/ МИКРОГРАФИЯ	43/93	1/нет	Восстановление/ разрешение	Соответствует	
					Аномальное положение тела/ СОПУЛЕННЫЕ ПОЛОЖЕНИЕ ТЕЛА	43/144	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Психомоторная задержка/ ЗАМЕДЛЕННАЯ ПСИХОМОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ	43/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	

ФИГ. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMU2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия ISS на исходном уровне исследования / SPD EMP на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования / возникла ли возможность продолжения (д-ж)	Степень токсичности / других проявлений токсичности / ОНЯ	Исход	Связь с JNJ-68284528*	Введенный препарат / проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата / проведения процедуры]
					Паркинсонизм/ ПРИЗНАКИ ПАРКИНСОНИЗМА	56/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Аномальное положение тела/ СУТУЛЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ТЕЛА	365/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
					Обедненная мимика лица/ МАСКООБРАЗНОЕ ЛИЦО	365/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Соответствует	
US10025	L28US10025003	62/M/ европеоид	9/7,3/	2/1	Микрография/ МИКРОГРАФИЯ	15/15	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	VL	
					Паркинсонизм/ ПРОЧИЕ РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ — ПАРКИНСОН-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ	19/12	1/нет	Восстановление/ разрешение с последствиями	Соответствует	ДЕКСАМЕТАЗОН [22–30] КИСЛОРОД [72–100]
					Микрография/ УСУГУБЛЕНИЕ МИКРОГРАФИИ	30/	2/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	VL	

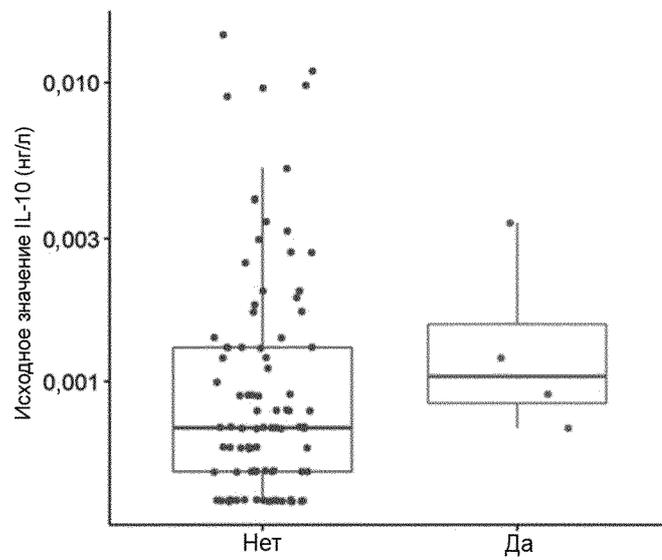
ФИГ. 12 (продолжение)

Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокогнитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет) / пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия IS на исходном уровне исследования / SPD EMР на исходном уровне при наличии (мм²)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования возникновения НРР / продолжительность НР (дни)	Степень токсичности других проявлений токсичности / СНЯ	Исход	Связь с JNJ-68284528*	Введенный препарат / проведенная процедура [день начала и день окончания введения препарата / проведения процедуры]
					Паркинсонизм/ ПРОЧИЕ РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ — ПАРКИНСОНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ	30/	3/да	Восстановление/ разрешение не наступило	Вер.	ДЕКСАМЕТАЗОН [22–30] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [30–47] / КАРБИДОПА / ЛЕВОДОПА [37–102] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [49–52] / ЦИКЛОФОСФАМИД [52–52] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [52–52] / ЦИТАРАБИН [53–53] / ГИДРОКОРТИЗОН [53–53] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [53–56] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [56–57] / СИПЛУКСИМАБ [57–57] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [57–59] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [59–61] / ГИДРОКОРТИЗОН [61–61] / МЕТОТРЕКСАТ [61–61] / ДЕКЗАМЕТАЗОН [61–110] / ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ [64–64] / ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ [64–65] / ДАСАТИНИБ [65–67] / ДАСАТИНИБ [73–76] / АНАКИНИРА [76–82] / ДАСАТИНИБ [76–107] / АНАКИНИРА [86–102]
					Обедненная мимика лица / МАСКОБРАЖЬЕ ЛИЦА	33/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Вер.	
					Нарушение памяти/ НАРУШЕНИЕ ПАМЯТИ	37/	1/нет	Восстановление/ разрешение не наступило	Вер.	

ФИГ. 12 (продолжение)

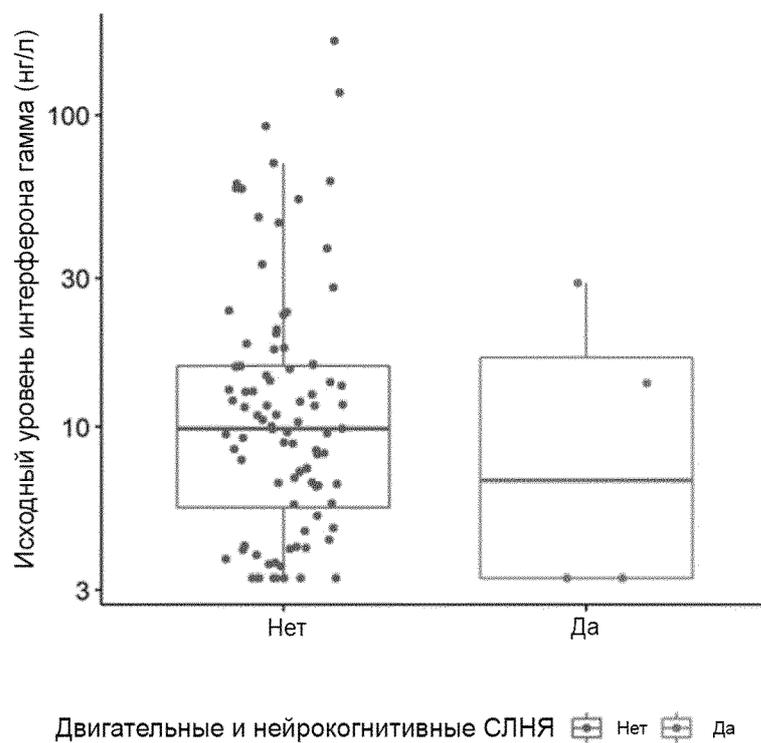
Перечень связанных с лечением двигательных и нейрокognитивных нежелательных явлений; набор данных для всех получивших лечение (исследование 68284528MMY2001)										
ID центра	ID субъекта	Возраст (лет)/ пол/раса	Линия предшествующей терапии / год с момента диагностики / стадия ISS на исходном уровне исследования / SPD EMP на исходном уровне при наличии (MMF)	Наибольшая степень токсичности CRS/ICANS	Предпочтительный термин / зарегистрированный термин	День исследования возникновения НЯ/ продолжительность НЯ (дни)	Степень токсичности других проявлений; токсичности / СНЯ	Исход	Связь с JNJ-68284528 ^a	Введенный препарат/ проведенная процедура (день начала и день окончания введения препарата/ проведения процедуры)
<p>Обозначения: НЯ = нежелательное явление, CRS = синдром выбуждения цитокинов, DO = сомнительный, EMP = актримедуллярная плазмодитомы, ICANS = нейротоксичность, ассоциированная с иммунными эффекторными клетками, HC = не связано, возм. = возможно, вер. = вероятно, СНЯ = серьезное нежелательное явление, SPD = сумма произведений диаметров, BB = высоковероятно.</p> <p>^a День исследования возникновения НЯ относительно исходного введения JNJ-68284528 (день 1).</p> <p>^b Связь с JNJ-68284528 согласно оценке исследователя.</p> <p>Примечание. Нежелательные явления кодируются с использованием MedDRA версии 23.0</p>										

ФИГ. 12 (продолжение)

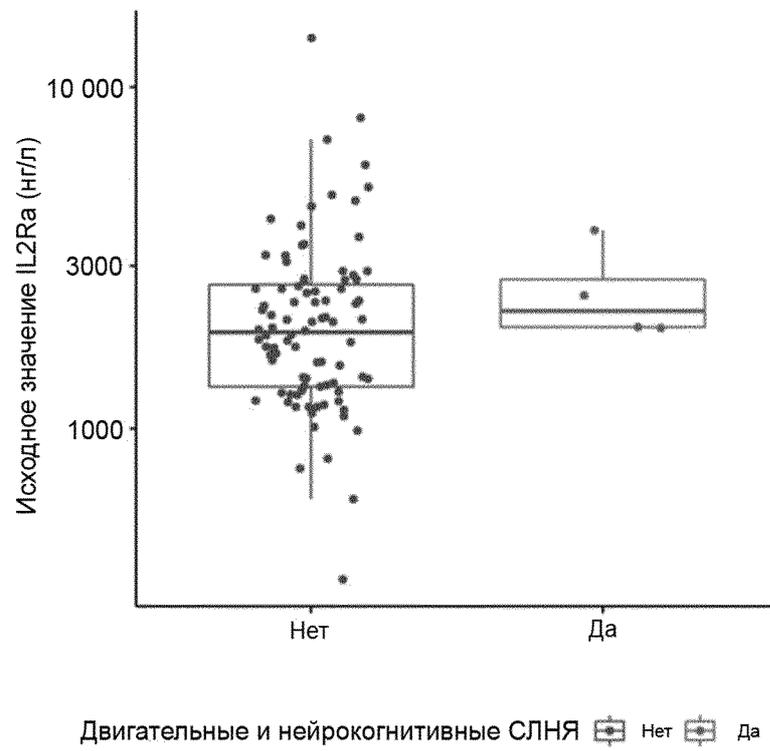


Двигательные и нейрокогнитивные СЛНЯ Нет Да

ФИГ. 13



ФИГ. 14

**ФИГ. 15**