

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202492175** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.11.08**

(51) Int. Cl. **A61K 39/00** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2023.02.27**

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

(31) **63/314,968**

(32) **2022.02.28**

(33) **US**

(86) **PCT/US2023/063352**

(87) **WO 2023/164695 2023.08.31**

(88) **2023.10.05**

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US);  
НАНЬЦИН ЛЕДЖЕНД БАЙОТЕК  
КО., ЛТД (CN); ЛЕДЖЕНД  
БАЙОТЕК Ю-ЭС-ЭЙ ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Фань Сяоху (CA), Шехтер Джордан,  
Пако Лида, Хиршман Майкл (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) В настоящем документе предложены способы лечения субъекта с множественной миеломой суспензией цилтакабтагена аутолейцела. Также предложены фармацевтические продукты, содержащие суспензии цилтакабтагена аутолейцела, инструкция по применению суспензий цилтакабтагена аутолейцела и способы продажи лекарственного препарата, содержащего суспензии цилтакабтагена аутолейцела.

Костный мозг	Кровь КМ, осевшая	Лимфоцитический узел					Костный мозг ЛУ, MALT	Множественная миелома
		Нервная В-клетка	Переходная В-клетка	Наивные	GC	Память		
BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R BCMA	BAFF-R BCMA TACI	BCMA TACI	BCMA TACI CD138	BCMA +TACI CD138	

**A1**

**202492175**

**202492175**

**A1**

## НАЦЕЛЕННАЯ НА ВСМА CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

5

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СМЕЖНУЮ ЗАЯВКУ

**[0001]** Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке на патент США № 63/314 968, поданной 28 февраля 2022 г., описание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

10

### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

**[0002]** Настоящая заявка содержит машиночитаемый перечень последовательностей, который был представлен в формате XML вместе с настоящей заявкой, полное содержание которого включено в настоящий документ путем ссылки во всей его полноте. XML-файл перечня последовательностей, представленный вместе с настоящей заявкой, называется «14651-054-228\_SEQ\_LISTING.xml», был создан 23 февраля 2023 г. и имеет размер 21 916 байт.

15

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0003]** Множественная миелома представляет собой агрессивное неопластическое нарушение, связанное с плазматическими клетками. Множественная миелома считается В-клеточным неопластическим нарушением, при котором В-клетки пролиферируют неконтролируемым образом в костном мозге. Симптомы включают в себя одно или большее число из следующего: гиперкальциемию, почечную недостаточность, анемию, костные нарушения, бактериальные инфекции, повышенная вязкость и амилоидоз. Множественная миелома все еще считается неизлечимым заболеванием, несмотря на наличие новых видов терапии, которые включают в себя ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие лекарственные средства и моноклональные антитела, с которыми связаны более благоприятные исходы для пациентов. Поскольку для большинства пациентов характерны либо рецидив данного заболевания, либо приобретенная рефрактерность к лечению, существует постоянная потребность в новых видах терапии множественной миеломы.

25

30

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0004]** В одном аспекте данного изобретения представлен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR),

5 содержащий:

а) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против ВСМА и второй ВСМА-связывающий фрагмент;

10 б) трансмембранный домен; и

с) внутриклеточный сигнальный домен,

для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клеток), причем первый ВСМА-связывающий фрагмент содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2 и второй ВСМА-связывающий фрагмент содержит

15 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

**[0005]** В некоторых вариантах осуществления доза содержит от  $1,0 \times 10^5$  до  $5,0 \times 10^6$  указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза содержит от  $5,0 \times 10^5$  до  $1,0 \times 10^6$  указанных CAR-Т-клеток на килограмм массы тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления доза содержит

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

**[0006]** В некоторых вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-Т-клеток. В

25 некоторых вариантах осуществления указанное введение указанного одного пакета указанных CAR-Т-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанного одного пакета CAR-Т-клеток.

**[0007]** В некоторых вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием двух пакетов указанных CAR-Т-клеток. В

30 некоторых вариантах осуществления указанное введение каждого из указанных двух пакетов указанных CAR-Т-клеток завершают не позднее чем за три часа после размораживания указанных двух пакетов CAR-Т-клеток.

**[0008]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного

заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный негативный статус MRD получают в первом периоде последующего наблюдения от приблизительно 28 дней и до приблизительно 179 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0009]** В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида или введение флударабина. В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции проводят за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до указанной инфузии CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный циклофосфамид вводят внутривенно в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления указанный флударабин вводят внутривенно в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>.

**[0010]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) через более 3 дней после инфузии без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления указанное лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления указанное антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления указанный ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.

**[0011]** В некоторых вариантах осуществления субъект получает доинфузионное лечение препаратами, включающими жаропонижающее средство и антигистаминное средство, за 1 час до инфузии CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен. В некоторых вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат содержит

дифенгидрамин. В некоторых вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В некоторых вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте.

5 **[0012]** В некоторых вариантах осуществления инфузия, содержащая CAR-T-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана-40.

10 **[0013]** В некоторых вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из ингибитора протеасом (PI), иммуномодулирующего агента (IMiD) или антитела к CD38.

15 **[0014]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по  
20 меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD. В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере трем лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления субъект является рефрактерным к по меньшей мере четырем лекарственным средствам. В некоторых вариантах осуществления субъект является  
25 рефрактерным к по меньшей мере пяти лекарственным средствам.

**[0015]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 91%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 93%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения  
30 общей частоты ответа более 95%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 97%. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения общей частоты ответа более 99%. В некоторых вариантах осуществления общую частоту ответа

оценивают при медианном периоде последующего наблюдения по меньшей мере 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

5 [0016] В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до первого ответа менее 1,15 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до первого ответа менее 1,10 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до первого ответа менее 1,05 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до первого ответа менее 1,00 месяца. В 10 некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до первого ответа менее 0,95 месяца.

15 [0017] В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до наилучшего ответа менее 2,96 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до наилучшего ответа менее 2,86 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до наилучшего ответа менее 2,76 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до наилучшего ответа менее 2,66 месяца. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для получения медианного времени до наилучшего ответа менее 2,56 20 месяца.

[0018] В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение 25 периода последующего наблюдения приблизительно 28 дней или более после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен при поддержании указанного негативного статуса MRD у указанного субъекта, оцениваемого в костном мозге в период последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев или более после указанной инфузии указанных 30 CAR-T-клеток.

[0019] В некоторых вариантах осуществления первый ВСМА-связывающий фрагмент и/или второй ВСМА-связывающий фрагмент представляют собой VHH-антитело к ВСМА. В некоторых вариантах осуществления первый ВСМА-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH-антитело к ВСМА, а второй ВСМА-связывающий

фрагмент представляет собой второе VHH-антитело к ВСМА. В некоторых вариантах осуществления первый ВСМА-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 10. В некоторых вариантах осуществления второй ВСМА-связывающий фрагмент содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный первый ВСМА-связывающий фрагмент и указанный второй ВСМА-связывающий фрагмент связаны друг с другом с помощью пептидного линкера.

**[0020]** В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 11.

**[0021]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления указанный сигнальный пептид получен из CD8-альфа. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 9.

**[0022]** В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 14.

**[0023]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки. В некоторых вариантах осуществления указанный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3 $\zeta$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит один или большее число ко-стимулирующих сигнальных доменов. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит

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

5 [0024] В некоторых вариантах осуществления указанный полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом  
внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID  
10 NO: 13.

[0025] В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки.

15 [0026] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека.

[0027] В одном аспекте представлен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому и получил по меньшей мере три предшествующие линии терапии, причем указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем однократной внутривенной инфузии композиции, содержащей Т-клетки,  
20 содержащие химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 для доставки субъекту дозы, составляющей приблизительно  $0,75 \times 10^6$  CAR-экспрессирующих Т-клеток (CAR-Т-клеток) на килограмм массы тела субъекта, при этом указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у  
25 указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение периода последующего наблюдения, который превышает или равен 28 дням после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток.

[0028] В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса MRD с показателем от  
30 приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-Т-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-4}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при

5 пороговом уровне чувствительности  $10^{-6}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0029]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса MRD с показателем приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом

10 последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-4}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем

15 приблизительно 58% чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности  $10^{-6}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0030]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до

20 приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от

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

**[0031]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с

30 поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у субъектов

с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

5 **[0032]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, причем указанный по меньшей мере один ответ включает в себя, в порядке от лучшего к худшему, строгий полный ответ, полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ или минимальный ответ.

10 **[0033]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода времени от приблизительно 27 дней и до приблизительно 321 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В  
15 некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до приблизительно 42 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа до приблизительно 29 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

20 **[0034]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого  
25 полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого  
30 полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18  
35 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего  
40 частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12

месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0035]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0036]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-

клеток или с показателем приблизительно 95% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0037]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0038]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0039]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения выживаемости без прогрессирования у субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения

указанной выживаемости без прогрессирования заболевания субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и примерно 209 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 386 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 632 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или примерно через 684 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0040]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем от приблизительно 79% до приблизительно 93% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0041]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 88% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 61% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0042]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

5 **[0043]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанной  
10 нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

**[0044]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для  
15 достижения указанного наилучшего ответа до периода времени от приблизительно 27 дней и до приблизительно 534 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 293 дней после указанной инфузии  
20 указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до приблизительно 153 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа до приблизительно 78 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

25 **[0045]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем указанного первого ответа и примерно 180 днями после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 357 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, примерно через 606 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток  
30 или примерно через 654 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 63% до приблизительно

81% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 56% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем приблизительно 85% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 74% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 63% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 60% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0046]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа

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

5 показателем приблизительно 43% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0047]** Изобретение дополнительно относится к фармацевтическому продукту, содержащему суспензию цилтакабтагена аутолейцела для внутривенной инфузии, причем фармацевтический продукт упакован, и при этом упаковка содержит

10 прилагаемую к лекарственному препарату информацию, которая идентифицирует суспензию цилтакабтагена аутолейцела как одобренный лекарственный препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к

15 CD38.

**[0048]** Настоящее изобретение относится к способам лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы у взрослого пациента, нуждающегося в этом, включающим введение одобренного лекарственного препарата, содержащего

20 суспензию цилтакабтагена аутолейцела, в количестве и способом, которые описаны в информации по применению лекарственного препарата для одобренного лекарственного препарата и/или в схеме лечения, описанной в настоящем документе.

**[0049]** В изобретении также предложены способы продажи одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем указанный способ включает продажу такого лекарственного препарата, при

25 этом информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает инструкции по лечению пациента с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

**[0050]** В настоящем описании дополнительно предложены способы выставления на

30 продажу лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает

инструкции по лечению пациента с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

5

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

**[0051]** На **ФИГ. 1** показана экспрессия антигена ВСМА на поверхности клеток герминального центра (GC), клеток памяти и плазмобластов в лимфатическом узле, долгоживущих плазматических клеток в костном мозге, лимфатическом узле (ЛУ) и лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT), а также на клетках множественной миеломы. Антиген BAFF-R не экспрессируется на клетках-плазмобластах, долгоживущих плазматических клетках или на клетках множественной миеломы. TACI экспрессируется на клетках памяти и клетках-плазмобластах, долгоживущих плазматических клетках и на клетках множественной миеломы. CD138 экспрессируется только на долгоживущих плазматических клетках и на клетках множественной миеломы.

15

**[0052]** На **ФИГ. 2** показана конструкция CAR цилтакабтагена аутолейцела. Цилтакабтаген аутолейцел содержит два домена VHH в отличие от одного домена VL и одного домена VH, обнаруживаемых на различных других CAR. Цилтакабтаген аутолейцел содержит внутриклеточные домены CD137 и CD3-дзета человека.

20

**[0053]** На **ФИГ. 3** представлена схема получения вируса, кодирующего CAR цилтакабтагена аутолейцела, трансдукции указанного вируса в Т-клетку, полученную из организма пациента, а затем получения CAR-Т-клеток, экспрессирующих цилтакабтаген аутолейцел.

25

**[0054]** На **ФИГ. 4** представлена схема дизайна исследования CAR-Т-клеток, экспрессирующих цилтакабтаген аутолейцел. Популяция пациентов включает в себя группы с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой с 3 предшествующими линиями терапии или дважды рефрактерной к PI/IMiD и с предшествующим воздействием PI, IMiD и антителом к CD38. Первичной целью является исследование безопасности и определение RP2D, например, изучение частоты и тяжести нежелательных явлений (фаза 1b). Другой первичной целью являлось исследование эффективности: ORR – PR или лучше, как определено IMWG (фаза 2). Ниже приведены вторичные цели: частота и тяжесть нежелательных явлений (фаза 2) и любая дополнительная характеристика эффективности.

30

**[0055]** На **ФИГ. 5А** представлен график, на котором показаны ответ и продолжительность ответа (Duration of Response, DOR), основанные на оценке Независимого экспертного комитета (Independent Review Committee, IRC), для 50 наиболее наблюдаемых ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, расположенных вдоль вертикальной оси в порядке продолжительности последующего наблюдения за ответившими на лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца. На **ФИГ. 5Б** представлен график, на котором показаны ответ и продолжительность ответа (DOR), основанные на оценке Независимого экспертного комитета (IRC), для 44 наименее наблюдаемых ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, расположенных вдоль вертикальной оси в порядке продолжительности последующего наблюдения за ответившими на лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца.

**[0056]** На **ФИГ. 6** представлен график Каплана — Мейера для продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (IRC) ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца, показывающий, что вероятность того, что ответившие на лечение сохранят ответ через 9 месяцев и 12 месяцев, составляет приблизительно 80,2% и 68,2% соответственно.

**[0057]** На **ФИГ. 7** представлен график Каплана — Мейера для общей выживаемости (Overall Survival, OS) для всех субъектов в полной выборке для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца, демонстрирующий, что 9-месячные и 12-месячные показатели выживаемости составляли приблизительно 90,7% и 88,5% соответственно.

**[0058]** На **ФИГ. 8, ФИГ. 9, ФИГ. 10, ФИГ. 11, ФИГ. 12, ФИГ. 13, ФИГ. 14 и ФИГ. 15** показано описание протокола и данных, полученных при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца в клиническом исследовании фазы 1b-2, описанном в настоящем документе, в котором пациенты с рецидивирующей, рефрактерной множественной миеломой получали лечение цилтакабтагеном аутолейцелом.

**[0059]** На **ФИГ. 16, ФИГ. 17, ФИГ. 18 и ФИГ. 19** показано описание анализа и оценки синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) в клиническом исследовании фазы 1b-2, описанном в настоящем документе, в котором

пациенты, имеющие рецидивирующую, рефрактерную множественную миелому, получали лечение цилтакабтагеном аутолейцелом.

**[0060]** На **ФИГ. 20** представлен график ответа и продолжительности ответа (DOR) при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев на основе оценки Независимого экспертного комитета (IRC) для ответивших на лечение пациентов из 5 полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение.

**[0061]** На **ФИГ. 21** представлен график Каплана — Мейера для продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого экспертного комитета (IRC) для ответивших на лечение пациентов из полной выборки для анализа из всех участников, 10 получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0062]** На **ФИГ. 22** представлен график Каплана — Мейера для выживаемости без прогрессирования заболевания (Progression-Free Survival, PFS) на основе оценки Независимого экспертного комитета (IRC) для ответивших на лечение пациентов из 15 полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0063]** На **ФИГ. 23** представлен график Каплана — Мейера для общей выживаемости (OS) для всех субъектов в полной выборке для анализа из всех участников, получавших 20 лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0064]** На **ФИГ. 24А, ФИГ. 24Б и ФИГ. 24В** представлены форест-диаграммы для подгрупп анализа общей частоты ответа (ORR) на основе оценки Независимого 20 экспертного комитета (IRC) для полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0065]** На **ФИГ. 25А, ФИГ. 25Б и ФИГ. 25В** представлены форест-диаграммы для подгруппы анализа продолжительности ответа (DOR) на основе оценки Независимого 25 экспертного комитета (IRC) для полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0066]** На **ФИГ. 26А, ФИГ. 26Б и ФИГ. 26В** представлены форест-диаграммы для подгруппы анализа общего показателя MRD-негативности при  $10^{-5}$  в костном мозге для 30 полной выборки для анализа из всех участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0067]** На **ФИГ. 27А, ФИГ. 27Б и ФИГ. 27В** представлены форест-диаграммы для подгруппы анализа общего показателя MRD-негативности при  $10^{-5}$  в костном мозге для субъектов с оцениваемыми образцами в полной выборке для анализа из всех

участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев.

**[0068]** На **ФИГ. 28** представлены обобщенные данные по отбору групп сравнения для непрямого сравнения методов лечения (indirect treatment comparisons, ИТС).

5 **[0069]** На **ФИГ. 29А и ФИГ. 29Б** представлено сравнение мета-анализа с использованием всех индексных дат общей выживаемости пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача (ВЛВ, выбор лечения врачом).

10 **[0070]** На **ФИГ. 30** представлены данные мета-анализа, с использованием всех индексных дат, выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача.

15 **[0071]** На **ФИГ. 31** представлены данные мета-анализа, с использованием первых индексных дат, общей выживаемости пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача.

**[0072]** На **ФИГ. 32** представлены данные мета-анализа, с использованием первых индексных дат, выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, и пациентов, получавших лечение по выбору врача.

20

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

25 **[0073]** В описании также предложены соответствующие нуклеиновые кислоты, рекомбинантные векторы экспрессии, клетки-хозяева, популяции клеток, антитела или их антигенсвязывающие участки и фармацевтические композиции, относящиеся к иммунным клеткам и CAR-экспрессирующим Т-клеткам по настоящему описанию. Также представлены схемы введения доз, лекарственные формы и способы лечения с помощью CAR-Т-клеток.

30 **[0074]** Ниже описаны несколько аспектов описания со ссылкой на примеры исключительно в иллюстративных целях. Следует понимать, что многочисленные конкретные детали, взаимосвязи и способы изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание описания. Тем не менее, рядовому специалисту в соответствующей области будет понятно, что описание можно реализовать на практике без одной или более конкретных деталей или реализовать на практике с помощью других способов, протоколов, реагентов, линий клеток и животных. Настоящее описание не ограничено

проиллюстрированным порядком действий или событий, так как некоторые действия могут происходить в другом порядке и/или одновременно с другими действиями или событиями. Более того, не все проиллюстрированные действия, стадии или события необходимы для реализации методологии в соответствии с настоящим описанием.

5 **[0075]** Если не определено иное, все термины из данной области, обозначения и другие научные термины или терминология, используемые в настоящем документе, имеют общепринятые значения, понятные специалистам в области, к которой  
10 относится данное описание. В некоторых случаях термины с общепринятыми значениями определены в данном документе для ясности и (или) для удобства ссылки, и включение таких определений в данный документ не обязательно должно  
15 толковаться как представляющее существенное отличие от того, что обычно понимается в данной области техники. Кроме того, следует понимать, что термины, такие как термины, определенные в широко используемых словарях, следует интерпретировать как имеющие значение, соответствующее их значению в контексте  
соответствующей области техники и (или) как определено в данном документе иным образом.

**[0076]** Термин «около» или «приблизительно» включает в себя статистически значимый диапазон значений. Такой диапазон может находиться в пределах порядка  
20 величины, предпочтительно в пределах 50%, более предпочтительно в пределах 20%, еще более предпочтительно в пределах 10% и еще более предпочтительно в пределах 5%, от заданного значения или диапазона. Допустимое изменение, охватываемое термином «около» или «приблизительно», зависит от конкретной изучаемой системы и может быть легко оценено рядовым специалистом в данной области техники.

**[0077]** Термин «антитело» включает в себя моноклональные антитела (включая  
25 полноразмерные 4-цепочечные антитела или полноразмерные антитела из тяжелых цепей, которые содержат область Fc иммуноглобулина), композиции антител с полиэпитопной специфичностью, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела, диатела и одноцепочечные молекулы), а также фрагменты антител (например, Fab, F(ab')<sub>2</sub> и Fv). Термин «иммуноглобулин» (Ig) употребляется в  
30 данном документе взаимозаменяемо с термином «антитело». Антитела, рассматриваемые в данном документе, включают в себя однодоменные антитела, такие как антитела из тяжелых цепей.

**[0078]** Термин «антитело из тяжелых цепей» или «НСАб» относится к функциональному антителу, которое содержит тяжелые цепи, но не содержит легких

цепей, обычно обнаруживаемых в 4-цепочечных антителах. Известно, что животные из семейства верблюдовых (такие как верблюды, ламы или альпаки) продуцируют HCAb.

**[0079]** Термин «однодоменное антитело» или «sdAb» относится к одиночному антигенсвязывающему полипептиду, который имеет три области, определяющие комплементарность (CDR). Одиночное sdAb способно связываться с антигеном без сопряжения с соответствующим CDR-содержащим полипептидом. В некоторых случаях однодоменные антитела сконструированы из HCAb верблюдовых, и их переменные домены тяжелой цепи называются в данном документе «VHH».

5

10

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

15

**[0080]** «Переменная область» или «переменный домен» антитела относятся к аминоконцевым доменам тяжелой или легкой цепей антитела. Переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи могут называться «VH» и «VL», соответственно. Эти домены обычно являются наиболее переменными частями антитела (относительно других антител одного класса) и содержат антигенсвязывающие сайты. Антитела из тяжелых цепей от животных семейства верблюдовых имеют одну переменную область тяжелой цепи, которую называют доменом «VHH». Таким образом, VHH представляет собой особый тип переменной области.

20

25

**[0081]** Термин «переменный» относится к тому факту, что определенные сегменты переменных доменов значительно различаются между антителами. V-домен (т. е. переменный домен) опосредует связывание с антигеном и определяет специфичность конкретного антитела в отношении его конкретного антигена. Тем не менее, переменность распределяется неравномерно по всей продолжительности переменных доменов. Вместо этого она концентрируется в трех сегментах, называемых гиперпеременными областями (HVR), как в переменных доменах легкой цепи, так и в переменных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные участки переменных доменов называются каркасными областями (FR). Каждый из

30

вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре области FR, которые по большей части принимают конфигурацию бета-листа, соединенные тремя областями HVR, которые образуют петли, соединяющие, а в некоторых случаях образующие, часть структуры бета-листа. HVR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости от областей FR и способствуют образованию антигенсвязывающего сайта антител (вместе с областями HVR из другой цепи, если антитело отличается от sdAb или HCAb) (см. работу Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)). Константные домены не участвуют напрямую в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной цитотоксичности.

**[0082]** Термины «фрагмент антитела», «функциональный фрагмент антитела» и «антигенсвязывающая часть» употребляются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения одного или большего числа фрагментов или частей антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном (см., в целом, работу Holliger et al., Nat. Biotech., 23 (9): 1126 - 1129 (2005)). Фрагмент CAR, распознающий антиген, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, может содержать любой фрагмент ВСМА-связывающего антитела. Желательно, фрагмент антитела содержит, например, одну или большее число CDR, переменную область (или ее части), константную область (или ее части) или их комбинации. Примеры фрагментов антител включают в себя, но не ограничиваются ими, (i) фрагмент Fab, который представляет собой моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab)<sub>2</sub>, который представляет собой бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент F<sub>v</sub>, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела; (iv) одноцепочечный F<sub>v</sub> (scF<sub>v</sub>), который представляет собой моновалентную молекулу, состоящую из двух доменов фрагмента F<sub>v</sub> (т. е. VL и VH), соединенных синтетическим линкером, что позволяет синтезировать указанные два домена в виде одной полипептидной цепи (см., например, работу Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988); и работу Osbourn et al., Nat. Biotechnol., 16: 778 (1998); и (v) диатело, которое представляет собой димер полипептидных цепей, при этом каждая полипептидная цепь содержит VH, соединенный с VL с помощью пептидного линкера, который является слишком коротким, чтобы позволить соединение между VH и VL на одной и той же

полипептидной цепи, приводя тем самым к соединению между комплементарными доменами на различных полипептидных цепях VH – VL для создания димерной молекулы, имеющей два функциональных антигенсвязывающих сайта. Фрагменты антител известны в данной области техники и более подробно описаны, например, в публикации заявки на патент США № 2009/0093024 A1.

**[0083]** При употреблении в контексте данного документа термины «специфически связывает», «специфически распознает» или «специфичный в отношении» относятся к измеряемым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как связывание между мишенью и антигенсвязывающим белком (например, CAR или VHH), которое является определителем наличия данной мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы.

**[0084]** Термин «специфичность» относится к избирательному распознаванию антигенсвязывающим белком (таким как CAR или VHH) конкретного эпитопа антигена. Природные антитела, например, являются моноспецифическими.

**[0085]** Химерный антигенный рецептор или CAR представляет собой искусственно сконструированный гибридный белок или полипептид, содержащий антигенсвязывающие домены антитела (или фрагмента антитела), связанные с сигнальными доменами T-клеток. Характеристики CAR могут включать в себя их способность перенаправлять T-клеточную специфичность и реактивность к выбранной мишени не ограниченным в отношении главного комплекса гистосовместимости (МНС) образом с использованием антигенсвязывающих свойств моноклональных антител. Не ограниченное в отношении МНС распознавание антигена придает T-клеткам, экспрессирующим CAR, способность распознавать антигены независимо от процессинга антигена, таким образом обходя основной механизм ускользания опухоли от иммунного ответа. Более того, преимуществом является то, что при экспрессии в T-клетках CAR не димеризуются с эндогенными  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепями T-клеточного рецептора (TCR). T-клетки, экспрессирующие CAR, называются в данном документе CAR T-клетками, CAR-T-клетками или CAR-модифицированными T-клетками, и данные термины употребляются в данном документе взаимозаменяемо. Клетка может быть генетически модифицирована таким образом, чтобы стабильно экспрессировать на своей поверхности связывающий домен антитела, придавая новую антигенную специфичность, которая не зависит от ГКГ. «BCMA CAR» относится к CAR, имеющему внеклеточный связывающий домен, специфичный в отношении BCMA.

«Двухэпитопный CAR» относится к CAR, имеющему внеклеточный связывающий домен, специфичный в отношении двух различных эпитопов ВСМА.

**[0086]** «Цилтакабтаген аутолейцел» (цилта-цел) представляет собой терапевтический агент на основе Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-Т-клеток), содержащий два VHH-домена, нацеленных на антиген созревания В-клеток (ВСМА), которые сконструированы для придания авидности ВСМА. Цилта-цел может включать в себя Т-лимфоциты, трансдуцированные CAR цилтакабтагена аутолейцела — CAR, кодируемым лентивирусным вектором. Указанный CAR нацелен на антиген созревания В-клеток человека (ВСМА CAR). Схема лентивирусного вектора, кодирующего цилта-цел CAR, представлена на **ФИГ. 2**. Аминокислотная последовательность цилта-цел CAR представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17.

**[0087]** Термины «экспрессировать» и «экспрессия» означают, что они позволяют получать информацию в гене или последовательности ДНК. Например, экспрессия может принимать форму продуцирования белка путем активации клеточных функций, участвующих в транскрипции и трансляции соответствующего гена или последовательности ДНК. Последовательность ДНК экспрессируется в клетке или клеткой с образованием «продукта экспрессии», такого как белок. Сам продукт экспрессии, например полученный белок, может также называться «экспрессированным» клеткой. Продукт экспрессии можно охарактеризовать как внутриклеточный, внеклеточный или трансмембранный.

**[0088]** Термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, при котором у объекта должно происходить замедление или уменьшение нежелательного физиологического изменения или заболевания, или которое обеспечивает благоприятный или желательный клинический результат во время лечения.

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

настоящем документе «лекарственным средством» или «препаратом», которое может быть предназначено для содействия достижению благоприятного или желаемого клинического результата, представляющего интерес, посредством его действия.

Лекарственные средства или препараты можно вводить субъекту различными путями, включая по меньшей мере внутривенные и пероральные пути. Термин «внутривенно» в связи с введением лекарственных средств или препаратов относится к введению указанных препаратов или лекарственных средств в одну или более вен. Термин «пероральный» в связи с введением лекарственных средств или препаратов относится к введению указанных препаратов или лекарственных средств посредством перорального пути, такого как рот.

**[0089]** При употреблении в контексте данного документа термин «субъект» относится к животному. Термины «субъект» и «пациент» в данном документе могут употребляться взаимозаменяемо по отношению к субъекту. Таким образом, «субъект» включает в себя человека, выступающего в качестве пациента, которого лечат от заболевания или у которого предупреждают заболевание. Описанные в данном документе способы можно применять для лечения субъекта-животного, относящегося к любой системе классификации. Примеры таких животных включают в себя млекопитающих. Млекопитающие включают, но без ограничений, млекопитающих отряда *Rodentia*, таких как мыши и хомяки, и млекопитающих отряда *Logomorpha*, таких как кролики. Млекопитающие могут быть из отряда *Carnivora*, включая кошачьих (кошки) и псовых (собаки). Млекопитающие могут быть из отряда *Artiodactyla*, включая крупный рогатый скот (коровы) и свиней (свины), или отряда *Perssodactyla*, включая лошадиных (лошади). Млекопитающие могут относиться к отряду Primates, Ceboids или Simoids (обезьяны), или к отряду Anthropoids (люди и человекообразные обезьяны). В некоторых вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека.

**[0090]** Термин «эффективный», применяемый к дозе или количеству, относится к такому количеству соединения или фармацевтической композиции, которого достаточно для достижения желательной активности при введении субъекту, нуждающемуся в этом. Следует отметить, что при введении комбинации активных ингредиентов эффективное количество комбинации может включать в себя или не включать в себя количества каждого ингредиента, которые были бы эффективны при введении по отдельности. Точное необходимое количество будет варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния данного

субъекта, тяжести подлежащего лечению патологического состояния, конкретного применяемого лекарственного средства или средств, способа введения и т. п.

**[0091]** Фраза «фармацевтически приемлемый», употребляемая в связи с композициями, описанными в настоящем документе, относится к молекулярным единицам и другим ингредиентам таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и, как правило, не продуцируют нежелательные реакции при их введении млекопитающему (например, человеку). Предпочтительно термин «фармацевтически приемлемый» обозначает одобренный регуляторным ведомством Федерального правительства США или правительства штата США или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у млекопитающих, в частности — у человека.

**[0092]** Термин «линия терапии», используемый в связи со способами лечения в данном документе, относится к одному или более циклам запланированной программы лечения, которые могут состоять из одного или более запланированных циклов однокомпонентной терапии или комбинированной терапии, а также последовательности лечения, вводимой запланированным образом. Например, запланированный подход к лечению индукционной терапии с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток с последующей поддерживающей терапией представляет собой одну линию терапии. Считается, что новая линия терапии запущена, когда запланированный курс терапии был модифицирован для включения других препаратов или лекарственных средств (отдельно или в комбинации) в результате прогрессирования заболевания, рецидива или токсичности. Также считается, что новая линия терапии начинается, когда запланированный период наблюдения после терапии был прерван из-за необходимости дополнительного лечения заболевания.

**[0093]** Термин «рефрактерный», используемый в связи с лечением конкретным препаратом или лекарственным средством в данном документе, относится к заболеваниям или субъектам с заболеванием, которые не отвечают на указанный препарат или лекарственное средство. Фраза «рефрактерная миелома» относится к заболеванию, которое не реагирует на первичную или резервную терапию или прогрессирует в течение 60 дней после последней терапии.

**[0094]** Фраза «невосприимчивое заболевание» относится либо к невозможности достичь минимального ответа или развитию прогрессирующего заболевания во время терапии.

**[0095]** Применяемые в настоящем документе термины используются только в целях описания конкретных вариантов осуществления и не предназначены быть ограничивающими. При употреблении в контексте данного документа формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если из контекста явным образом не следует иное.

**[0096]** По всему тексту данной заявки различные аспекты данного изобретения могут быть представлены в виде диапазона. Следует понимать, что описание в виде диапазона приведено исключительно для удобства и краткости, и не должно быть истолковано как жесткое ограничение объема данного изобретения. Соответственно, описание диапазона следует рассматривать как конкретным образом включающее в себя все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах данного диапазона. Например, описание диапазона, такое как «от 1 до 6», следует рассматривать как конкретным образом включающее в себя поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. д., а также отдельные значения в пределах данного диапазона, например, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 и 6. В качестве другого примера, диапазон, такой как «идентичность на 95%–99%», включает в себя нечто, имеющее идентичность на 95%, на 96%, на 97%, на 98% или на 99%, и включает в себя поддиапазоны, такие как идентичность на 96%–99%, 96%–98%, 96%–97%, 97%–99%, 97%–98% и 98%–99%. Это правило применимо независимо от ширины диапазона.

## Векторы

**[0097]** Полинуклеотидные последовательности, кодирующие CAR, описанные в данной заявке, могут быть получены с использованием стандартных рекомбинантных методик. Желательные полинуклеотидные последовательности можно выделять и секвенировать из клеток, продуцирующих антитела, например, из клеток гибридомы. В качестве альтернативы, полинуклеотиды могут быть синтезированы с применением синтезатора нуклеотидов или методик ПЦР.

**[0098]** В данном документе также представлен вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению. Вектор может представлять собой, например, плазмиду, космиду, вирусный вектор (например, ретровирусный или аденовирусный) или фаг. Подходящие векторы и способы работы с векторами хорошо известны в данной области техники (см., например, работы Sambrook et al. and Ausubel et al.).

- [0099]** В дополнение к представленной в данном документе последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, вектор предпочтительно содержит последовательности контроля экспрессии, такие как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, терминаторы транскрипции, сайты внутренней посадки рибосомы (СВПП, англ. «IRES») и т. п., которые обеспечивают экспрессию последовательности нуклеиновой кислоты в клетке-хозяине. Иллюстративные последовательности контроля экспрессии известны в данной области техники и описаны, например, в работе Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).
- [0100]** В некоторых вариантах осуществления вектор содержит промотор. Хорошо известно большое число промоторов, распознаваемых различными потенциальными клетками-хозяевами. Выбранный промотор можно функционально связать с цистронной ДНК, кодирующей CAR в соответствии с настоящим документом, путем удаления данного промотора из исходной ДНК посредством расщепления рестрикционным ферментом и вставки выделенной промоторной последовательности в вектор, представленный в данном документе. В данной области техники хорошо известно большое число промоторов, включая конститутивные, индуцируемые и репрессируемые промоторы, из различных источников. Репрезентативные источники промоторов включают в себя, например, вирус, млекопитающее, насекомое, растение, дрожжи и бактерии, и подходящие промоторы из данных источников легко доступны или могут быть получены синтетическим способом на основе последовательностей, общедоступных, например, из депозитариев, таких как ATCC, а также других коммерческих или частных источников. Промоторы могут быть однонаправленными (т. е. инициировать транскрипцию в одном направлении) или двунаправленными (т. е. инициировать транскрипцию либо в направлении к 3', либо в направлении к 5').
- Неограничивающие примеры промоторов включают в себя, например, бактериальную систему экспрессии T7, бактериальную систему экспрессии pBAD (araA), промотор цитомегаловируса (CMV), промотор SV40 и промотор RSV. Индуцируемые промоторы включают в себя, например, систему Tet (патенты США № 5464758 и № 5814618), индуцируемую систему Ecdysone (No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 3346 - 3351 (1996)), систему T-REX™ (Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния, США), систему LACSWITCH™ (Stratagene, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США) и индуцируемую систему рекомбиназы тамоксифена Cre-ERT (Indra et al., *Nuc. Acid. Res.*, 27: 4324 - 4327

(1999); *Nuc. Acid. Res.*, 28: e99 (2000); патент США № 7112,715; и Kramer & Fussenegger, *Methods Mol. Biol.*, 308: 123–144 (2005)).

**[0101]** В некоторых вариантах осуществления вектор содержит энхансер. При употреблении в контексте данного документа термин «энхансер» относится к последовательности ДНК, которая увеличивает транскрипцию, например, нуклеотидной последовательности, с которой она функционально связана. Энхансеры могут быть расположены на расстоянии многих т. п. о. от области кодирования последовательности нуклеиновой кислоты и могут опосредовать связывание регуляторных факторов, паттерны метилирования ДНК или изменения в структуре ДНК. В данной области хорошо известно большое число энхансеров из различных источников, которые доступны в виде клонированных полинуклеотидов или в их составе (например, из депозитариев, таких как АТСС, а также из других коммерческих или частных источников). Ряд полинуклеотидов, содержащих промоторы (такие как широко используемый промотор CMV), содержит также энхансерные последовательности. Энхансеры могут быть расположены в направлении к 5', внутри или в направлении к 3' в кодирующих последовательностях. Термин «энхансеры Ig» относится к энхансерным элементам, полученным из энхансерных областей, картированных в локусе иммуноглобулина (Ig). Такие энхансеры Ig включают, например, 5' энхансеры тяжелой цепи (мю), 5' энхансеры легкой цепи (каппа), каппа и мю интронные энхансеры и 3'-энхансеры (см. по существу Paul W.E. (ed), *Fundamental Immunology*, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), страницы 353 - 363; И патент США № 5885827).

**[0102]** В некоторых вариантах осуществления вектор содержит «ген селективного маркера». При употреблении в контексте данного документа термин «ген селективного маркера» относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая позволяет специфически выбирать или отбирать клетки, экспрессирующие данную нуклеотидную последовательность, в присутствии соответствующего селектируемого агента. Подходящие селектируемые маркерные гены известны в данной области техники и описаны, например, в публикациях международных заявок на патенты WO 1992/08796 и WO 1994/28143; в работах Wigler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 3567 (1980); O'Hare et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 1527 (1981); Mulligan & Berg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 2072 (1981); Colberre-Garapin et al., *J. Mol. Biol.*, 150: 1 (1981); Santerre et al., *Gene*, 30: 147 (1984); Kent et al., *Science*, 237: 901-903 (1987); Wigler et al.,

Cell, IP. 223 (1977); Szybalska&Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy et al., Cell, 22: 817 (1980); и патентах США № 5122464 и № 5770359.

**[0103]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения вектор представляет собой «эписомальный вектор экспрессии» или «эписому», которые способны реплицироваться в клетке-хозяине и персистируют в качестве 5 внехромосомного сегмента ДНК в указанной клетке-хозяине в присутствии соответствующего давления отбора (см., например, работу Conese et al., Gene Therapy, 11: 1735–1742 (2004)). Репрезентативные коммерчески доступные эписомальные векторы экспрессии включают в себя, но не ограничиваются ими, эписомальные плазмиды, которые используют ядерный антиген 1 вируса Эпштейна – Барр (EBNA1) и 10 точку начала репликации (oriP) вируса Эпштейна – Барр (EBV). Векторы pREP4, pCER4, pREP7 и pCDNA3.1 от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и pV-CMV от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США) представляют собой неограничивающие примеры эписомального вектора, который использует Т-антиген и 15 точку начала репликации SV40 вместо EBNA1 и oriP.

**[0104]** В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой «интегрирующий вектор экспрессии», который может случайным образом интегрироваться в ДНК клетки-хозяина или может включать в себя сайт рекомбинации для обеспечения рекомбинации между вектором экспрессии и конкретным сайтом в 20 хромосомной ДНК клетки-хозяина. Такие интегрирующиеся векторы экспрессии могут использовать эндогенные последовательности контроля экспрессии в хромосомах клетки-хозяина для осуществления экспрессии желательного белка. Примеры векторов, которые интегрируются сайт-специфическим способом, включают в себя, например, компоненты системы flp-in от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) 25 (например, pCDNA<sup>TM</sup>5/FRT) или компоненты системы cre-lox, обнаруживаемые, например, в коровых векторах pExchange-6 от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США). Примеры векторов, которые случайным образом интегрируются в хромосомы клеток-хозяев, включают в себя, например, pCDNA3.1 (при введении в отсутствие Т-антигена) от Invitrogen (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и pCI или pFNI OA 30 (ACT) FLEXI<sup>TM</sup> от Promega (г. Мадисон, штат Висконсин, США).

**[0105]** В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. Репрезентативные вирусные векторы экспрессии включают в себя, но не ограничиваются ими, векторы на основе аденовируса (например, систему Per.C6 на основе аденовируса от Crucell, Inc (г. Лейден, Нидерланды), векторы на основе

лентивируса (например, рLPI на основе лентивируса от Life Technologies (г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и ретровирусные векторы (например, рFB-ERV плюс рCFB-EGSH от Stratagene (Ла-Холья, штат Калифорния, США)). В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор.

**[0106]** Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту согласно данному изобретению, кодирующую CAR, может быть введен в клетку-хозяина, которая способна экспрессировать CAR, кодируемый таким образом, включая любую подходящую прокариотическую или эукариотическую клетку. Предпочтительные клетки-хозяева представляют собой те, которые можно легко и надежно культивировать, которые имеют достаточно высокую скорость роста, имеют хорошо охарактеризованные системы экспрессии и могут быть трансформированы или трансфицированы легко и эффективно.

**[0107]** При употреблении в контексте данного документа термин «клетка-хозяин» относится к любому типу клеток, которые могут содержать указанный вектор экспрессии. Клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например, клетку растения, животного, гриба или водоросли, или может представлять собой прокариотическую клетку, например, клетку бактерии или простейшего. Клетка-хозяин может представлять собой культивируемую клетку или первичную клетку, т. е. выделенную непосредственно из организма, например, человека. Клетка-хозяин может представлять собой адгезивную клетку или суспендированную клетку, т. е. клетку, которая растет в суспензии. Подходящие клетки-хозяева известны в данной области техники и включают в себя, например, клетки *E. coli* DH5 $\alpha$ , клетки яичника китайского хомяка, клетки обезьяны VERO, клетки COS, клетки HEK 293 и т. п. В

предпочтительном варианте осуществления клетки-хозяева представляют собой клетки HEK 293. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии ATCC SD-3515. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии IU-VPF MCB. В некоторых вариантах осуществления клетки HEK 293 получают из линии IU-VPF MWCB. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения клетка-хозяин может представлять собой лимфоцит периферической крови (ЛПК), моноклеарную клетку периферической крови (МКПК) или клетку – естественного киллера (НК-клетку). Предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой клетку – естественного киллера (НК-клетку). Более предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой Т-клетку.

- [0108]** Для целей амплификации или репликации рекомбинантного вектора экспрессии клетка-хозяин может представлять собой прокариотическую клетку, например, клетку DH5 $\alpha$ . Для получения вируса из вирусного вектора экспрессии клетка-хозяин может представлять собой эукариотическую клетку, например клетку
- 5 НЕК 293. Для целей продуцирования рекомбинантного CAR клетка-хозяин может представлять собой клетку млекопитающего. Предпочтительно, клетка-хозяин представляет собой клетку человека. Клетка-хозяин может представлять собой клетку любого типа, может происходить из ткани любого типа и может иметь любую стадию развития. Способы отбора подходящих клеток-хозяев, происходящих из
- 10 млекопитающих, и способов трансформации, культивирования, амплификации, скрининга и очистки клеток известны в данной области техники.
- [0109]** В некоторых вариантах осуществления в данном изобретении представлена выделенная клетка-хозяин, которая экспрессирует последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, описанный в данном документе.
- 15 **[0110]** В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой T-клетку. T-клетка согласно данному изобретению может представлять собой любую T-клетку, такую как культивируемая T-клетка, например, первичная T-клетка, или T-клетка из культивируемой T-клеточной линии, или T-клетка, полученная из млекопитающего. Если T-клетка получена из млекопитающего, она может быть
- 20 получена из множества источников, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, костный мозг, лимфатический узел, тимус или другие ткани или жидкости. T-клетки можно также обогащать или очищать. Предпочтительно, T-клетка представляет собой T-клетку человека (например, выделенную из организма человека). T-клетка может иметь любую стадию развития, включая, но не ограничиваясь ими, дважды положительную
- 25 T-клетку CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> хелперную T-клетку, например, клетки Th и Th2, CD8<sup>+</sup> T-клетку (например, цитотоксическую T-клетку), инфильтрирующую опухоль клетку, T-клетку памяти, наивную T-клетку и т. п. В одном варианте осуществления данного изобретения T-клетка представляет собой CD8<sup>+</sup> T-клетку или CD4<sup>+</sup> T-клетку. Линии T-клеток доступны, например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC, г.
- 30 Манассас, штат Виргиния, США) и Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур (DSMZ), и включают в себя, например, клетки Jurkat (ATCC TIB-152), клетки Sup-T1 (ATCC CRL-1942), клетки RPMI 8402 (DSMZ ACC-290), клетки Каграс 45 (DSMZ ACC-545) и их производные.

**[0111]** В некоторых вариантах осуществления клетка-хозяин представляет собой естественную клетку-киллер (NK). NK-клетки представляет собой тип цитотоксических лимфоцитов, играющих роль в системе врожденного иммунитета. NK-клетки определяются как большие гранулярные лимфоциты и составляют третий тип клеток, дифференцированных от общего лимфоидного предшественника, который также дает начало В- и Т-лимфоцитам (см., например, работу *Immunobiology*, 5th ed., Janeway et al., eds., Garland Publishing, New York, NY (2001)). NK-клетки дифференцируются и созревают в костном мозге, лимфатическом узле, селезенке, миндалинах и тимусе. После созревания NK-клетки попадают в кровотоки в виде больших лимфоцитов с характерными цитотоксическими гранулами. NK-клетки способны распознавать и уничтожать некоторые аномальные клетки, такие как, например, некоторые опухолевые клетки и инфицированные вирусом клетки, и считаются важными для врожденной иммунной защиты от внутриклеточных патогенов. Как описано выше в отношении Т-клеток, NK-клетка может представлять собой любую NK-клетку, такую как культивируемая NK-клетка, например, первичная NK-клетка, или NK-клетка из культивируемой NK-клеточной линии, или NK-клетка, полученная из млекопитающего. Если NK-клетка получена из млекопитающего, она может быть получена из множества источников, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, костный мозг, лимфатический узел, тимус или другие ткани или жидкости. NK-клетки можно также обогащать или очищать. Предпочтительно, NK-клетка представляет собой NK-клетку человека (например, выделенную из организма человека). NK-клеточные линии доступны, например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC, г. Манассас, штат Виргиния, США), и включают в себя, например, клетки NK-92 (ATCC CRL-2407), клетки NK92MI (ATCC CRL-2408) и их производные.

**[0112]** В некоторых вариантах осуществления кодирующая CAR последовательность нуклеиновой кислоты может быть введена в клетку путем «трансфекции», «трансформации» или «трансдукции». При употреблении в контексте данного документа «трансфекция», «трансформация» или «трансдукция» относятся к введению одного или большего числа экзогенных полинуклеотидов в клетку-хозяина с использованием физических или химических способов.

В данной области техники известно множество методик трансфекции, включая, например, ко-преципитацию ДНК фосфатом кальция (см. например, работу Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol. 7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)); ДЭАЭ-декстран; электропорацию; опосредованную катионными

липосомами трансфекцию; бомбардировку микрочастицами, облегченную частицами вольфрама (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); и ко-преципитацию ДНК фосфатом стронция (Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031–2034 (1987)). Фаговые или вирусные векторы можно вводить в клетки-хозяева после выращивания инфекционных частиц в  
5 подходящих упаковывающих клетках, многие из которых коммерчески доступны.

#### Химерные антигенные рецепторы

**[0113]** Международная патентная публикация № WO 2018/028647 включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Патентная публикация США №  
10 2018/0230225 включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

**[0114]** В данном изобретении представлены способы лечения субъекта клетками, экспрессирующими химерный антигенный рецептор (CAR). CAR содержит  
внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий одно или более однодоменных антител. В различных вариантах осуществления данного изобретения представлен  
15 нацеленный на CAR ВСМА (также называемый в данном документе «ВСМА CAR»), содержащий полипептид, который содержит: (а) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий связывающий фрагмент антитела к ВСМА; (b) трансмембранный домен; и (с) внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах  
20 осуществления данного изобретения связывающий фрагмент антитела к ВСМА представляет собой антитело верблюдовых, химерное антитело, гуманизированное антитело или антитело человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный  
внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки (такой как Т-клетка). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный  
25 первичный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD4. В некоторых вариантах осуществления первичный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3-дзета. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный  
30 костимулирующий сигнальный домен получен из костимулирующей молекулы, выбранной из группы, состоящей из CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лигандов CD83 и их комбинаций. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанный трансмембранный домен получен из CD137.

**[0115]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ВСМА CAR дополнительно содержит шарнирный домен (такой как шарнирный домен CD8 $\alpha$ ), расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ВСМА CAR дополнительно содержит сигнальный пептид (такой как сигнальный пептид CD8 $\alpha$ ), расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полипептид содержит в направлении от N-конца к С-концу: сигнальный пептид CD8 $\alpha$ , внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнирный домен CD8 $\alpha$ , трансмембранный домен CD28, первый костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD28, второй костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD137, и первичный внутриклеточный сигнальный домен, полученный из CD4. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полипептид содержит в направлении от N-конца к С-концу: сигнальный пептид CD8 $\alpha$ , внеклеточный антигенсвязывающий домен, шарнирный домен CD8 $\alpha$ , трансмембранный домен CD8 $\alpha$ , второй костимулирующий сигнальный домен, полученный из CD137, и первичный внутриклеточный сигнальный домен, полученный из CD3 $\zeta$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ВСМА CAR является моноспецифическим. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения ВСМА CAR является моновалентным.

**[0116]** В данной заявке также представлены CAR, которые имеют два или большее число (включая, но не ограничиваясь ими, любое число из 2, 3, 4, 5, 6 или больше) связывающих фрагментов, которые специфически связываются с антигеном, таким как ВСМА. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные один или большее число связывающих фрагментов представляют собой антигенсвязывающие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные один или большее число связывающих фрагментов содержат однодоменные антитела. В некоторых вариантах осуществления один или более связывающих фрагментов содержат VHH.

**[0117]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR представляет собой поливалентный (например, бивалентный, трехвалентный или с более высоким числом валентностей) CAR, содержащий полипептид, который содержит: (а) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий множество (например, по меньшей мере любое число из около 2, 3, 4, 5, 6 или больше) связывающих фрагментов, специфически связывающихся с антигеном (например, с

опухолевым антигеном); (b) трансмембранный домен; и (c) внутриклеточный сигнальный домен.

**[0118]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты, такие как VHH (включая множество VHH или первое VHH и (или) второе VHH), представляют собой VHH верблюдовых, химерное VHH, VHH человека или гуманизованное VHH. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты или VHH соединены друг с другом посредством пептидных связей или пептидных линкеров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждый пептидный линкер имеет длину не больше чем около 50 (например, не больше чем любое число из около 35, 25, 20, 15, 10 или 5) аминокислот.

**[0119]** В некоторых вариантах осуществления первый ВСМА-связывающий фрагмент и/или второй ВСМА-связывающий фрагмент представляют собой VHH-антитело к ВСМА. В некоторых вариантах осуществления первый ВСМА-связывающий фрагмент представляет собой первое VHH-антитело к ВСМА, а второй ВСМА-связывающий фрагмент представляет собой второе VHH-антитело к ВСМА.

**[0120]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный первый ВСМА-связывающий фрагмент и указанный второй ВСМА-связывающий фрагмент связаны друг с другом с помощью пептидного линкера. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления пептидный линкер содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 11.

**[0121]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR дополнительно содержит шарнирный домен (такой как шарнирный домен CD8 $\alpha$ ), расположенный между С-концом внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CAR дополнительно содержит сигнальный пептид (такой как сигнальный пептид CD8 $\alpha$ ), расположенный на N-конце указанного полипептида.

**[0122]** Не ограничиваясь какой-либо теорией, CAR, которые являются поливалентными, или CAR, которые содержат внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против ВСМА и второй ВСМА-связывающий фрагмент, могут быть особенно пригодными для нацеливания на мультимерные антигены посредством синергического связывания с различными антигенсвязывающими сайтами или для усиления аффинности или авидности

связывания с антигеном. Улучшенная avidность может обеспечить значительное снижение дозы CAR-T-клеток, необходимых для достижения терапевтического эффекта, например, дозу в диапазоне от  $4,0 \times 10^4$  до  $1,0 \times 10^6$  CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта или от  $3,0 \times 10^6$  до  $1,0 \times 10^8$  общего количества CAR-T-клеток. Для достижения сопоставимого эффекта от моновалентных CAR, таких как bb2121, может потребоваться их введение в количестве, которое превышает указанное выше количество в 5–10 раз. В различных вариантах осуществления данного изобретения уменьшенные диапазоны доз могут обеспечивать значительное облегчение синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и других потенциально опасных побочных эффектов CAR-T-клеточной терапии.

**[0123]** Различные связывающие фрагменты (например, внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый связывающий фрагмент антитела против ВСМА и второй ВСМА-связывающий фрагмент) в CAR, описанных в данном документе, могут быть соединены друг с другом посредством пептидных линкеров. Пептидные линкеры, соединяющие различные связывающие фрагменты (такие как VHH), могут быть одинаковыми или разными. Различные домены CAR также могут быть соединены друг с другом посредством пептидных линкеров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения связывающие фрагменты (такие как VHH) непосредственно соединены друг с другом без каких-либо пептидных линкеров.

**[0124]** Пептидный линкер в CAR, описанных в данном документе, может иметь любую подходящую длину. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пептидный линкер имеет длину по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, 100 или большее число аминокислот. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения пептидный линкер не превышает в длину около 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 или меньшее число аминокислот. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения длина пептидного линкера является любой из следующего: от около 1 аминокислоты до около 10 аминокислот, от около 1 аминокислоты до около 20 аминокислот, от около 1 аминокислоты до около 30 аминокислот, от около 5 аминокислот до около 15 аминокислот, от около 10 аминокислот до около 25 аминокислот, от около 5 аминокислот до около 30 аминокислот, от около 10 аминокислот до около 30 аминокислот, от около 30 аминокислот до около 50 аминокислот, от около 50 аминокислот до около 100 аминокислот или от около 1 аминокислоты до около 100 аминокислот.

**[0125]** CAR согласно данному изобретению содержат трансмембранный домен, который может быть непосредственно или опосредованно соединен с внеклеточным антигенсвязывающим доменом.

**[0126]** CAR может содержать фрагмент, активирующий Т-клетки. Указанный фрагмент, активирующий Т-клетки, может представлять собой любой подходящий фрагмент, происходящий или полученный из любой подходящей молекулы. В одном варианте осуществления данного изобретения, например, указанный фрагмент, активирующий Т-клетки, содержит трансмембранный домен. Указанный трансмембранный домен может представлять собой любой трансмембранный домен, происходящий или полученный из любой молекулы, известной в данной области техники. Например, указанный трансмембранный домен может происходить или быть получен из молекулы CD8a или из молекулы CD28. Не ограничиваясь какой-либо теорией, CD8 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который служит корцептором для Т-клеточного рецептора (TCR) и экспрессируется в основном на поверхности цитотоксических Т-клеток. Наиболее распространенной формой CD8 является димер, состоящий из цепей CD8-альфа (CD8 $\alpha$ ) и CD8-бета (CD8 $\beta$ ). CD28 экспрессируется на Т-клетках и обеспечивает костимулирующие сигналы, необходимые для активации Т-клеток. CD28 представляет собой рецептор для CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2). В предпочтительном варианте осуществления данного изобретения CD8a и CD28 являются человеческими.

**[0127]** В дополнение к трансмембранному домену фрагмент, активирующий Т-клетки, может дополнительно содержать внутриклеточный (т. е. цитоплазматический) Т-клеточный сигнальный домен. Указанный внутриклеточный Т-клеточный сигнальный домен может происходить или быть получен из молекулы CD28, молекулы CD3-дзета ( $\zeta$ ) или ее модифицированных версий, цепи рецептора Fc гамма человека (Fc $\gamma$ ), молекулы CD27, молекулы OX40, молекулы 4-1BB или других внутриклеточных сигнальных молекул, известных в данной области техники. Не ограничиваясь какой-либо теорией, (1) CD28 является Т-клеточным маркером, важным для Т-клеточной костимуляции; (2) CD3 $\zeta$  связывается с TCR для генерирования сигнала и содержит активирующие мотивы иммунорецептора на основе тирозина (АМИТ, англ. «ITAM»); и (3) молекула 4-1BB, также известная как CD137, передает мощный костимулирующий сигнал на Т-клетки, стимулируя дифференцировку и повышая длительную выживаемость Т-лимфоцитов. В предпочтительном варианте осуществления CD28, CD3-дзета, 4-1BB, OX40 и CD27 являются человеческими.

**[0128]** Домен CAR, активирующий Т-клетки, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, может содержать любой из указанных выше трансмембранных доменов и любой один или большее число из указанных выше межклеточных Т-клеточных сигнальных доменов в любой комбинации. Например, последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению может кодировать CAR, содержащий трансмембранный домен CD28 и внутриклеточные Т-клеточные сигнальные домены CD28 и CD3. В качестве альтернативы, например, последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению может кодировать CAR, содержащий трансмембранный домен CD8 $\alpha$  и внутриклеточные Т-клеточные сигнальные домены CD28, CD3-дзета, цепь рецептора Fc гамма (Fc $\gamma$ ) и/или 4-1BB.

**[0129]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный полипептид CAR дополнительно содержит сигнальный пептид, расположенный на N-конце указанного полипептида. В некоторых вариантах осуществления указанный сигнальный пептид получен из CD8-альфа. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления сигнальный пептид содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9.

**[0130]** В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6. В определенных вариантах осуществления трансмембранный домен содержит полипептид, кодируемый последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14.

**[0131]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный внутриклеточный сигнальный домен содержит первичный внутриклеточный сигнальный домен эффекторной иммунокомпетентной клетки. В некоторых вариантах осуществления указанный внутриклеточный сигнальный домен получен из CD3 $\zeta$ . В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит по меньшей мере один костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный

домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 15.

**[0132]** В некоторых вариантах осуществления указанный полипептид CAR дополнительно содержит шарнирный домен, расположенный между С-концом 5 внеклеточного антигенсвязывающего домена и N-концом трансмембранного домена. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления шарнирный домен содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью SEQ ID NO: 13.

10 **[0133]** В некоторых вариантах осуществления CAR содержит одну или более или все из последовательностей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 и SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления CAR содержит полипептид, кодируемый нуклеотидной последовательностью одной 15 или более или всех из последовательностей SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

Композиции эффекторных иммунокомпетентных клеток

**[0134]** «Эффекторные иммунокомпетентные клетки» представляют собой 20 иммунокомпетентные клетки, которые могут выполнять эффекторные иммунные функции. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффекторные иммунокомпетентные клетки экспрессируют по меньшей мере FcγRIII и выполняют эффекторную функцию антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ, англ. «ADCC»). Примеры эффекторных иммунокомпетентных клеток, которые опосредуют 25 АЗКЦ, включают в себя мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), клетки – естественные киллеры (NK-клетки), моноциты, цитотоксические Т-клетки, нейтрофилы и эозинофилы. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения эффекторные иммунокомпетентные клетки представляют собой Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления Т-клетки представляют собой аутологичные Т- 30 клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой аллогенные Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки представляют собой клетки CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8- или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения Т-клетки продуцируют ИЛ-2, ИФН и (или) ФНО при экспрессии

CAR, и связываются с клетками-мишенями, такими как опухолевые клетки CD20+ или CD19+. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения CD8+ Т-клетки осуществляют лизис антигенспецифичных клеток-мишеней при экспрессии CAR и связываются с указанными клетками-мишенями.

- 5 **[0135]** Биологические способы введения вектора в эффекторную иммунокомпетентную клетку включают в себя применение ДНК- и РНК-векторов. Вирусные векторы стали наиболее широко применяемой системой для вставки генов в клетки млекопитающих, например, в клетки человека. Химические способы введения вектора в эффекторную иммунокомпетентную клетку включают в себя коллоидные
- 10 дисперсионные системы, такие как макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микроферы, гранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы, а также липосомы. Иллюстративная коллоидная система для применения в качестве несущей среды для доставки *in vitro* представляет собой липосому (например, искусственную мембранную везикулу).
- 15 **[0136]** В данном документе представлены лекарственные формы, содержащие от  $3,0 \times 10^7$  до  $1,0 \times 10^8$  CAR-Т-клеток, содержащих CAR, содержащий полипептид, который содержит: (а) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первый ВСМА-связывающий фрагмент, который специфически связывается с первым эпитопом ВСМА, и второй ВСМА-связывающий фрагмент, который специфически связывается
- 20 со вторым эпитопом ВСМА; (b) трансмембранный домен; и (с) внутриклеточный сигнальный домен, при этом указанный первый эпитоп и указанный второй эпитоп отличаются друг от друга. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $3,0 \times 10^7$  до  $4,0 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $3,5 \times 10^7$  до  $4,5 \times 10^7$  CAR-Т-клеток.
- 25 В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $4,0 \times 10^7$  до  $5,0 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $4,5 \times 10^7$  до  $5,5 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $5,0 \times 10^7$  до  $6,0 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $5,5 \times 10^7$
- 30 до  $6,5 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $6,0 \times 10^7$  до  $7,0 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $6,5 \times 10^7$  до  $7,5 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от  $7,0 \times 10^7$  до  $8,0 \times 10^7$  CAR-Т-клеток. В определенных вариантах

осуществления лекарственная форма содержит от  $7,5 \times 10^7$  до  $8,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $8,0 \times 10^7$  до  $9,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $8,5 \times 10^7$  до  $9,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $9,0 \times 10^7$  до  $1,0 \times 10^8$  CAR-T-клеток.

**[0137]** В некоторых вариантах осуществления представлены лекарственные формы, содержащие от  $3,0 \times 10^7$  до  $1,0 \times 10^8$  сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток (таких как T-клетки), содержащих CAR, содержащий полипептид, который содержит: (a) внеклеточный антигенсвязывающий домен, содержащий первое VHH-антитело к ВСМА, которое специфически связывается с первым эпитопом ВСМА, и второе VHH-антитело к ВСМА, которое специфически связывается со вторым эпитопом ВСМА; (b) трансмембранный домен; и (c) внутриклеточный сигнальный домен, при этом указанный первый эпитоп и указанный второй эпитоп отличаются друг от друга. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $3,0 \times 10^7$  до  $4,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $3,5 \times 10^7$  до  $4,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $4,0 \times 10^7$  до  $5,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $4,5 \times 10^7$  до  $5,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $5,0 \times 10^7$  до  $6,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $5,5 \times 10^7$  до  $6,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $6,0 \times 10^7$  до  $7,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $6,5 \times 10^7$  до  $7,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления данного изобретения лекарственная форма содержит от  $7,0 \times 10^7$  до  $8,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $7,5 \times 10^7$  до  $8,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $8,0 \times 10^7$  до  $9,0 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $8,5 \times 10^7$  до  $9,5 \times 10^7$  CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления лекарственная форма содержит от  $9,0 \times 10^7$  до  $1,0 \times 10^8$  CAR-T-клеток.

**[0138]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения популяция клеток в лекарственных формах CAR-T, описанных в данном документе, содержит T-клетку

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

**[0139]** Наивные Т-клетки могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95-. Стволовые центральные Т-клетки памяти (Tscm) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95+. Центральные Т-клетки памяти (Tcm) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7+, CD62L+, CD45RO+, CD95+. Эффекторные Т-клетки памяти (Tem) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7-, CD62L-, CD45RO+, CD95+. Терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки (Teff) могут иметь следующий паттерн экспрессии поверхностных клеточных маркеров: CCR7-, CD62L-, CD45RO-, CD95+. См., например, работы Gattinoni et al. *Nat. Med.* 17(2011):1290-7; и Flynn et al. *Clin. Translat. Immunol.* 3 (2014): e20.

#### Фармацевтические композиции и составы

**[0140]** Кроме того, в данной заявке представлены фармацевтические композиции, содержащие любое из антител против ВСМА по данному изобретению, или любую из сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток, содержащих любой из CAR (такой как ВСМА CAR), как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтические композиции можно получать путем смешивания любой из эффекторных иммунокомпетентных клеток, описанных в данном документе, имеющих желательную степень чистоты, с необязательными

фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая CAR-T-клетки, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана 40.

**[0141]** Композиции, описанные в данном документе, можно вводить в составе фармацевтической композиции, содержащей один или большее число носителей. Выбор носителя частично определяется конкретной последовательностью нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, вектором или клетками-хозяевами, экспрессирующими CAR согласно данному изобретению, а также конкретным способом, применяемым для введения последовательности нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, вектора или клеток-хозяев, экспрессирующих CAR согласно данному изобретению. Соответственно, существует множество подходящих составов фармацевтических композиций согласно данному изобретению.

**[0142]** Например, фармацевтические композиции могут содержать консерванты. Подходящие консерванты могут включать в себя, например, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия и хлорид бензалкония. Необязательно, можно применять смесь из двух или большего числа консервантов. Консервант или смеси консервантов, как правило, присутствуют в количестве, составляющем от около 0,0001% до около 2% по массе от общей массы композиции.

**[0143]** Кроме того, в композициях можно применять буферные агенты. Подходящие буферные агенты включают в себя, например, лимонную кислоту, цитрат натрия, фосфорную кислоту, фосфат калия, а также различные другие кислоты и соли.

Необязательно, можно применять смесь из двух или большего числа буферных агентов. Буферный агент или смеси буферных агентов, как правило, присутствуют в количестве, составляющем от около 0,001% до около 4% по массе от общей массы композиции.

**[0144]** Композиции, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению, кодирующую CAR, или клетки-хозяева согласно данному изобретению, экспрессирующие CAR, можно составить в виде комплекса включения, такого как циклодекстриновый комплекс включения, или в виде липосомы. Липосомы могут служить для нацеливания клеток-хозяев (например, Т-клеток или НК-клеток) или последовательностей нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению на конкретную ткань. Липосомы также можно применять для увеличения периода

полужизни последовательностей нуклеиновой кислоты согласно данному изобретению. Существует множество способов получения липосом, таких как те, которые описаны, например, в работе Szoka et al., *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 9: 467 (1980); и в патентах США № 4,235,871; 4,501,728; 4,837,028; и 5,019,369. В композициях могут применяться системы доставки с замедленным высвобождением, отсроченным высвобождением и пролонгированным высвобождением, таким образом, чтобы доставка композиций согласно данному изобретению происходила до и с достаточным временем, чтобы вызвать сенсбилизацию участка, подлежащего лечению. Многие типы высвобождающих систем доставки доступны и известны специалистам в данной области техники. Такие системы позволяют избежать повторных введений композиции, тем самым повышая удобство для пациента и врача, и могут быть особенно пригодными для определенных вариантов осуществления композиции согласно данному изобретению.

**[0145]** В определенных вариантах осуществления доза CAR-T-клеток составляет от около  $1,0 \times 10^5$  до  $2,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $1,5 \times 10^5$  до  $2,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $2,0 \times 10^5$  до  $3,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $2,5 \times 10^5$  до  $3,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $3,0 \times 10^5$  до  $4,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $3,5 \times 10^5$  до  $4,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $4,0 \times 10^5$  до  $5,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $4,5 \times 10^5$  до  $5,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $5,0 \times 10^5$  до  $6,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $5,5 \times 10^5$  до  $6,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $6,0 \times 10^5$  до  $7,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $6,5 \times 10^5$  до  $7,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $7,0 \times 10^5$  до  $8,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $7,5 \times 10^5$  до  $8,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $8,0 \times 10^5$  до  $9,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $8,5 \times 10^5$  до  $9,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $9,0 \times 10^5$  до  $1,0 \times 10^6$  клеток/кг. В предпочтительном варианте осуществления доза составляет приблизительно  $0,75 \times 10^6$  клеток/кг. В определенных вариантах осуществления доза CAR-T-клеток составляет менее  $1,0 \times 10^8$  клеток на субъекта.

#### Способы лечения

**[0146]** Данная заявка дополнительно относится к способам и композициям для применения в клеточной иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения клеточная иммунотерапия предназначена для лечения онкологического заболевания у субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, злокачественные новообразования системы крови и солидные опухоли. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления указанные способы подходят для лечения взрослых пациентов и детей, включая все возрастные подгруппы, и могут применяться

в качестве любой линии лечения, включая первую линию или последующие линии лечения.

**[0147]** Любые из VHH-антител к BCMA, CAR и сконструированных эффекторных иммунокомпетентных клеток (таких как CAR-T-клетки), описанных в данном документе, можно применять в способе лечения онкологического заболевания. В некоторых вариантах осуществления эффекторные иммунокомпетентные клетки являются аутологичными. В некоторых вариантах осуществления эффекторные иммунокомпетентные клетки являются аллогенными.

**[0148]** В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $1,0 \times 10^5$  до  $2,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $1,5 \times 10^5$  до  $2,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $2,0 \times 10^5$  до  $3,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $2,5 \times 10^5$  до  $3,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $3,0 \times 10^5$  до  $4,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $3,5 \times 10^5$  до  $4,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $4,0 \times 10^5$  до  $5,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $4,5 \times 10^5$  до  $5,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $5,0 \times 10^5$  до  $6,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $5,5 \times 10^5$  до  $6,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $6,0 \times 10^5$  до  $7,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $6,5 \times 10^5$  до  $7,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $7,0 \times 10^5$  до  $8,0 \times 10^5$  клеток/кг,  $7,5 \times 10^5$  до  $8,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $8,0 \times 10^5$  до  $9,0 \times 10^5$  клеток/кг, от  $8,5 \times 10^5$  до  $9,5 \times 10^5$  клеток/кг, от  $9,0 \times 10^5$  до  $1,0 \times 10^6$  клеток/кг, от  $1,0 \times 10^6$  до  $2,0 \times 10^6$  клеток/кг, от  $1,5 \times 10^6$  до  $2,5 \times 10^6$  клеток/кг, от  $2,0 \times 10^6$  до  $3,0 \times 10^6$  клеток/кг, от  $2,5 \times 10^6$  до  $3,5 \times 10^6$  клеток/кг, от  $3,0 \times 10^6$  до  $4,0 \times 10^6$  клеток/кг, от  $3,5 \times 10^6$  до  $4,5 \times 10^6$  клеток/кг, от  $4,0 \times 10^6$  до  $5,0 \times 10^6$  клеток/кг, от  $4,5 \times 10^6$  до  $5,5 \times 10^6$  клеток/кг или от  $5,0 \times 10^6$  до  $6,0 \times 10^6$  клеток/кг. В предпочтительном варианте осуществления доза содержит приблизительно  $0,75 \times 10^6$  клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около  $1,0 \times 10^8$  клеток на субъекта.

**[0149]** В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе менее  $1,0 \times 10^8$  клеток на субъекта. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $3,0$  до около  $4,0 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $3,5$  до около  $4,5 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $4,0$  до около  $5,0 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $4,5$  до около  $5,5 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $5,0$  до около  $6,0 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $5,5$  до около  $6,5 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около  $6,0$  до около  $7,0 \times 10^7$  клеток. В определенных вариантах

осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 6,5 до около 7,5 x 10<sup>7</sup> клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 7,0 до около 8,0 x 10<sup>7</sup> клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 7,5 до около 8,5 x 10<sup>7</sup> клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 8,0 до около 9,0 x 10<sup>7</sup> клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 8,5 до около 9,5 x 10<sup>7</sup> клеток. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе от около 9,0 x 10<sup>7</sup> до около 1,0 x 10<sup>8</sup> клеток.

5 [0150] В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,693 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,52 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,94 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,709 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,51 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в дозе около 0,95 x 10<sup>6</sup> CAR-позитивных жизнеспособных T-клеток/кг. В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки вводят в амбулаторных условиях.

20 [0151] В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая CAR-T-клетки, вводимые субъекту, дополнительно содержит эксципиент, выбранный из диметилсульфоксида или декстрана 40.

25 [0152] В определенных вариантах осуществления CAR-T-клетки (например, в любой из вышеуказанных доз) вводят в виде одной или более внутривенных инфузий. В определенных вариантах осуществления указанное введение указанных CAR-T-клеток осуществляется посредством однократной внутривенной инфузии. В определенных вариантах осуществления указанная однократная внутривенная инфузия вводится с использованием одного пакета указанных CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления указанное введение указанного одиночного пакета указанных CAR-T-клеток завершают между моментом размораживания указанного одиночного пакета CAR-T-клеток и через три часа после размораживания указанного одиночного пакета CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления однократное внутривенное введение проводят с использованием двух пакетов указанных CAR-T-клеток. В

определенных вариантах осуществления указанное введение каждого из указанных двух пакетов указанных CAR-T-клеток завершают между моментом размораживания первого пакета из указанных двух пакетов CAR-T-клеток и через три часа после размораживания указанного первого пакета CAR-T-клеток.

5 [0153] В определенных вариантах осуществления время, прошедшее с момента начального афереза до введения CAR-T-клеток, составляет менее 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 или 167 дней. В определенных вариантах осуществления время, прошедшее с момента начального афереза до введения CAR-T-клеток, составляет более 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117,  
10 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 или 167 дней.

[0154] В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует введению CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида и/или введение флударабина. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции  
15 проводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят за 5–7 дней до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят за 2–4 дня до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 5–7 дней до  
20 введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает внутривенное введение циклофосфамида и флударабина за 2–4 дня до введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение циклофосфамида внутривенно в дозе 300 мг/м<sup>2</sup>. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции включает введение  
25 флударабина внутривенно в дозе 30 мг/м<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят ежедневно в течение 3 дней. В ситуациях, когда введение CAR-T-клеток задерживается более чем на 14 дней, режим лимфодеплеции можно повторить.

[0155] В определенных вариантах осуществления способ лечения CAR-T-клетками  
30 дополнительно включает лечение субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) в течение 3 дней введения CAR-T-клеток без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В определенных вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В определенных вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В определенных

вариантах осуществления ингибитор ИЛ-6 ингибирует ИЛ-6R путем связывания его  
внеклеточного домена. В определенных вариантах осуществления ингибитор ИЛ-6R  
предотвращает связывание ИЛ-6 с ИЛ-6R. В определенных вариантах осуществления  
ингибитор ИЛ-6R представляет собой тоцилизумаб. CRS может быть идентифицирован  
5 на основании клинической картины [см. утвержденную информацию по применению,  
представленную в настоящем документе]. В некоторых вариантах осуществления  
оценивают и лечат другие причины лихорадки, гипоксии и гипотензии. Для контроля  
диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, гематологических параметров, а  
также функции легких, сердца, почек и печени можно провести лабораторные  
10 исследования. CRS можно контролировать в соответствии с рекомендациями,  
приведенными в таблице 1 утвержденной информации по применению, представленной  
в настоящем документе. Способы могут включать проведение противосудорожной  
профилактики леветирацетамом у пациентов с CRS. В некоторых вариантах  
осуществления способы включают наблюдение за пациентами, у которых наблюдается  
15 CRS 2 степени или выше (например, гипотензия, не реагирующая на введение  
жидкости, или гипоксия, требующая дополнительной оксигенации), с помощью  
непрерывной сердечной телеметрии и пульсоксиметрии. В некоторых вариантах  
осуществления при тяжелом или угрожающем жизни CRS может использоваться  
мониторинг на уровне отделения интенсивной терапии и поддерживающая терапия.  
20 При CRS, рефрактерном к препаратам первой линии, таким как тоцилизумаб или  
тоцилизумаб и кортикостероиды, способы включают альтернативные варианты лечения  
(например, повышение дозы кортикостероидов, альтернативные антицитокиновые  
агенты, например анти-ИЛ1 и/или анти-TNF $\alpha$ , анти-T-клеточная терапия).  
Рефрактерный CRS характеризуется лихорадкой, токсичностью для конечных органов  
25 (например, гипоксией, гипотензией), не улучшающейся в течение 12 часов после  
проведения мероприятий первой линии, или развитием HLH/MAS.

**[0156]** В определенных вариантах осуществления способ лечения CAR-T-клетками  
дополнительно включает лечение субъекта с помощью доинфузионного применения  
лекарственного препарата, содержащего жаропонижающее средство и  
30 антигистаминное средство, за 1 час до введения CAR-T-клеток. В определенных  
вариантах осуществления жаропонижающее средство содержит парацетамол или  
ацетаминофен. В определенных вариантах осуществления жаропонижающее средство  
вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах  
осуществления жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до

1000 мг. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство содержит дифенгидрамин. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления антигистаминное средство вводят в дозе от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте. Композицию, содержащую клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, можно вводить млекопитающему с помощью стандартных методик введения, включая пероральное, внутривенное, внутривенное, внутривенное, подкожное, легочное, трансдермальное, внутримышечное, интраназальное, буккальное, сублингвальное или суппозиторное введение.

Предпочтительно, указанная композиция пригодна для парентерального введения. При употреблении в контексте данного документа термин «парентеральное» включает в себя внутривенное, внутримышечное, подкожное, ректальное, вагинальное и внутривенное введение. Более предпочтительно, указанную композицию вводят млекопитающему с помощью периферической системной доставки путем внутривенной, внутривенной или подкожной инъекции. Наиболее предпочтительно композицию вводят путем внутривенной инфузии.

**[0157]** Композицию, содержащую клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, можно вводить с одним или большим числом дополнительных терапевтических агентов, которые можно совместно вводить млекопитающему. Под термином «совместное введение» подразумевается введение одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов и композиции, содержащей клетки-хозяева согласно данному изобретению или вектор согласно данному изобретению, в достаточной степени близко от друга во времени, таким образом, чтобы CAR согласно данному изобретению мог усиливать эффект указанных одного или большего числа дополнительных терапевтических агентов, или наоборот. В связи с этим первой можно ввести композицию, содержащую клетки-хозяева согласно данному изобретению или вектор согласно данному изобретению, а затем можно ввести указанные один или большее число дополнительных терапевтических агентов, или наоборот.

**[0158]** Экспрессирующую CAR клетку, описанную в данном документе, и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент можно вводить одновременно в одной или в отдельных композициях, либо вводить последовательно. В случае последовательного введения экспрессирующую CAR клетку, описанную в данном документе, можно вводить первой, а дополнительный агент можно вводить вторым, либо же порядок введения может быть обратным.

**[0159]** В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции предшествует введению CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят за приблизительно 2–7 дней до указанного введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления режим лимфодеплеции проводят внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанный режим лимфодеплеции включает введение циклофосфида или введение флударабина. В определенных вариантах осуществления указанный циклофосфид вводят внутривенно в дозе  $300 \text{ мг/м}^2$ . В определенных вариантах осуществления указанный флударабин вводят внутривенно в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$ .

**[0160]** В некоторых вариантах осуществления режим лимфодеплеции, включающий введение внутривенно циклофосфида в дозе  $300 \text{ мг/м}^2$ , и введение внутривенно флударабина в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$ , предшествует введению CAR-T клеток на приблизительно 2–7 дней.

**[0161]** В определенных вариантах осуществления субъект дополнительно получает переходную терапию, где переходная терапия включает краткосрочное лечение по меньшей мере одним переходным лекарственным средством между аферезом и указанным режимом лимфодеплеции, и где указанное по меньшей мере одно переходное лекарственное средство ранее дало субъекту результат в виде стабильной болезни, минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение опухолевой нагрузки, несмотря на указанную переходную терапию. В определенных вариантах осуществления у субъекта наблюдается увеличение опухолевой нагрузки приблизительно на 25% или более, несмотря на указанную переходную терапию. Подходящие переходные терапии включают, например, дексаметазон, бортезомиб, циклофосфид и помалидомид. В некоторых вариантах осуществления переходная терапия включает дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления переходная терапия включает бортезомиб. В

некоторых вариантах осуществления переходная терапия включает циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления переходная терапия включает помалидомид.

**[0162]** В определенных вариантах осуществления субъект получает лечение с помощью предварительного введения лекарственного средства, содержащего жаропонижающее средство и антигистаминный препарат, за приблизительно 1 час до указанного введения указанных CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство вводят субъекту в дозировке от 650 мг до 1000 мг. В определенных вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат содержит дифенгидрамин. В определенных вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно. В определенных вариантах осуществления указанный антигистаминный препарат вводят в дозировке от 25 мг до 50 мг или в эквиваленте. В определенных вариантах осуществления указанное жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен, и указанное жаропонижающее средство вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно в дозировке от 650 мг до 1000 мг, и при этом указанный антигистаминный препарат содержит дифенгидрамин, и указанный антигистаминный препарат вводят субъекту либо перорально, либо внутривенно в дозировке от 25 мг до 50 мг или в его эквиваленте.

**[0163]** В некоторых вариантах осуществления способы включают, перед введением CAR-T-клеток, применение режима химиотерапевтической лимфодеплеции, включающего циклофосфамид  $300 \text{ мг/м}^2$  внутривенно (в/в) и флударабин  $30 \text{ мг/м}^2$  в/в ежедневно в течение 3 дней, и введение прединфузионных лекарственных средств, содержащих жаропонижающее средство (такое как пероральный или внутривенный ацетаминофен 650–1000 мг) и антигистаминное средство (такое как пероральный или внутривенный дифенгидрамин 25–50 мг или эквивалент), причем:

CAR-T-клетки вводят через 2–4 дня после завершения химиотерапевтической лимфодеплеции и

CAR-T-клетки вводят через 30–60 минут после введения прединфузионных препаратов.

**[0164]** В некоторых вариантах осуществления CAR-T-клетки не вводят или введение CAR-T-клеток откладывают, если у пациента имеется любое из следующих состояний:

клинически значимая активная инфекция или воспалительное расстройство; или негематологическая токсичность циклофосфамида и флударабина  $\geq 3$  степени, за исключением тошноты, рвоты, диареи или запора 3 степени. Введение CAR-T-клеток следует отложить до ослабления этих явлений до степени  $\leq 1$ . В некоторых вариантах осуществления профилактические системные кортикостероиды не вводят.

**[0165]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на наличие синдрома высвобождения цитокинов (CRS). В предпочтительных вариантах осуществления диагностику выполняют в соответствии с согласованной градацией Американского общества трансплантации и клеточной терапии (ASTCT), ранее Американское общество трансплантации крови и костного мозга (ASBMT). Не имеющее ограничительного характера краткое изложение сущности согласованной градации ASTCT для диагностики CRS представлено в таблице 13. В некоторых вариантах осуществления CRS оценивают путем оценки уровней одного или более (или всех) из IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , С-реактивного белка (CRP) и ферритина.

**[0166]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS). В некоторых вариантах осуществления лечение CRS осуществляется жаропонижающими средствами. В некоторых примерах лечение CRS представляет собой антицитокиновую терапию. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS происходит более чем через 3 дня после инфузии. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS происходит без значительного снижения экспансии CAR-T-клеток *in vivo*. В определенных вариантах осуществления способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) более чем через около 3 дней после указанного введения указанных CAR-T-клеток без значительного снижения экспансии указанных CAR-T-клеток *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления антицитокиновая терапия включает введение тоцилизумаба. В некоторых вариантах осуществления антицитокиновая терапия включает введение

стероидов. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает лечение моноклональными антителами, отличными от тоцилизумаба. В некоторых вариантах осуществления антитела, отличные от тоцилизумаба, нацелены на цитокины. В некоторых вариантах осуществления цитокин, на который нацелены антитела, отличные от тоцилизумаба, представляет собой IL-1. В некоторых вариантах осуществления антитело, нацеленное на IL-1, представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления цитокин, на который нацелены антитела, отличные от тоцилизумаба, представляет собой TNF $\alpha$ . В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту кортикостероида. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает применение вазопрессора. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает интубацию или искусственную вентиляцию легких. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту циклофосфида. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту этанерцепта. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает введение субъекту леветирацетама. В некоторых вариантах осуществления лечение CRS включает поддерживающую терапию.

**[0167]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на нейротоксичность, связанную с иммунными эффекторными клетками (ICANS). В некоторых вариантах осуществления диагностику выполняют в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI CTCAE). В некоторых вариантах осуществления диагностику выполняют в соответствии с критериями NCI CTCAE, версия 5.0. В некоторых вариантах осуществления диагностика выполняется в соответствии с согласованной системой градации Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society of Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT). В некоторых вариантах осуществления нейротоксичность соответствует критериям ICAN. Неограничивающее резюме согласованной градации ASTCT для диагностики ICANS представлено в таблице 14. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту ингибитора IL-6R. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R представляет собой антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело ингибирует IL-6R путем связывания его внеклеточного домена. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-6R предотвращает связывание IL-6 с IL-6R. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту ингибитора IL-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 представляет собой антитело. В предпочтительных вариантах осуществления антитело, ингибирующее IL-1, представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту кортикостероида. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту леветирацетама. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту дексаметазона. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту метилпреднизона сукцината натрия. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту петидина. В некоторых вариантах осуществления лечение ICANS включает введение субъекту одного или более (или всех) из тоцилизумаба, анакинры, кортикостероида, леветирацетама, дексаметазона, метилпреднизона сукцината натрия или пептидина.

15 **[0168]** Если подозревается сопутствующая неврологическая токсичность при CRS или наоборот, способы могут включать введение:

- кортикостероидов в соответствии с более агрессивным вмешательством, основанным на CRS и степенях неврологической токсичности из таблиц 1 и 2 представленной в настоящем документе утвержденной информации по применению;
- тоцилизумаба в соответствии со степенью CRS из таблицы 1 представленной в настоящем документе утвержденной информации по применению;
- противосудорожного лекарственного средства в соответствии с неврологической токсичностью из таблицы 2 представленной в настоящем документе утвержденной информации по применению.

25 **[0169]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику цитопении у указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления цитопения включает одно или более (или все) из лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, лимфопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством лимфоцитов менее  $0,5 \times 10^9$  клеток на литр образца крови субъекта, нейтропения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством нейтрофилов менее 1000 клеток на микролитр образца крови субъекта, а тромбоцитопения 3 или 4 степени, но не 2



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

**[0170]** После введения композиции, содержащей клетки-хозяева, экспрессирующие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, или вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR согласно данному изобретению, млекопитающему (например, человеку), биологическую активность CAR можно измерить любым подходящим способом, известным в данной области техники. В соответствии со способом согласно данному изобретению CAR связывается с BCMA на клетках множественной миеломы, и указанные клетки множественной миеломы разрушаются. Связывание CAR с BCMA на поверхности клеток множественной миеломы можно анализировать с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники, включая, например, твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА, англ. «ELISA») и проточную цитометрию. Способность CAR разрушать клетки множественной миеломы можно измерить с использованием любого подходящего способа, известного в данной области техники, такого как анализы цитотоксичности, описанные, например, в работах Kochenderfer et al., *J. Immunotherapy*, 32 (7): 689–702 (2009); и Herman et al. *J. Immunological Methods*, 285 (1): 25–40 (2004). Биологическую активность CAR также можно измерить путем анализа экспрессии определенных цитокинов, таких как CD 107a, IFN $\gamma$ , IL-2 и TNF.

**[0171]** Способы, описанные в данном документе, можно применять для лечения различных видов онкологических заболеваний, включая как солидные опухоли, так и опухоли жидких тканей. В определенных вариантах осуществления данного изобретения указанные способы применяют для лечения множественной миеломы. Способы, описанные в данном документе, можно применять в качестве первой терапии, второй терапии, третьей терапии или комбинированной терапии с другими типами противоопухолевой терапии, известными в данной области техники, такими как химиотерапия, хирургическое вмешательство, облучение, генная терапия, иммунотерапия, трансплантация костного мозга, трансплантация стволовых клеток, нацеленная терапия, криотерапия, ультразвуковая терапия, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция или т. п., в адьювантных или в неоадьювантных условиях.

**[0172]** В определенных вариантах осуществления онкологическое заболевание представляет собой множественную миелому. В определенных вариантах

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

**[0173]** В определенных вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В определенных вариантах осуществления медианное количество линий предшествующей терапии составляет 6. В определенных вариантах осуществления предшествующие линии терапии включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, аутологичную или аллогенную трансплантацию или любую комбинацию таких способов лечения. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой протеасомный ингибитор (PI). Неограничивающие примеры PI включают бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой иммуномодулирующее лекарственное средство (IMiD). Неограничивающие примеры IMiD включают линалидомид, помалидомид и талидомид. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой кортикостероид. Неограничивающие примеры кортикостероида включают дексаметазон и преднизон. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой алкилирующий агент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой антрациклин. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой антитело к CD38. Неограничивающие примеры антитела к CD38 включают даратумумаб, изатуксимаб и исследуемое антитело TAK-079. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии

терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой елотузумаб. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение лекарственным средством, которое представляет собой панобиностат. В определенных вариантах осуществления по

5 меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD и антитела к CD38. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три

10 предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD и алкилирующего агента. В определенных вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после

15 указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к одному или более из бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, леналидомида, помалидомида, талидомида, дексаметазона, преднизона, алкилирующих агентов, даратумумаба, изатуксимаба, TAK-079, елотузумаба и панобиностата. В определенных вариантах

20 осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два лекарственного средства, к которым множественная миелома является рефрактерной, содержат PI и iMiD. В определенных вариантах осуществления

25 множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере трем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере четырем лекарственным средствам после

30 указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере четыре предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере одно из PI, iMiD, антитела к CD38 и алкилирующего агента. В определенных вариантах

осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере пяти лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

**[0174]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 30% до указанного введения указанных CAR-T-клеток.

**[0175]** В некоторых вариантах реализации аспират или биоптат костного мозга могут быть получены для клинической оценки или аспират костного мозга может быть получен для оценки биомаркеров. В определенных вариантах осуществления может быть проведено клиническое стадирование (морфология, цитогенетика, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция или проточная цитометрия). В определенных вариантах осуществления часть аспирата костного мозга может быть подвергнута иммунофенотипированию и мониторингу на наличие ВСМА, экспрессии лигандов контрольных точек в CD138-положительных клетках множественной миеломы и экспрессии контрольных точек на Т-клетках. В определенном варианте осуществления минимальное остаточное заболевание (MRD) будет контролироваться у субъектов с использованием секвенирования нового поколения (NGS) ДНК аспирата костного мозга. Метод NGS ДНК аспирата костного мозга известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления NGS осуществляют посредством clonoSeq. В определенных вариантах осуществления для определения клонов миеломы могут использоваться исходные аспираты костного мозга, а для оценки MRD-негативности — образцы после лечения. В определенных вариантах осуществления статус MRD-негативности может быть основан на образцах, подлежащих оценке. В определенных вариантах осуществления образцы, подлежащие оценке, представляют собой те, которые прошли одно или более (или все) из калибрования, контроля качества и имеют достаточное количество клеток для оценки при конкретном уровне чувствительности. В некоторых вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10<sup>-6</sup>. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10<sup>-6</sup>, уровень чувствительности составляет 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10<sup>-4</sup>. В определенных вариантах осуществления уровень чувствительности составляет 10<sup>-3</sup>.

**[0176]** В определенных вариантах осуществления ответ субъекта на способ лечения оценивают с использованием критериев ответа Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), которые обобщены в таблице 6. В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как строгий полный ответ (sCR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как полный ответ (CR), что уже

строгого полного ответа (sCR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как очень хороший частичный ответ (VGPR), что хуже полного ответа (CR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как частичный ответ (PR), что хуже очень хорошего частичного ответа (VGPR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как минимальный ответ (MR), что хуже частичного ответа (PR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как стабильное заболевание (SD), что хуже минимального ответа (MR). В определенных вариантах осуществления ответ может быть классифицирован как прогрессирующее заболевание (PD), что хуже стабильного заболевания.

**[0177]** В определенных вариантах осуществления тесты, используемые для оценки критериев ответа, разработанные Международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG), включают измерение белка миеломы (М-протеина) в сыворотке крови и моче, сывороточного кальция с поправкой на альбумин, исследование костного мозга, исследование скелета и документирование экстрамедуллярных плазмоцитом.

**[0178]** Не имеющие ограничительного характера примеры тестов для измерения М-протеина в крови и моче известны специалистам в данной области и включают количественное определение Ig в сыворотке, электрофорез сывороточных белков (SPEP), электрофорез с иммунофиксацией сыворотки, анализ FLC в сыворотке, количественное определение М-протеина электрофорезом в 24-часовой моче (UPEP), электрофорез с иммунофиксацией мочи и  $\beta$ 2-микроглобулин в сыворотке.

**[0179]** Расчет сывороточного кальция с поправкой на альбумин в образцах крови для выявления гиперкальциемии известен специалистам в данной области. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, кальций связывается с альбумином, и только несвязанный (свободный) кальций является биологически активным; следовательно, в уровень кальция в сыворотке необходимо внести поправку на аномальные уровни альбумина («скорректированный уровень сывороточного кальция»).

**[0180]** В определенных вариантах осуществления скелетное обследование любого из (или всего) черепа, всего позвоночного столба, таза, грудной клетки, плечевых костей, бедренных костей и любых других костей может быть выполнено и оценено с помощью рентгенографии («рентгеновских лучей») или низкодозной компьютерной томографии (КТ) без использования в/в контраста, оба способа известны специалисту в данной области. В определенных вариантах осуществления после введения Т-клеток и

до подтвержденного прогрессирования заболевания рентгеновское или КТ-сканирование выполняют локально, когда это клинически показано на основании симптомов, для документирования ответа или прогрессирования. В определенных вариантах осуществления для оценки заболевания костной ткани можно использовать магнитную резонансную визуализацию (МРТ), но не заменять ею скелетное обследование. Метод МРТ известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления, если при скрининге в дополнение к полному обследованию скелета использовали радионуклидную остеосцинтиграфию, то для документирования состояния заболевания могут быть использованы оба способа.

5

10 Метод радионуклидной остеосцинтиграфии известен специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления радионуклидную остеосцинтиграфию и полное скелетное обследование можно выполнять одновременно. В определенных вариантах осуществления радионуклидная остеосцинтиграфия не заменяет полного обследования скелета. В определенных вариантах осуществления, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, проявляющееся

15 симптомами боли из-за изменений в костях, то прогрессирование заболевания может быть документировано с помощью скелетного обследования или других рентгенограмм, в зависимости от симптомов, которые испытывает субъект.

**[0181]** В определенных вариантах осуществления экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы путем клинического осмотра или МРТ. В определенных вариантах осуществления, если не было противопоказаний к применению в/в контраста, экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы путем КТ-сканирования. В определенных вариантах осуществления экстрамедуллярные плазмоцитомы могут быть задокументированы

20 путем слияния позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и КТ, если КТ-компонент имеет достаточное диагностическое качество. В определенных вариантах осуществления оценка измеримых сайтов экстрамедуллярного заболевания может быть осуществлена, измерена или оценена локально каждые 4 недели для субъектов до развития подтвержденного CR или подтвержденного прогрессирования заболевания. В

25 определенных вариантах осуществления оценка экстрамедуллярных плазмоцитом может проводиться каждые 12 недель.

**[0182]** В определенных вариантах осуществления, чтобы соответствовать критериям VGPR, или PR, или MR, сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом может снижаться на более 90% или

30

по меньшей мере на 50% соответственно. В определенных вариантах осуществления для признания заболевания прогрессирующим сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна увеличиться по крайней мере на 50%, или наибольший диаметр предыдущего поражения  $>1$  см по короткой оси должен увеличиться по крайней мере на 50%, или должна развиться новая плазмоцитома. В определенных вариантах осуществления, чтобы квалифицировать прогрессирующее заболевание, когда не все существующие экстрамедуллярные плазмоцитомы были зарегистрированы, сумма произведений перпендикулярных диаметров зарегистрированных плазмоцитом должна увеличиться по меньшей мере на 50%. В определенных вариантах осуществления, если исследуемое лечение мешает проведению анализа иммунофиксации, CR может быть определен как исчезновение исходного М-протеина, связанного со множественной миеломой, при иммунофиксации.

**[0183]** В определенных вариантах осуществления ответ субъекта на способ лечения оценивается по изменению бремени болезни или опухолевой нагрузки. Бремя болезни или опухолевая нагрузка представляет собой тип поддающегося измерению заболевания у субъекта. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки можно оценить с точки зрения изменения уровня парапротеина при лечении. В некоторых вариантах осуществления парапротеин представляет собой М-протеин в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления парапротеин представляет собой М-протеин в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивают с точки зрения разности между вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепью (dFLC). В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается по максимальному снижению парапротеина по сравнению с исходным уровнем, т. е. с уровнем до введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 6 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой

нагрузки оценивается в медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 9 месяцам после введения CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления изменение опухолевой нагрузки оценивается в медианном периоде наблюдения, превышающем или равном 12 месяцам после введения CAR-T клеток.

5 **[0184]** В определенных вариантах осуществления субъекта повторно лечат путем введения второй внутривенной инфузии второй дозы CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления повторная лечебная доза содержит от  $1,0 \times 10^5$  до  $5,0 \times 10^6$  CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления повторная лечебная доза содержит около  $0,75 \times 10^5$  CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления субъект подвергается повторному лечению при проявлении прогрессирующего заболевания после лучшего ответа в виде минимального ответа или лучше после первой инфузии CAR-T клеток. В определенных вариантах осуществления время между первой инфузией CAR-T клеток и обнаружением прогрессирующего заболевания составляет не менее шести месяцев.

15 **[0185]** В одном аспекте данного изобретения представлен способ лечения субъекта, который имеет множественную миелому, при этом указанный способ включает в себя введение указанному субъекту путем одноразовой внутривенной инфузии композиции, содержащей терапевтически эффективное количество T-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR), для доставки субъекту дозы CAR-экспрессирующих T-клеток (CAR-T-клеток).

20 **[0186]** В некоторых вариантах осуществления субъект получал предшествующее лечение по меньшей мере тремя предшествующими линиями терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере три предшествующие линии терапии включают лечение по меньшей мере одним лекарственным средством, причем указанное по меньшей мере одно лекарственное средство содержит по меньшей мере один из PI, IMiD и антитела к CD38. В некоторых вариантах осуществления у субъекта происходит рецидив после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

30 **[0187]** В некоторых вариантах осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере двум лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления указанные по меньшей мере два лекарственных средства, к которым субъект является рефрактерным, содержит PI и IMiD. В некоторых вариантах

осуществления множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере  
трем лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех  
предшествующих линий терапии. В некоторых вариантах осуществления  
множественная миелома является рефрактерной к по меньшей мере четырем  
5 лекарственным средствам после указанных по меньшей мере трех предшествующих  
линий терапии. В некоторых вариантах осуществления множественная миелома  
является рефрактерной к по меньшей мере пяти лекарственным средствам после  
указанных по меньшей мере трех предшествующих линий терапии.

**[0188]** В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта более 65 лет. В  
10 некоторых вариантах осуществления субъект является представителем негроидной  
расы или афроамериканцем. В некоторых вариантах осуществления субъект получил 3  
предшествующие линии терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект  
получил по меньшей мере 4 предшествующие линии терапии. В некоторых вариантах  
осуществления множественная миелома или субъект являются рефрактерными к трем  
15 классам лекарственных средств, т. е. множественная миелома или субъект имеют  
рефрактерность к трем классам лекарственных средств. В некоторых вариантах  
осуществления множественная миелома или субъект являются рефрактерными к пяти  
лекарственным средствам, т. е. множественная миелома или субъект имеют  
рефрактерность к пяти препаратам. В некоторых вариантах осуществления у субъекта  
20 наблюдается цитогенетика стандартного риска. В некоторых вариантах осуществления  
у субъекта наблюдается цитогенетика высокого риска. В некоторых вариантах  
осуществления субъект или множественную миелому характеризуют как стадию III по  
Международной системе стадирования. В некоторых вариантах осуществления субъект  
имеет плазматические клетки костного мозга в количестве от приблизительно 10% до  
25 приблизительно 30% до указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых  
вариантах осуществления плазматические клетки костного мозга субъекта составляют  
от приблизительно 31% до приблизительно 59% до введения указанных CAR-T клеток.  
В некоторых вариантах осуществления плазматические клетки костного мозга субъекта  
составляют от приблизительно 60% до приблизительно 100% до указанного введения  
30 указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления у субъекта  
экспрессия ВСМА в опухоли меньше медианы в популяции пациентов со  
множественной миеломой или в любой случайно выбранной популяции. В некоторых  
вариантах осуществления у субъекта экспрессия ВСМА в опухоли больше или равна  
медиане в популяции пациентов с множественной миеломой или в любой случайно

выбранной популяции. В некоторых вариантах осуществления у субъекта присутствуют плазмоцитомы. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы имеют костную основу. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы являются экстремедуллярными. В некоторых вариантах осуществления плазмоцитомы  
5 бывают как костными, так и экстремедуллярными.

**[0189]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 1% до приблизительно 100%, от  
10 приблизительно 60% до приблизительно 100%, от приблизительно 65% до приблизительно 100%, от приблизительно 70% до приблизительно 100%, от приблизительно 75% до приблизительно 100%, от приблизительно 80% до приблизительно 100%, от приблизительно 85% до приблизительно 100%, от  
15 приблизительно 90% до приблизительно 100%, от приблизительно 92% до приблизительно 100%, от приблизительно 95% до приблизительно 100%, от приблизительно 96% до приблизительно 100%, от приблизительно 97% до приблизительно 100%, от приблизительно 98% до приблизительно 100% или от  
20 приблизительно 99% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки приблизительно на 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 1% до приблизительно 100% со скоростью от  
25 приблизительно 1% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 60% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 100%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 65% до приблизительно 100% со скоростью от  
30 приблизительно 1% до приблизительно 92%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 70% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 90% до приблизительно 100% со скоростью от

приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки от приблизительно 95% до приблизительно 100% со скоростью от приблизительно 1% до приблизительно 88%. В определенных вариантах

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

**[0190]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или поддержания указанного статуса остаточного заболевания (MRD). В

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

CAR-T-клеток, приблизительно 3 месяца или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно 6 месяцев или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток, приблизительно 9 месяцев или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток или приблизительно 12 месяцев или позже после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный негативный статус минимального остаточного заболевания (MRD) получают в первый период наблюдения, составляющий от приблизительно 28 дней до приблизительно 179 дней после инфузии указанных CAR-T клеток.

**[0191]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания у субъекта первого полученного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10-5. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10-6. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10-4. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10-3. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге во второй период последующего наблюдения, составляющий от приблизительно 29 дней до приблизительно 359 дней после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 9 месяцев после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 6 месяцев после введения указанных CAR-T клеток, от приблизительно 29 дней до приблизительно 3 месяцев после введения указанных CAR-T клеток или от приблизительно 29 дней до приблизительно 2 месяцев после введения указанных CAR-

Т клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение второго периода последующего наблюдения, составляющего приблизительно от 180 5 дней до приблизительно 359 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для поддержания негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта при оценке в костном мозге в течение второго периода последующего наблюдения, составляющего приблизительно от 360 дней до 10 приблизительно 539 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0192]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне 15 чувствительности 10-6. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-5. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-4. В определенных вариантах 20 осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-3. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD в медианном периоде последующего наблюдения от введения CAR-T-клеток до приблизительно 359 дней 25 после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 9 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 6 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 3 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 2 месяцев после введения CAR-T-клеток или от введения CAR-T-клеток до приблизительно 29 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых 30 вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 44% или менее при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 55% при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанного введения указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 65% или менее при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при уровне чувствительности 10-4 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% при уровне чувствительности 10-4 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при уровне чувствительности 10-4 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 47% или менее при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 58% при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 68% или менее при уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 29% или менее при уровне чувствительности 10-6 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 39% при уровне чувствительности 10-6 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 50% или менее при уровне чувствительности 10-6 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 44% до приблизительно 65% при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% при пороговом уровне чувствительности 10-4 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 47% до приблизительно 68% при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 29% до приблизительно 50% при пороговом уровне чувствительности 10-6 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 55% при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% при пороговом уровне чувствительности 10-4 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 58% при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 39% при пороговом уровне чувствительности 10-6 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0193]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-6. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-5. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-4. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-3. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD в медианном периоде последующего

наблюдения от введения CAR-T-клеток до приблизительно 359 дней после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 9 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 6 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 3  
5 месяцев после введения CAR-T-клеток, от введения CAR-T-клеток до приблизительно 2 месяцев после введения CAR-T-клеток или от введения CAR-T-клеток до приблизительно 29 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем  
10 приблизительно 83% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения  
15 приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 98% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 82% или менее у субъектов с поддающимися  
20 оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 92% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной  
25 инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 97% или менее у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного  
30 статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 83% до приблизительно 98% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 82% до приблизительно 97% у субъектов

с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для получения указанного негативного статуса

5 минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 93% у субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 92% у

10 субъектов с поддающимися оценке образцами при пороговом уровне чувствительности 10-5 с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0194]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения по меньшей мере одного ответа у субъекта после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток, причем указанный по меньшей мере один ответ включает в

15 себя, в порядке от лучшего к худшему, строгий полный ответ, полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ или минимальный ответ.

**[0195]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения первого ответа в течение приблизительно 27 дней или позже,

приблизительно 29 дней или позже, приблизительно 42 дней или позже,

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

указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ

25 эффективен для достижения первого ответа до периода последующего наблюдения от приблизительно 27 дней и до приблизительно 89 дней после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ

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

дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0196]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов со строгим полным ответом. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки

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

**[0197]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из минимального ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления показатель, при котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из минимального ответа или лучшего ответа, называется частотой клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из минимального ответа или лучше с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 99% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 98% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 100% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из минимального ответа, частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до приблизительно 100% с периодом последующего наблюдения

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

**[0198]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из частичного ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления показатель, при котором указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из частичного ответа или лучше, называется частотой клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения наилучшего ответа из частичного ответа или лучше с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 99% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 100% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из частичного ответа, очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 91% до приблизительно 99% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 93% до

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

5 [0199] В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из очень хорошего частичного ответа или лучше. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего  
15 ответа из очень хорошего частичного ответа или лучше с показателем приблизительно 86% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после  
20 указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 97% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 88% или  
25 менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 98% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после  
30 указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из любого из очень хорошего частичного ответа, полного ответа или строгого  
полного ответа с показателем от приблизительно 86% до приблизительно 97% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 88% до  
приблизительно 98% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах

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

**[0200]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа из полного ответа или строгого полного ответа, например наилучшего ответа из полного ответа или лучше. В

некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа из полного ответа или лучше с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 73% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 83% или менее при периоде последующего наблюдения

приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен

для достижения указанного наилучшего ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до

приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего

ответа в виде полного ответа или строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем

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

**[0201]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения наилучшего ответа в виде строгого полного ответа. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 73% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 83% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 89% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 73% до приблизительно 89% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в виде строгого полного ответа с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 83% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0202]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа в течение приблизительно 27 дней или позже, 78 дней или позже, 153 дней или позже, 293 дней или позже или приблизительно

534 дня или позже после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанного наилучшего ответа до периода времени от приблизительно 27 дней и до

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

**[0203]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа у субъекта в период последующего наблюдения между временем  
15 указанного первого ответа и приблизительно через 180 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между временем указанного первого ответа и приблизительно через 357 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между временем указанного первого ответа и приблизительно через 606 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или между временем указанного первого  
20 ответа и приблизительно через 654 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем приблизительно 77% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 85% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии  
25 указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 91% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 63% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии  
30 указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 74% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 81% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 56% или менее при периоде

последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде

5 последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 52% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 63% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии

10 указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 72% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 48% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 60% или менее при периоде последующего наблюдения

15 приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток или с показателем приблизительно 70% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем от приблизительно 77% до приблизительно 91% с периодом

20 последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 63% до приблизительно 81% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 56% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18

25 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 52% до приблизительно 72% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 48% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии

30 указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для поддержания ответа с показателем приблизительно 85% с периодом последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 74% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 63% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 60% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0204]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у указанного субъекта с оценкой в костном мозге при пороговом уровне чувствительности  $10^{-5}$  между временем указанного введения указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 3 месяца после указанного введения указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем приблизительно 25% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 34% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 44% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 33% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 43% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 54% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или строгого полного ответа негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) с показателем от приблизительно 25% до приблизительно 44% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 33% до приблизительно 54% с периодом последующего наблюдения

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

**[0205]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ является эффективным для достижения выживаемости без прогрессирования у субъекта. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания субъекта в период между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 209 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 386 дней после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 632 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или между указанной инфузией указанных CAR-T-клеток и приблизительно через 684 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 79% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 88% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 93% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 76% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 84% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии

указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 18 месяцев после указанной инфузии

5 указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 57% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 67% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 75% или менее при периоде

10 последующего наблюдения приблизительно через 21 месяц после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 49% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток, с показателем приблизительно 61% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных

15 CAR-T клеток или с показателем приблизительно 70% или менее при периоде последующего наблюдения приблизительно через 24 месяца после инфузии указанных CAR-T клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем от приблизительно 79% до приблизительно 93% с периодом

20 последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 67% до приблизительно 84% с периодом последующего наблюдения приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 18

25 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем от приблизительно 57% до приблизительно 75% с периодом последующего наблюдения приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем от приблизительно 49% до приблизительно 70% с периодом последующего наблюдения приблизительно 24 месяца после указанной инфузии

30 указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения указанной выживаемости без прогрессирования заболевания с показателем приблизительно 88% с периодом последующего наблюдения приблизительно 6 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 76% с периодом последующего наблюдения

приблизительно 12 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения

приблизительно 18 месяцев после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток, с показателем приблизительно 67% с периодом последующего наблюдения

5 приблизительно 21 месяц после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток или с показателем приблизительно 61% с периодом последующего наблюдения

приблизительно 24 месяца после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

**[0206]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от синдрома высвобождения цитокинов более чем приблизительно через 1 день после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток.

10 В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанного синдрома высвобождения цитокинов от приблизительно 1% до приблизительно 99% в течение приблизительно 1, 3, 4, 6, 16 или 97 дней после первого наблюдения указанного синдрома высвобождения цитокинов.

15 **[0207]** В некоторых вариантах осуществления указанный способ дополнительно включает лечение указанного субъекта от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, более чем приблизительно через 3 дня после указанной инфузии указанных CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ эффективен для достижения показателя выздоровления от указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, от

20 приблизительно 1% до приблизительно 17% в течение приблизительно 1, 4, 5, 8, 12 или 16 дней после первого наблюдения указанной нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками.

**[0208]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для

25 достижения у субъекта снижения опухолевой нагрузки. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 90% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 91% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для

30 достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 92% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 93% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения снижения опухолевой нагрузки у более чем 94% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ

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

**[0209]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) или поддержания указанного статуса остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) у субъекта. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10<sup>-6</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10<sup>-4</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10<sup>-3</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в костном мозге. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах

осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

5

10

15 **[0210]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания у субъекта первого полученного негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD). В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения у субъекта негативного статуса минимального остаточного заболевания (MRD) при уровне чувствительности 10<sup>-6</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10<sup>-4</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для сохранения негативного статуса MRD при уровне чувствительности 10<sup>-3</sup>. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием образца костного мозга, который является поддающимся оценке. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке с использованием ДНК костного мозга. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах

20

25

30

осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 6 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 9 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для поддержания негативного статуса MRD при оценке в период последующего наблюдения, который превышает или равен 12 месяцам после введения CAR-T-клеток.

**[0211]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-6. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-5. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-4. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10-3. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или

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

**[0212]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10<sup>-6</sup>. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10<sup>-4</sup>. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при уровне чувствительности 10<sup>-3</sup>. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 28 дням после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 1 месяцу после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с поддающимся оценке костным мозгом и негативным статусом MRD при медианном периоде последующего наблюдения, превышающем или равном 3 месяцам после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с

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

**[0213]** В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов со строгим полным ответом. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с полным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с очень хорошим частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают путем оценки доли субъектов с частичным ответом или лучше. В определенных вариантах осуществления эффективность способа лечения оценивают с использованием общей частоты ответа. В некоторых вариантах осуществления общая частота ответа представляет собой долю субъектов с частичным ответом или лучше.

**[0214]** В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 39% при пороговом уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 44% при пороговом уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 49% при пороговом уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 54% при пороговом уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления способ эффективен для достижения показателя негативности минимального остаточного заболевания (MRD) более 59% при пороговом уровне чувствительности 10<sup>-5</sup>. В определенных вариантах осуществления



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

5  
10 **[0216]** В определенных вариантах осуществления более 70% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 72% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 74% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-  
15 T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 76% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 78% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 80% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-  
20 T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 82% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 84% субъектов отвечают на способ лечения через 9 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 86% субъектов реагируют на способ лечения через 9 месяцев после введения  
25 CAR-T-клеток.

**[0217]** В определенных вариантах осуществления более 54% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 58% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных  
30 вариантах осуществления более 62% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 66% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 70% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после

введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 74% отвечающих субъектов отвечают на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления более 78% отвечающих субъектов реагируют на способ лечения через 12 месяцев после введения CAR-T-клеток.

**[0218]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев или 15 месяцев. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 12,4 месяца. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для достижения продолжительности ответа более 15,9 месяца.

**[0219]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения медианы продолжительности ответа более 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев или 15 месяцев. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения медианы продолжительности ответа более 12,4 месяца. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения медианы продолжительности ответа более 15,9 месяца.

**[0220]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 60% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 61% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 62% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 63% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 64% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 65% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 66% субъектов. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен для получения полного ответа или лучше у более 67% субъектов. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем через 1 месяц после введения CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления полный ответ или лучше оценивают менее чем









**[0229]** В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 90% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 92% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 94% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 96% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда более 98% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется. В определенных вариантах осуществления способ лечения эффективен, когда 100% субъектов выздоравливают от нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками, если таковая имеется.

**[0230]** В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает диагностику указанного субъекта на цитопению. В некоторых вариантах осуществления цитопения включает одно или более (или все) из лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении. Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, лимфопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством лимфоцитов менее  $0,5 \times 10^9$  клеток на литр образца крови субъекта, нейтропения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством нейтрофилов менее 1000 клеток на микролитр образца крови субъекта, а тромбоцитопения 3 или 4 степени, но не 2 степени или ниже, характеризуется количеством тромбоцитов менее 50 000 клеток на микролитр образца крови субъекта. В некоторых вариантах осуществления более 75% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в

течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 90% субъектов с лимфопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени лимфопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 70% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 75% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 80% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 85% субъектов с нейтропенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени нейтропении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 30% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 34% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 38% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток. В некоторых вариантах осуществления более 42% субъектов с тромбоцитопенией 3 или 4 степени тяжести после введения CAR-T-клеток показывают улучшение до 2 степени тромбоцитопении или ниже в течение 60 дней после введения CAR-T-клеток.

**[0231]** В определенных вариантах осуществления субъекта повторно лечат путем введения второй внутривенной инфузии второй дозы CAR-T-клеток. В определенных вариантах осуществления повторная лечебная доза содержит от  $1,0 \times 10^5$  до  $5,0 \times 10^6$  CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления повторная лечебная доза содержит около  $0,75 \times 10^5$  CAR-T-клеток на килограмм массы тела субъекта. В определенных вариантах осуществления субъект подвергается повторному лечению при проявлении прогрессирующего заболевания

после лучшего ответа в виде минимального ответа или лучше после первой инфузии CAR-T клеток. В определенных вариантах осуществления время между первой инфузией CAR-T клеток и обнаружением прогрессирующего заболевания составляет не менее шести месяцев.

5

Наборы и промышленные изделия

**[0232]** Любая из описанных в настоящем документе композиций может быть включена в состав набора. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения сконструированные иммортализованные CAR-T-клетки представлены в наборе, который также может включать в себя реагенты, подходящие для увеличения числа указанных клеток, такие как культуральная среда.

10

**[0233]** В неограничивающем примере конструкция экспрессии химерного рецептора, один или большее число реагентов для получения конструкции экспрессии химерного рецептора, клетки для трансфекции конструкцией экспрессии и (или) один или большее число инструментов для получения иммортализованных T-клеток для трансфекции конструкцией экспрессии (такой инструмент может представлять собой шприц, пипетку, пинцет и (или) любое такое приспособление, одобренное для применения в медицинских целях).

15

**[0234]** В некоторых аспектах данного изобретения набор содержит реагенты или приспособления для электропорации клеток.

20

**[0235]** В некоторых вариантах осуществления данного изобретения набор содержит искусственные антигенпрезентирующие клетки.

**[0236]** Наборы могут содержать одну или более приемлемым образом аликвотированных композиций согласно настоящему описанию или реагенты для получения композиций согласно описанию. Компоненты наборов могут быть упакованными либо в водную среду, либо в лиофилизированную форму. Емкости в наборах могут включать в себя по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другие емкости, в которые компонент может быть помещен, и предпочтительно, подходящим образом аликвотирован. Если набор содержит больше чем один компонент, такой набор, как правило, также будет содержать второй, третий или другой дополнительный контейнер, в который могут быть отдельно помещены дополнительные компоненты. Тем не менее, флакон может содержать различные комбинации компонентов. Наборы согласно настоящему описанию также, как правило, включают в себя средства для размещения конструкции химерного рецептора и любые

25

30

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

5

Одобренный лекарственный препарат

**[0237]** Настоящее изобретение также относится к способам лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, включающим введение пациенту одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, в количестве и способом, которые описаны в информации по применению лекарственного препарата для одобренного лекарственного препарата и/или в схеме введения и/или лечения, описанной в настоящем документе.

**[0238]** Изобретение дополнительно относится к фармацевтическому продукту, содержащему суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем фармацевтический продукт упакован, и при этом упаковка содержит информацию по применению, которая идентифицирует суспензию цилтакабтагена аутолейцела как одобренный лекарственный препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

**[0239]** В изобретении также предложены способы продажи одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем указанный способ включает продажу одобренного лекарственного препарата, при этом информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для одобренного лекарственного препарата включает инструкции по лечению пациента с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

**[0240]** В некоторых вариантах осуществления способы продажи включают способы продажи биоаналога одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем указанный способ включает продажу биоаналога, при этом инструкция по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для биоаналога включает инструкции по лечению пациента с

рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предыдущих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

5 **[0241]** В настоящем описании дополнительно предложены способы выставления на продажу лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем указанный способ включает выставление на продажу такого лекарственного препарата, при этом информация по применению лекарственного  
10 препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает инструкции по лечению пациента с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

**[0242]** В некоторых вариантах осуществления способы выставления на продажу включают способы выставления на продажу биоаналога одобренного лекарственного  
15 средства, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, причем способ включает выставление на продажу биоаналога, при этом инструкция по применению лекарственного средства для эталонного продукта для биоаналога включает инструкции по лечению пациента с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предыдущих линий терапии,  
20 включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

**[0243]** Термины «продажа» или «продавать» при использовании в настоящем документе означают передачу лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы, от продавца покупателю.

25 **[0244]** Термин «выставление на продажу» при использовании в настоящем документе означает предложение о продаже лекарственного препарата, например фармацевтической композиции или дозированной формы, от продавца покупателю. Эти способы включают выставление лекарственного препарата на продажу.

**[0245]** Термин «лекарственный препарат» относится к продукту, содержащему  
30 активный фармацевтический ингредиент, маркетинг которого одобрен органом государственной власти, например Управлением по контролю за продуктами питания и медикаментами США или аналогичным органом в других странах.

**[0246]** Термин «информация по применению» или «прилагаемая к лекарственному препарату информация» относится к информации, предоставляемой пациенту, в

которой приведена важная информация о лекарственном препарате. Такая информация включает, без ограничений, одно или более из описания лекарственного препарата, клинической фармакологии, показаний (применений лекарственного препарата), противопоказаний (кому не следует принимать лекарственный препарат), особых указаний, мер предосторожности, нежелательных явлений (побочные эффекты), злоупотребления лекарственными препаратами и лекарственной зависимости, способ применения и дозы, применения при беременности, применения для кормящих матерей, применения для детей и пациентов пожилого возраста, способа поставки лекарственного препарата, информации о безопасности для пациента или любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления информация по применению или прилагаемая к лекарственному препарату информация содержит инструкцию по применению пациентом, нуждающимся в ВСМА CAR T-клетках. В дополнительных вариантах осуществления информация по применению или прилагаемая к лекарственному препарату информация идентифицирует суспензию цилтакабтагена аутолейцела и содержит инструкции по ее применению пациентом, которому требуются ВСМА CAR T-клетки.

**[0247]** Термин «эталонный продукт» относится к одобренному FDA биологическому препарату (одобренному лекарственному препарату), с которым сравнивается предлагаемый биоаналог. Эталонный продукт одобрен на основании, среди прочего, полного набора данных по безопасности и эффективности. Предлагаемый биоаналог сравнивают и оценивают в соответствии с эталонным продуктом, чтобы убедиться, что биоаналог очень похож и не имеет клинически значимых различий.

**[0248]** «Биоаналог» представляет собой биологический препарат, который очень похож на существующий эталонный продукт, одобренный FDA (одобренный лекарственный препарат), и не имеет клинически значимых отличий от него. Доказать, что биоаналог обладает высокой степенью сходства с эталонным продуктом, можно путем тщательного анализа (т. е. определения характеристик) структуры и функции как эталонного продукта, так и предлагаемого биоаналога, а также путем сравнения таких характеристик препаратов, как чистота, химическая идентичность и биоактивность.

Незначительные различия между эталонным продуктом и предлагаемым биоаналогом в клинически неактивных компонентах (например, незначительные различия в стабилизаторе или буфере по сравнению с тем, что используется в эталонном продукте) являются приемлемыми. Любые различия между предлагаемым биоаналогом и эталонным продуктом тщательно оцениваются FDA, чтобы гарантировать, что

биоаналог соответствует высоким стандартам одобрения FDA. В процессе производства биологических препаратов ожидаются небольшие различия (т. е. приемлемые вариации внутри продукта), независимо от того, является ли продукт биоаналогом или эталонным продуктом. Производитель также должен

5 продемонстрировать, что предлагаемый им биоаналог не имеет клинически значимых отличий от эталонного продукта с точки зрения безопасности, чистоты и активности (безопасности и эффективности), что обычно демонстрируется с помощью исследований фармакокинетики (экспозиции) и фармакодинамики (ответа) человека, оценки клинической иммуногенности и, при необходимости, дополнительных  
10 клинических исследований.

**[0249]** Производитель предлагаемого биоаналога собирает данные, сравнивая предлагаемый продукт с одобренным FDA эталонным продуктом, чтобы продемонстрировать биоаналогичность. Применение биоаналога должно включать данные, демонстрирующие биоаналогичность с эталонным продуктом, которые  
15 включают данные из:

- аналитических исследований, демонстрирующих, что биологический препарат очень похож на эталонный продукт, несмотря на незначительные различия в клинически неактивных компонентах;
- исследованиях на животных, включая оценку токсичности; и
- 20 - клинических исследований или исследований, достаточных для демонстрации безопасности, чистоты и активности предлагаемого биоаналога по одному или нескольким показателям, для которых лицензирован эталонный продукт, которые обычно включают оценку иммуногенности, фармакокинетики (ФК) и, в некоторых случаях, фармакодинамики (ФД), а также могут включать  
25 сравнительное клиническое исследование.

**[0250]** Вместо того чтобы собирать полный спектр неклинических и клинических данных, как у эталонного продукта, производитель, доказывающий, что предлагаемый им биоаналог очень похож и не имеет клинически значимых отличий от одобренного FDA эталонного продукта, может частично опираться на предыдущее заключение FDA  
30 о безопасности и эффективности эталонного продукта для его утверждения. Таким образом, производитель биоаналога может обойтись без проведения большого количества клинических испытаний.

**[0251]** В настоящем документе также описаны способы поставки, хранения и обращения с одобренным лекарственным препаратом, содержащим суспензию

цилтакабтагена аутолейцела. Одобренный лекарственный препарат, содержащий суспензию цилтакабтагена аутолейцела, поставляется в одном инфузионном пакете, содержащем замороженную суспензию цилтакабтагена аутолейцела в 5% DMSO в виде: 70 мл суспензии в инфузионном пакете и металлической кассете (NDC 57894-111-01) или 30 мл суспензии в инфузионном пакете и металлической кассете (NDC 57894-111-02). Каждый инфузионный пакет индивидуально упакован в алюминиевую криокассету. Инфузионные пакеты хранятся и транспортируются при температуре ниже  $-120^{\circ}\text{C}$ , например, в контейнере для криогенного хранения в паровой фазе жидкого азота, а одобренный лекарственный препарат хранится в оригинальной упаковке, содержащей кассету, защищающую инфузионный пакет. В некоторых вариантах осуществления время от лейкафереза до доступности препарата может составлять от 27 до 66 дней. В некоторых вариантах осуществления время от лейкафереза до доступности препарата может составлять 32 дня.

**[0252]** Примерные варианты осуществления, приведенные ниже, предназначены исключительно для иллюстрации изобретения и, следовательно, не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие изобретение.

### **ПРИМЕРНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

1. Способ лечения субъекта, включающий введение субъекту однократной инфузии дозы композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR),  
причем CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17;  
при этом доза содержит от  $0,5 \times 10^6$  до  $1,0 \times 10^6$  Т-клеток/кг массы тела субъекта; и  
при этом способ включает выполнение введения субъекту дозы Т-клеток в течение приблизительно 2,5 часов при температуре от около  $20^{\circ}\text{C}$  до  $25^{\circ}\text{C}$ .
2. Способ по варианту осуществления 1, в котором субъект имеет рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, который получил несколько предшествующих линий терапии, и причем необязательно субъект получил три или более предшествующих линий терапии.
3. Способ по варианту осуществления 1 или 2, в котором субъект получил четыре или более предшествующих линий терапии.

4. Способ по варианту осуществления 2 или 3, в котором предшествующие линии терапии включают ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.
- 5 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, в котором Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки.
6. Способ по любому из вариантов осуществления 1–5, который дополнительно включает введение субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции до введения субъекту Т-клеток.  
10
7. Способ по варианту осуществления 6, в котором схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает введение субъекту циклофосфида и флударабина.
- 15 8. Способ по варианту осуществления 7, в котором схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает внутривенное введение субъекту циклофосфида и флударабина.
9. Способ по варианту осуществления 8, в котором схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает введение субъекту внутривенно циклофосфида в дозе около  $300 \text{ мг/м}^2$  и флударабина в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  ежедневно.  
20
10. Способ по любому из вариантов осуществления 6–9, в котором схему химиотерапевтической лимфодеплеции выполняют в течение приблизительно 3 дней.  
25
11. Способ по любому из вариантов осуществления 6–10, который включает введение субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции в течение по меньшей мере 2–4 дней до введения субъекту Т-клеток.
- 30 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1–11, дополнительно включающий введение субъекту премедикации в течение до 60 минут до введения субъекту Т-клеток, и причем премедикация включает жаропонижающее средство и антигистаминное средство.

13. Способ по варианту осуществления 12, который включает введение субъекту премедикации в течение приблизительно 30–60 минут перед введением субъекту Т-клеток.
- 5 14. Способ по варианту осуществления 12 или 13, в котором жаропонижающее средство содержит парацетамол или ацетаминофен.
15. Способ по варианту осуществления 14, в котором жаропонижающее средство содержит ацетаминофен в дозе приблизительно 650–1000 мг.
- 10 16. Способ по любому из вариантов осуществления 12–15, в котором антигистаминное средство содержит дифенгидрамин.
- 15 17. Способ по варианту осуществления 16, в котором доза дифенгидрамина составляет приблизительно 25–50 мг или эквивалент.
18. Способ по любому из вариантов осуществления 12–17, в котором премедикацию вводят перорально или внутривенно.
- 20 19. Способ по любому из вариантов осуществления 12–18, в котором дозы премедикации не содержат системных кортикостероидов.
- 25 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1–19, который включает оттаивание дозы Т-клеток перед введением, причем оттаивание выполняют не более чем за приблизительно 15 минут.
21. Способ по варианту осуществления 20, в котором оттаивание дозы Т-клеток осуществляют при температуре приблизительно  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- 30 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1–21, который дополнительно включает лечение субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (CRS) после введения дозы Т-клеток.

23. Способ по варианту осуществления 22, в котором CRS включает лихорадку, пирексию, гипотензию, повышенную аспартатаминотрансферазу, озноб, повышенную аланинаминотрансферазу, синусовую тахикардию, гипербилирубинемию, гипоксию, дыхательную недостаточность, острую почечную недостаточность, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию и кровотечение (например, забрюшинное, внутримозговое или желудочно-кишечное кровотечение), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), синдром активации макрофагов (MAS), стенокардию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, недомогание, миалгию, повышенный С-реактивный белок, ферритин, повышенную щелочную фосфатазу крови, повышенную гамма-глутамилтрансферазу, органную токсичность или любую их комбинацию.
24. Способ по варианту осуществления 22 или 23, в котором лечение субъекта от CRS включает введение субъекту антицитокинового агента или кортикостероида.
25. Способ по варианту осуществления 24, в котором антицитокиновый агент содержит моноклональное антитело, нацеленное на цитокины.
26. Способ по варианту осуществления 25, в котором моноклональное антитело, нацеленное на цитокины, представляет собой ингибитор IL-6R.
27. Способ по варианту осуществления 26, в котором ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб.
28. Способ по варианту осуществления 27, который включает внутривенное введение тоцилизумаба в дозе приблизительно 8 мг/кг в течение приблизительно 1 часа.
29. Способ по варианту осуществления 28, в котором доза тоцилизумаба не превышает приблизительно 800 мг.
30. Способ по варианту осуществления 28 или 29, в котором доза тоцилизумаба составляет не более 3 доз в течение 24 часов.

31. Способ по любому из вариантов осуществления 28–30, в котором общая доза тоцилизумаба составляет не более 4 доз.
- 5 32. Способ по варианту осуществления 24, в котором антицитокиновый агент дополнительно содержит антицитокиновый агент, отличный от тоцилизумаба.
- 10 33. Способ по варианту осуществления 24, в котором антицитокиновый агент дополнительно содержит моноклональное антитело, нацеленное на цитокины, отличное от тоцилизумаба.
34. Способ по любому из вариантов осуществления 24–33, в котором кортикостероид содержит дексаметазон или метилпреднизолон.
- 15 35. Способ по варианту осуществления 34, в котором кортикостероид представляет собой дексаметазон.
- 20 36. Способ по варианту осуществления 35, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12–24 часа.
37. Способ по варианту осуществления 36, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12 часов.
- 25 38. Способ по варианту осуществления 35, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 20 мг внутривенно приблизительно каждые 6–12 часов.
- 30 39. Способ по варианту осуществления 38, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 20 мг внутривенно приблизительно каждые 6 часов.
40. Способ по варианту осуществления 34, в котором кортикостероид представляет собой метилпреднизолон.

41. Способ по варианту осуществления 40, который включает введение субъекту метилпреднизолона в дозе приблизительно 2 мг/кг внутривенно приблизительно каждые 12 часов.
- 5
42. Способ по варианту осуществления 40, который включает введение субъекту метилпреднизолона в дозе приблизительно 1–2 г внутривенно приблизительно каждые 24 часа.
- 10
43. Способ по варианту осуществления 22 или 23, который включает введение субъекту иммунодепрессанта.
44. Способ по любому из вариантов осуществления 1–43, который дополнительно включает лечение субъекта от неврологической токсичности после введения дозы T-клеток.
- 15
45. Способ по варианту осуществления 44, в котором неврологическая токсичность включает синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), паркинсонизм, синдром Гийена — Барре, иммуноопосредованный миелит, периферическую нейропатию, паралич черепных нервов или любую их комбинацию.
- 20
46. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность включает ICANS, и причем ICANS включает энцефалопатию, афазию, головную боль, сниженный уровень сознания, судорожный припадок, двигательные проявления, повышенное внутричерепное давление (ВЧД), отек головного мозга или любую их комбинацию.
- 25
47. Способ по варианту осуществления 46, в котором ICANS включает фокальный или генерализованный припадок, неконвульсивный припадок на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), угрожающий жизни длительный припадок, повторяющиеся клинические или электрические припадки, глубокую фокальную моторную слабость, гемипарез, парапарез, фокальный или локальный отек при нейровизуализации, ступор, кому, диффузный отек головного мозга при
- 30

нейровизуализации, децеребрационную или декортикационную позу, паралич черепного нерва VI, отек зрительного нерва, триаду Кушинга или любую их комбинацию.

- 5 48. Способ по варианту осуществления 46 или 47, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12–24 часа в течение приблизительно 2–3 дней.
- 10 49. Способ по варианту осуществления 48, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12 часов в течение приблизительно 2–3 дней или дольше.
- 15 50. Способ по варианту осуществления 46 или 47, который включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10–20 мг внутривенно приблизительно каждые 6 часов.
- 20 51. Способ по любому из вариантов осуществления 46–50, который включает введение субъекту метилпреднизолона в дозе приблизительно 1–2 г/сутки приблизительно каждые 24 часа.
52. Способ по любому из вариантов осуществления 46–50, в котором ICANS включает отек головного мозга.
- 25 53. Способ по варианту осуществления 52, который включает назначение субъекту гипервентиляции и гиперосмолярной терапии.
54. Способ по любому из вариантов осуществления 46–53, который включает введение субъекту неседативного противосудорожного лекарственного средства.
- 30 55. Способ по варианту осуществления 54, в котором неседативное противосудорожное лекарственное средство представляет собой леветирацетам.
56. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность включает паркинсонизм.

57. Способ по варианту осуществления 56, в котором паркинсонизм включает паркинсонический симптом или непаркинсонический симптом.
- 5 58. Способ по варианту осуществления 57, в котором паркинсонический симптом или непаркинсонический симптом включает тремор, брадикинезию, непроизвольные движения, стереотипию, потерю спонтанных движений, маскоподобное лицо, апатию, уплощение эмоций, усталость, ригидность, психомоторную задержку, микрографию, дисграфию, апраксию, летаргию, спутанность сознания, сонливость, потерю сознания, 10 замедленные рефлексy, гиперрефлексию, потерю памяти, затрудненное глотание, недержание кала, падения, сутулую позу, шаркающую походку, мышечную слабость и истощение, двигательную дисфункцию, потерю двигательной функции и потерю чувствительности, акинетический мутизм, симптомы высвобождения при поражении лобных долей или любую их комбинацию.
- 15 59. Способ по любому из вариантов осуществления 56–58, который включает введение субъекту лечения для облегчения симптомов паркинсонизма.
60. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность 20 включает синдром Гийена — Барре.
61. Способ по варианту осуществления 60, в котором синдром Гийена — Барре включает симптом, соответствующий варианту Миллера — Фишера синдрома Гийена — Барре, энцефалопатию, моторную слабость, нарушение речи, 25 полирадикулоневрит или любую их комбинацию.
62. Способ по варианту осуществления 61, который включает введение субъекту лечения для облегчения синдрома Гийена — Барре.
- 30 63. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность включает иммуноопосредованный миелит.

64. Способ по варианту осуществления 63, в котором симптом иммуноопосредованного миелита включает гипестезию нижней конечности или нижней части живота с нарушением контроля сфинктера.
- 5 65. Способ по варианту осуществления 63 или 64, который включает введение субъекту лечения для облегчения иммуноопосредованного миелита, причем необязательно лечение включает кортикостероид или иммуноглобулин, и при этом необязательно способ включает введение иммуноглобулина внутривенно.
- 10 66. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность включает периферическую нейропатию.
67. Способ по варианту осуществления 66, в котором периферическая нейропатия включает сенсорную, моторную, сенсомоторную нейропатию или любую их комбинацию.
- 15 68. Способ по варианту осуществления 66 или 67, который включает введение субъекту лечения для облегчения периферической нейропатии.
- 20 69. Способ по варианту осуществления 45, в котором неврологическая токсичность включает паралич черепных нервов.
70. Способ по варианту осуществления 69, в котором паралич черепных нервов включает паралич 3-го черепногонерва, паралич 6-го черепного нерва, паралич 7-го черепного нерва или двусторонний паралич 7-го черепного нерва.
- 25 71. Способ по варианту осуществления 69 или 70, который включает введение субъекту лечения для облегчения паралича черепных нервов.
- 30 72. Способ по варианту осуществления 23, в котором CRS включает гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) или синдром активации макрофагов (MAS), и причем симптом HLH или MAS включает гипотензию, гипоксию с диффузным альвеолярным повреждением, коагулопатию, цитопению, полиорганную дисфункцию, включая почечную дисфункцию, или любую их комбинацию.

73. Способ по варианту осуществления 72, который включает введение субъекту лечения для облегчения HLH или MAS.
- 5 74. Способ по любому из вариантов осуществления 1–73, который дополнительно включает лечение субъекта от длительной или рецидивирующей цитопении после введения субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции до введения субъекту Т-клеток, содержащих CAR, или после введения дозы Т-клеток, содержащих CAR.
- 10 75. Способ по варианту осуществления 74, в котором длительная рецидивирующая цитопения включает длительную нейтропению, длительную тромбоцитопению, рецидивирующую нейтропению, тромбоцитопению, лимфопению, анемию или любую их комбинацию.
- 15 76. Способ по вариантам осуществления 1–75, который дополнительно включает лечение субъекта от инфекции.
77. Способ по варианту осуществления 76, в котором инфекция является вирусной, бактериальной, грибковой или вызвана неустановленным патогеном, причем
- 20 необязательно инфекция включает абсцесс легкого, сепсис, пневмонию, бронхопульмональный аспергиллез, пневмоцистную пневмонию, ЦМВ-колит (с гепатитом ВПГ-1), микотическую аневризму, церебральный аспергиллез или инфекцию COVID-19.
- 25 78. Способ по варианту осуществления 76, в котором инфекция вызывает фебрильную нейтропению или субарахноидальное кровотечение.
79. Способ по любому из вариантов осуществления 76–78, который включает введение субъекту противомикробного препарата.
- 30 80. Способ по варианту осуществления 79, в котором противомикробный препарат представляет собой антибиотик.

81. Способ по варианту осуществления 80, в котором антибиотик представляет собой антибиотик широкого спектра действия.
- 5 82. Способ по варианту осуществления 77, в котором инфекция представляет собой вирусную инфекцию.
83. Способ по варианту осуществления 82, который включает введение субъекту противовирусной терапии или вакцины.
- 10 84. Способ по вариантам осуществления 1–83, который дополнительно включает лечение субъекта от гипогаммаглобулинемии.
85. Способ по варианту осуществления 84, в котором гипогаммаглобулинемия включает лабораторный уровень IgG ниже приблизительно 500 мг/дл после введения 15 дозы Т-клеток, содержащих CAR.
86. Способ по варианту осуществления 84 или 85, который включает введение субъекту дозы внутривенного иммуноглобулина (IVIg) после введения дозы Т-клеток, содержащих CAR.
- 20 87. Способ по любому из вариантов осуществления 1–86, который дополнительно включает лечение субъекта от реакции гиперчувствительности.
88. Способ по варианту осуществления 87, в котором реакция гиперчувствительности 25 включает приливы, дискомфорт в грудной клетке, тахикардию, хрипы, тремор, ощущение жжения, анафилаксию или любую их комбинацию.
89. Способ по варианту осуществления 87 или 88, который включает введение субъекту лечения для облегчения реакции гиперчувствительности.
- 30 90. Способ по любому из вариантов осуществления 1–89, который дополнительно включает лечение субъекта от вторичного злокачественного новообразования.

91. Способ по любому из вариантов осуществления 1–90, в котором композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество, выбранное из диметилсульфоксида или декстрана-40.
- 5 92. Способ по варианту осуществления 91, в котором вспомогательное вещество представляет собой диметилсульфоксид.
93. Способ по варианту осуществления 92, в котором вспомогательное вещество представляет собой около 1–10% диметилсульфоксида.
- 10 94. Способ по варианту осуществления 93, в котором вспомогательное вещество представляет собой 5% диметилсульфоксида.
- 15 95. Фармацевтический продукт, содержащий суспензию цилтакабтагена аутолейцела для внутривенной инфузии, причем фармацевтический продукт упакован, и при этом упаковка содержит информацию по применению, которая идентифицирует суспензию цилтакабтагена аутолейцела как одобренный лекарственный препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.
- 20 96. Способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, в количестве и способом, которые описаны в информации по применению лекарственного препарата для одобренного лекарственного препарата.
- 25 97. Способ продажи одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, включающий продажу такого лекарственного препарата, причем информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает инструкции по лечению взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая
- 30

ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

98. Способ выставления на продажу лекарственного препарата, содержащего  
 5 суспензию цилтакабтагена аутолейцела, включающий выставление на продажу такого  
 лекарственного препарата, причем информация по применению лекарственного  
 препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает  
 инструкции по лечению взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной  
 множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии,  
 10 включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное  
 антитело к CD38.

## ПРИМЕРЫ

[0253] Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания  
 15 некоторых из описанных в настоящем документе вариантов осуществления. Целью  
 примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов  
 осуществления.

### Пример 1. Цилтакабтаген аутолейцел

20 [0254] Антиген созревания В-клеток (BCMA, также известный как CD269 и  
 TNFRSF17) — это 20-килодальтоновый мембранный белок III типа, входящий в  
 суперсемейство рецепторов некроза опухоли. BCMA представляет собой антиген  
 клеточной поверхности, который преимущественно экспрессируется в клетках В-линии  
 на высоком уровне. На **ФИГ. 1** показана экспрессия BCMA на различных иммунных  
 25 клетках. Сравнительные исследования показали отсутствие BCMA в большинстве  
 нормальных тканей и отсутствие экспрессии на CD34-положительных гемопоэтических  
 стволовых клетках. BCMA связывает 2 лиганда, которые индуцируют пролиферацию  
 В-клеток, и играет критическую роль в созревании В-клеток и последующей  
 дифференциации в плазматические клетки. Селективная экспрессия и биологическое  
 30 значение для пролиферации и выживания клеток миеломы делает BCMA  
 перспективной мишенью для иммунотерапии на основе CAR-T в виде цилтакабтагена  
 аутолейцела.

[0255] Цилтакабтаген аутолейцел представляет собой аутологичную терапию  
 химерными антигенными рецепторами Т-клеток (CAR-T), направленную на BCMA.

Химерный антигенный рецептор (CAR) цилтакабтаген аутолейцел состоит из двух доменов VHH, нацеленных на антиген созревания В-клеток (BCMA) и предназначенных для придания avidности. Карта структуры показана на **ФИГ. 2**. Цилтакабтаген аутолейцел включает VHH-домен, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, и VHH-домен, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

### **Пример 2. Способ лечения цилтакабтагеном аутолейцелом**

**[0256]** В настоящем документе описана фаза 1b-2 открытого многоцентрового исследования, которое проводилось для оценки безопасности и эффективности цилтакабтагена аутолейцела у взрослых пациентов с рецидивом или рефрактерной множественной миеломой. В части фазы 1b подтверждали рекомендованную дозу фазы 2 (RP2D) цилта-цела. В фазе 2 субъекты получали лечение в дозе RP2D, установленной в фазе 1b. Цель фазы 2 исследования заключалась в дальнейшем установлении безопасности и эффективности цилта-цела. Схематический обзор технологической схемы исследования, которая состоит из режима лимфодеплеции перед инфузией цилта-цела, изображен на **ФИГ. 3**.

**[0257]** Первый анализ был проведен примерно через 6 месяцев после того, как последний испытуемый получил начальную дозу цилта-цела. Этот отчет создается на основе определенного протоколом первого анализа. Сводная информация о субъектах, включенных в исследование, представлена в таблице 1, в которой проценты были рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества субъектов во всех включенных в анализ группах. В общей сложности 113 субъектов (фаза 1b: 35; фаза 2: 78) были включены в исследование (аферезированы) в США, из которых 101 субъект (фаза 1b: 30; фаза 2: 71) получали режим кондиционирования и 97 субъектов (фаза 1b: 29; фаза 2: 68) получали инфузию цилта-цела и получали ее в целевой дозе RP2D. Эти 97 субъектов составили полную выборку для анализа из участников, получавших лечение, на основе которой были проведены все анализы эффективности и безопасности, представленные ниже. На момент клинической отсечки медиана продолжительности наблюдения, основанная на оценке предельного произведения Каплана-Мейера, для полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, составила 12,4 месяца. Сводная информация о продолжительности наблюдения в исследовании представлена в таблице 2, где указана продолжительность наблюдения относительно даты первоначальной инфузии цилта-цела (день 1).

**[0258]** В популяцию пациентов были отобраны пациенты с рецидивом или рефрактерной множественной миеломой, с 3 предшествующими линиями терапии или двойной рефрактерностью к PI/IMiD и предшествующим воздействием PI, IMiD, антител к CD38, где PI — ингибитор протеасом, а IMiD — иммуномодулирующий препарат. Другим возможным лекарственным средством является алкилирующий агент (ALKY). К участию в программе допускались пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет, с диагнозом ММ согласно диагностическим критериям Международной рабочей группы по изучению миеломы (International Myeloma Working Group, IMWG), измеримым заболеванием на исходном уровне и оценкой общего состояния по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0, 1 или 2. Демографические данные и характеристики заболевания популяции пациентов в части фазы 1b исследования показаны на ФИГ. 8.

**[0259]** Испытуемые субъекты проходили аферез для сбора мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Включение в исследования определяли в день афереза. Препарат цилтакабтаген аутолейсел был получен из Т-клеток, отобранных из афереза. Субъекты, для которых не удалось выполнить аферез или произвести препарат, были допущены ко второй попытке афереза.

**[0260]** Переходная терапия (антиплазмноклеточное лечение между аферезом и первой дозой режима кондиционирования) разрешалась при наличии клинических показаний (т. е. для поддержания стабильности заболевания в ожидании изготовления цилтакабтагена аутолейцела). Дополнительные циклы переходной терапии рассматривали на основании клинического состояния субъекта и сроков доступности CAR-T-препарата. Переходная терапия определяется как краткосрочное лечение, которое ранее вызвало у субъекта по крайней мере ответ в виде стабильного заболевания.

**[0261]** После соответствия критериям безопасности для лечения, субъектам назначался режим кондиционирования, чтобы помочь достичь лимфодеплеции и способствовать экспансии CAR-T клеток у субъекта. Режим лимфодеплеции включал внутривенное (в/в) введение циклофосфамида  $300 \text{ мг/м}^2$  и флударабина  $30 \text{ мг/м}^2$  ежедневно в течение 3 дней. Введение циклофосфамида  $300 \text{ мг/м}^2$  и флударабина  $30 \text{ мг/м}^2$  перед инфузией цилта-цела соответствует схеме лимфодеплеции, используемой в представленных на рынке CAR-T препаратах Kymriah и Yescarta.

**[0262]** Через 5–7 дней после начала режима кондиционирования в день, определенный как день 1, вводили цилта-цел, который был получен из

аферезированного материала посредством вирусной трансдукции, как показано на ФИГ. 4. Примерно за час до инфузии цилта-цела субъекты получали премедикацию. Во время предварительной инфузии кортикостероиды не использовались. Лекарственные средства для предварительной инфузии указаны в таблице 5. После обработки препаратом перед инфузией введение цилта-цела проводилось в виде однократной инфузии в общей целевой дозе  $0,75 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг (диапазон:  $0,5-1,0 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг) с максимальной общей дозой  $1,0 \times 10^8$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток.

**[0263]** Доза цилтакабтагена аутолейцела содержалась в 1 или 2

криоконсервированных инфузионных пакетах, предназначенных для конкретного пациента. Время размораживания цилта-цела было согласовано с временем инфузии. Время инфузии было подтверждено заранее, и время начала оттаивания было скорректировано таким образом, чтобы цилта-цел был доступен для инфузии, когда пациент уже был готов. Если для лечебной инфузии было получено более одного пакета, размораживали по 1 пакету за раз. Размораживание/инфузия следующего пакета не проводилась до тех пор, пока не было установлено, что предыдущий пакет был введен безопасно.

**[0264]** Постинфузионный период начинался после завершения инфузии цилта-цела в 1-й день и продолжался до 100-го дня. Период после лечения начинался на 101-й день и продолжался до завершения исследования, т. е. через 2 года после того, как последний испытуемый получил свою начальную дозу цилта-цела. Распространение и устойчивость цилта-цела, измеренные по концентрации крови, представлены обобщенно на **ФИГ. 14**.

### **Пример 3. Оценка эффективности способа лечения цилтакабтагеном аутолейцелом**

**[0265]** В данном исследовании использовали критерии ответа, разработанные IMWG и представленные в **таблице 6**, чтобы классифицировать ответ, в порядке от лучшего к худшему, как строгий полный ответ (sCR), полный ответ (CR), очень хороший частичный ответ (VGPR), частичный ответ (PR), минимальный ответ (MR), стабильное заболевание или прогрессирующее заболевание. Прогрессирование заболевания было документировано единообразно во всех центрах, где проводилось клиническое исследование. Были проведены следующие испытания для оценки критериев ответа на основе IMWG:

- Измерения белка миеломы в сыворотке и моче Измерения белка миеломы (М-протеина) проводили с помощью следующих тестов из образцов крови и суточного образца мочи: количественное определение Ig в сыворотке, электрофорез сывороточных белков (SPEP), электрофорез иммунофиксации сыворотки, анализ FLC в сыворотке (для субъектов с подозрением на CR/sCR и при каждой оценке заболевания для субъектов с заболеванием только по FLC в сыворотке), количественное определение М-протеина электрофорезом в суточном образце мочи (UPEP), электрофорез иммунофиксации мочи,  $\beta$ 2-микроглобулин в сыворотке. Прогрессирование заболевания на основании только одного из лабораторных анализов подтверждали на по меньшей мере 1 повторном исследовании. Оценки заболевания продолжались и после рецидива при CR, пока прогрессирование заболевания не было подтверждено. Анализ методом иммунофиксации сыворотки, и мочи, и свободных легких цепей в сыворотке (FLC) проводили при скрининге и после этого, при подозрении на CR (когда результаты электрофореза М-белка в сыворотке крови или суточном образце мочи [измеренные посредством SPEP или UPEP] были равны 0 или не поддавались количественной оценке). Для субъектов с множественной миеломом с наличием легкой цепи проводили тесты на иммунофиксацию сыворотки и мочи.
- Сывороточный кальций с коррекцией на альбумин Пробы крови для вычисления уровня сывороточного кальция с коррекцией на альбумин собирали и анализировали вплоть до развития подтвержденного прогрессирования заболевания. Развитие гиперкальциемии (скорректированный уровень кальция  $> 11,5$  мг/дл [ $> 2,9$  ммоль/л]) может указывать на прогрессирование заболевания или рецидив, если его нельзя объяснить какой-либо другой причиной. Кальций связывается с альбумином, и только несвязанный (свободный) кальций является биологически активным; следовательно, уровень кальция в сыворотке необходимо скорректировать на аномальные уровни альбумина («скорректированный уровень сывороточного кальция»).
- Исследование костного мозга. Для клинической оценки проводилась аспирация или биопсия костного мозга. Для оценки биомаркеров проводилась аспирация костного мозга. Проводили клиническое стадирование (морфология, цитогенетика, иммуногистохимия, иммунофлуоресценция или проточная

цитометрия). Часть аспирата костного мозга подвергали иммунофенотипированию и мониторингу на наличие ВСМА, экспрессию лигандов контрольных точек в CD138-положительных клетках множественной миеломы и экспрессии контрольных точек на Т-клетках. Если это было возможно, аспират костного мозга также использовали для подтверждения CR и sCR, а также при прогрессировании заболевания. Кроме того, поскольку негативный статус минимального остаточного заболевания (MRD) оценивали как потенциальный суррогат PFS и OS в лечении множественной миеломы, MRD контролировали у испытуемых с помощью секвенирования нового поколения (NGS) на ДНК аспирата костного мозга. Исходные аспираты костного мозга использовали для определения клонов миеломы, а для оценки MRD-негативности — образцы после лечения. Свежий аспират костного мозга собирали до первой дозы режима кондиционирования ( $\leq 7$  дней).

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

при проведении рентгенографических исследований, то подтверждающие рентгеновские обследования не требовались. Если изменения были неоднозначными, то повторный рентгеновский анализ проводили в течение 1–3 недель.

- 5
- Документирование экстрамедуллярных плазмоцитом Очаги известных экстрамедуллярных плазмоцитом документировали за  $\leq 14$  дней до первой дозы режима кондиционирования. Для документирования экстрамедуллярных очагов проявления заболевания использовали клиническое исследование или МРТ. Оценка методом КТ-сканирования была приемлемой альтернативой, если не
- 10
- было противопоказаний к использованию в/в контраста. Исследование методом позитронно-эмиссионной томографии или ультразвуковые исследования не были приемлемыми для документирования размера экстрамедуллярных плазмоцитом. Однако для документирования экстрамедуллярных плазмоцитом дополнительно использовались ПЭТ/КТ-сканирования, если КТ-компонент
- 15
- ПЭТ/КТ-сканирования был достаточно диагностически качественным. Экстрамедуллярные плазмоцитомы оценивали посредством клинического обследования или рентгеновской визуализации у всех субъектов с плазмоцитомами в анамнезе или при клиническом показании при скрининге за  $\leq 14$  дней до первой дозы режима кондиционирования. Участки проявления
- 20
- экстрамедуллярного заболевания исследовали, измеряли и оценивали локально каждые 4 недели (при медицинском осмотре) у субъектов с плазмоцитомами в анамнезе или, для других субъектов, по клиническим показаниям во время лечения вплоть до развития подтвержденного CR или подтвержденного прогрессирования заболевания. Если исследования можно было проводить
- 25
- только рентгенологическими методами, то оценку экстрамедуллярных плазмоцитом проводили каждые 12 недель. Облученные или иссеченные очаги считались не поддающимися измерению и контролировались только на предмет прогрессирования заболевания. Для соответствия критериям VGPR, или PR, или минимального ответа (MR) сумма произведений перпендикулярных диаметров
- 30
- существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна уменьшиться на по меньшей мере 90% или по меньшей мере 50% соответственно, и новые плазмоцитомы не должны развиваться. Для признания заболевания прогрессирующим сумма произведений перпендикулярных диаметров существующих экстрамедуллярных плазмоцитом должна увеличиться по

крайней мере на 50%, или наибольший диаметр предыдущего поражения >1 см по короткой оси должен увеличиться по крайней мере на 50%, или должна развиться новая плазмоцитома. Когда задокументированы не все существующие экстрамедуллярные плазмоцитомы, но сумма произведений перпендикулярных диаметров задокументированных плазмоцитом увеличилась на по меньшей мере 50%, критерий прогрессирования заболевания был соблюден.

**[0266]** Если было определено, что исследуемое лечение создает помехи анализу иммунофиксации, то CR определяли как исчезновение исходного М-белка, ассоциированного с множественной миеломой, на иммунофиксации, и на определение CR не оказывали влияния не связанные М-белки, вторичные по отношению к исследуемому лечению.

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

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

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

**[0267]** Для ОРР частота ответа и 95% точный доверительный интервал (ДИ) рассчитывались на основе биномиального распределения, и нулевая гипотеза отвергалась, если нижняя граница доверительного интервала превышала 30%. Анализ частоты ответа VGPR или лучше, DOR, PFS и OS проводили при том же значении отсечки, что и ORR. Конечные точки эффективности в зависимости от времени (DOR, PFS и OS) оценивали с использованием метода Каплана-Мейера. Распределение (медиана и кривые Каплана — Мейера) DOR получали с использованием оценок по методу Каплана — Мейера. Аналогичный анализ проводили для OS, PFS и TTR.

#### **Пример 4. Оценка безопасности способа лечения цилтакабтагеном аутолейцелом**

**[0268]** Нежелательные явления отслеживали, регистрировали и классифицировали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE, версия 5.0) за исключением CRS и нейротоксичности, связанной с CAR-T-клетками (например, ICANS). CRS оценивали в соответствии с согласованной градацией ASTCT, представленной в таблице 7. При первом признаке CRS (например, лихорадке) субъектов немедленно госпитализировали

для оценки. Лечение тоцилизумабом использовали по усмотрению для лечения субъектов, проявляющих симптомы лихорадки, когда были исключены другие источники лихорадки. Тоцилизумаб использовался по усмотрению для раннего лечения у пациентов с высоким риском развития тяжелого CRS (например, при высокой исходной опухолевой нагрузке, раннем начале лихорадки или сохраняющейся лихорадке после 24 часов симптоматического лечения). Другие моноклональные антитела, направленные на цитокины (например, анти-IL1 и/или анти-TNF $\alpha$ ), использовались факультативно, особенно в случаях CRS, которые не реагировали на тоцилизумаб.

10 **[0269]** Степень тяжести нейротоксичности, связанной с CAR-T-клетками (например, ICANS), классифицировали с использованием согласованной градации ASTCT, представленной в таблице 8. Кроме того, все отдельные симптомы CRS (например, лихорадка, гипотензия) и ICANS (например, угнетение уровня сознания, судороги) регистрировались как отдельные нежелательные явления и оценивались по критериям  
15 STCAE. Нейротоксичность, которая временно не была связана с CRS, или любые другие неврологические нежелательные явления, которые не квалифицировались как ICANS, оценивались по критериям STCAE. Любое нежелательное явление или серьезное нежелательное явление, не указанное в NCI STCAE версии 5.0, оценивалось в соответствии с клиническим суждением исследователя с использованием следующих  
20 стандартных оценок:

- Степень 1. Легкая; отсутствие симптомов или слабые симптомы; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано.
- Степень 2. Средняя; показано минимальное, локальное или неинвазивное вмешательство; ограничение соответствующей возрасту важной деятельности повседневной жизни.
- Степень 3. Серьезные или значимые с медицинской точки зрения, но не несущие прямой угрозы жизни; госпитализация или продление показанной госпитализации; инвалидизация; ограничение деятельности по уходу за собой в повседневной жизни.
- Степень 4. Угрожающие жизни последствия; показано срочное вмешательство.
- Степень 5. Летальный исход из-за неблагоприятного явления.

30 **[0270]** Ответ и продолжительность ответа у ответивших на лечение в полной выборке для анализа из участников, получавших лечение, при медианном сроке наблюдения

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

- Снижение опухолевой нагрузки. Опухолевая нагрузка была снижена у 100% субъектов. График снижения опухолевой нагрузки у пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлен на **ФИГ. 10**.
- Общая частота ответа (ORR). У 96,9% субъектов были получены общие ответы с 95% точным ДИ (91,2%, 99,4%). Краткое описание ORR у пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлено на **ФИГ. 11**.
- VGPR или более благоприятный ответ. 90 субъектов (92,8% субъектов) достигли VGPR (очень хороший частичный ответ) или лучше.
- Продолжительность ответа (DOR). Медиана DOR не была достигнута при 95% ДИ (15,9, Н/О) мес.; вероятность того, что ответившие на лечение останутся в том же статусе ответа через 9 месяцев и 12 месяцев, составила 80,2% (95% ДИ: 70,4%, 87,0%) и 68,2% (95% ДИ: 54,4%, 78,6%) соответственно. График Каплана-Мейера для DOR для всех ответивших на лечение в аналитической группе, прошедших весь курс лечения, представлен на **ФИГ. 6**, а DOR для всех ответивших на лечение в группе для анализа из участников, прошедших весь курс лечения, обобщенно представлен в **таблице 10**. График DOR для пациентов в исследовании фазы 1b-2 представлен на **ФИГ. 13**.
- Время до ответа (TTR). Медианное время до первого ответа (PR или выше) и медианное время до наилучшего ответа составляли 0,95 и 2,56 месяца соответственно.
- Выживаемость без прогрессирования (PFS). Медиана PFS не была достигнута в месяцах 95% ДИ (16,79, Н/О) мес.; показатели 9-месячной и 12-месячной PFS

(95% ДИ) составили 80,3% (70,9%, 87,0%) и 76,6% (66,0%, 84,3%) соответственно. Краткое описание PFS в полной выборке для анализа участников, получавших лечение, представлено в **таблице 11**.

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

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

[0271] Было определено, что цилтакабтаген аутолейсел имеет профиль безопасности, соответствующий механизму действия CAR-T-терапии. Краткое описание нежелательных явлений в фазе 1b-2 показано на **ФИГ. 9**.

- CRS: Связанные с CAR-T-клетками нежелательные явления CRS были распространены (94,8%), но степень большинства была низкой. У 92 (94,8%) пациентов был зарегистрирован CRS всех степеней, при оценке по согласованной системе градации ASTCT. Пациенты со всеми случаями CRS выздоровели, за исключением 1 (1,1%) смертельного случая у субъекта с длительностью CRS 97 дней. Сводная информация о случаях развития CRS, вызванных лечением, в выборке всех участников, получавших лечение, представлена в **таблице 15** и на **ФИГ. 16**. **ФИГ. 17–19** представляют графики и

сводные данные по различным белковым маркерам CRS, наблюдаемым у всех пациентов.

- Нейротоксичность, связанная с иммунными эффекторными клетками (ICANS). У 16 (16,5%) пациентов была зарегистрирована ICANS всех степеней, оцененная по согласованной системе градации ASTCT. Все явления разрешились. Краткое описание ICANS с началом после инфузии цилта-цела в полной выборке для анализа участников, получавших лечение, представлено в **таблице 16**.
- Цитопении. В постинфузионный период часто встречались цитопении 3 или 4 степени, включая лимфопению, нейтропению, тромбоцитопению, но большинство этих явлений прошли к 60-му дню. У 96 (99,0%), 95 (97,9%) и 60 (61,9%) субъектов в первые 100 дней после инфузии цилта-цела наблюдалась лимфопения, нейтропения и тромбоцитопения 3 или 4 степени соответственно. У 88 (90,7%), 85 (87,6%) и 41 (42,3%) субъектов первоначальные события 3 или 4 степени улучшались до 2 степени или ниже к 60-му дню в случае лимфопении, нейтропении и тромбоцитопении соответственно. Обобщенная информация по цитопении после лечения цилта-целом в полной выборке участников, получавших лечение, представлена в **таблице 17**.

**[0272]** В заключение следует отметить, что одноагентная и однократная инфузия цилтакабтагена аутолейцела продемонстрировала беспрецедентную клиническую активность в популяции пациентов, получавших предшествующее лечение, в том числе с ORR 96,9% и быстрым наступлением ответа менее чем за 1 месяц.

#### **Пример 5. Результаты оценки способа лечения с использованием цилтакабтагена аутолейцела при медианном периоде последующего наблюдения 18 месяцев**

**[0273]** На момент проведения данного анализа 97 пациентов получили инфузию цилта-цела (медиана введенной дозы,  $0,71 \times 10^6$ ; диапазон,  $0,51 \times 10^6 - 0,95 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг). Из 91 пациента с исходными цитогенетическими данными 23 пациента (23,7%) имели цитогенетический профиль высокого риска, основанный на наличии по крайней мере одной хромосомной аномалии, включая del17p (19,6%), t(4;14) (3,1%) и/или t(14;16) (2,1%). Из 96 пациентов с поддающимися оценке образцами биопсии и/или аспирата костного мозга, более половины пациентов (60,4%) имели низкую тяжесть заболевания ( $\leq 30$  плазматических клеток), 21,9% пациентов имели высокую тяжесть заболевания ( $\geq 60$  плазматических клеток) и 17,7% пациентов имели среднюю тяжесть заболевания (от

>30 до <60 плазматических клеток). Плазмцитомы при скрининге были обнаружены у 19,6% пациентов.

**[0274]** В таблицах 18–26 и на **ФИГ. 20–23** подробно описаны различные параметры безопасности/эффективности при медианном сроке наблюдения 18 месяцев, которые также обобщены ниже.

### **Эффективность**

- При медиане наблюдения 18 месяцев общая частота ответа (ORR) составила 97,9% (95% ДИ, 92,7–99,7), sCR — 80,4%, VGPR — 14,4%, PR — 3,1% (табл. 1).
- Медиана времени до первого ответа составила 1 месяц (диапазон, 0,9-10,7), медиана времени до наилучшего ответа составила 2,6 месяца (диапазон, 0,9-15,2), а медиана времени до CR или лучше составила 2,6 месяца (диапазон, 0,9-15,2).
- Медиана DOR составила 21,8 месяца (95% ДИ, 21,8 — не поддается оценке) в общей популяции и не была достигнута у пациентов с sCR.
- Медиана PFS составила 22,8 месяца (95% ДИ, 22,8 — не поддается оценке) у всех пациентов и не была достигнута у пациентов с sCR (ФИГ. 20). 18-месячные показатели PFS составили 66,0% (95% ДИ, 54,9–75,0) и 75,9% (95% ДИ, 63,6–84,5) у всех пациентов и пациентов с sCR соответственно.
- Показатель 18-месячной OS у всех пациентов составил 80,9% (95% ДИ, 71,4–87,6) (ФИГ. 20).
- Из 61 пациента, поддающегося оценке на MRD, 91,8% достигли MRD-негативного статуса при пороговом значении  $10^{-5}$ . Негативность MRD сохранялась в течение  $\geq 6$  месяцев у 44,3% (27/61) и  $\geq 12$  месяцев у 18% (11/61) пациентов.
  - Показатели 18-месячной PFS у пациентов, достигших устойчивого статуса MRD в течение  $\geq 6$  месяцев и  $\geq 12$  месяцев, составили 96,3% (95% ДИ, 76,5–99,5) и 100% соответственно.
- Показатели ORR были стабильно высокими во всех подгруппах (диапазон, 95,1–100%), включая пациентов, получавших 3 предшествующие линии терапии (100% [95% ДИ, 80,5–100]), с цитогенетическим профилем высокого риска (100% [95% ДИ, 85,2–100]), высоким бременем заболевания ( $\geq 60\%$  плазматических клеток костного мозга; 95,2% [95% ДИ, 76,2–99,9]) и у пациентов с плазмацитомами (100,0% [95% ДИ, 82,4–100]) (таблица 2).

Показатели негативности MRD (порог,  $10^{-5}$ ) составляли 80–100% во всех подгруппах пациентов с MRD-негативностью.

- Несмотря на постоянное преимущество в отношении ORR и MRD-негативности, другие показатели эффективности не сохранялись в определенных подгруппах.
- 5     • Пациенты с III стадией ISS имели более низкую медиану DOR (13,8 месяцев [95% ДИ, 5,1-не поддается оценке]), 18-месячный показатель PFS (34,3% [95% ДИ, 9,4–61,6]) и 18-месячный показатель OS (48,2% [95% ДИ, 20,8–71,2]), в то время как у пациентов с наличием плазмцитомы на исходном уровне медиана ДОР была ниже (6,8 месяцев [4,0-не поддается оценке]), 18-месячный показатель PFS (46,8% [95% ДИ, 23,7–67,0]) и 18-месячный показатель OS (64,5% [95% ДИ, 35,6–83,0]).
- 10    • Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой ( $\geq 60\%$  плазматических клеток костного мозга) имели более низкий 18-месячный показатель PFS (50,6% [95% ДИ, 27,5–69,9]) и 18-месячный показатель OS (71,4% [95% ДИ, 47,2–86,0]).

#### 15     *Безопасность*

- У пациентов, получавших лечение препаратом цилта-цел в течение более длительного периода наблюдения, новыхстораживающих сигналов безопасности не наблюдалось.
- Наиболее распространенными ( $\geq 25\%$ ) НЯ 3/4 класса, вызванными лечением (treatment-emergent AE, TEAE), были нейтропения (94,8%), анемия (68,0%), лейкопения (60,8%), тромбоцитопения (59,8%) и лимфопения (49,5%) (таблица 3).
- Наиболее распространенными негематологическими TEAE класса 3/4 были гипофосфатемия (7,2%), утомляемость (5,2%) и повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) (5,2%) (таблица 3).
- CRS регистрировали у 94,8% ( $n = 92$ ) пациентов (94,6% имели степень 1/2), медиана времени начала заболевания составила 7 дней (диапазон, 1–12), а медиана продолжительности — 4 дня (диапазон, 1–97). Проявления CRS проходили в течение 14 дней у 91 из 92 пациентов; один пациент с CRS 5 степени и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом умер на 99-й день от последствий длительного CRS 4 степени.

- В ходе расширенного наблюдения не было зарегистрировано новых случаев нейротоксичности и не было выявлено новых случаев нейрокогнитивных ТЕАЕ по сравнению с первичным анализом.
- Одному пациенту с прогрессирующим заболеванием была проведена повторная терапия препаратом цилта-цел; после повторного лечения у пациента наблюдалась стабильная картина заболевания (согласно компьютеризированному алгоритму) и не наблюдалось нейротоксичности, связанной с лечением.

5  
10  
15  
20

[0275] Это расширенное наблюдение за ходом испытаний цилта-цела, описанных в настоящем документе, демонстрирует, что цилта-цел сохранял клиническую пользу у пациентов с RRMM в среднем с 6 предшествующими терапиями в течение 18 месяцев, и побочные явления у таких пациентов поддавались лечению без новых настораживающих сигналов безопасности. Показатель ORR оставался высоким (97,9%) в течение дополнительных 6 месяцев последующего наблюдения. Наблюдалась глубокие и стойкие ответы, причем 80,4% пациентов показали sCR. Негативность MRD также сохранялась у 91,8% пациентов, подлежащих оценке, и сохранялась в течение 6–12 месяцев. Оценка стойкости MRD-негативного статуса представляла особый интерес, учитывая данные, свидетельствующие о прогностической ценности MRD-негативности для улучшения долгосрочной выживаемости при различных заболеваниях, включая

25

[0276] После 18 месяцев наблюдения за применением цилта-цела не было выявлено новых настораживающих сигналов безопасности. Наиболее часто регистрируемые ТЕАЕ соответствовали профилю побочных эффектов препарата цилта-цел, представленному в первичном анализе. Не было зарегистрировано новых случаев нейротоксичности, а также новых случаев двигательных и нейрокогнитивных ТЕАЕ.

30

[0277] В заключение, данные исследования цилта-цела с более длительным наблюдением, описанные в настоящем документе, подтверждают значительные клинические преимущества цилта-цела для пациентов с RRMM, получавших лекарственные средства трех классов.

#### **Пример 6. Результаты оценки способа лечения цилтакабтагеном автолейцелом в подгруппах пациентов**

[0278] Далее была проведена оценка эффективности и безопасности препарата цилта-цел в различных подгруппах пациентов в клиническом исследовании цилта-цела фазы

1b-2. Пациенты с множественной миеломой (ММ) получали не менее 3 предшествующих схем лечения или были рефрактерны одновременно к ингибитору протеасомы (PI) и иммуномодулирующему препарату (IMiD), а также получали PI, IMiD и антитело к CD38. После афереза разрешалась промежуточная терапия.

- 5 Пациенты получали однократную инфузию цилта-цела (целевая доза:  $0,75 \times 10^6$  CAR + жизнеспособных Т-клеток/кг; диапазон  $0,5-1,0 \times 10^6$ ) через 5–7 дней после лимфодеплеции ( $300 \text{ мг/м}^2$  циклофосфида,  $30 \text{ мг/м}^2$  флударабина ежедневно в течение 3 дней). Первичные цели заключались в определении безопасности препарата цилта-цел, подтверждении рекомендуемой дозы фазы 2 (фаза 1b) и оценке
- 10 эффективности (фаза 2). Синдром высвобождения цитокинов (CRS) оценивался по методике Lee et al. (Blood 2014), а нейротоксичность – по общим терминологическим критериям нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), v5.0 (в фазе 1b). CRS и нейротоксичность, связанная с иммунными
- 15 эффекторными клетками (ICANS), оценивались по критериям Американского общества трансплантации и клеточной терапии (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) (в фазе 2). В данном случае Lee et al и CTCAE v5.0 были сопоставлены с ASTCT для CRS и ICANS соответственно. Эффективность и безопасность оценивали в следующих подгруппах по исходному уровню (BL): возраст  $\geq 65$  лет, представители негроидной расы/афроамериканцы, 3 предшествующие линии
- 20 терапии (ЛТ),  $\geq 4$  предшествующих ЛТ, рефрактерность к трем классам лекарственных средств, рефрактерность к пяти препаратам, цитогенетика стандартного и высокого риска, III стадия по Международной системе стадирования, плазматические клетки костного мозга ( $\leq 30\%$ , от  $>30$  до  $<60\%$  и  $\geq 60\%$ ), опухолевая экспрессия ВСМА ( $<$  среднего,  $\geq$  среднего), наличие плазмацитомы (костной и экстрамедуллярной).
- 25 **[0279]** В таблицах 28–32 и на ФИГ. 24–27 подробно описаны различные параметры безопасности/эффективности для различных подгрупп, проанализированных при медианном сроке наблюдения 18 месяцев. Эти параметры также обобщены ниже.
- [0280]** На момент проведения данного анализа подгрупп при среднем сроке наблюдения 18 месяцев 97 пациентов в общей популяции (58,8% мужчин; средний
- 30 возраст – 61 год [диапазон 43–78]; медиана времени с момента постановки диагноза до регистрации в исследовании составила 5,9 лет [1,6–18,2]) получали цилта-цел. Результаты оценки эффективности были сопоставимы с общей популяцией с неизменно высоким значением ORR (диапазон 95,1–100%; таблица) во всех оцениваемых подгруппах, включая пациентов с цитогенетикой высокого риска, ММ III стадии по

ISS, клетками костного мозга исходного уровня  $\geq 60\%$  и плазмацитомами исходного уровня. Медиана DOR и медиана PFS соответствовали общей популяции или не были достигнуты для большинства подгрупп, в то время как они были ниже у пациентов с заболеваниями высокого риска, такими как плазмацитомы III стадии по ISS и исходного уровня (таблица). Во всех подгруппах большинство пациентов (80%–100%), у которых можно было оценить MRD при пороговом значении 10<sup>-5</sup>, достигли MRD-негативности. 18-месячные показатели PFS и OS соответствовали общей популяции в большинстве подгрупп. Эти улучшения также были достигнуты у пациентов с заболеваниями высокого риска, хотя и с более низкими показателями (таблица).

10 Частота возникновения CRS, ICANS и других нейротоксичностей CAR T-клеток (события, не зарегистрированные как ICANS [т. е. возникшие после периода восстановления после CRS и ICANS]) в различных подгруппах соответствовала общей популяции, без новыхстораживающих сигналов безопасности.

**[0281]** При среднем сроке наблюдения 18 месяцев однократная инфузия цилта-цела дала глубокие и стойкие ответы во всех описанных здесь подгруппах пациентов с высоким риском и плохим прогнозом. ORR достигали 90%–100% пациентов в различных подгруппах, включая пациентов с цитогенетикой высокого риска, ММ III стадии по ISS, исходным уровнем клеток костного мозга  $\geq 60\%$  и плазмацитомами исходного уровня. Профиль безопасности препарата цилта-цел в подгруппах соответствовал общей популяции, без новых сигналов безопасности.

### **Пример 7. Сравнение способа лечения цилтакабтагеном автолейцелом с лечением по выбору врача**

**[0282]** Как описано в примерах 2–4 выше, цилта-цел эффективен и безопасен для пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой (RRMM), которые получают препараты трех классов (иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасомы и моноклональные антитела к CD38). Поскольку не существует четкого стандарта лечения по данному показанию, а также в связи с отсутствием прямых испытаний, оценивающих цилта-цел и другие соответствующие методы лечения, были проведены косвенные сравнения лечения (indirect treatment comparison, ИТС) между цилта-целом и методами лечения, используемыми в текущей клинической практике, т. е. лечением по выбору врача (выбор лечения врачом, ВЛВ). Вкратце, мета-анализ был проведен для получения единой оценки суммарного эффекта для общей выживаемости (OS) и выживаемости без прогрессирования (PFS) путем

объединения критериев ИТС, оценивающих цилтацел, в сравнении с лечением по выбору врача у пациентов с RRMM, получающих препараты трех классов.

**[0283]** Были включены ИТС, изучающие сравнительную эффективность цилта-цела в сравнении с лечением по выбору врача на предмет OS и PFS. Выбор групп сравнения для анализа ИТС кратко представлен на ФИГ. 28. Данные по выбору лечения врачом были взяты из следующих источников: (i) база данных Flatiron, американский реестр пациентов с множественной миеломой, (ii) результаты долгосрочного наблюдения за тремя глобальными рандомизированными клиническими исследованиями даратумумаба (POLLUX [NCT02076009], CASTOR [NCT02136134] и EQUULEUS [NCT01998971]), (iii) американское ретроспективное исследование MAMMOTH, (iv) репрезентативный немецкий реестр пациентов, который ведет OncologyInformationService (OIs), и (v) исследование LocoMMotion [NCT04035226], проспективное, неинтервенционное, многонациональное исследование эффективности и безопасности реальной стандартной терапии у пациентов с RRMM, которые получили не менее трех предшествующих линий терапии, включающих по крайней мере одно из PI, IMiD и антитела к CD38. В каждом ИТС группа лечения по выбору врача состояла из пациентов, которые удовлетворяли основным критериям отбора для участия в клиническом исследовании фазы 1b-2 цилта-цела, описанном в примерах 2–4 (исследование цилта-цела), и была сопоставима с исследованием цилта-цела с помощью взвешивания по обратной вероятности лечения. Следовательно, косвенные сравнения лечения считали подходящими для мета-анализа. В мета-анализе использовали надежный показатель дисперсии для учета использования исследования цилта-цела в каждом парном сравнении.

**[0284]** Были использованы две популяции для мета-анализа: (1) «ИТТ» (intention-to-treat, популяция с назначенным лечением), популяция, которая включала всех включенных (аферезированных) участников исследования цилта-цела и всех подходящих пациентов в группах лечения по выбору врача; и (2) «мИТТ» (modified intention-to-treat, модифицированная популяция с назначенным лечением), которая включала всех участников, получавших цилта-цел в рамках исследования цилта-цела, и всех подходящих пациентов в группах лечения по выбору врача, у которых не было прогрессирования или были летальные исходы в течение 47 дней (52 дня для OIs и LocoMMotion) после начала лечения; медианный (средний) период между аферезом и инфузией в исследовании цилта-цела. Мета-анализ проводили в двух форматах:

1. В основном мета-анализе рассматривались все участники, получавшие лечение цилта-целом в рамках испытания цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача, с использованием всех индексных дат как для модифицированной выборки с назначенным лечением (mITT), так и для выборки с назначенным лечением (ITT). Для этих мета-анализов в качестве индексной даты использовалось начало каждой подходящей ЛТ. Соответствующие критериям пациенты в группах лечения по выбору врача с несколькими последующими терапиями внесли в анализ несколько ЛТ (как независимые наблюдения), если они оставались соответствующими критериям на начало каждой ЛТ. ИТС со всеми индексными датами не были доступны для MAMMOTH и LocoMMotion.
2. Дополнительные анализы были проведены при сравнении с использованием первой индексной даты как для популяций mITT, так и для популяций ITT. В этих мета-анализах в качестве индексной даты использовали дату начала первой подходящей ЛТ, и каждый пациент в группе лечения по выбору врача использовал для анализа только данные первой подходящей ЛТ.

**[0285]** В анализе чувствительности рассматривались оценки эффекта при непрямом сравнении методов лечения, основанные на всех включенных в исследование цилта-цела участниках. Объединенные суммарные оценки эффекта были представлены в виде отношения рисков (HR) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

**[0286]** Исходя из наличия данных, в основной мета-анализ были включены четыре ИТС для OS и три ИТС для PFS. Анализ чувствительности, включающий всех зарегистрированных участников, подтвердил результаты основного мета-анализа. На ФИГ. 29–32 показаны сравнения мета-анализа с использованием всех индексных дат или первых индексных дат, общей выживаемости (OS) или выживаемости без прогрессирования (PFS) пациентов, включенных/получавших лечение в исследовании цилта-цела, а также пациентов, получавших лечение по выбору врача.

**[0287]** Цилта-цел продемонстрировал значительное преимущество перед лечением по выбору врача в отношении OS, PFS, TTNT и ORR, что подчеркивает его потенциал в качестве эффективной терапии у пациентов с RRMM, получавших препараты трех классов. Выводы были сопоставимыми в разных популяциях (mITT против ITT) и доступных индексных датах.

**[0288]** В заключение, мета-анализ показал, что цилта-цел имеет значительное преимущество перед лечением по выбору врача в отношении OS и PFS, что подчеркивает его потенциал в качестве эффективной терапии у пациентов с RRMM,

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

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

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

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

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

+ Обозначает умерших субъектов.

**Таблица 3. Сводная информация по предшествующим видам терапии множественной миеломы; полная выборка для анализа из участников, получивших лечение**

	<u>Фаза 1b</u>	<u>Фаза</u>	<u>Фаза 1b + фаза 2</u>
Набор данных: все, получившие лечение	29	68	97
Число линий предшествующих терапий множественной миеломы			
N	29	68	97
Категория, n (%)			
3	7 (24,1%)	10 (14,7%)	17 (17,5%)
4	3 (10,3%)	13 (19,1%)	16 (16,5%)
5	6 (20,7%)	9 (13,2%)	15 (15,5%)
> 5	13 (44,8%)	36 (52,9%)	49 (50,5%)
Среднее (СО)	6,1 (3,37)	6,4 (3,19)	6,3 (3,23)
Медиана	5,0	6,0	6,0
Диапазон	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
Ранее перенесенная трансплантация	26 (89,7%)	61 (89,7%)	87 (89,7%)
Аутологичных	26 (89,7%)	61 (89,7%)	87 (89,7%)
1	19 (65,5%)	51 (75,0%)	70 (72,2%)
2	7 (24,1%)	10 (14,7%)	17 (17,5%)
Аллогенных	0	8 (11,8%)	8 (8,2%)
Предшествующая радиотерапия	7 (24,1%)	40 (58,8%)	47 (48,5%)
Предшествующая операция/процедура, связанная с раком	2 (6,9%)	22 (32,4%)	24 (24,7%)
Предшеств. PI	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Бортезомиб	25 (86,2%)	67 (98,5%)	92 (94,8%)
Карфилзомиб	26 (89,7%)	57 (83,8%)	83 (85,6%)
Иксазомиб	9 (31,0%)	20 (29,4%)	29 (29,9%)
Предшеств. IMiD	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Леналидомид	29 (100,0%)	67 (98,5%)	96 (99,0%)
Помалидомид	26 (89,7%)	63 (92,6%)	89 (91,8%)
Талидомид	6 (20,7%)	15 (22,1%)	21 (21,6%)
Предшеств. PI и предшеств. IMiD	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Предшеств. кортикостероиды	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Дексаметазон	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Преднизон	3 (10,3%)	6 (8,8%)	9 (9,3%)
Предшеств. алкилирующие агенты	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94 (96,9%)
Предшеств. антрациклины	9 (31,0%)	18 (26,5%)	27 (27,8%)
Предшеств. антитела к CD38	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Даратумумаб	27 (93,1%)	67 (98,5%)	94 (96,9%)
Изатуксимаб	2 (6,9%)	6 (8,8%)	8 (8,2%)
ТАК-079	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)

Предшеств. элотузумаб	4 (13,8%)	19 (27,9%)	23 (23,7%)
Предшеств. панобиностат	5 (17,2%)	6 (8,8%)	11 (11,3%)
Предшеств. PI+IMiD+ALKY	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94 (96,9%)
Предшеств. PI+IMiD+антитела к CD38	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Предшеств. PI+IMiD+антитела к CD38 +ALKY	28 (96,6%)	66 (97,1%)	94 (96,9%)
Предшеств. пента-воздействие (по меньшей мере 2 PI+ по меньшей мере 2 IMiD + 1 антитела к CD38)	22 (75,9%)	59 (86,8%)	81 (83,5%)

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

	<u>Фаза 1b</u>	<u>Фаза 2</u>	<u>Фаза 1b + фаза 2</u>
Набор данных: все, получившие лечение	29	68	97
Рефрактерность в любой момент предшествующей терапии	29 (100,0%)	68 (100,0%)	97 (100,0%)
Статус рефрактерности			
PI + IMiD + антитело к CD38	25 (86,2%)	60 (88,2%)	85 (87,6%)
Любой PI	25 (86,2%)	62 (91,2%)	87 (89,7%)
Любое IMiD	28 (96,6%)	67 (98,5%)	95 (97,9%)
Любое антитело к CD38	29 (100,0%)	67 (98,5%)	96 (99,0%)
По меньшей мере 2 PI+ по меньшей мере 2 IMiD + 1 антитело к CD38	9 (31,0%)	32 (47,1%)	41 (42,3%)
Рефрактерность к последней линии предшеств. терапии	28 (96,6%)	68 (100,0%)	96 (99,0%)
Рефрактерные к			
Бортезомиб	15 (51,7%)	51 (75,0%)	66 (68,0%)
Карфилзомиб	21 (72,4%)	42 (61,8%)	63 (64,9%)
Иксазомиб	7 (24,1%)	20 (29,4%)	27 (27,8%)
Леналидомид	22 (75,9%)	57 (83,8%)	79 (81,4%)
Помалидомид	22 (75,9%)	59 (86,8%)	81 (83,5%)
Талидомид	1 (3,4%)	7 (10,3%)	8 (8,2%)
Даратумумаб	27 (93,1%)	67 (98,5%)	94 (96,9%) <sup>a</sup>
Изатуксимаб	2 (6,9%)	5 (7,4%)	7 (7,2%)
ТАК-079	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Элотузумаб	1 (3,4%)	18 (26,5%)	19 (19,6%)
Панобиностат	3 (10,3%)	5 (7,4%)	8 (8,2%)

<sup>a</sup>Два дополнительных субъекта были рефрактерными к другим антителам к CD38

Таблица 5. Лекарственные средства для предварительной инфузии

Лекарственное средство	Доза	Введение
<b>Антигистаминный препарат</b>	дифенгидрамин (50 мг) или эквивалент	Пероральное введение — принимать по меньшей мере за 1 час ( $\pm$ 15 минут) до инфузии цитта-цела  или  В/в — начинать инфузию за 30 ( $\pm$ 15) минут до инфузии цитта-цела
<b>Жаропонижающее средство</b>	ацетаминофен (от 650 мг до 1000 мг) или эквивалент	Пероральное или в/в — за 30 минут ( $\pm$ 15 минут) до инфузии цитта-цела

Таблица 6. Критерии ответа на лечение множественной миеломы

Ответ	Критерии ответа
Строгий полный ответ (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR, как определено ниже, плюс</li> <li>• Нормальное соотношение FLC, а также</li> <li>• Отсутствие клональных плазматических клеток (ПК) по данным иммуногистохимии или 2–4-цветной проточной цитометрии</li> </ul>
Полный ответ (CR) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отрицательная иммунофиксация в плазме и моче, а также</li> <li>• Исчезновение любых плазмоцитом мягких тканей, а также</li> <li>• &lt; 5% плазмоцитов в костном мозге</li> <li>• Отсутствие признаков исходного изотипа(-ов) моноклонального белка при иммунофиксации сыворотки и мочи<sup>b</sup></li> </ul>
Очень благоприятный частичный ответ (VGPR) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>M-компонент в сыворотке и моче обнаруживается при иммунофиксации, но не при электрофорезе, или</i></li> <li>• <math>\geq</math> 90% снижение содержания M-белка в сыворотке и уровень M-белка в моче &lt; 100 мг/24 часа</li> </ul>
Частичный ответ (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq</math> 50% снижение содержания M-белка в сыворотке и снижение уровня M-белка в моче в течение 24 часов на <math>\geq</math> 90% или до &lt; 200 мг/24 часа</li> <li>• Если M-белок сыворотки и мочи не поддается измерению, вместо критерия M-белка требуется снижение на <math>\geq</math> 50% разницы между уровнями FLC в вовлеченном и невовлеченном состоянии</li> <li>• Если M-белок сыворотки и мочи не поддается измерению, а анализ на свободные легкие цепи в сыворотке также не может быть проведен, вместо M-белка требуется <math>\geq</math> 50% снижение плазмоцитов костного мозга при условии, что исходный процент плазмоцитов костного мозга был <math>\geq</math> 30%.</li> <li>• В дополнение к вышеуказанным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмоцитом</li> </ul>

	мягких тканей на $\geq 50\%$ .
Минимальный ответ (MR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение содержания М-белка в сыворотке на <math>\geq 25\%</math> но <math>\leq 49\%</math> и снижение уровня М-белка в 24-часовой моче на 50%–89%</li> <li>В дополнение к вышеуказанным критериям, если они присутствуют на исходном уровне, также требуется уменьшение размера плазмоцитом мягких тканей на <math>\geq 50\%</math>.</li> </ul>
Стабильное заболевание	<ul style="list-style-type: none"> <li>Не соответствует критериям sCR, CR, VGPR, PR, MR или прогрессирующего заболевания</li> </ul>
Прогрессирующее заболевание <sup>c</sup>	<p>Один или более из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение на 25% от самого низкого значения ответа в любом из следующего: <ul style="list-style-type: none"> <li><i>М-компонент в сыворотке (абсолютное увеличение должно составлять <math>\geq 0,5</math> г/дл), и/или</i></li> <li><i>М-компонент в моче (абсолютное увеличение должно составлять <math>\geq 200</math> мг/24 часа), и/или</i></li> </ul> <p>Только у субъектов без измеряемых уровней М-белка в сыворотке и моче: разница между уровнями FLC в вовлеченном и невовлеченном состоянии (абсолютное увеличение должно составлять <math>&gt; 10</math> мг/дл)</p> <p>Только у субъектов без измеримых уровней М-белка в сыворотке и моче и без измеримого заболевания по уровню FLC, процент плазмоцитов костного мозга (абсолютный процент должен составлять <math>\geq 10\%</math>)</p></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Появление нового очага(-ов), <math>\geq 50\%</math> увеличение от надира суммы произведений максимальных перпендикулярных диаметров измеренных очагов <math>&gt;1</math> очага, или <math>\geq 50\%</math> увеличение наибольшего диаметра предыдущего очага <math>&gt;1</math> см по короткой оси</li> <li>Определенное развитие новых костных поражений или определенное увеличение размеров существующих костных поражений</li> <li>увеличение циркулирующих плазматических клеток на <math>\geq 50\%</math> (минимум 200 клеток на мкл), если это было единственным показателем заболевания</li> </ul>

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

<sup>b</sup> В некоторых случаях возможно, что исходный изотип легкой цепи М-белка все еще обнаруживается

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

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

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

Чтобы ответ удовлетворял этим требованиям, рентгенографические исследования не требуются. Оценки костного мозга не требуется подтверждать. В случае прогрессирующего заболевания, увеличения сывороточного М-компонента на 1 г/дл достаточно для определения рецидива, если самый низкий уровень М-компонента составляет  $\geq 5$  г/дл.

**Таблица 7. Согласованная система градации синдрома высвобождения цитокинов ASTCT**

Тип	Токсичность
<b>Степень 1</b>	Лихорадка <sup>a</sup> (Температура $\geq 38^\circ$ )
<b>Степень 2</b>	Лихорадка <sup>a</sup> (Температура $\geq 38^\circ$ ) с одним из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипотензия, не требующая вазопрессоров,</li> <li>• и/или<sup>c</sup> гипоксия, требующая низкопоточной носовой канюли<sup>b</sup> или подачи воздуха.</li> </ul>
<b>Степень 3</b>	Лихорадка <sup>a</sup> (Температура $\geq 38^\circ$ ) с одним из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипотензия, требующая вазопрессора с вазопрессином или без него,</li> <li>• и/или<sup>c</sup> гипоксия, требующая высокопоточной назальной канюли<sup>b</sup>, маски, маски с клапаном или маска Вентури.</li> </ul>
<b>Степень 4</b>	Лихорадка <sup>a</sup> (Температура $\geq 38^\circ$ ) с одним из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• гипотензия, требующая нескольких вазопрессоров (за исключением вазопрессина),</li> <li>• И/или<sup>c</sup> гипоксия, требующая положительного давления (например, сРАР,</li> </ul>

	biPAP, интубация и искусственная вентиляция легких).
<b>Степень 5</b>	Летальный исход

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

<sup>b</sup> Низкопоточная назальная канюля определяется как кислород, подаваемый со скоростью  $\leq 6$  л/мин, или подача кислорода методом продувания. Высокопоточная назальная канюля определяется как

<sup>c</sup> кислород, подаваемый со скоростью  $> 6$  л/мин.

Степень CRS определяется более тяжелым событием. гипотензия или гипоксия, не связанные с какой-либо другой причиной.

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

**Таблица 8. Согласованная система градации нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS) ASTCT<sup>a,b</sup>**

Домен нейротоксичности	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
<b>Оценка ICE</b>	7–9	3–6	0–2	0 (пациент не в сознании и неспособен выполнять ICE).
<b>Сниженный уровень сознания</b>	Приходит в себя самостоятельно	Приходит в себя, реагируя на голос	Приходит в себя, реагируя только на тактильный стимул	Пациент не приходит в себя или требует энергичных или повторяющихся тактильных стимулов для возвращения в сознание Ступор или кома
<b>Судорожный приступ</b>	Н/П	Н/П	Любые клинические судороги, фокальные или общие, которые быстро проходят; или Несудорожные Приступы, регистрируемые на ЭЭГ, которые проходят с вмешательством	Угрожающие жизни длительные судороги ( $>5$ мин); или Повторяющиеся клинические судороги или электрически регистрируемые без возврата к исходному состоянию между ними
<b>Двигательные проявления</b>	Н/П	Н/П	Н/П	Глубокая фокальная двигательная

				слабость, например, гемипарез или парапарез
<b>Повышенное внутричерепное давление / отек головного мозга</b>	Н/П	Н/П	Очаговый/локальный отек при нейровизуализации	Диффузный отек головного мозга при нейровизуализации; или Децеребрационная или декоратикационная поза или Паралич черепно-мозгового нерва VI; или отек зрительного нерва; или триада Кушинга

a. Оценка токсичности в соответствии с Lee et al 2019

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

5

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

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

	Фаза 1b		Фаза 2		Фаза 1b + Фаза 2	
	n (%)	95% точный ДИ для %	n (%)	95% точный ДИ для %	n (%)	95% точный ДИ для %
Набор данных: все, получившие лечение	29		68	97		
Наилучший ответ						
Строгий полный ответ (sCR)	25 (86,2%)	(68,3%, 96,1%)	40 (58,8%)	(46,2%, 70,6%)	65 (67,0%)	(56,7%, 76,2%)
Полный ответ (CR)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)
MRD-негативный CR/ sCR <sup>a</sup>	14 (48,3%)	(29,4%, 67,5%)	19 (27,9%)	(17,7%, 40,1%)	33 (34,0%)	(24,7%, 44,3%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	3 (10,3%)	(2,2%, 27,4%)	22 (32,4%)	(21,5%, 44,8%)	25 (25,8%)	(17,4%, 35,7%)
Частичный ответ (PR)	1 (3,4%)	(0,1%, 17,8%)	3 (4,4%)	(0,9%, 12,4%)	4 (4,1%)	(1,1%, 10,2%)
Минимальный ответ (MR)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)
Стабильное заболевание	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)

(SD)			H/O			
Прогрессирующее заболевание (PD)	0		(H/O, H/O)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%) (0,0%, 5,6%)
Не подлежит оценке (H/O)	0		(H/O, H/O)	2 (2,9%)	(0,4%, 10,2%)	2 (2,1%) (0,3%, 7,3%)
Общий ответ (sCR + CR + VGPR + PR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	65 (95,6%)	(87,6%, 99,1%)	94 (96,9%)	(91,2%, 99,4%)
P-значение (односторонний, точный биномиальный тест для нулевой гипотезы общей частоты ответа $\leq 30\%$ )					< 0,0001	
Клиническая польза (общий ответ + MR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	65 (95,6%)	(87,6%, 99,1%)	94 (96,9%)	(91,2%, 99,4%)
VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	62 (91,2%)	(81,8%, 96,7%)	90 (92,8%)	(85,7%, 97,0%)
CR или лучше (sCR + CR)	25 (86,2%)	(68,3%, 96,1%)	40 (58,8%)	(46,2%, 70,6%)	65 (67,0%)	(56,7%, 76,2%)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

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

**Таблица 10. Продолжительность ответа на основании оценки Независимого экспертного комитета (IRC);**

**Отвечившие на лечение пациенты из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, при медианном периоде последующего наблюдения 12,4 месяца**

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

Обозначения: ДИ = доверительный интервал, H/O = не подлежи

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

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

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

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

месяцев, % (95% ДИ)			
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, % (95% ДИ)	93,1 (75,1, 98,2)	86,5 (75,7, 92,7)	88,5 (80,2, 93,5)
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, % (95% ДИ)	89,7 (71,3, 96,5)	Н/О (Н/О, Н/О)	85,8 (75,4, 92,1)

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

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

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

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

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

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

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

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

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

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

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

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Набор данных: все, получившие лечение	29	68	97
Количество субъектов с ICANS	3 (10,3%) <sup>a</sup>	13	16 (16,5%)

		(19,1%)	
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	2 (6,9%)	8 (11,8%)	10 (10,3%)
Степень 2	0	4 (5,9%)	4 (4,1%)
Степень 3	1 (3,4%)	0	1 (1,0%)
Степень 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень 5	0	0	0
Время от начальной инфузии цитта- цела до первого возникновения ICANS			
N	3	13	16
Среднее (СО)	6,3 (2,89)	7,5 (2,22)	7,3 (2,29)
Медиана	8,0	8,0	8,0
Диапазон	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
Продолжительность ICANS (дни)			
N	3	13	16
Среднее (СО)	3,7 (2,08)	5,2 (3,09)	4,9 (2,93)
Медиана	3,0	4,0	4,0
Диапазон	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
Количество субъектов, получающих лечение от ICANS			
Антагонист рецептора IL-1 анакинра	0	3 (4,4%)	3 (3,1%)
Антитело к рецептору IL6 тоцилизумаб	1 (3,4%)	2 (2,9%)	3 (3,1%)
Кортикостероид	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Леветирацетам	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Дексаметазон	1 (3,4%)	8 (11,8%)	9 (9,3%)
Метилпреднизолона натрия сукцинат	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Петидин	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Исход ICANS			
N	3	13	16
Выздоровление или разрешение	3 (100,0%)	13 (100,0%)	16 (100,0%)

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

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

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

	Фаза 1b		Фаза 2		Фаза 1b + фаза 2	
	n (%)	95% ДИ для %	n (%)	95% ДИ для %	n (%)	95% ДИ для %
Набор данных: все, получившие лечение	29		68		97	
Наилучший ответ						
Строгий полный ответ (sCR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	52 (76,5%)	(64,6%, 85,9%)	80 (82,5%)	(73,4%, 89,4%)
Полный ответ (CR)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)
MRD-негативный CR/sCR <sup>a</sup>	16 (55,2%)	(35,7%, 73,6%)	26 (38,2%)	(26,7%, 50,8%)	42 (43,3%)	(33,3%, 53,7%)
Очень хороший частичный ответ (VGPR)	0	(Н/О, Н/О)	12 (17,6%)	(9,5%, 28,8%)	12 (12,4%)	(6,6%, 20,6%)
Частичный ответ (PR)	1 (3,4%)	(0,1%, 17,8%)	2 (2,9%)	(0,4%, 10,2%)	3 (3,1%)	(0,6%, 8,8%)
Минимальный ответ (MR)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)
Стабильное заболевание (SD)	0 (Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	
Прогрессирующее заболевание (PD)	0	(Н/О, Н/О)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%)	(0,0%, 5,6%)
Не подлежит оценке (Н/О)	0	(Н/О, Н/О)	1 (1,5%)	(0,0%, 7,9%)	1 (1,0%)	(0,0%, 5,6%)
P-значение общего ответа (sCR + CR + VGPR + PR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	66 (97,1%)	(89,8%, 99,6%)	95 (97,9%)	(92,7%, 99,7%)
Клиническая польза (общий ответ + MR)	29 (100,0%)	(88,1%, 100,0%)	66 (97,1%)	(89,8%, 99,6%)	95 (97,9%)	(92,7%, 99,7%)
VGPR или лучше (sCR + CR + VGPR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	64 (94,1%)	(85,6%, 98,4%)	92 (94,8%)	(88,4%, 98,3%)
CR или лучше (sCR + CR)	28 (96,6%)	(82,2%, 99,9%)	52 (76,5%)	(64,6%, 85,9%)	80 (82,5%)	(73,4%, 89,4%)

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

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

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

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

Примечание. Предложены точные доверительные интервалы 95%.

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

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

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Выборка для анализа: все получавшие лечение	29	66	95
Продолжительность ответа			
Количество явлений (%)	12 (41,4%)	23 (34,8%)	35 (36,8%)
Число цензурированных (%)	17 (58,6%)	43 (65,2%)	60 (63,2%)
Оценка по методу Каплана — Мейера (месяцы)			
25% квантиль (95% ДИ)	12,0 (6,0, 24,3)	10,3 (5,1, 20,2)	11,9 (6,0, 20,2)
Медиана (95% ДИ)	Н/О (15,9, Н/О)	Н/О (20,2, Н/О)	Н/О (21,8, Н/О)
75% квантиль (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Показатель отсутствия явлений за 6 месяцев, % (95% ДИ)	93,1 (75,1, 98,2)	81,8 (70,2, 89,2)	85,3 (76,4, 91,0)
Показатель отсутствия явлений за 12 месяцев, % (95% ДИ)	72,4 (52,3, 85,1)	74,2 (61,9, 83,1)	73,5 (63,3, 81,2)
Показатель отсутствия явлений за 18 месяцев, % (95% ДИ)	69,0 (48,8, 82,5)	65,8 (52,8, 76,0)	66,7 (56,1, 75,3)
Показатель отсутствия явлений за 21 месяц, % (95% ДИ)	65,5 (45,4, 79,7)	61,4 (46,3, 73,4)	62,9 (51,5, 72,3)
Показатель отсутствия явлений за 24 месяца, % (95% ДИ)	61,7 (41,5, 76,7)	Н/О (Н/О, Н/О)	60,2 (48,0, 70,3)
Обозначения: ДИ = доверительный интервал. Н/О = не подлежит оценке.			

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

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Набор данных: все, получившие лечение	29	68	97
Выживаемость без прогрессирования			
Количество явлений (%)	12 (41,4%)	24 (35,3%)	36 (37,1%)
Число цензурированных (%)	17 (58,6%)	44 (64,7%)	61 (62,9%)
Оценка по методу Каплана — Мейера (месяцы)			
25% квантиль (95% ДИ)	13,73 (6,93, 25,23)	11,01 (5,42, 21,09)	12,85 (6,97, 21,09)
Медиана (95% ДИ)	Н/О (16,79, Н/О)	Н/О (21,09, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)
75% квантиль (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, % (95% ДИ)	93,1 (75,1, 98,2)	85,3 (74,4, 91,8)	87,6 (79,2, 92,8)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, % (95% ДИ)	82,8 (63,4, 92,4)	73,5 (61,3, 82,4)	76,3 (66,5, 83,6)

Показатель выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, % (95% ДИ)	69,0 (48,8, 82,5)	66,0 (53,4, 75,9)	66,9 (56,5, 75,3)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, % (95% ДИ)	69,0 (48,8, 82,5)	66,0 (53,4, 75,9)	66,9 (56,5, 75,3)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 24 месяца, % (95% ДИ)	61,9 (41,8, 76,8)	61,9 (47,3, 73,5)	60,5 (48,5, 70,4)

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

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

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

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

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

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

Обозначения: ДИ = доверительный интервал.

<sup>a</sup> Точный 95% доверительный интервал.

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

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

	Фаза 1b	Фаза 2	Фаза 1b + фаза 2
Выборка для анализа: субъекты с поддающимся оценке образцом при $10^{-5}$ среди всех получавших лечение	19	42	61
Показатель MRD-негативности ( $10^{-5}$ )	19 (100,0%)	37 (88,1%)	56 (91,8%)
95% ДИ <sup>a</sup> показателя MRD-негативности	(82,4%, 100,0%)	(74,4%, 96,0%)	(81,9%, 97,3%)

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

<sup>a</sup>Точный 95% доверительный интервал.

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

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

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

	Фаза 1b + фаза 2		
	Да	Нет	Всего
Набор данных: все, получившие лечение	30	67	97
Количество субъектов с CRS	29 (96,7%)	63 (94,0%)	92 (94,8%)
Максимальная степень токсичности			
Степень 1	18 (60,0%)	31 (46,3%)	49 (50,5%)
Степень 2	9 (30,0%)	29 (43,3%)	38 (39,2%)
Степень 3	2 (6,7%)	1 (1,5%)	3 (3,1%)
Степень 4	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Степень 5	0	1 (1,5%)	1 (1,0%)
Время от начальной инфузии CAR-T-клеток до начала первого проявления CRS			
(дни)			
N	29	63	92
Среднее (CO)	6,8 (2,22)	6,4 (2,20)	6,6 (2,21)
Медиана	7,0	7,0	7,0
Диапазон	(2; 10)	(1; 12)	(1; 12)
Продолжительность CRS (дни)			
N	29	63	92
Среднее (CO)	4,6 (2,76)	6,2 (11,86)	5,7 (9,94)
Медиана	4,0	4,0	4,0

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

Обозначения: CRS — синдром высвобождения цитокинов.

<sup>a</sup>Предусмотрены вспомогательные меры для лечения CRS и симптомов CRS.

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> 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 испытуемых из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение, за исключением сопутствующего CRS, для которого проценты рассчитаны с использованием в качестве знаменателя количества испытуемых с ICANS из полной выборки для анализа из участников, получавших лечение

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

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

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

	Фаза 1b + Фаза 2 (N = 97)			
	Степень 3/4 (%) после введения дозы в день 1	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до <sup>a</sup> ≤ степени 2 на 30 день не происходит	Исходная степень 3/4 (%) Улучшение до <sup>a</sup> ≤ степени 2 на 60 день не происходит	Возникновение степени 3/4 (%) > День 60 (после первоначального выздоровления <sup>a</sup> от степени 3/4)
Тромбоцитопения	60 (61,9%)	40 (41,2%)	25 (25,8%)	6 (6,2%)
Нейтропения	95 (97,9%)	29 (29,9%)	10 (10,3%)	12 (12,4%)
Лимфопения	96 (99,0%)	12 (12,4%)	8 (8,2%)	30 (30,9%)
Анемия	68: (70,1%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	10 (10,3%)

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

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

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

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

Примечания. Лимфопения: Степень 3/4 - количество лимфоцитов < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л.

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

Примечания. Процентные доли основаны на количестве получавших лечение субъектов.

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

Набор данных:	≥ -65 лет	Негроиды/афро-американцы	Три линии предшествующей терапии	≥4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
все, получившие лечение	35	17	17	80	85	41	23	68

Возраст, лет								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
Категория, n (%)								
< 65	0	11 (64,7%)	13 (76,5%)	49 (61,3%)	55 (64,7%)	26 (63,4%)	16 (69,6%)	43 (63,2%)
65–75	27 (77,1%)	4 (23,5%)	3 (17,6%)	24 (30,0%)	23 (27, 1%)	10 (24,4%)	7 (30,4%)	18 (26,5%)
> 75	8 (22,9%)	2 (11,8%)	1 (5,9%)	7 (8,8%)	7 (8,2%)	5 (12,2%)	0	7 (10,3%)
Среднее (СО)	71,2 (4,14)	60,9 (9,56)	60,9 (7,59)	62,2 (8,56)	61,7 (8,33)	61,4 (8,92)	61,1 (7,67)	62,1 (8,46)
Медиана	70,0	61,0	59,0	62,0	60,0	60,0	61,0	60,5
Диапазон	(65; 78)	(46; 78)	(49; 76)	(43; 78)	(43; 78)	(43; 77)	(49; 75)	(43; 78)
Время с момента первоначальной постановки диагноза ММ до включения в исследование, годы								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
Среднее (СО)	7,62 (3,619)	6,38 (4,195)	4,72 (2,003)	7,27 (3,732)	6,77 (3,705)	7,16 (3,849)	7,18 (3,873)	6,64 (3,592)
Медиана	6,77	5,33	4,57	6,71	5,88	6,64	6,31	5,91
Диапазон	(2,4; 18,2)	(2,0; 18,2)	(1,6; 8,4)	(1,6; 18,2)	(1,6; 18,2)	(1,7; 15,0)	(2,5; 16,3)	(1,6; 18,2)
Число линий предшествующих терапий множественной миеломы								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
Среднее (СО)	6,7 (3,36)	5,4 (2,18)	3,0 (0,00)	7,1 (3,12)	6,4 (3,22)	7,2 (2,85)	6,1 (3,40)	6,5 (3,21)
Медиана	6,0	6,0	3,0	6,0	6,0	7,0	5,0	6,0
Диапазон	(3; 18)	(3; 11)	(3; 3)	(4; 18)	(3; 18)	(3; 14)	(3; 18)	(3; 18)

Обозначения: КМ = костный мозг ПК — плазматическая клетка

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

Пациенты, n (%)	ORR	Медиана DOR	MRD- негативность* $10^{-5}$	Медиана PFS	18-мес. PFS	18-мес. OS
	% (ДИ 95%)	мес. (ДИ 95%)	n (%)	месяцы (ДИ 95%)	% (ДИ 95%)	% (ДИ 95%)
<b>В целом, 97 (100%)</b>	<b>97,9%</b> <b>(92,7–99,7)</b>	<b>21,8</b> <b>(21,8–</b> <b>Н/О)</b>	<b>56</b> <b>(91,8)</b>	<b>22,8</b> <b>(22,8–Н/О)</b>	<b>66</b> <b>(54,9–75,0)</b>	<b>80,9</b> <b>(71,4–87,6)</b>
≥ 65 лет, 35 (36%)	97,1 (85,1–99,9)	Н/О	21 (91,3)	NR	72,7 (53,6–84,9)	82,9 (65,8–91,9)
Негроидная раса / афроамериканцы, 17 (18%)	100,0 (80,5–100)	Н/О (6,8–Н/О)	10 (83,3)	NR	56,6 (29,3–76,8)	80,9 (51,3–93,5)
3 предшествующие ЛТ, 17 (18%)	100,0 (80,5–100)	21,8 (12,9–Н/О)	8 (80,0)	22,8 (13,8–Н/О)	75,6 (47,3–90,1)	88,2 (60,6–96,9)
≥4 предшествующих ЛТ, 80 (82%)	97,5 (91,3–99,7)	Н/О (15,9–Н/О)	48 (94,1)	NR	63,6 (50,9–73,9)	79,4 (68,4–86,9)
Рефрактерность к трем классам лекарственных средств, 85 (88%)	97,6 (91,8–99,7)	Н/О	50 (92,6)	NR	64,6 (52,4–74,4)	79,4 (68,8–86,7)
Рефрактерность к пяти препаратам, 41 (42%)	95,1 (83,5–99,4)	Н/О (14,4–Н/О)	17 (85,0)	NR	66,7 (49,4–79,3)	74,7 (57,9–85,6)
Цитогенетический риск						

Стандартный риск, 68 (70%)	97,1 (89,8-99,6)	21,8 (21,8-Н/О)	40 (95,2)	22,8 (22,8-Н/О)	69,5 (55,7-79,7)	81,8 (70,0-89,3)
Высокий риск, 23 (24%)	100,0 (85,2-100)	Н/О	14 (82,4)	NR	56,5 (34,3-73,8)	78,0 (55,5-90,2)
ISS стадия III, 14 (14%)	100,0 (76,8-100)	13,8 (5,1-Н/О)	6 (100,0)	14,6 (6,1-Н/О)	34,3 (9,4-61,6)	48,2 (20,8-71,2)
Плазматические клетки костного мозга ≤30%, 58 (60%)	98,3 (90,8-100)	21,8 (21,8-Н/О)	28 (96,6)	22,8 (22,8-Н/О)	69,6 (55,5-80,0)	82,6 (70,0-90,2)
От >30 до <60%, 17 (18%)	100,0 (80,5-100)	Н/О (15,9-Н/О)	14 (87,5)	NR	75,6 (37,8-92,3)	91,7 (53,9-98,8)
≥60%, 21 (22%)	95,2 (76,2-99,9)	Н/О (5,5-Н/О)	14 (87,5)	NR	50,6 (27,5-69,9)	71,4 (47,2-86,0)
Исходный уровень экспрессии BCMA в опухоли ≥ медианы, 31 (32%)	96,8 (83,3-99,9)	21,8 (15,9-Н/О)	16 (94,1)	22,8 (22,8-Н/О)	71,8 (50,4-85,2)	86,8 (68,6-94,9)
< медианы, 31 (32%)	100,0 (88,8-100)	Н/О	22 (95,7)	NR	70,8 (51,4-83,6)	79,2 (59,0-90,2)
Исходный уровень плазмациом † 19 (20%)	100,0 (82,4-100)	6,8 (4,0-Н/О)	10 (90,9)	13,8 (5,3, Н/О)	46,8 (23,7-67,0)	64,5 (35,6-83,0)

\*У пациентов с оценкой MRD: MRD оценивали в подходящих для оценки образцах при пороговом значении  $10^{-5}$  с помощью секвенирования нового поколения (clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies) у всех получавших лечение пациентов на 28-й день и в 6, 12, 18 и 24 месяца независимо от статуса заболевания при оценке по состоянию крови или мочи. †Включает в себя костные и экстрамедуллярные плазмцитомы.

DOR — продолжительность ответа; ЛТ — линии терапии; MRD — минимальное остаточное заболевание; Н/О = не подлежит оценке. Н/Д — не достигнуто; ORR — общая доля ответов; OS — общая выживаемость; PFS — выживаемость без прогрессирования

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

	≥ -65 лет	Негроиды/афро-американцы	Три линии предшествующей терапии	≥4 линии предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных:	35	17	17	80	85	41	23	68
все, получившие лечение								
Общая выживаемость								
Количество явлений (%)	8 (22,9%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)	19 (23,8%)	20 (23,5%)	11 (26,8%)	6 (26,1%)	16 (23,5%)
Число цензурированных (%)	27 (77,1%)	12 (70,6%)	13 (76,5%)	61 (76,3%)	65 (76,5%)	30 (73,2%)	17 (73,9%)	52 (76,5%)
Оценка по методу Каплана — Мейера (месяцы)								
25% квантиль (95% ДИ)	22,80 (9,26, Н/О)	23,59 (3,25, Н/О)	27,24 (8,11, Н/О)	23,59 (13,73, Н/О)	23,59 (13,73, Н/О)	23,59 (8,11, Н/О)	19,12 (3,25, Н/О)	23,59 (12,48, Н/О)
Медиана (95% ДИ)	Н/О (22,80, Н/О)	Н/О (19,91, Н/О)	27,24 (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (23,59, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (27,24, Н/О)
75% квантиль (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (23,59, Н/О)	27,24 (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент общей выживаемости за 6 месяцев, % (95% ДИ)	94,3 (79,0, 98,5)	88,2 (60,6, 96,9)	100,0 (100,0, 100,0)	92,5 (84,1, 96,6)	94,1 (86,4, 97,5)	90,2 (76,1, 96,2)	91,3 (69,5, 97,8)	95,6 (86,9, 98,6)
Коэффициент общей выживаемости за 12 месяцев, %	85,7 (69,0, 93,8)	88,2 (60,6, 96,9)	88,2 (60,6, 96,9)	87,5 (78,0, 93,1)	87,1 (77,9, 92,6)	87,8 (73,2, 94,7)	87,0 (64,8, 95,6)	88,2 (77,8, 93,9)

(ДИ 95%)								
Коэффициент общей выживаемости за 18 месяцев, % (ДИ 95%)	82,9 (65,8, 91,9)	82,4 (54,7, 93,9)	88,2 (60,6, 96,9)	80,0 (69,4, 87,2)	80,0 (69,8, 87,0)	75,5 (59,3, 86,0)	78,3 (55,4, 90,3)	82,3 (71,0, 89,6)
Коэффициент общей выживаемости за 21 месяц, % (95% ДИ)	79,8 (62,2, 89,8)	76,0 (48,0, 90,3)	81,4 (52,6, 93,6)	78,7 (68,0, 86,2)	78,6 (68,3, 86,0)	75,5 (59,3, 86,0)	73,7 (50,5, 87,2)	80,7 (69,0, 88,3)
Коэффициент общей выживаемости за 24 месяца, % (95% ДИ)	70,9 (45,4, 86,1)	57,0 (18,0, 83,2)	81,4 (52,6, 93,6)	71,9 (57,7, 82,1)	72,7 (59,4, 82,2)	68,0 (45,9, 82,6)	73,7 (50,5–87,2)	73,6 (58,2, 84,0)

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

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

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

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

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

	>= - 65 лет	Негроиды/ афроамериканцы	Три линии предшествую- щей терапии	>=4 линий предшествую- щей терапии	Рефрактер- ность тройного класса	Рефрактер- ность к 5 препаратам	Цитогенети- ческий высокй риск	Цитогенети- ческий стандартный риск
Набор данных: все, получившие лечение	35	17	17	80	85	41	23	68
Выживаемость без прогрессирования								
Количество явлений (%)	10 (28,6 %)	7 (41,2%)	5 (29,4%)	31 (38,8%)	31 (36,5%)	13 (31,7%)	11 (47,8%)	23 (33,8%)
Число цензурированн ых (%)	25 (71,4 %)	10 (58,8%)	12 (70,6%)	49 (61,3%)	54 (63,5%)	28 (68,3%)	12 (52,2%)	45 (66,2%)
Оценка по методу Каплана — Мейера (месяцы)								
25% квантиль (95% ДИ)	15,28 (4,99, Н/О)	10,35 (32,5, Н/О)	22,80 (4,21, Н/О)	11,01 (6,51, 16,79)	12,85 (6,97, 16,79)	13,73 (3,98, Н/О)	10,35 (3,25, 13,80)	14,62 (6,97, 25,23)
Медиана (95% ДИ)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (7,69, Н/О)	Н/О (13,80, Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	21,09 (10,84, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)
75% квантиль (95% ДИ)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, % (ДИ 95%)	85,7 (69,0, 93,8)	88,2 (60,6, 96,9)	94,1 (65,0, 99,1)	86,3 (76,5, 92,1)	88,2 (79,2, 93,5)	87,8 (732, 94,7)	82,6 (60,1, 93,1)	91,2 (81,4, 95,9)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, % (ДИ 95%)	82,9 (65,8, 91,9)	64,7 (37,7, 82,3)	88,2 (60,6, 96,9)	73,8 (62,6, 82,0)	76,5 (65,9, 84,1)	75,6 (59,4, 86,1)	69,6 (46,6, 84,2)	79,4 (67,7, 87,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, % (95% ДИ)	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	75,6 (47,3, 90,1)	65,0 (53,4, 74,3)	65,7 (54,5, 74,7)	68,3 (51,7, 80,2)	56,5 (34,3, 73,8)	70,4 (57,9, 79,8)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, % (95% ДИ)	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	75,6 (47,3, 90,1)	65,0 (53,4, 74,3)	65,7 (54,5, 74,7)	68,3 (51,7, 80,2)	56,5 (34,3, 73,8)	70,4 (57,9, 79,8)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 24 месяца, % (95% ДИ)	74,0 (55,9, 85,5)	58,2 (31,7, 77,5)	66,2 (35,5, 84,8)	60,2 (47,7, 70,7)	63,5 (51,8, 73,1)	68,3 (51,7, 80,2)	48,4 (25,1, 68,4)	64,1 (49,5, 75,5)

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

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

	ISS Стадия III	Исходный уровень ПК КМ <= 30%	Исходный уровень ПК КМ >30 до < 60%	Исходный уровень ПК КМ >= 60%	Исходный уровень опухоли Экспрессия ВСМА > медианы	Исходный уровень опухоли Экспрессия ВСМА <= медианы	Наличие исходного уровня плазмацитомы
Набор данных: все, получившие лечение	14	58	17	21	31	31	19
Выживаемость без прогрессирования							
Количество явлений (%)	8 (57,1%)	19 (32,8%)	6 (35,3%)	10 (47,6%)	11 (35,5%)	9 (29,0%)	10 (52,6%)
Число цензурированных (%)	6 (42,9%)	39 (67,2%)	11 (64,7%)	11 (52,4%)	20 (64,5%)	22 (71,0%)	9 (47,4%)
Оценка по методу Каплана — Мейера (месяцы)							
25% квантиль (95% ДИ)	6,51(3,9);8–14,62;	13,80 (6,93, 25,23)	21,09 (6,97, Н/О)	6,51 (0,95, 12,85)	13,80 (5,42, 25,23)	16,79 (4,99, Н/О)	5,32 (3,25, 7,69)
Медиана (95% ДИ)	14,95 (6,08, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (16–79, Н/О)	Н/О (6,51, Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (22,80, Н/О)	13,80 (5,32, Н/О)
75% квантиль (95% ДИ)	Н/О (14,62, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (21,45, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (25,23, Н/О)	Н/О (Н/О, Н/О)	Н/О (13,80, Н/О)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 6 месяцев, % (ДИ 95%)	85,7 (53,9, 96,2)	87,9 (76,3, 94,1)	100,0 (100,0, 100,0)	81,0 (56,9, 92,4)	90,3 (72,9, 96,8)	90,3 (72,9, 96,8)	73,7 (47,9, 88,1)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 12 месяцев, % (ДИ 95%)	57,1 (28,4, 78,0)	77,6 (64,6, 86,3)	88,2 (60,6, 96,9)	66,7 (42,5, 82,5)	80,6 (61,9, 90,8)	80,6 (61,9, 90,8)	52,6 (28,7, 71,9)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 18 месяцев, % (ДИ 95%)	42,9 (17,7, 66,0)	70,7 (57,2, 80,6)	76,5 (48,8, 90,4)	51,6 (28,7, 70,4)	71,0 (51,6, 83,7)	74,1 (54,7, 86,1)	47,4 (24,4, 67,3)
Коэффициент выживаемости без прогрессирования за 21 месяц, % (95% ДИ)	42,9 (17,7, 66,0)	70,7 (57,2, 80,6)	76,5 (48,8, 90,4)	51,6 (28,7, 70,4)	71,0 (51,6, 83,7)	74,1 (54,7, 86,1)	47,4 (24,4, 67,3)
Показатель выживаемости без прогрессирования за 24 месяца, % (95% ДИ)	Н/О (Н/О, Н/О)	66,5 (51,1, 78,1)	54,6 (23,0, 78,0)	51,6 (28,7, 70,4)	63,9 (41,2–79,7)	67,3 (44,8, 82,3)	47,4 (24,4, 67,3)

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



Вентури	0	0	0	0	0	0	0	0
Другие	0	0	0	0	0	0	0	0
Положительное давление	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
Двухфазная	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
вентиляция								
Интубация /	1 (2,9%)	1 (5,9%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
механическая								
вентиляция								
Другие	0	0	0	0	0	0	0	0
Анальгетики/противовоспалительные	27 (77,1%)	13 (76,5%)	14 (82,4%)	58 (72,5%)	62 (72,9%)	32 (78,0%)	18 (78,3%)	50 (73,5%)
18								
Дезинфицирующие средства	(51,4%)	8 (47,1%)	10 (58,8%)	38 (47,5%)	41 (48,2%)	21 (51,2%)	14 (60,9%)	30 (44,1%)
Антигипертензивные								
средства	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	1 (4,3%)	0
6								
Другие	(17,1%)	3 (17,6%)	1 (5,9%)	9 (11,3%)	9 (10,6%)	5 (12,2%)	4 (17,4%)	4 (5,9%)
Исход NRS								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
Выздоровление или	33							
разрешение	(97,1%)	15 (93,8%)	17 (100,0%)	74 (98,7%)	80 (98,8%)	39 (97,5%)	21 (95,5%)	64 (100,0%)
Летальный исход	1 (2,9%)	1 (6,3%)	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,5%)	1 (4,5%)	0

Обозначения: КМ = костный мозг CRS — синдром высвобождения цитокинов; РС = плазмочит

\*Предусмотрены вспомогательные меры для лечения CRS и симптомов CRS.

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

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

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

**Таблица 32. Сводная информация по нейротоксичности, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICANS), после инфузии цитликабтагена аутолейцела; Полная выборка для анализа из участников, получивших лечение, с медианой периода последующего наблюдения 18 месяцев; Анализ в подгруппах**

	≥ - 65 лет	Негроиды/афро-американцы	Три линии предшествующей терапии	≥4 линий предшествующей терапии	Рефрактерность тройного класса	Рефрактерность к 5 препаратам	Цитогенетический высокий риск	Цитогенетический стандартный риск
Набор данных: все, получившие лечение	35	17	17	80	85	41	23	68
Количество субъектов с ICANS	10 (28,6%)	0	2 (11,8%)	14 (17,5%)	15 (17,6%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	12 (17,6%)
Максимальная степень токсичности	6 (17,1%)							
Степень 1	2 (5,7%)	0	2 (11,8%)	8 (10,0%)	9 (10,6%)	5 (12,2%)	1 (4,3%)	8 (11,8%)
Степень 2	1 (2,9%)	0	0	4 (5,0%)	4 (4,7%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	3 (4,4%)
Степень 3	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)
Степень 4	0	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	0
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0

Время от начальной инфузии JNJ-68284528 до первого возникновения ICANS

N	10	0	2	14	15	8	2	12
	7,3							
Среднее (СО)	(2,36)	—	6,0 (2,83)	7,4 (2,28)	7,2 (2,37)	7,9 (1,25)	6,0 (2,83)	7,8 (2,17)
Медиана	7,5	—	6,0	8,0	8,0	8,0	6,0	8,0
Диапазон	(4; 12)	—	(4; 8)	(3; 12)	(3; 12)	(6; 10)	(4; 8)	(3; 12)
Продолжительность ICANS (дни)								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
	4,5							
Среднее (СО)	(2,80)	—	6,0 (2,83)	4,8 (3,02)	5,1 (2,92)	4,5 (2,33)	5,0 (2,83)	4,3 (2,87)
Медиана	3,5	—	6,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,0
Диапазон	(1; 9)	—	(4; 8)	(1; 12)	(1; 12)	(1; 9)	(3; 7)	(1; 12)
Количество субъектов, получающих лечение от ICANS								
Антагонист рецептора IL-1 анакинра	6 (17,1%)	0	0	10 (12,5%)	10 (11,8%)	7 (17,1%)	2 (8,7%)	7 (10,3%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцизумаб	2 (5,7%)	0	0	3 (3,8%)	3 (3,5%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	1 (1,5%)
Антитело к рецептору IL6 Тоцизумаб	2 (5,7%)	0	0	4 (5,0%)	4 (4,7%)	3 (7,3%)	1 (4,3%)	2 (2,9%)
Кортикостероиды	6 (17,1%)	0	0	9 (11,3%)	9 (10,6%)	6 (14,6%)	2 (8,7%)	6 (8,8%)
Дексаметазон	6 (17,1%)	0	0	9 (11,3%)	9 (10,6%)	6 (14,6%)	2 (8,7%)	6 (8,8%)
Метилпреднизолона натрия суццинат	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	0
Леветирацетам	1 (2,9%)	0	0	2 (2,5%)	2 (2,4%)	2 (4,9%)	1 (4,3%)	0
Петидин	0	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)	0	1 (1,5%)
Исход ICANS								
Выздоровление или разрешение	10 (28,6%)	0	2 (11,8%)	14 (17,5%)	15 (17,6%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	12 (17,6%)
Сопутствующий CRS								
Да	9 (25,7%)	0	2 (11,8%)	13 (16,3%)	14 (16,5%)	8 (19,5%)	2 (8,7%)	11 (16,2%)
Нет	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)
ICANS до CRS	0	0	0	0	0	0	0	0
ICANS после CRS	1 (2,9%)	0	0	1 (1,3%)	1 (1,2%)	0	0	1 (1,5%)

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

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

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

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

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

## Пример 8. Утвержденная прилагаемая к лекарственному препарату информация [0289] Утвержденная прилагаемая к лекарственному препарату информация:

**ВЫДЕРЖКИ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Настоящие выдержки включают не всю информацию, необходимую для безопасного и эффективного применения CARVYKTI. См. полную инструкцию по применению CARVYKTI.

**CARVYKTI™** (цилтакабтаген аутолейсел) суспензия для внутривенной инфузии

Первоначальное одобрение в США: 2022

CARVYKTI представляет собой нацеленную на антиген созревания В-клеток (BCMA) генетически модифицированную аутологичную Т-клеточную иммунотерапию, показанную для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38. (1)

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**
**ВНИМАНИЕ: СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ, НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, HLH/MAS и ДЛИТЕЛЬНАЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ЦИТОПЕНИЯ**

*Полный текст особых предупреждений см. в полной информации о назначении.*

- После лечения CARVYKTI у пациентов возникал синдром высвобождения цитокинов (CRS), включая смертельные или опасные для жизни реакции. Не назначайте CARVYKTI пациентам с активной инфекцией или воспалительными заболеваниями. Лечение тяжелого или угрожающего жизни CRS проводят с помощью тоцилизумаба или тоцилизумаба и кортикостероидов. (2.2, 2.3, 5.1)
- После лечения CARVYKTI, в том числе до начала CRS, одновременно с CRS, после успешного лечения CRS или при отсутствии CRS, возникал синдром иммунной эффекторной клеточной нейротоксичности (ICANS), который может быть смертельным или опасным для жизни. Наблюдайте за неврологическими явлениями после лечения препаратом CARVYKTI. Обеспечьте поддерживающую терапию и/или прием кортикостероидов по мере необходимости. (2.2, 2.3, 5.2)
- После лечения CARVYKTI возникал паркинсонизм и синдром Гийена — Барре и связанные с ними осложнения, приводящие к смертельным или опасным для жизни реакциям. (5.2)
- После лечения CARVYKTI у пациентов возникал гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / синдром активации макрофагов (HLH/MAS), включая смертельные и опасные для жизни реакции. HLH/MAS может возникать при CRS или неврологической токсичности. (5.3)
- После лечения CARVYKTI возникали длительные и/или рецидивирующие цитопении с кровотечением и инфекцией и необходимость трансплантации стволовых клеток для восстановления кроветворения. (5.5)
- CARVYKTI доступен только через ограниченную программу в рамках Стратегии оценки и смягчения рисков (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) под названием CARVYKTI REMS. (5.4)

Только для аутологичного применения. Только для внутривенного применения.

- Перед инфузией CARVYKTI вводят схему лимфодеплеции циклофосфамидом и флударабином. (2.2)
- НЕ используйте лейкоредукционный фильтр. (2.2)
- Перед инфузией проверьте личность пациента. (2.2)
- Проводите премедикацию ацетаминофеном и H1-антигистамином. (2.2)
- Следует избегать профилактического применения системных кортикостероидов. (2.2)
- Подтвердите наличие тоцилизумаба перед инфузией. (2.2, 5.1)
- Дозирование CARVYKTI основано на количестве химерных антигенных рецепторов (CAR)-положительных жизнеспособных Т-клеток. (2.1)
- Рекомендуемый диапазон доз составляет  $0,5-1,0 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на кг массы тела с максимальной дозой  $1 \times 10^8$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на инфузию однократной дозы. (2.1)
- Вводите CARVYKTI в медицинском учреждении, сертифицированном REMS. (2.2)

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ**

- CARVYKTI представляет собой клеточную суспензию для внутривенной инфузии. (3)
- Разовая доза CARVYKTI содержит клеточную суспензию  $0,5-1,0 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на кг массы тела в одном инфузионном пакете. (3)

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Поз (4)

----- ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ  
ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ -----

возникновения любой новой неврологической токсичности. (5.10)

- 5
- Длительные и рецидивирующие цитопении: пациентов может наблюдаться цитопения  $\geq 3$  степени после инфузии CARVYKTI. Один или более рецидивов цитопении 3 степени или выше могут возникать после частичного или полного излечения от цитопении. Контролируйте показатели крови до и после инфузии CARVYKTI. Длительная нейтропения связана с повышенным риском инфекции. (5.5) 35
  - Инфекции: наблюдайте за пациентами на предмет признаков и симптомов инфекции; проводите соответствующее лечение. (5.6) 40
  - Гипогаммаглобулинемия: наблюдайте и рассмотрите возможность проведения иммуноглобулиновой заместительной терапии. (5.7) 45
  - Реакции гиперчувствительности: Возникали реакции гиперчувствительности. Наблюдайте за реакциями гиперчувствительности во время инфузии. (5.8) 45
  - Вторичные злокачественные новообразования: в случае возникновения вторичного злокачественного новообразования после лечения препаратом CARVYKTI обратитесь в компанию Janssen Biotech, Inc. по телефону 1-800-526-7736. (5.9) 50
  - Влияние на способность к управлению автотранспортными средствами и механизмами: рекомендуем пациентам воздерживаться от вождения и участия в опасных работах или видах деятельности, таких как работа с тяжелыми или потенциально опасными механизмами, в течение не менее 8 недель после приема CARVYKTI и в случае 55
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 60

----- НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ -----

Наиболее распространенными нелабораторными нежелательными реакциями (частота более 20%) являются пирексия, синдром высвобождения цитокинов, гипогаммаглобулинемия, гипотензия, скелетно-мышечная боль, утомляемость, инфекции — патоген не уточняется, кашель, озноб, диарея, тошнота, энцефалопатия, снижение аппетита, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, тахикардия, головокружение, одышка, отек, вирусные инфекции, коагулопатия, запор и рвота. Наиболее распространенные лабораторные нежелательные реакции (частота возникновения которых превышает или равна 50%) включают тромбоцитопению, нейтропению, анемию, повышение уровня аминотрансферазы и гипоальбуминемию. (6)

**Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ, обратитесь в компанию Janssen Biotech, Inc. по тел. 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) или в FDA по тел. 1-800-FDA-1088 или на сайт [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Информацию для консультирования пациента и информацию для пациента см. в 17.**

**Проверено: 02/2022**

- ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СОДЕРЖАНИЕ\* 80
- 65
- ВНИМАНИЕ: СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ, НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, HLH/MAS и ДЛИТЕЛЬНАЯ и РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ЦИТОПЕНИЯ** 85
- 70
- 1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ
  - 2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
    - 2.1 Дозы
    - 2.2 Введение 90
    - 2.3 Лечение тяжелых нежелательных реакций
  - 3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ
  - 4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
  - 5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ  
ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ 95

- 5.1 Синдром высвобождения цитокинов
- 5.2 Неврологическая токсичность
- 5.3 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) / синдром активации макрофагов (MAS)
- 5.4 CARVYKTI REMS
- 5.5 Длительные и рецидивирующие цитопении
- 5.6 Инфекции
- 5.7 Гипогаммаглобулинемия
- 5.8 Реакции гиперчувствительности
- 5.9 Вторичные злокачественные новообразования
- 5.10 Влияние на способность к управлению автотранспортными средствами и механизмами
6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
  - 6.1 Практика клинических исследований
  - 6.2 Иммуногенность

- 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
- 8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ
  - 8.1 Беременность
  - 8.2 Лактация
  - 8.3 Женщины и мужчины с детородным потенциалом
  - 8.4 Применение в педиатрии
  - 8.5 Применение в гериатрии
- 10 11. ОПИСАНИЕ
- 12. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
  - 12.1. Механизм действия
  - 12.2. Фармакодинамика
  - 12.3. Фармакокинетика
- 15 13. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ
  - 13.1. Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции
- 14. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 15 ССЫЛКИ
- 20 16. ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ
- 17. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

25 \*В список не включены разделы или подразделы, отсутствующие в полной инструкции по применению лекарственного препарата.

## ПОЛНАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### **ВНИМАНИЕ: СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ, НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, HLH/MAS и ДЛИТЕЛЬНАЯ и РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ ЦИТОПЕНИЯ**

Синдром высвобождения цитокинов (CRS), включая смертельные или опасные для жизни реакции, возникал у пациентов после лечения CARVYKTI. Не назначайте CARVYKTI пациентам с активной инфекцией или воспалительными заболеваниями. Для лечения тяжелого или угрожающего жизни CRS применяйте тоцилизумаб или тоцилизумаб в сочетании с кортикостероидами [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2, 2.3), «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Синдром иммунной эффекторной клеточной нейротоксичности (ICANS), который может быть смертельным или опасным для жизни, возникал после лечения CARVYKTI, в том числе до начала CRS, одновременно с CRS, после успешного лечения CRS или при отсутствии CRS. Проводите мониторинг неврологических явлений после лечения препаратом CARVYKTI. Обеспечьте поддерживающую терапию и/или прием кортикостероидов по мере необходимости [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2, 2.3), «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)].

После лечения CARVYKTI возникал паркинсонизм и синдром Гийена — Барре и связанные с ними осложнения, приводящие к смертельным или опасным для жизни реакциям [см. *Предупреждения и меры предосторожности* (5.2)].

После лечения CARVYKTI у пациентов возникал гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз / синдром активации макрофагов (HLH/MAS), включая смертельные и опасные для жизни реакции. HLH/MAS может возникать при CRS или неврологической токсичности [см. *Предупреждения и меры предосторожности* (5.3)].

После лечения CARVYKTI возникали длительные и/или рецидивирующие цитопении с кровотечением и инфекцией и необходимость трансплантации стволовых клеток для восстановления кроветворения [см. *Предупреждения и меры предосторожности* (5.5)].

CARVYKTI доступен только через ограниченную программу в рамках Стратегии оценки и смягчения рисков (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) под названием CARVYKTI REMS [см. *Предупреждения и меры предосторожности* (5.4)].

## 1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРИМЕНЕНИЕ

CARVYKTI представляет собой нацеленную на антиген созревания В-клеток (BCMA) генетически модифицированную аутологичную Т-клеточную иммунотерапию, показанную для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

## 2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

**Только для аутологичного использования. Только для внутривенного применения.**

### 2.1 Дозы

CARVYKTI предоставляется в виде однократной дозы для инфузии, содержащей суспензию химерных антигенных рецепторов (CAR)-положительных жизнеспособных Т-клеток в одном инфузионном пакете.

Рекомендуемый диапазон доз составляет  $0,5-1,0 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на кг массы тела с максимальной дозой  $1 \times 10^8$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на одну инфузию.

### 2.2 Введение

CARVYKTI предназначен только для аутологичного применения. Идентификационные данные пациента должны совпадать с идентификаторами пациента на кассете и инфузионном пакете CARVYKTI. Не вводите препарат CARVYKTI, если информация на этикетке для конкретного пациента не соответствует данным пациента.

#### Подготовка пациента к инфузии CARVYKTI

Подтвердите наличие CARVYKTI до начала схемы химиотерапевтической лимфодеплеции.

#### *Предварительное лечение*

Вводите схему химиотерапевтической лимфодеплеции: циклофосфамид  $300 \text{ мг/м}^2$  внутривенно (в/в) и флударабин  $30 \text{ мг/м}^2$  в/в ежедневно в течение 3 дней.

Информацию о коррекции дозы при почечной недостаточности см. в инструкции по применению циклофосфамида и флударабина.

Схему лимфодеплеции следует отложить, если у пациента с предшествующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток наблюдаются серьезные нежелательные реакции от предшествующей переходной терапии (включая клинически значимую активную инфекцию, сердечную токсичность и легочную токсичность) или

заболевание «трансплантат против хозяина» в активной форме. Рассмотрите возможность повторения схемы лимфодеплеции, если прием препарата CARVYKTI задерживается более чем на 14 дней, и пациент вылечился от токсичности первой схемы лимфодеплеции.

5 Инфузию CARVYKTI вводят через 2–4 дня после завершения схемы химиотерапевтической лимфодеплеции.

Инфузию CARVYKTI следует отложить, если у пациента есть любое из следующих состояний:

- Клинически значимая активная инфекция или воспалительные заболевания.
- 10 • Негематологическая токсичность от циклофосфамида и флударабина  $\geq 3$  степени, за исключением тошноты, рвоты, диареи или запора 3 степени. Инфузию CARVYKTI следует отложить до разрешения этих явлений до степени  $\leq 1$ .

#### *Премедикация*

15 Всем пациентам за 30–60 минут до инфузии CARVYKTI вводят следующие преинфузионные препараты:

- Жаропонижающие средства (перорально или внутривенно ацетаминофен 650–1000 мг).
- Антигистаминный препарат (перорально или внутривенно дифенгидрамин от 25 до 50 мг или эквивалент).

20 Следует избегать профилактического применения системных кортикостероидов, поскольку их применение может повлиять на активность препарата CARVYKTI.

#### Прием CARVYKTI

- 25 • Все локации, одобренные для проведения инфузий, будут поддерживать необходимые условия хранения для паровой фазы жидкого азота.
- CARVYKTI отправляется непосредственно в клеточную лабораторию или клиническую аптеку, связанную с центром инфузии, в контейнере для паровой фазы жидкого азота.

- Подтвердите личность пациента с помощью идентификаторов пациента на контейнере.
- Если ожидается, что пациент не будет готов к введению в тот же день, до истечения срока годности контейнера переместите CARVYKTI в паровую фазу жидкого азота на месте хранения.

### Приготовление CARVYKTI для инфузии

Не размораживайте продукт до тех пор, пока он не будет готов к использованию.

Согласовывайте сроки оттаивания и инфузии CARVYKTI. Заранее подтвердите время инфузии и отрегулируйте время начала оттаивания, чтобы CARVYKTI был доступен для инфузии, когда пациент будет готов. После размораживания инфузию CARVYKTI следует выполнить в течение 2,5 часов при комнатной температуре / температуре окружающей среды (от 20 °C до 25 °C).

Перед размораживанием препарата обеспечьте наличие тоцилизумаба и оборудования для оказания неотложной помощи до начала инфузии и во время восстановительного периода.

1. Подтвердите личность пациента: перед подготовкой CARVYKTI сопоставьте личность пациента с идентификаторами пациента на кассете CARVYKTI. Не извлекайте инфузионный пакет CARVYKTI из кассеты, если информация на этикетке для конкретного пациента не соответствует предполагаемому пациенту. Свяжитесь с **Janssen Biotech, Inc.** по телефону **1-800-526-7736**, если есть какие-либо расхождения между этикетками и идентификаторами пациентов.
2. После подтверждения идентификации пациента извлеките пакет с препаратом CARVYKTI из кассеты и убедитесь, что информация о пациенте на этикетке кассеты соответствует информации о пациенте на этикетке пакета.
3. Перед оттаиванием осмотрите пакет с препаратом на предмет любых нарушений целостности контейнера, таких как разрывы или трещины. Не вводите препарат, если пакет поврежден, и обратитесь в **компанию Janssen Biotech, Inc.** по телефону **1-800-526-7736**.
4. Перед размораживанием поместите инфузионный пакет в герметичный пластиковый пакет (предпочтительно стерильный).

5. Оттаивайте CARVYKTI при  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ , используя либо водяную баню, либо сухой метод оттаивания, пока в инфузионном пакете не будет видимого льда. Общее время от начала оттаивания до завершения оттаивания должно быть не более 15 минут.
- 5 6. Извлеките инфузионный пакет из герметичного полиэтиленового пакета и выприте насухо. Осторожно перемешайте содержимое пакета, чтобы рассеять скопления клеточного материала. Если видимые скопления клеток остаются, продолжайте осторожно перемешивать содержимое пакета. Небольшие скопления клеточного материала должны рассеиваться при осторожном ручном перемешивании. Не следует предварительно фильтровать в другой контейнер, промывать, отжимать или ресуспендировать CARVYKTI в новой среде перед инфузией.
- 10 7. Запрещается повторно замораживать или охлаждать размороженный продукт.

#### Введение

- 15 • Только для аутологичной инфузии.
  - НЕ используйте лейкоредукционный фильтр.
  - Обеспечьте наличие минимум двух доз тоцилизумаба и оборудования для оказания неотложной помощи до начала инфузии и в период восстановления.
  - Для инфузии препарата CARVYKTI может использоваться центральный венозный доступ, что приветствуется у пациентов с плохим периферическим доступом.
- 20 1. Подтвердите личность пациента с помощью идентификаторов пациента на инфузионном пакете. Не вводите препарат CARVYKTI, если информация на этикетке для конкретного пациента не соответствует данным пациента.
  - 25 2. Перед инфузией заправьте трубки инфузионного набора физиологическим раствором.
  3. После размораживания вводите все содержимое пакета CARVYKTI путем внутривенной инфузии в течение 2,5 часов с помощью инфузионных наборов, оснащенных встроенным фильтром.
  - 30 4. Осторожно перемешивайте содержимое пакета во время инфузии CARVYKTI, чтобы рассеять скопления клеток.

5. После вливания всего содержимого пакета с препаратом промойте линию введения, включая встроенный фильтр, нормальным физиологическим раствором в объеме, равном или превышающем общий удерживаемый объем используемого первичного набора для введения, включая трубку-капельницу, чтобы убедиться, что весь препарат доставлен.

CARVYKTI содержит клетки крови человека, которые генетически модифицированы репликационно-некомпетентным, самоинактивирующимся лентивирусным вектором. Следуйте общим мерам предосторожности и конкретным рекомендациям по биобезопасности при использовании и утилизации CARVYKTI, чтобы избежать потенциальной передачи инфекционных заболеваний.

#### Наблюдение после инфузии

Вводите CARVYKTI в медицинском учреждении, сертифицированном REMS.

В течение 10 дней после инфузии CARVYKTI по меньшей мере ежедневно наблюдайте за пациентами в сертифицированном медицинском учреждении на предмет признаков и симптомов синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и неврологических токсических проявлений. В течение 4 недель периодически наблюдайте на предмет признаков и симптомов отсроченной неврологической токсичности.

Проинструктируйте пациентов о необходимости оставаться вблизи сертифицированного медицинского учреждения в течение как минимум 4 недель после инфузии.

Проинструктируйте пациентов воздержаться от вождения автомобиля и опасных видов деятельности в течение как минимум 8 недель после инфузии.

### **2.3 Лечение тяжелых нежелательных реакций**

#### Синдром высвобождения цитокинов

Определяйте CRS на основании клинической картины [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]. Обследуйте и лечите другие причины лихорадки, гипоксии и гипотензии. Проведите лабораторные исследования для контроля диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, гематологических параметров, а также функции легких, сердца, почек и печени. При подозрении на CRS проводите лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 1.

Пациенты, у которых возник CRS, должны находиться под тщательным наблюдением за работой сердца и других органов до устранения симптомов. Рассмотрите возможность профилактики судорог с помощью леветирацетама у пациентов с CRS.

Пациенты, у которых наблюдается CRS 2 степени или выше (например, гипотензия, не реагирующая на введение жидкостей, или гипоксия, требующая дополнительной оксигенации), должны находиться под непрерывным телеметрическим наблюдением и пульсоксиметрией.

5 При тяжелом или опасном для жизни CRS рассмотрите возможность наблюдения в условиях отделения интенсивной терапии и поддерживающей терапии.

При CRS, рефрактерном к препаратам первой линии, таким как тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиды, рассмотрите альтернативные варианты лечения (например, повышение дозы кортикостероидов, альтернативные антицитокиновые агенты, например анти-IL1 и/или анти-TNF $\alpha$ , анти-T-клеточная терапия).

10 Рефрактерный CRS характеризуется лихорадкой, токсичностью для конечных органов (например, гипоксией, гипотензией), не улучшающейся в течение 12 часов после проведения мероприятий первой линии, или развитием HLH/MAS.

При подозрении на сопутствующую неврологическую токсичность при CRS вводят:

- 15
- кортикостероиды в соответствии с более агрессивным вмешательством, основанным на CRS и степенях неврологической токсичности из таблиц 1 и 2
  - тоцилизумаб в соответствии со степенью CRS в таблице 1
  - противосудорожные препараты в соответствии с неврологической токсичностью в таблице 2

20 **Таблица 1. Руководство по классификации и лечению CRS**

Степень CRS <sup>a</sup>	Тоцилизумаб <sup>b</sup>	Кортикостероиды <sup>f</sup>
<b>Степень 1</b> Температура $\geq 38$ °C <sup>c</sup>	У пациентов с: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ранним началом лихорадки (если она началась менее чем через 72 часа после инфузии)</li> </ul> <p>Можно рассмотреть применение тоцилизумаба 8 мг/кг внутривенно (в/в) в течение 1 часа (не более 800 мг)</p>	Н/П

Степень CRS <sup>a</sup>	Тоцилизумаб <sup>b</sup>	Кортикостероиды <sup>f</sup>
<p><b>Степень 2</b> Симптомы требуют умеренного вмешательства и реагируют на него. Температура <math>\geq 38</math> °C и: гипотензия, не требующая вазопрессоров, и/или гипоксия, требующая кислорода через канюлю<sup>e</sup> или подачи воздуха, или органный токсичность 2 степени.<sup>g</sup></p>	<p>Вводите тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в/в в течение 1 часа (не более 800 мг). Повторяйте тоцилизумаб каждые 8 часов по мере необходимости, если отсутствует реакция на внутривенные жидкости объемом до 1 литра или увеличение дополнительного кислорода.</p>	<p>Рассмотрите возможность применения дексаметазона в дозе 10 мг в/в каждые 12–24 часа.</p>
<p><b>Степень 3</b> Симптомы требуют агрессивного вмешательства и реагируют на него. Температура <math>\geq 38</math> °C и: гипотензия, требующая вазопрессора с вазопрессином или без него, и/или гипоксия, требующая кислорода через высокопоточную носовую канюлю<sup>e</sup>, лицевую маску, плотно прилегающую маску или маску Вентури, или органный токсичность 3 степени или трансаминит 4 степени.</p>	<p>Для 2 степени</p>	<p>Вводите дексаметазон в дозе 10 мг в/в каждые 12 часов.</p>
	<p>При отсутствии улучшения в течение 24 часов или быстром прогрессировании повторите введение тоцилизумаба и увеличьте дозу и частоту введения дексаметазона (20 мг в/в каждые 6–12 часов). При отсутствии улучшения в течение 24 часов или продолжающемся быстром прогрессировании переходите на метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг в/в каждые 12 часов. После 2 доз тоцилизумаба рассмотрите альтернативные антицитокиновые агенты.<sup>d</sup> Не следует превышать 3 дозы тоцилизумаба в течение 24 часов или всего 4 дозы.</p>	

**Таблица 1. Руководство по классификации и лечению CRS**

Степень CRS <sup>a</sup>	Тоцилизумаб <sup>b</sup>	Кортикостероиды <sup>f</sup>
<b>Степень 4</b> Угрожающие жизни симптомы. Потребность в аппарате искусственной вентиляции легких, постоянном вено-венозном гемодиализе (CVVHD). Температура $\geq 38$ °C и: гипотензия, требующая нескольких вазопрессоров (за исключением вазопрессина), и/или гипоксия, требующая положительного давления (например, CPAP, BiPAP, интубации и искусственной вентиляции легких), или органная токсичность 4 степени (за исключением трансамината).	Для 2 степени	Вводите дексаметазон в дозе 20 мг в/в каждые 6 часов.
	После 2 доз тоцилизумаба рассмотрите альтернативные антицитокиновые агенты <sup>d</sup> .  Не следует превышать 3 дозы тоцилизумаба в течение 24 часов или всего 4 дозы.  При отсутствии улучшения в течение 24 часов следует рассмотреть метилпреднизолон (1–2 г в/в, при необходимости повторять каждые 24 часа; по клиническим показаниям уменьшить дозу) или другие иммунодепрессанты (например, другие виды анти-T-клеточной терапии).	

<sup>a</sup> На основе системы классификации ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), модифицированной для включения органной токсичности.

<sup>b</sup> Подробную информацию см. в инструкции по применению тоцилизумаба.

5 <sup>c</sup> Отнесено к CRS. Лихорадка не всегда присутствует одновременно с гипотензией или гипоксией, поскольку она может быть замаскирована такими мерами, как жаропонижающие средства или антицитокиновая терапия (например, тоцилизумаб или стероиды). Отсутствие лихорадки не влияет на решение по лечению CRS. В этом случае лечение CRS обусловлено гипотензией и/или гипоксией и более тяжелым симптомом, не связанным с какой-либо другой причиной.

10 <sup>d</sup> Моноклональные антитела, направленные на цитокины, могут быть рассмотрены в соответствии с институциональной практикой при невосприимчивом CRS.

<sup>e</sup> Низкопоточная назальная канюля  $\leq 6$  л/мин; высокопоточная назальная канюля  $>6$  л/мин.

<sup>f</sup> Продолжайте применение кортикостероидов до тех пор, пока степень тяжести явления не снизится до 1 или менее; сокращайте дозу стероидов, если общее воздействие кортикостероидов превышает 3 дня.

15 <sup>g</sup> Градация органной токсичности основана на «Общих терминологических критериях неблагоприятных явлений Национального института рака США» (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версии 5.0.

### Неврологическая токсичность

20 Наблюдайте за пациентами на предмет признаков и симптомов неврологической токсичности (ICANS и другие неврологические токсичности) (таблица 2). Исключите другие причины неврологических проявлений или симптомов. Обеспечьте интенсивную терапию и поддерживающую терапию при тяжелых или угрожающих жизни неврологических токсических расстройствах. Информацию о неврологической токсичности, не связанной с ICANS, см. в разделе 5.2. При подозрении на ICANS

25 проводите лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

При подозрении на сопутствующий CRS при неврологической токсичности вводят:

- кортикостероиды в соответствии с более агрессивным вмешательством, основанным на CRS и степенях неврологической токсичности из таблиц 1 и 2
  - тоцилизумаб в соответствии со степенью CRS в таблице 1
- 5
- противосудорожные препараты в соответствии с неврологической токсичностью в таблице 2

**Таблица 2. Руководство по лечению ICANS**

<b>Степень ICANS<sup>a</sup></b>	<b>Кортикостероиды</b>
<p><b>Степень 1</b></p> <p>Оценка ICE 7–9<sup>b</sup> или сниженный уровень сознания: просыпается спонтанно.</p>	<p>Рассмотрите возможность применения дексаметазона<sup>c</sup> 10 мг в/в каждые 12–24 часа в течение 2–3 дней.</p> <p>Рассмотрите неседативные противосудорожные препараты (например, леветирацетам) для профилактики судорог.</p>
<p><b>Степень 2</b></p> <p>Оценка ICE 3–6<sup>b</sup> или сниженный уровень сознания: просыпается на голос</p>	<p>Вводите дексаметазон<sup>c</sup> 10 мг в/в каждые 12 часов в течение 2–3 дней или дольше при стойких симптомах.</p> <p>Следует рассмотреть возможность снижения дозы стероидов, если общее воздействие кортикостероидов превышает 3 дня.</p> <p>При отсутствии улучшения через 24 часа или ухудшении неврологической токсичности увеличьте дозу и/или частоту дексаметазона максимум до 20 мг в/в каждые 6 часов.</p> <p>Рассмотрите неседативные противосудорожные препараты (например, леветирацетам) для профилактики судорог.</p>
<p><b>Степень 3</b></p> <p>Оценка ICE 0–2<sup>b</sup> (Если показатель ICE равен 0, но пациент в сознании (например, бодрствует с глобальной афазией) и способен выполнить оценку) или сниженный уровень сознания: пробуждается только на тактильный раздражитель,</p>	<p>Вводите дексаметазон<sup>c</sup> 10 мг–20 мг в/в каждые 6 часов.</p> <p>При отсутствии улучшения через 24 часа или ухудшении неврологической токсичности увеличивайте дозу дексаметазона<sup>c</sup> не менее чем до 20 мг в/в каждые 6 часов, или повышайте до высоких доз метилпреднизолона (1–2 г/сутки, при необходимости повторяя каждые 24 часа; снижайте дозу по клиническим показаниям)</p> <p>Рассмотрите неседативные противосудорожные</p>

Степень ICANS <sup>a</sup>	Кортикостероиды
<p>или судороги:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• любой клинический судорожный приступ, очаговый или генерализованный, который быстро проходит; или</li> <li>• бессудорожные приступы на ЭЭГ, которые проходят при вмешательстве,</li> </ul> <p>или повышенное внутричерепное давление (ВЧД): очаговый/местный отек при нейровизуализации<sup>d</sup>.</p>	<p>препараты (например, леветирацетам) для профилактики судорог.</p> <p>При подозрении на отек головного мозга следует рассмотреть возможность проведения гипервентиляции и гиперосмолярной терапии. Вводите метилпреднизолон в высоких дозах (1–2 г, при необходимости повторяя каждые 24 часа; снижайте дозу по клиническим показаниям).</p>

**Таблица 2. Руководство по лечению ICANS**

Степень ICANS <sup>a</sup>	Кортикостероиды
<p><b>Степень 4</b></p> <p>Оценка ICE-0<sup>b</sup> (пациент не в сознании и неспособен выполнить оценку по ICE) или сниженный уровень сознания:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пациент не в сознании или нуждается в энергичных или повторяющихся тактильных стимулах для приведения в сознание, или</li> <li>• ступор или кома,</li> </ul> <p>или судороги:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• опасный для жизни продолжительный приступ (&gt; 5 мин); или</li> <li>• повторяющиеся клинические или электрические приступы без возврата к исходному уровню между ними;</li> </ul> <p>или двигательные проявления<sup>c</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• глубокая очаговая двигательная слабость, такая как гемипарез или парапарез;</li> </ul> <p>или повышенное ВЧД / отек головного мозга с такими признаками/симптомами, как:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диффузный отек головного мозга при нейровизуализации; или</li> </ul>	<p>Вводите дексаметазон<sup>c</sup> 20 мг в/в каждые 6 часов.</p> <p>При отсутствии улучшения через 24 часа или ухудшении неврологической токсичности повышайте до высоких доз метилпреднизолона (1–2 г/сутки, при необходимости повторяя каждые 24 часа; снижайте дозу по клиническим показаниям).</p> <p>Рассмотрите неседативные, противосудорожные препараты (например, леветирацетам) для профилактики судорог.</p> <p>При подозрении на повышенное ВЧД /отек головного мозга следует рассмотреть возможность проведения гипервентиляции и гиперосмолярной терапии. Вводите метилпреднизолон в высоких дозах (1–2 г/день, при необходимости повторяя каждые 24 часа; снижайте дозу по клиническим показаниям) и рассмотрите возможность неврологической и/или нейрохирургической консультации.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• дещеребрационная или декортикационная поза; или</li> <li>• паралич черепного нерва VI; или</li> <li>• отек папиллума; или</li> <li>• триада Кушинга</li> </ul>	
---	--

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

<sup>a</sup> Критерии ASTCT 2019 для оценки неврологической токсичности (Lee et.al, 2019).

- 5 <sup>b</sup> Если пациент в сознании и способен выполнять оценку энцефалопатии, связанной с иммунными эффекторными клетками (ICE), оцените следующее: **ориентация** (ориентируется на год, месяц, город, больницу = 4 балла); **названия предметов** (назовите 3 объекта, например: укажите на часы, ручку, кнопку = 3 балла); **выполнение команд** (например, «покажи мне 2 пальца» или «закрой глаза и высунь язык» = 1 балл); **письмо** (способность написать стандартное предложение = 1 балл); и **внимание** (счет в обратном направлении от 100 десятками = 1 балл). Если пациент не в сознании и не может выполнить оценку по ICE (степень 4 ICANS) = 0 баллов.
- 10 <sup>c</sup> Все ссылки на введение дексаметазона относятся к дексаметазону или эквиваленту.
- <sup>d</sup> Внутричерепное кровоизлияние с ассоциированным отеком или без него не считается признаком нейротоксичности и исключается из классификации ICANS. Оно может быть классифицировано в соответствии с NCI CTCAE v5.0.
- 15 <sup>e</sup> Тремор и миоклонус, связанные с терапией иммунными эффекторными клетками, могут быть классифицированы в соответствии с NCI CTCAE v5.0, но они не влияют на оценку ICANS.

### 3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

CARVYKTI представляет собой клеточную суспензию для внутривенной инфузии.

- 20 Разовая доза CARVYKTI содержит клеточную суспензию  $0,5-1,0 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток на кг массы тела в одном инфузионном пакете до максимума  $1 \times 10^8$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток [см. раздел «Форма выпуска / хранение и обращение» (16)].

### 4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют.

### 25 5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

#### 5.1 Синдром высвобождения цитокинов.

- После лечения CARVYKTI возникал синдром высвобождения цитокинов, включая смертельные или опасные для жизни реакции. CRS наблюдался у 95% (92/97) пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел. CRS 3 степени или выше (2019 ASTCT)<sup>1</sup> наблюдался у 5% (5/97) пациентов, при этом CRS 5 степени был зарегистрирован у 1 пациента. Медианное время до возникновения CRS составляло 7 дней (диапазон: от 1 до 12 дней). Медиана продолжительности CRS составляла 4 дня

(диапазон: от 1 до 40 дней) у всех пациентов, кроме одного, у которого продолжительность CRS составляла 97 дней с последующим летальным исходом. У пациентов с CRS наиболее распространенными проявлениями CRS были пирексия (100%), гипотензия (43%), повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) (22%), озноб (15%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) (14%) и синусовая тахикардия (11%). Явления степени тяжести 3 или выше, связанные с CRS, включали повышение уровня АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия, гипотензию, пирексию, гипоксию, дыхательную недостаточность, острую почечную недостаточность, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, HLH/MAS, стенокардию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, недомогание, миалгию, повышенный уровень С-реактивного белка, ферритина, щелочной фосфатазы крови и гамма-глутамилтрансферазы [см. *Нежелательные реакции (6.1)*].

Выявляйте CRS на основании клинической картины. Обследуйте и лечите другие причины лихорадки, гипоксии и гипотензии. Сообщалось, что CRS ассоциируется с признаками HLH/MAS, и физиология этих синдромов может совпадать. HLH/MAS является потенциально опасным для жизни состоянием. У пациентов с прогрессирующими симптомами CRS или рефрактерным CRS, несмотря на лечение, оцените наличие признаков HLH/MAS. См. раздел 5.3, Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) / синдром активации макрофагов (MAS).

Шестьдесят девять из 97 (71%) пациентов получали тоцилизумаб и/или кортикостероид для лечения CRS после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Сорок четыре (45%) пациента получали тоцилизумаб без кортикостероидов, из них 33 (34%) получали разовую дозу и 11 (11%) получали более 1 дозы; 24 пациента (25%) получали тоцилизумаб и кортикостероиды, а один пациент (1%) получал только кортикостероиды.

Перед инфузией препарата CARVYKTI обеспечьте наличие как минимум двух доз тоцилизумаба.

В течение 10 дней после инфузии CARVYKTI по меньшей мере ежедневно наблюдайте за пациентами в медицинском учреждении, сертифицированном по REMS, на предмет признаков и симптомов CRS. Наблюдайте за пациентами на предмет признаков или симптомов CRS в течение не менее 4 недель после инфузии. При первых признаках CRS немедленно начинайте лечение поддерживающей терапией, тоцилизумабом или тоцилизумабом и кортикостероидами, как указано в таблице 1 [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.3)].

Посоветуйте пациентам немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления признаков или симптомов CRS в любое время [см. раздел «Информация для пациента» (17)].

## 5.2 Неврологическая токсичность

5 После лечения CARVYKTI возникала неврологическая токсичность, которая может быть тяжелой, опасной для жизни или смертельной. Неврологическая токсичность включала ICANS, неврологическую токсичность с признаками и симптомами паркинсонизма, синдром Гийена — Барре, периферические нейропатии и паралич черепных нервов. Проконсультируйте пациентов о признаках и симптомах

10 неврологической токсичности, а также об отсроченном характере возникновения некоторых из этих токсичностей. Проинструктируйте пациентов о необходимости немедленного обращения к врачу для дальнейшей оценки и лечения в случае появления признаков или симптомов любой из этих неврологических токсических реакций в любое время [см. раздел «Информация для пациента» (17)].

15 В целом, один или несколько подтипов неврологической токсичности<sup>2</sup>, описанных ниже, возникали после инфузии цилтакабтагена аутолейцела у 26% (25/97) пациентов, из которых у 11% (11/97) пациентов наблюдались явления 3 или более высокой степени тяжести. Эти подтипы неврологической токсичности также наблюдались в двух текущих исследованиях [см. раздел «Нежелательные реакции» (6.1)].

### 20 Синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS)

Пациенты, получающие CARVYKTI, могут испытывать смертельный или опасный для жизни ICANS после лечения CARVYKTI, в том числе до начала CRS, одновременно с CRS, после излечения от CRS или при отсутствии CRS.

25 ICANS наблюдался у 23% (22/97) пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, включая явления 3 или 4 степени тяжести у 3% (3/97) и явления 5 степени тяжести (с летальным исходом) у 2% (2/97). У двух пациентов на момент последней известной даты, когда пациенты были живы, сохранялась 3 и 1 степень ICANS, а у одного

30 пациента на момент смерти из-за неврологической токсичности с паркинсоническими чертами наблюдалась 1 степень ICANS. Медианное время до возникновения ICANS составляло 8 дней (диапазон: от 1 до 28 дней). Симптомы ICANS прошли у 17 из 22 пациентов (77%), а медиана времени до излечения составила 6 дней (диапазон: от 2 до 143 дней). Медиана продолжительности ICANS у всех пациентов, в том числе с

летальным исходом от ICANS, с ICANS, наблюдающимся на момент смерти от других причин или наблюдающимся на последнюю известную дату жизни, составляла 7,5 дней (диапазон: от 2 до 927 дней). Все 22 пациента с ICANS имели CRS. У 16 пациентов ICANS развился во время CRS, у 3 пациентов — до начала CRS, у 3 пациентов — после CRS.

Наиболее частыми ( $\geq 5\%$ ) проявлениями ICANS были энцефалопатия (23%), афазия (8%) и головная боль (6%).

Наблюдайте за пациентами не реже одного раза в день в течение 10 дней после инфузии CARVYKTI в медицинском учреждении, сертифицированном REMS, на предмет признаков и симптомов ICANS. Исключите другие причины симптомов ICANS. Наблюдайте за пациентами на предмет признаков или симптомов ICANS в течение не менее 4 недель после инфузии и незамедлительно проводите лечение. Неврологическую токсичность следует лечить поддерживающей терапией и/или кортикостероидами по мере необходимости [см. раздел «Способ применения и дозы» (2.3)].

#### Паркинсонизм

Из 25 пациентов в исследовании CARTITUDE-1, испытывающих какую-либо нейротоксичность, у пяти пациентов мужского пола наблюдалась неврологическая токсичность с несколькими признаками и симптомами паркинсонизма, отличными от ICANS. Неврологическая токсичность при паркинсонизме была зарегистрирована в других продолжающихся исследованиях цилтакабтагена аутолейцела. У пациентов были паркинсонические и непаркинсонические симптомы, которые включали тремор, брадикинезию, непроизвольные движения, стереотипию, потерю спонтанных движений, маскоподобное лицо, апатию, уплощение эмоций, усталость, ригидность, психомоторную задержку, микрографию, дисграфию, апраксию, летаргию, спутанность сознания, сонливость, потерю сознания, замедленные рефлексы, гиперрефлексию, потерю памяти, затрудненное глотание, недержание кала, падения, сутулую позу, шаркающую походку, мышечную слабость и истощение, двигательную дисфункцию, потерю двигательной функции и потерю чувствительности, акинетический мутизм и симптомы высвобождения при поражении лобных долей. Симптомы не отвечали на один или несколько из следующих методов лечения, которые были предприняты у одного или нескольких пациентов: системная химиотерапия, интратекальная химиотерапия и стероиды,

дофаминергические агенты, системные кортикостероиды, плазмаферез и внутривенный иммуноглобулин и дазатиниб. У одного пациента наблюдалась частичная нормализация состояния с остаточными нарушениями походки без лечения паркинсонизма, иммунодепрессантов или химиотерапии. Медиана начала паркинсонизма у 5 пациентов в исследовании CARTITUDE-1 составляла 43 дня (диапазон: от 15 до 108 дней) от инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Один пациент умер от неврологической токсичности с паркинсонизмом через 247 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. Два пациента с продолжающимся паркинсонизмом умерли от инфекционных причин через 162 и 119 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. У остальных 2 пациентов симптомы паркинсонизма продолжались до 530 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. Максимальная степень токсичности составила 2, 3, 4 и 5 у 1, 2, 1 и 1 пациента соответственно. Все 5 пациентов имели в анамнезе CRS (n = 4 со степенью 2; n = 1 со степенью 3), в то время как 4 из 5 пациентов ранее имели ICANS (n = 3 со степенью 1; n = 1 со степенью 2).

15 Наблюдайте за пациентами на предмет признаков и симптомов паркинсонизма, которые могут проявляться с задержкой и купироваться с помощью мер поддерживающей терапии. Информация об эффективности препаратов, используемых для лечения болезни Паркинсона, в отношении улучшения или устранения симптомов паркинсонизма после лечения CARVYKTI ограничена.

#### 20 Синдром Гийена — Барре

Смертельный исход после синдрома Гийена — Барре (GBS) произошел в другом текущем исследовании цилтакабтагена аутолейцела, несмотря на лечение внутривенными иммуноглобулинами. Сообщаемые симптомы включают симптомы, соответствующие варианту GBS Миллера — Фишера, энцефалопатию, моторную слабость, нарушения речи и полирадикулоневрит.

25 Наблюдайте за пациентами на предмет GBS. Оценивайте пациентов с периферической нейропатией на предмет GBS. Рассмотрите возможность лечения GBS с помощью поддерживающих мер и в сочетании с иммуноглобулинами и обменом плазмы, в зависимости от тяжести GBS.

#### 30 Периферическая нейропатия

У шести пациентов в группе CARTITUDE-1 развилась периферическая нейропатия. Эти нейропатии представлены как сенсорные, моторные или сенсомоторные нейропатии. Медианное время до возникновения симптомов составляло 62 дня

(диапазон: от 4 до 136 дней), средняя продолжительность периферических нейропатий составила 256 дней (диапазон: от 2 до 465 дней), включая пациентов с продолжающейся нейропатией. Из этих шести пациентов у двух пациентов наблюдалась периферическая нейропатия 3 степени, а у 3— улучшение состояния после нейропатии. Лечение кортикостероидами у одного пациента не было связано с улучшением периферической нейропатии. Пациенты, у которых наблюдалась периферическая нейропатия, также испытывали паралич черепных нервов или GBS в других продолжающихся исследованиях цилтакабтагена аутолейцела.

#### Паралич черепных нервов

10 У трех пациентов (3,1%) наблюдался паралич черепных нервов в исследовании CARTITUDE-1. У всех 3 пациентов был паралич 7-го черепного нерва; у одного пациента также был паралич 5-го черепного нерва. Медианное время до возникновения составляло 26 дней (диапазон: от 21 до 101 дня) после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Все три пациента получали системные кортикостероиды, и симптомы  
15 прошли; один пациент получал валацикловир в дополнение к кортикостероидам. Медианное время до возникновения составляло 70 дней (диапазон: от 1 до 79 дней) после появления симптомов. Возникновение паралича 3-го и 6-го черепных нервов, двустороннего паралича 7-го черепного нерва, ухудшение паралича черепных нервов после улучшения и возникновение периферической нейропатии у пациентов с  
20 параличом черепных нервов также были зарегистрированы в продолжающихся исследованиях цилтакабтагена аутолейцела.

Наблюдайте за пациентами на предмет признаков и симптомов паралича черепных нервов. Рассмотрите возможность применения системных кортикостероидов в зависимости от тяжести и прогрессирования признаков и симптомов.

#### 25 **5.3 Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) / синдром активации макрофагов (MAS)**

Смертельный случай HLH произошел у одного пациента (1%) через 99 дней после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Явлению HLH предшествовал длительный CRS продолжительностью 97 дней.

30 Проявления HLH/MAS включают гипотензию, гипоксию с диффузным альвеолярным повреждением, коагулопатию, цитопению и полиорганную дисфункцию, включая дисфункцию почек.

HLH представляет собой опасное для жизни состояние с высоким уровнем смертности, если его не распознать и не лечить на ранней стадии. Лечение HLH/MAS должно проводиться в соответствии с институциональными стандартами.

#### 5.4 CARVYKTI REMS

- 5 Из-за риска развития CRS и неврологической токсичности CARVYKTI доступен только через ограниченную программу в рамках «Стратегии оценки и смягчения рисков» (REMS) под названием CARVYKTI REMS [см. раздел «Особые предупреждения, предупреждения и меры предосторожности» (5.1, 5.2)]. Необходимыми элементами CARVYKTI REMS являются следующие требования:
- 10
- Медицинские учреждения, которые отпускают и применяют препарат CARVYKTI, должны быть зарегистрированы и соблюдать требования REMS.
  - Сертифицированные медицинские учреждения должны иметь непосредственный доступ к тоцилизумабу на месте.
  - Наличие минимум 2 доз тоцилизумаба для каждого пациента для введения в течение 2 часов после инфузии препарата CARVYKTI, если это необходимо для лечения CRS.
- 15
- Сертифицированные медицинские учреждения должны обеспечить, чтобы медицинские работники, которые назначают, отпускают или вводят CARVYKTI, были обучены лечению CRS и неврологических токсических проявлений.
- 20
- Дополнительная информация доступна по адресу [www.carvyktirems.com](http://www.carvyktirems.com) или по телефону 1-844-672-0067.

#### 5.5 Длительные и рецидивирующие цитопении

- У пациентов могут наблюдаться длительные и рецидивирующие цитопении после химиотерапевтической лимфодеплеции и инфузии CARVYKTI. В исследовании
- 25 CARTITUDE-1 (N = 97) у 30% (29/97) пациентов наблюдалась длительная нейтропения 3 или 4 степени и у 41% (40/97) пациентов — длительная тромбоцитопения 3 или 4 степени, которая не прошла к 30 дню после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. У 31% (29/95) пациентов, у которых через 1 месяц прошла нейтропения 3 или 4 степени, среднее время восстановления после инфузии цилтакабтагена аутолейцела составило
- 30 1,8 месяца (диапазон: от 1,0 до 3,7 месяцев). У 52% (32/61) пациентов, у которых через 1 месяц прошла тромбоцитопения 3 или 4 степени, среднее время восстановления после

инфузии цилтакабтагена аутолейцела составило 1,9 месяца (диапазон: от 1,1 до 8,5 месяцев).

Один пациент прошел терапию аутологичными стволовыми клетками для восстановления кроветворения из-за длительной тромбоцитопении.

5 Рецидивирующая нейтропения 3 или 4 степени, тромбоцитопения, лимфопения и анемия наблюдались у 63% (61/97), 18% (17/97), 60% (58/97) и 37% (36/97) после разрешения первоначальной цитопении 3 или 4 степени после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Через 60 дней после применения цилтакабтагена аутолейцела 31%, 12% и 6% пациентов имели рецидив лимфопении 3 степени или выше, нейтропении и 10 тромбоцитопении, соответственно, после первоначального восстановления после цитопении 3 или 4 степени [см. раздел «Нежелательные реакции» (6.1)]. Восемьдесят семь процентов (84/97) пациентов имели один, два, три или более рецидивов цитопении 3 или 4 степени после первоначального восстановления после цитопении 3 или 4 степени. Шесть и одиннадцать пациентов имели нейтропению 3 или 4 степени и 15 тромбоцитопению соответственно на момент смерти.

Контролируйте показатели крови до и после инфузии CARVYKTI. Проводите лечение цитопений с помощью факторов роста и переливания препаратов крови в соответствии с местными институциональными рекомендациями.

## 5.6 Инфекции

20 CARVYKTI не следует назначать пациентам с активной инфекцией или воспалительными заболеваниями. Тяжелые, опасные для жизни или со смертельным исходом инфекции возникали у пациентов после инфузии CARVYKTI [см. раздел «Нежелательные реакции» (6.1)].

25 Инфекции (всех степеней) возникли у 57 (59%) пациентов. Инфекции 3 или 4 степени встречались у 23% (22/97) пациентов; инфекции 3 или 4 степени с неуточненным патогеном наблюдались у 17%, вирусные инфекции — у 7%, бактериальные инфекции — у 1% и грибковые инфекции — у 1% пациентов. В целом, у 4 пациентов были инфекции 5 степени: абсцесс легкого (n = 1), сепсис (n = 2) и пневмония (n = 1).

30 Наблюдайте за пациентами на предмет признаков и симптомов инфекции до и после инфузии CARVYKTI и применяйте соответствующее лечение. Вводите профилактические, упреждающие и/или терапевтические противомикробные препараты в соответствии со стандартными институциональными рекомендациями. Фебрильная нейтропения наблюдалась у 10% пациентов после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Она может сопровождаться CRS. В случае фебрильной нейтропении

оценивайте наличие инфекции и проводите лечение антибиотиками широкого спектра действия, жидкостями и другой поддерживающей терапией по медицинским показаниям.

### Вирусная реактивация

- 5 У пациентов с гипогаммаглобулинемией может наблюдаться реактивация вируса гепатита В (HBV), в некоторых случаях приводящая к фульминантному гепатиту, печеночной недостаточности и смерти.

10 Проведите скрининг на цитомегаловирус (CMV), HBV, вирус гепатита С (HCV) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или любые другие инфекционные агенты, если это клинически показано в соответствии с клиническими рекомендациями перед сбором клеток для производства.

Рассмотрите противовирусную терапию для предотвращения вирусной реактивации в соответствии с местными институциональными рекомендациями / клинической практикой.

### 15 **5.7 Гипогаммаглобулинемия**

Гипогаммаглобулинемия может возникать у пациентов, получающих лечение CARVYKTI. Гипогаммаглобулинемия была зарегистрирована как нежелательное явление у 12% (12/97) пациентов; лабораторные уровни IgG упали ниже 500 мг/дл после инфузии у 92% (89/97) пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел.

- 20 Гипогаммаглобулинемия как нежелательная реакция или лабораторный уровень IgG ниже 500 мг/дл после инфузии наблюдались у 94% (91/97) пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел. Тридцать восемь процентов пациентов получали внутривенный иммуноглобулин (IVIg) после цилтакабтагена аутолейцела либо в связи с побочными реакциями, либо для профилактики.

- 25 Контролируйте уровни иммуноглобулина после лечения CARVYKTI и вводите IVIg для IgG <400 мг/дл. Проводите лечение в соответствии с местными институциональными рекомендациями, включая инфекционные меры предосторожности и антибиотикотерапию или противовирусную профилактику.

### Использование живых вакцин

- 30 Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами во время или после лечения CARVYKTI не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется в течение не менее 6 недель до начала химиотерапевтической

лимфодеплеции, во время лечения CARVYKTI и до восстановления иммунитета после лечения CARVYKTI.

### 5.8 Реакции гиперчувствительности

5 Реакции гиперчувствительности возникали у 5% (5/97) пациентов после инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Все реакции имели 1 степень выраженности, а симптомы включали приливы (n = 4), дискомфорт в грудной клетке (n = 2), тахикардию (n = 1), хрипы (n = 1), тремор (n = 1) и жжение (n = 1). Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, могут быть вызваны диметилсульфоксидом (DMSO) в CARVYKTI. Пациенты должны находиться под 10 тщательным наблюдением в течение 2 часов после инфузии для выявления признаков и симптомов тяжелой реакции. Необходимо быстрое лечение и ведение пациентов в соответствии с тяжестью реакции гиперчувствительности.

### 5.9 Вторичные злокачественные новообразования

15 У пациентов, получающих лечение препаратом CARVYKTI, могут развиваться вторичные злокачественные новообразования. Мониторинг вторичных злокачественных новообразований следует осуществлять на протяжении всей жизни. В случае возникновения вторичного злокачественного новообразования свяжитесь с Janssen Biotech, Inc. по телефону 1-800-526-7736 для сообщения и получения 20 инструкций по взятию образцов у пациентов для исследования вторичного злокачественного новообразования Т-клеточного происхождения.

#### 5.10 Влияние на способность к управлению автотранспортными средствами и механизмами

Из-за вероятности неврологических явлений, включая изменение психического статуса, судороги, нейрокогнитивное снижение или нейропатию, пациенты, получающие 25 CARVYKTI, подвергаются риску изменения или снижения сознания или координации в течение 8 недель после инфузии CARVYKTI. Рекомендуем пациентам воздерживаться от вождения и участия в опасных работах или видах деятельности, таких как работа с тяжелыми или потенциально опасными механизмами в течение этого начального периода, а также в случае появления новых эпизодов 30 неврологической токсичности.

## 6. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие клинически значимые нежелательные реакции также описаны в другом месте в информации по лекарственному препарату.

- Синдром высвобождения цитокинов [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)]
  - Нейрологическая токсичность [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2)]
- 5
- Гемофагоцитарный лимфогистицитоз (HLH) / синдром активации макрофагов (MAS) [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.3)].
  - Длительные и рецидивирующие цитопении [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.5)].
  - Инфекции [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.6)].
- 10
- Гипогаммаглобулинемия [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.7)].
  - Реакции гиперчувствительности [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.8)].

### **6.1 Практика клинических исследований**

- 15 Поскольку клинические исследования проводят в широко варьирующихся условиях, частотность появления нежелательных реакций в клинических исследованиях одного препарата нельзя непосредственно сравнивать с частотностью в клинических исследованиях другого лекарственного препарата, и они могут не отражать частотность, наблюдаемую на практике.
- 20 Данные по безопасности, описанные в этом разделе, отражают воздействие цилтакабтагена аутолейцела на 97 взрослых пациентов с рецидивирующей / рефрактерной множественной миеломой в исследовании CARTITUDE-1 (когорты США) и включают 17 пациентов (18%) с производственным сбоем либо потому, что они получили цилтакабтаген аутолейцел, не соответствующий спецификациям выпуска
- 25 препарата, либо потому, что не было достаточных данных для подтверждения спецификаций выпуска препарата CARVYKTI. Пациенты получали цилтакабтаген аутолейцел в диапазоне доз от 0,51 до  $0,95 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг массы тела [см. раздел «Клинические исследования» (14)]. Пациенты с заболеванием ЦНС в анамнезе (таким как судороги или цереброваскулярная ишемия)

или требующие постоянного лечения хронической иммуносупрессией были исключены. Медианная продолжительность последующего наблюдения составляла 18 месяцев. Средний возраст исследуемой выборки составил 61 год (диапазон: 43–78 лет); 36% были в возрасте 65 лет и старше, 59% — мужчины. Показатели эффективности по данным Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) на исходном уровне составляли 0 у 40%, 1 у 56% и 2 у 4% пациентов. У трех пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, клиренс креатинина на исходном уровне составлял <45 мл/мин. Для получения подробной информации об исследуемой выборке см. раздел «Клинические исследования» (14).

Данные по безопасности в разделе «Предупреждения и меры предосторожности» также отражают воздействие цилтакабтагена аутолейцела в двух продолжающихся открытых исследованиях, включая пациентов с ранее нелеченой и рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой в нерандомизированном мультикогортном исследовании (CARTITUDE-2) и пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой в рандомизированном контролируемом исследовании (CARTITUDE-4).

Наиболее распространенными (с частотой более или равной 10%) нелабораторными побочными реакциями 3 или 4 степени были инфекции с неуточненным возбудителем (17%), пневмония (11%), фебрильная нейтропения (10%) и гипотензия (10%).

Наиболее распространенные нелабораторные нежелательные реакции (частота более или равна 20%) включают пирексию, синдром высвобождения цитокинов, гипогаммаглобулинемию, гипотензию, скелетно-мышечную боль, утомляемость, инфекции с неуточненным патогеном, кашель, озноб, диарею, тошноту, энцефалопатию, снижение аппетита, инфекцию верхних дыхательных путей, головную боль, тахикардию, головокружение, одышку, отек, вирусные инфекции, коагулопатию, запор и рвоту.

Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 55% пациентов. Наиболее распространенные нелабораторные (более или равные 5%) серьезные нежелательные реакции включали CRS (21%), сепсис (7%), энцефалопатию (10%) и пневмонию (7%).

Нежелательные реакции с летальным исходом наблюдались у 9% пациентов.

В таблице 3 обобщены нежелательные реакции, возникшие по меньшей мере у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел.

В таблице 4 описаны наиболее распространенные лабораторные отклонения 3 или 4 степени.

**Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдаемые по меньшей мере у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейсел в исследовании CARTITUDE-1 (N = 97)**

Системно-органный класс (SOC) Предпочтительный термин	Любая степень (%)	Степень 3 или выше (%)
<b>Заболевания кровеносной и лимфатической системы</b>		
Коагулопатия <sup>a</sup>	22	2,1
Фебрильная нейтропения	10	10
<b>Заболевания сердца</b>		
Тахикардия <sup>b</sup>	27	1
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b>		
Диарея <sup>c</sup>	33	1
Тошнота	31	1
Запор	22	0
Рвота	20	0
<b>Общие расстройства и реакции в месте введения</b>		
Пирексия	96	5
Утомляемость <sup>d</sup>	47	7
Озноб	33	0
Отек <sup>e</sup>	23	0
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>		
Синдром высвобождения цитокинов <sup>f</sup>	95	5
Гипогаммаглобулинемия <sup>g</sup>	94	2
<b>Инфекции и инвазии<sup>h</sup></b>		
Инфекции — патоген не определен <sup>i</sup>	41	17
Инфекция верхних дыхательных путей <sup>j</sup>	28	3
Вирусная инфекция <sup>k</sup>	23	7
Пневмония <sup>l</sup>	12	11
Сепсис <sup>m</sup>	10	7
Бактериальные инфекции <sup>n</sup>	10	3
<b>Расстройство метаболизма и питания</b>		
Снижение аппетита	29	1
<b>Заболевания скелетно-мышечной и соединительнотканной систем</b>		
Мышечно-скелетная боль <sup>o</sup>	48	2
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>		
Энцефалопатия <sup>p</sup>	30	6
Головная боль	27	0
Головокружение <sup>q</sup>	23	1
Моторная дисфункция <sup>r</sup>	16	3
<b>Заболевания психики</b>		
Бессонница	13	0

**Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдаемые по меньшей мере у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел в исследовании CARTITUDE-1 (N = 97)**

Системно-органный класс (SOC) Предпочтительный термин	Любая степень (%)	Степень 3 или выше (%)
<b>Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения</b>		
Кашель <sup>s</sup>	39	0
Диспноэ <sup>t</sup>	23	3
Заложенность носа	15	0
Гипоксия	12	4
<b>Заболевания кровеносных сосудов</b>		
Гипотензия <sup>u</sup>	51	10
Гипертензия	19	6
Кровотечение <sup>v</sup>	15	4

5 Нежелательные реакции регистрируются с использованием MedDRA версии 23.0.

<sup>a</sup> Коагулопатия включает удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, коагулопатию, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, гипофибриногемию, повышение международного нормализованного соотношения и удлинение протромбинового времени. Также включает термины, о которых сообщалось в рамках расследования SOC.

10 <sup>b</sup> Тахикардия включает синусовую тахикардию и тахикардию.

<sup>c</sup> Диарея включает колит и диарею.

<sup>d</sup> Усталость включает астению, усталость и недомогание.

<sup>e</sup> Отек включает отек лица, генерализованный отек, локализованный отек, периферический отек, периорбитальный отек, периферический отек, отек легких и отек мошонки.

15 <sup>f</sup> Синдром высвобождения цитокинов включает синдром высвобождения цитокинов и синдром системного воспалительного ответа.

<sup>g</sup> Гипогаммаглобулинемия включает пациентов с нежелательным явлением гипогаммаглобулинемии (12%) и/или лабораторными уровнями IgG, которые упали ниже 500 мг/дл после инфузии CARVYKTI (92%).

20 <sup>h</sup> Нежелательные явления системно-органного класса, связанные с инфекциями и инвазиями, сгруппированы по типу патогена и отдельным клиническим синдромам.

25 <sup>i</sup> Инфекции с неуточненным патогеном включают абсцесс конечности, атипичную пневмонию, бактериемию, бронхит, конъюнктивит, инфекционный энтероколит, фолликулит, гастроэнтерит, абсцесс легкого, помутнение легких, остеомиелит, средний отит, паротит, периректальный абсцесс, пневмонию, пустулезную сыпь, ринит, сепсис, септический шок, синусит, кожную инфекцию, инфекцию мягких тканей, инфекцию зубов, инфекцию верхних дыхательных путей и инфекцию мочевыводящих путей.

<sup>j</sup> Инфекция верхних дыхательных путей включает положительный результат теста на риновирус человека, ринит, риновирусную инфекцию, синусит, инфекцию верхних дыхательных путей и вирусную инфекцию верхних дыхательных путей. Также включает термины, о которых сообщалось в рамках расследования SOC. Инфекции верхних дыхательных путей также могут быть включены в категории патогенов.

30 <sup>k</sup> Вирусная инфекция включает положительный результат теста на аденовирус, коронавирусную инфекцию, синдром цитомегаловируса, вирусемию цитомегаловируса, энтеровирусную инфекцию, вирусный гастроэнтерит, опоясывающий герпес, диссеминированный опоясывающий герпес, грипп, гриппоподобное заболевание, оральная герпес, вирусную инфекцию парагриппа, риновирусную инфекцию, вирусную инфекцию мочевыводящих путей и вирусную инфекцию верхних дыхательных путей.

35 <sup>l</sup> Пневмония включает атипичную пневмонию, абсцесс легких, непрозрачность легких, пневмоцистную пневмонию, пневмонию и аспирационную пневмонию.

<sup>m</sup> Сепсис включает бактериемию, бактериальный сепсис, псевдомональную бактериемию, сепсис, септический шок и стафилококковую бактериемию.

- <sup>n</sup> Бактериальная инфекция включает абсцесс конечности, холецистит, острый холецистит, колит, вызванный *Clostridium difficile*, инфекцию *Clostridium difficile*, бактериальный энтероколит, остеомиелит, периректальный абсцесс, инфекцию мягких тканей, стафилококковую инфекцию и инфекцию зубов.
- <sup>o</sup> Скелетно-мышечная боль включает артралгию, боль в спине, боль в костях, ригидность суставов, напряжение мышц
- 5 скелетно-мышечную боль в груди, скелетно-мышечный дискомфорт, скелетно-мышечную боль, скелетно-мышечную ригидность, миалгию, боль в шее, несердечную боль в груди и боль в конечностях.
- <sup>p</sup> Энцефалопатия включает амнезию, брадифрению, спутанность сознания, сниженный уровень сознания, нарушение внимания, энцефалопатию, синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками, вялость, нарушение памяти, психические нарушения, изменения психического статуса, неинфекционный энцефалит и сонливость.
- 10 <sup>q</sup> Головокружение включает головокружение, пресинкопе и обморок.
- <sup>r</sup> Моторная дисфункция включает моторную дисфункцию, мышечные спазмы, мышечную напряженность, мышечную слабость и миоклонус.
- <sup>s</sup> Кашель включает кашель, продуктивный кашель и кашлевой синдром верхних дыхательных путей.
- <sup>t</sup> Одышка включает острую дыхательную недостаточность, одышку, одышку при физической нагрузке, дыхательную недостаточность и тахипноэ.
- 15 <sup>u</sup> Гипотензия включает гипотензию и ортостатическую гипотензию.
- <sup>v</sup> Кровотечение включает конъюнктивальное кровоизлияние, ушиб, экхимоз, носовое кровотечение, контузию глаза, гематохезию, кровохарканье, гематому в месте инфузии, ушиб полости рта, петехии, послеоперационное кровоизлияние, легочное кровоизлияние, кровоизлияние в сетчатку и субдуральную гематому.
- 20 Другие клинически важные нежелательные реакции, которые возникали менее чем у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, включают следующее:
- *Нарушения со стороны сердца:* нарушения сердечного ритма<sup>a</sup> (8%), боль в груди<sup>b</sup> (7%)
  - *Нарушения со стороны органов зрения:* диплопия (1%)
  - 25 • *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* дисфагия (1%)
  - *Нарушения со стороны иммунной системы:* гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (1%), реакция гиперчувствительности (5%)
  - *Инфекции и инвазии:* инфекция мочевыводящих путей<sup>c</sup> (4,1%)
  - *Травмы, отравления и процедурные осложнения:* падение (3,1%)
  - 30 • *Нарушения обмена веществ и питания:* синдром лизиса опухоли (1%)
  - *Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* нарушение осанки (1%)
  - *Нарушения со стороны нервной системы:* афазия<sup>d</sup> (8%), атаксия<sup>e</sup> (8%), тремор (6%), парез<sup>f</sup> (4,1%), паркинсонизм (4,1%), периферическая нейропатия (6%),

микрография (4,1%), дисграфия (3,1%), сниженная мимичность (3,1%), брадикинезия (2,1%), ригидность по типу «зубчатого колеса» (1%), нарушение мозгового кровообращения (1%), судороги 1%, скованная речь (1%), нистагм (1%)

- 5
- *Психические расстройства*: делирий<sup>g</sup> (5%), депрессия<sup>h</sup> (4,1%), психомоторная заторможенность (1%)
  - *Нарушения со стороны почек и мочеиспускания*: почечная недостаточность<sup>i</sup> (7%)
  - *Кожа и подкожные ткани*: сыпь<sup>j</sup> (8%)
  - *Нарушения со стороны сосудов*: тромбоз<sup>k</sup> (5%)

- 10
- <sup>a</sup> Аритмии сердца включают фибрилляцию предсердий, трепетание предсердий, наджелудочковую тахикардию, желудочковые экстрасистолы, желудочковую тахикардию.
- <sup>b</sup> Боль в груди включает стенокардию, дискомфорт в груди и боль в груди.
- <sup>c</sup> Инфекция мочевыводящих путей включает инфекцию мочевыводящих путей и вирусную инфекцию мочевыводящих путей.
- 15
- <sup>d</sup> Афазия включает афазию, дизартрию и нарушение речи.
- <sup>e</sup> Атаксия включает атаксию, нарушение равновесия и нарушение походки.
- <sup>f</sup> Парез включает паралич черепного нерва, паралич лица и паралич малоберцового нерва.
- <sup>g</sup> Делирий включает в себя возбуждение, галлюцинации, раздражительность, изменение личности и беспокойство.
- <sup>h</sup> Депрессия включает депрессию и уплощение эмоций.
- 20
- <sup>i</sup> Почечная недостаточность включает острую почечную недостаточность, повышение уровня креатинина в крови, хроническое заболевание почек и нарушение функции почек.
- <sup>j</sup> Сыпь включает эритему, сыпь, макулопапулезную сыпь и пустулезную сыпь.
- <sup>k</sup> Тромбоз включает тромбоз глубоких вен и тромбоз, связанный с устройством.

### Лабораторные аномалии

25 В таблице 4 представлены наиболее распространенные лабораторные отклонения 3 или 4 степени на основе лабораторных данных, встречающиеся по меньшей мере у 10% пациентов.

**Таблица 4. Отклонения от нормы результатов лабораторных анализов 3 или 4 степени по меньшей мере у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел в исследовании CARTITUDE-1 (N = 97)**

Лабораторная аномалия	Степень 3 или 4
Лимфопения	99
Нейтропения	98
Снижение количества лейкоцитов	98

Лабораторная аномалия	Степень 3 или 4
Анемия	72
Тромбоцитопения	63
Повышение аспаратаминотрансферазы	21

Лабораторные отклонения классифицированы с использованием общих терминологических критериев нежелательных явлений NCI версии 5.0. Лабораторные отклонения от нормы сортируются по убыванию частоты в колонке «Степень».

Другие клинически важные лабораторные отклонения 3 или 4 степени (по данным лабораторных исследований), которые наблюдались менее чем у 10% пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, включают следующие: снижение фибриногена, гипоальбуминемия, повышение уровня аланиновой аминотрансферазы, гипонатриемия, гипокальциемия, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипокалиемия, повышение уровня билирубина крови.

## 6.2 Иммуногенность

Иммуногенность CARVYKTI оценивали с использованием валидированного анализа для обнаружения связывающих антител к внеклеточной части анти-BCMA CAR до введения дозы и в нескольких временных точках после инфузии. В исследовании CARTITUDE-1 19 из 97 (19,6%) пациентов были положительными на антитела к препарату.

Не было четких доказательств того, что наблюдаемые антитела к препарату влияют на кинетику первоначального распространения и устойчивость, эффективность или безопасность CARVYKTI.

## 7 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

ВИЧ и лентивирус, используемый для производства CARVYKTI, имеют ограниченные короткие промежутки идентичного генетического материала (РНК). Таким образом, некоторые коммерческие тесты на нуклеиновые кислоты ВИЧ (NAT) могут давать ложноположительные результаты у пациентов, получавших CARVYKTI.

## 8 ПРИМЕНЕНИЕ В ОСОБЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ

### 8.1 Беременность

#### Сводка рисков

Отсутствуют данные о применении CARVYKTI у беременных. Исследования репродуктивной токсичности и токсичности для развития на животных не проводились, чтобы оценить, может ли CARVYKTI нанести вред плоду при приеме беременной.

Неизвестно, может ли препарат CARVYKTI передаваться плоду и вызывать

эмбриотоксичность. Исходя из механизма действия, если трансдуцированные клетки проникают через плаценту, они могут вызывать эмбриотоксичность, включая В-клеточную лимфоцитопению и гипогаммаглобулинемию. Поэтому CARVYKTI не рекомендуется беременным или женщинам детородного возраста, не использующим контрацепцию. Беременные должны быть предупреждены о возможных рисках для плода. Беременность после терапии CARVYKTI следует обсудить с лечащим врачом. Среди населения США в целом оцененный фоновый риск основных врожденных пороков развития и самопроизвольного аборта при клинически признанных беременностях составляет 2–4% и 15–20% соответственно.

## 10 **8.2 Лактация**

### Сводка рисков

Отсутствуют данные о присутствии CARVYKTI в грудном молоке, влиянии на грудного ребенка или влиянии на выработку молока. Пользу грудного вскармливания для развития и здоровья следует взвесить в сравнении с клинической потребностью матери в препарате CARVYKTI и любыми потенциальными неблагоприятными последствиями применения CARVYKTI, или основных заболеваний матери для ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

## 15 **8.3 Женщины и мужчины с детородным потенциалом**

### Тестирование в отношении беременности

20 Перед началом лечения препаратом CARVYKTI следует проверить наличие беременности у женщин детородного возраста.

### Контрацепция

Недостаточно данных для предоставления рекомендаций относительно продолжительности предохранения от беременности после лечения препаратом CARVYKTI.

25 В клинических испытаниях пациенткам детородного возраста было рекомендовано практиковать высокоэффективный метод контрацепции, а пациентам мужского пола с партнершами детородного возраста или беременными партнершами было рекомендовано использовать барьерный метод контрацепции до истечения одного года  
30 после нифузии CARVYKTI.

Информацию о необходимости контрацепции для пациенток, получающих химиотерапевтическую лимфодеплецию, см. в инструкции по применению химиотерапевтической лимфодеплеции.

### Бесплодие

5 Данные о влиянии CARVYKTI на фертильность отсутствуют.

#### **8.4 Применение в педиатрии**

Безопасность и эффективность CARVYKTI у пациентов детского возраста не установлены.

#### **8.5 Применение в гериатрии**

10 Из 97 пациентов в исследовании CARTITUDE-1, получавших цилтакабтаген аутолейцел, 28% были в возрасте от 65 до 75 лет, а 8% были в возрасте 75 лет и старше. В CARTITUDE-1 не было включено достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, отличается ли эффективность по сравнению с более молодыми пациентами У 62 пациентов в возрасте до 65 лет неврологическая  
15 токсичность всех степеней тяжести и степени тяжести 3 и выше наблюдалась у 19% (12/62) и 6% (4/62) соответственно. Из 35 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет неврологическая токсичность всех степеней тяжести и степени тяжести 3 и выше наблюдалась у 37% (13/35) и 20% (7/35) соответственно.

## **11 ОПИСАНИЕ**

20 CARVYKTI (цилтакабтаген аутолейцел) представляет собой ВСМА-направленную генетически модифицированную аутологичную Т-клеточную иммунотерапию. CARVYKTI получают из мононуклеарных клеток периферической крови пациента, которые получают с помощью стандартной процедуры лейкофереза. Мононуклеарные клетки обогащают Т-клетками и генетически модифицируют *ex vivo* путем трансдукции  
25 некомпетентным к репликации лентивирусным вектором для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), содержащего нацеленный на ВСМА домен, который состоит из двух однодоменных антител, связанных с костимулирующим доменом 4-1ВВ и сигнальным доменом CD3-дзета.

30 Трансдуцированные анти-ВСМА CAR Т-клетки размножали в культуре клеток, промывали, готовили в виде суспензии и криоконсервировали. Продукт должен пройти испытание на стерильность перед выпуском для отправки в виде замороженной суспензии в индивидуальном для пациента инфузионном пакете. Продукт размораживают, а затем вводят обратно пациенту, где анти-ВСМА CAR Т-клетки могут

распознавать и уничтожать клетки-мишени, экспрессирующие ВСМА. [см. разделы «Способ применения и дозы» (2.2), «Форма выпуска / хранение и обращение» (16)].

В дополнение к Т-клеткам, CARVYKTI может содержать естественные клетки-киллеры (NK). Состав содержит 5% диметилсульфоксида (DMSO).

## 5 12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

### 12.1 Механизм действия

CARVYKTI представляет собой ВСМА-направленную генетически модифицированную аутологичную Т-клеточную иммунотерапию, которая включает перепрограммирование собственных Т-клеток пациента трансеном, кодирующим химерный антигенный рецептор (CAR), который идентифицирует и уничтожает клетки, экспрессирующие ВСМА. Белок CAR CARVYKTI содержит два однодоменных антитела, нацеленных на ВСМА и обеспечивающих высокую avidность в отношении человеческого ВСМА: ко-стимулирующий домен 4-1BB и сигнальный цитоплазматический домен CD3-дзета (CD3ζ). При связывании с клетками, экспрессирующими ВСМА, CAR способствует активации и размножению Т-клеток и уничтожению клеток-мишеней.

### 12.2 Фармакодинамика

После однократной инфузии цилтакабтагена аутолейцела размножение CAR-положительных Т-клеток совпадало со снижением растворимого в сыворотке ВСМА, сывороточного М-белка и/или свободных легких цепей. У всех пациентов уровни IL-6, IL-10, IFN-γ и рецептора IL-2 альфа увеличивались после инфузии и достигали максимума в дни 7–14. Уровни всех цитокинов в сыворотке, как правило, возвращались к исходным уровням в течение 2–3 месяцев после инфузии.

### 12.3 Фармакокинетика

25 Фармакокинетику (ФК) цилтакабтагена аутолейцела оценивали у 97 пациентов с множественной миеломой, получавших однократную инфузию в средней дозе  $0,71 \times 10^6$  CAR-положительных жизнеспособных Т-клеток/кг (диапазон:  $0,51 \times 10^6$  до  $0,95 \times 10^6$  клеток/кг).

30 После однократной инфузии цилтакабтаген аутолейцел демонстрировал начальную фазу роста, за которой следовал быстрый спад, а затем более медленное снижение. Однако наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность.

**Таблица 5. Фармакокинетические параметры цилтакабтагена аутолейцела у пациентов с множественной миеломой**

Параметр	Сводная статистика	N = 97
$C_{\max}$ (копий/мкг геномной ДНК)	Медианное значение (диапазон), n	47806 (7189–115234), 97
$t_{\max}$ (дни)	Медианное значение (диапазон), n	12,7 (8,7–329,8), 97
$AUC_{0-28d}$ (копии*сут/мкг геномной ДНК)	Медианное значение (диапазон), n	371569 (58691–2024126), 97
$t_{1/2}$ (дни)	Медианное значение (диапазон), n	15,3 (3,0–95,4), 42

- После размножения клеток у всех пациентов наблюдалась фаза персистенции
- 5 цилтакабтагена аутолейцела. На момент анализа (n = 65) медианное время возвращения уровней трангена CAR в периферической крови к исходному уровню до введения дозы составляло приблизительно 100 дней (диапазон: от 28 до 365 дней) после инфузии.
- Обнаруживаемое присутствие цилтакабтагена аутолейцела в костном мозге указывает
- 10 на распространение цилтакабтагена аутолейцела из системного кровотока в костный мозг. Подобно уровням трангена в крови, уровни трангена в костном мозге снижались с течением времени и демонстрировали высокую межиндивидуальную вариабельность.
- Некоторым пациентам для лечения CRS требовались тоцилизумаб, кортикостероиды и
- 15 анакинра. Цилтакабтаген аутолейцел продолжает размножаться и сохраняться после введения тоцилизумаба, кортикостероидов и анакинры. Медиана  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-28d}$  цилтакабтагена аутолейцела у пациентов, получавших тоцилизумаб (n = 68) для лечения CRS, составляла 168% и 209% от тех пациентов (n = 29), которые не получали тоцилизумаб для лечения CRS, соответственно. Медиана  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-28d}$
- 20 цилтакабтагена аутолейцела у пациентов, получавших кортикостероиды (n = 21) для лечения CRS, составляла 186% и 307% от пациентов, не получавших кортикостероиды (n = 76) для лечения CRS, соответственно. Кроме того, медиана  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-28d}$  цилтакабтагена аутолейцела у пациентов, получавших анакинру (n = 18) для лечения CRS, составляла 139% и 232% от пациентов, не получавших анакинру (n = 79) для
- 25 лечения CRS, соответственно.

### Особые группы населения

На фармакокинетику цилтакабтагена аутолейцела ( $C_{\max}$  и  $AUC_{0-28d}$ ) не влияли возраст (от 43 до 78 лет), пол, масса тела, раса, легкая печеночная дисфункция [(общий билирубин  $\leq$  верхняя граница нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза  $>$  ВГН) или (ВГН  $<$  общий билирубин  $\leq$  в 1,5 раза выше ВГН)] или аспартатаминотрансфераза  $>$  ВГН) или легкая почечная дисфункция ( $60 \text{ мл/мин} \leq$  клиренс креатинина [ $CRCL$ ]  $<90 \text{ мл/мин}$ ). Формальные исследования почечной и печеночной недостаточности при применении препарата CARVYKTI не проводились.

## **13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ**

### **13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение репродуктивной функции**

Исследования генотоксичности и канцерогенности CARVYKTI не проводились, так как они не были показаны. Исследования *CARVYKTI in vitro*, полученных от здоровых доноров и пациентов с множественной миеломой, не показали признаков независимого от цитокинов роста и преимущественной интеграции вблизи генов, связанных с онкогенной трансформацией.

Исследования по оценке влияния препарата CARVYKTI на фертильность не проводились.

## **14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эффективность цилтакабтагена аутолейцела оценивали в открытом несравнительном многоцентровом исследовании CARTITUDE-1 (NCT03548207) среди взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали по меньшей мере 3 предшествующие линии терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38 [см. раздел «Нежелательные реакции» (6.1)].

Пациенты, имеющие в анамнезе активное или предшествующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), включая множественную миелому ЦНС, плазмноклеточный лейкоз, аллогенную трансплантацию стволовых клеток в течение 6 месяцев до афереза или продолжающееся лечение иммунодепрессантами, клиренс креатинина  $<40 \text{ мл/мин}$ , абсолютную концентрацию лимфоцитов  $<300/\text{мкл}$ , абсолютное количество нейтрофилов  $<750 \text{ клеток/мм}^3$ , количество тромбоцитов  $<50\,000/\text{мм}^3$ , печеночные трансаминазы  $>3$  раз выше верхней границы нормы, фракцию выброса сердца  $<45\%$ , или с активной серьезной инфекцией были исключены из исследования.

Из 113 пациентов, перенесших лейкаферез, 16 пациентов не получали цилтакабтаген аутолейцел из-за прогрессирующего заболевания ( $n = 2$ ), смерти ( $n = 9$ ) или выхода из исследования ( $n = 5$ ). В выборке пациентов, пригодных для оценки эффективности, было 97 пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, в том числе 17 пациентов (18%) с производственным сбоем либо потому, что они получили цилтакабтаген аутолейцел, не соответствующий спецификациям выпуска препарата CARVYKTI, либо потому, что получили цилтакабтаген аутолейцел, для которого не было достаточно данных, чтобы подтвердить спецификации выпуска препарата CARVYKTI.

Из 97 пациентов, пригодных для оценки эффективности, средний возраст составил 61 год (диапазон: от 43 до 78 лет), причем 59% составляли мужчины, 71% белые и 18% черные. Большинство пациентов (86%) имели I или II стадию по Международной системе определения стадий (International Staging System, ISS). Из 91 пациента, для которых были доступны исходные цитогенетические данные, цитогенетика высокого риска (наличие  $t(4:14)$ ,  $t(14:16)$  или  $17p13\ del$ ) присутствовала у 24% пациентов.

Тринадцать процентов пациентов имели экстрамедуллярную болезнь.

Среднее число предшествующих линий терапии составляло 6 (диапазон: от 3 до 18), при этом 82% пациентов получали 4 или более предшествующих линий терапии, 90% пациентов ранее получали аутологичную трансплантацию стволовых клеток (ASCT), а 8% пациентов получали аллогенную трансплантацию. Девяносто девять процентов пациентов были невосприимчивы к их последней линии предшествующей терапии, а 88% были невосприимчивы к ингибитору протеасом (PI), иммуномодулирующему агенту и антителу к CD38.

Большинство пациентов (75%), получавших цилтакабтаген аутолейцел, получали промежуточную терапию для контроля множественной миеломы в процессе изготовления. Среднее время от лейкафереза до доступности продукта составляло 32 дня (диапазон: от 27 до 66 дней).

Наиболее часто используемые агенты в качестве промежуточной терапии ( $\geq 20\%$  пациентов) включали дексаметазон: 62 пациента (64%), бортезомиб: 26 пациентов (27%), циклофосфамид: 22 пациента (23%) и помалидомид: 21 пациент (22%).

Эффективность была установлена на основе общей частоты ответа, полной частоты ответа и продолжительности ответа, оцененных Независимым экспертным комитетом (IRC) с использованием критериев Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) (см. таблицу 6). Медианное время до первого ответа составило 1 месяц (диапазон: от 0,9 до 10,7 месяцев).

**Таблица 6. Сводка результатов оценки эффективности для CARTITUDE-1 на основе данных IRC с использованием критериев IMWG**

	<b>Получавшие лечение циттакабтагеном аутолейцелом (N = 97)</b>
<b>Общая частота ответа (sCR<sup>a</sup> + VGPR + PR) n (%)</b>	
95% ДИ (%)	95 (97,9)
Строгий полный ответ (sCR) <sup>a</sup> n (%)	(92,7, 99,7)
95% ДИ <sup>b</sup> (%)	76 (78,4)
Очень хороший частичный ответ (VGPR) n (%)	(68,8, 86,1)
95% ДИ <sup>b</sup> (%)	16 (16,5)
Частичный ответ (PR) n (%)	(9,7, 25,4)
95% ДИ <sup>b</sup> (%)	3 (3,1)
<b>Продолжительность ответа (DOR)</b>	<b>(0,6, 8,8)</b>
Число ответивших на лечение	
DOR (месяцы): медиана (95% ДИ) <sup>c</sup>	95
Количество ответивших на лечение с sCR <sup>a</sup>	21,8 (21,8, Н/О)
DOR, если лучшим ответом является sCR <sup>a</sup> (месяцы): медиана (95% ДИ) <sup>c</sup>	76
Количество ответивших на лечение с VGPR или лучше	Н/О (21,8, Н/О)
DOR, если лучшим ответом является VGPR или лучше (месяцы): медиана (95% ДИ) <sup>c</sup>	92 21,8 (21,8, Н/О)

Примечания. На основании медианной продолжительности наблюдения 18 месяцев.

<sup>a</sup> Все полные ответы были строгими полными ответами.

5 <sup>a</sup> Точный 95% доверительный интервал.

<sup>c</sup> Оценка по методу Каплана — Мейера.

ДИ = доверительный интервал; IRC = Независимый экспертный комитет; IMWG — Международная рабочая группа по миеломе; Н/О — не подлежит оценке.

10 IRC оценил общий ответ у 113 пациентов, перенесших лейкаферез, который составил 84% (95% ДИ: 76, 90) с частотой строгого полного ответа 67% (95% ДИ: 58, 76), частотой VGPR 14% (95% ДИ: 8, 22) и частотой PR 3% (95% ДИ: 1, 8).

## 15 ССЫЛКИ

- 1 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.
- 15 2 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 5.0; 2017.

## 16 ФОРМА ВЫПУСКА / ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

CARVYKTI поставляется в одном инфузионном пакете, содержащем замороженную суспензию генетически модифицированных аутологичных Т-клеток в 5% DMSO в виде:

- 5 • 70 мл суспензии в инфузионном пакете и металлической кассете (NDC 57894-111-01)

или

- 30 мл суспензии в инфузионном пакете и металлической кассете (NDC 57894-111-02)

- 10 Каждый инфузионный пакет CARVYKTI индивидуально упакован в алюминиевую криокассету.

Сопоставьте личность пациента с идентификаторами пациента на кассете и инфузионном пакете при получении.

- 15 Хранить и транспортировать следует при температуре ниже -120 °C, например, в контейнере для криогенного хранения в паровой фазе жидкого азота.

Хранить CARVYKTI следует в оригинальной упаковке, содержащей кассету, защищающую инфузионный пакет.

Разморозьте CARVYKTI перед инфузией [см. раздел «Способ применения и дозы» (2)].

## 17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

- 20 Пациенту рекомендуется ознакомиться с утвержденной FDA информацией, прилагаемой к лекарственному препарату (информация для пациента).

- 25 Убедитесь, что пациенты понимают риск производственного сбоя [18%, (17/97 в клиническом исследовании)]. В случае производственного сбоя может быть предпринята попытка повторного производства CARVYKTI. Кроме того, пока пациент ожидает продукт, может потребоваться дополнительное противоопухолевое лечение (кроме лимфодеплеции), которое может увеличить риск развития нежелательных реакций в течение периода до инфузии, что может задержать или предотвратить введение CARVYKTI.

- 30 Сообщите пациентам, что они будут находиться под ежедневным наблюдением в течение первых 10 дней после инфузии в медицинском учреждении, сертифицированном REMS, и проинструктируйте пациентов оставаться в

непосредственной близости от сертифицированного медицинского учреждения в течение не менее 4 недель после инфузии.

Перед инфузией сообщите пациентам о следующих рисках и необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае следующих признаков или симптомов:

Синдром высвобождения цитокинов (CRS)

Признаки или симптомы CRS, включая лихорадку, озноб, усталость, головную боль, тахикардию, гипотензию, гипоксию, головокружение/дурнота или органная токсичность [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1), «Нежелательные реакции» (6.1)].

Нейрологическая токсичность

Признаки или симптомы, связанные с неврологическими явлениями, некоторые из которых возникают через несколько дней, недель или месяцев после инфузии, включая [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.2), «Нежелательные реакции» (6.1)]:

*ICANS:* например, афазия, энцефалопатия, сниженный уровень сознания, судороги, делирий, дисграфия

*Паркинсонизм:* например, тремор, микрография, брадикинезия, ригидность, шаркающая походка, сутулая осанка, маскоподобное лицо, апатия, уплощенный аффект, вялость, сонливость

*Синдром Гийена — Барре:* например, двигательная слабость и полирадикулоневрит

*Периферическая нейропатия:* например, периферическая двигательная и/или сенсорная нервная дисфункция

*Паралич черепного нерва:* например, паралич лица, онемение лица

Длительные и рецидивирующие цитопении

Признаки или симптомы, связанные с супрессией костного мозга, включая нейтропению, тромбоцитопению, анемию или фебрильную нейтропению в течение нескольких недель или месяцев. Признаки или симптомы, связанные с подавлением костного мозга, могут повторяться [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.5), «Нежелательные реакции» (6.1)].

Инфекции

Признаки или симптомы, связанные с инфекцией [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.6), «Нежелательные реакции» (6.1)].

Реакции гиперчувствительности

- 5 Признаки или симптомы, связанные с реакциями гиперчувствительности, включая покраснение, стеснение в груди, тахикардию и затрудненное дыхание [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.8)].

Информируйте пациентов о необходимости:

- 10 • Периодически контролировать показатели крови до и после инфузии CARVYKTI [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.5)].
- Связываться с компанией Janssen Biotech, Inc. по телефону 1-800-526-7736 при диагностировании вторичного злокачественного новообразования [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.9)].
- 15 • Воздерживаться от вождения и участия в опасных работах или видах деятельности, таких как работа с тяжелыми или потенциально опасными механизмами, в течение не менее 8 недель после лечения и в случае любого нового появления неврологической токсичности [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.10)].
- 20 • Рассказать своему врачу о лечении CARVYKTI до введения живой вирусной вакцины [см. «Предупреждения и меры предосторожности» (5.7)].

Изготовлено/распространяется:

Janssen Biotech, Inc.,

г. Горшем, штат Пенсильвания 19044, США

Номер лицензии США 1864

25 Продавец:

Legend Biotech

г. Сомерсет, штат Нью-Джерси 08873, США

© 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

### CARVYKTI™ (карвикти) (цилтакабтаген аутолейсел)

Перед началом лечения CARVYKTI ознакомьтесь с этой информацией о лекарственном средстве. Чем больше вы знаете о своем лечении, тем активнее вы можете участвовать в его проведении. Поговорите со своим лечащим врачом, если у вас есть вопросы о своем состоянии здоровья или лечении. Ознакомление с информацией о лекарственном средстве не заменяет собой разговора с лечащим врачом о вашем лечении.

#### **Какую наиболее важную информацию необходимо знать о CARVYKTI?**

CARVYKTI может вызывать серьезные или опасные для жизни побочные эффекты, которые могут привести к смерти. Позвоните своему лечащему врачу или немедленно обратитесь за неотложной помощью, если у вас появилось что-либо из перечисленного ниже:

- лихорадка (100,4 °F/38 °C или выше)
- озноб или потрясающий озноб
- быстрое или нерегулярное сердцебиение
- затрудненное дыхание
- очень низкое кровяное давление
- головокружение/дурнота
- воздействия на вашу нервную систему, некоторые из которых могут возникнуть через несколько дней или недель после инфузии и могут изначально быть незначительными, такие как:
  - чувство замешательства, снижение бдительности или дезориентация, трудности с речью или невнятная речь, трудности с чтением, письмом и пониманием слов, потеря памяти
  - потеря координации, влияющая на движение и равновесие, более медленные движения, изменения почерка
  - изменения личности, включая снижение способности выражать эмоции, меньшую разговорчивость, незаинтересованность в деятельности и снижение мимичности
  - покалывание, онемение и боль в руках и ногах, трудности при ходьбе, слабость в ногах и/или руках и затрудненное дыхание
  - онемение лица, затруднение движения мышц лица и глаз

Важно, чтобы вы сообщили своему лечащему врачу, что вы получили CARVYKTI, и показали им свою карту пациента CARVYKTI. Ваш врач может назначить вам другие лекарства для лечения побочных эффектов.

#### **Что такое CARVYKTI?**

- CARVYKTI — это лечение, используемое для взрослых пациентов с раком костного мозга, называемым множественной миеломой. Оно используется, когда по крайней мере четыре других вида лечения не сработали или перестали работать.
- CARVYKTI — это лекарственное средство, изготовленное из ваших собственных белых кровяных клеток, которые были изменены (генетически модифицированы) для распознавания и атаки ваших

клеток множественной миеломы.

**Прежде чем вам введут CARVYKTI, сообщите своему лечащему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе:**

- Текущие или прошлые неврологические проблемы (такие как судороги, инсульт, возникшая потеря памяти или ухудшающееся состояние потери памяти)
- Проблемы с легкими или дыханием
- Проблемы с сердцем
- Проблемы с печенью
- Проблемы с почками
- Недавняя или активная инфекция
- Низкие показатели крови

**Сообщите своему лечащему врачу обо всех принимаемых лекарствах**, включая отпускаемые по рецепту и отпускаемые без рецепта лекарственные препараты, витамины и пищевые добавки на основе трав.

**Как я получу CARVYKTI?**

- CARVYKTI производится из ваших собственных белых кровяных клеток, поэтому ваша кровь будет собрана с помощью процесса, называемого «лейкаферез». Процедура может занять от 3 до 6 часов и может потребовать повторения.
- Ваши лейкоциты отправляются в производственный центр для производства CARVYKTI. С момента получения клеток на производстве и до отправки их обратно вашему лечащему врачу проходит около 4–5 недель, но этот срок может варьироваться.
- Во время производства препарата CARVYKTI вы можете получать другие лекарства для лечения множественной миеломы. Это необходимо для того, чтобы ваша множественная миелома не усугубилась.

Перед введением CARVYKTI ваш лечащий врач будет проводить химиотерапию в течение 3 дней, чтобы подготовить ваш организм.

За 30–60 минут до введения CARVYKTI вам могут дать другие лекарственные средства. Они могут включать:

- лекарства от аллергической реакции (антигистаминные препараты)
- лекарства от лихорадки (такие как ацетаминофен)

Когда ваш препарат CARVYKTI будет готов, ваш лечащий врач введет вам CARVYKTI через катетер (трубку), установленный в вену (внутривенная инфузия). Ваша доза CARVYKTI будет находиться в одном инфузионном пакете. Инфузия обычно занимает около 30–60 минут.

**После получения препарата CARVYKTI** вы будете находиться под наблюдением в сертифицированном медицинском учреждении, где вы проходили лечение, в течение как минимум 10 дней после инфузии.

Вы должны планировать оставаться поблизости от места, где вы проходили лечение, в течение как

минимум 4 недели. Ваш лечащий врач будет проверять, насколько эффективно ваше лечение, и поможет вам справиться с возможными побочными явлениями. В случае развития серьезных побочных явлений вас могут госпитализировать до тех пор, пока побочные явления не будут под контролем и вы не сможете покинуть больницу.

Ваш лечащий врач захочет сделать анализы крови, чтобы следить за вашим прогрессом. Важно сдать кровь на анализ. Если вы пропустили прием, позвоните своему врачу как можно скорее, чтобы перенести его на другое время.

#### **Чего следует избегать после приема CARVYKTI?**

- Не садитесь за руль, не работайте с тяжелыми механизмами и не занимайтесь другой деятельностью, которая может быть опасной, если вы не в состоянии психического равновесия, по крайней мере в течение 8 недель после приема CARVYKTI. Это связано с тем, что лечение может вызвать проблемы с памятью и координацией, сонливость, спутанность сознания, головокружение, судороги или другие неврологические побочные эффекты, о которых расскажет ваш лечащий врач.
- Вам не следует вводить определенные вакцины, называемые живыми вакцинами, в течение некоторого времени до и после лечения CARVYKTI. Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом, если вам необходимо сделать какие-либо прививки.
- Не сдавайте кровь, органы, ткани или клетки для трансплантации.

#### **Каковы возможные или обоснованно вероятные побочные эффекты препарата CARVYKTI?**

Наиболее распространенные побочные эффекты CARVYKTI включают следующее:

- лихорадка (100,4 °F/38 °C или выше), озноб
- головокружение или дурнота
- головная боль, боль в мышцах или суставах, чувство сильной усталости
- измененное психическое состояние, спутанность сознания
- инфекции
- низкий уровень антител (иммуноглобулинов) в крови
- кашель, одышка
- диарея, тошнота, снижение аппетита, запор
- быстрое или нерегулярное сердцебиение
- проблемы со свертываемостью крови

CARVYKTI может вызывать очень распространенный побочный эффект, называемый синдромом высвобождения цитокинов или CRS, который может быть тяжелым или смертельным. Симптомы CRS включают лихорадку, затрудненное дыхание, головокружение или дурноту, тошноту, головную боль, учащенное сердцебиение, низкое кровяное давление или усталость. Немедленно сообщите своему лечащему врачу, если у вас развивается лихорадка или любой из других симптомов после приема CARVYKTI.

CARVYKTI может увеличить риск опасных для жизни инфекций, которые могут привести к смерти.

Немедленно сообщите своему врачу, если у вас развивается лихорадка, озноб или какие-либо признаки или симптомы инфекции.

CARVYKTI может вызывать различные неврологические побочные эффекты, некоторые из которых могут быть тяжелыми или смертельными. Симптомы включают, но не ограничиваются ими, спутанность сознания, дезориентацию, потерю сознания, судороги, трудности с речью, чтением или письмом, тремор, более медленные движения, изменения личности, судороги, депрессию, покалывание и онемение рук и ног, слабость ног и рук и онемение лица.

CARVYKTI может снизить уровень одного или нескольких типов клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов [клеток, которые помогают крови свертываться]), что может вызвать слабость или усталость, а также повысить риск развития тяжелой инфекции или кровотечения. После лечения ваш лечащий врач возьмет у вас кровь на анализ, чтобы проверить это. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас жар, озноб или какие-либо признаки или симптомы инфекции, вы чувствуете усталость или у вас есть синяки или кровотечение.

Наличие CARVYKTI в крови может привести к тому, что некоторые коммерческие тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) неправильно дадут вам ВИЧ-положительный результат, даже если вы ВИЧ-отрицательны.

Перечислены не все возможные побочные эффекты CARVYKTI. Позвоните своему лечащему врачу, если у вас есть какие-либо побочные эффекты.

О появлении побочных эффектов можно сообщить в FDA по тел. 1-800-FDA-1088.

#### **Общие сведения о безопасном и эффективном применении CARVYKTI**

Препараты иногда назначают по показаниям, не входящим в перечень показаний в листовке-вкладыше с информацией для пациента. Если вы хотите получить дополнительную информацию о препарате CARVYKTI, поговорите с вашим лечащим врачом. Вы можете попросить своего лечащего врача предоставить вам информацию о препарате CARVYKTI, предназначенную для медицинских работников. Для получения дополнительной информации посетите сайт [www.CARVYKTI.com](http://www.CARVYKTI.com) или позвоните по телефону 1-800-526-7736.

#### **Какие компоненты входят в состав CARVYKTI?**

**Активное вещество:** цилтакабтаген аутолейцел

**Неактивные ингредиенты:** DMSO

Изготовлено/распространяется: Janssen Biotech, Inc., г. Хоршем, штат Пенсильвания, 19044, США Номер лицензии США 1864

Продавец: Legend Biotech, г. Сомерсет, штат Нью-Джерси 08873, США. Для получения более подробной информации позвоните по тел. 1-800-526-7736 или посетите веб-сайт [www.CARVYKTI.com](http://www.CARVYKTI.com).

Настоящая информация для пациентов утверждена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США.

**[0290]** Дополнительная информация о предупреждениях и мерах предосторожности приведена ниже:

**[0291]** Явления 3 и более степени тяжести, связанные с CRS, включали повышение АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия, гипотензию, пирексию, гипоксию, дыхательную недостаточность, острую почечную недостаточность, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию и кровотечения, HLH/MAS, стенокардию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, недомогание, миалгии, повышение С-реактивного белка, ферритина, щелочной фосфатазы крови и гамма-глутамилтрансферазы [см. раздел «Нежелательные реакции» (6.1)].

**[0292]** У одного пациента с CRS и подозрением на HLH/MAS развилось фатальное абдоминальное кровоизлияние на фоне тромбоцитопении, коагулопатии и антикоагуляции в другом текущем исследовании CARVYKTI.

**[0293]** После лечения CARVYKTI возникала неврологическая токсичность, которая может быть тяжелой, опасной для жизни или смертельной. Неврологическая токсичность включала ICANS, неврологическую токсичность с признаками и симптомами паркинсонизма, синдром Гийена — Барре, иммуноопосредованный миелит, периферические нейропатии и паралич черепных нервов. Проконсультируйте пациентов о признаках и симптомах неврологической токсичности, а также об отсроченном характере начала некоторых из них. Проинструктируйте пациентов о необходимости немедленного обращения к врачу для дальнейшей оценки и лечения в случае появления признаков или симптомов любой из этих неврологических токсических реакций в любое время [см. раздел «Информация для пациента» (17)].

**[0294]** Из 25 пациентов в исследовании CARTITUDE-1, испытывающих какую-либо нейротоксичность, у пяти пациентов мужского пола наблюдалась неврологическая токсичность с несколькими признаками и симптомами паркинсонизма, отличными от ICANS. Неврологическая токсичность при паркинсонизме была зарегистрирована в других продолжающихся исследованиях цилтакабтагена аутолейцела. У пациентов были паркинсонические и непаркинсонические симптомы, которые включали тремор, брадикинезию, произвольные движения, стереотипию, потерю спонтанных движений, маскоподобное лицо, апатию, уплощение эмоций, усталость, ригидность, психомоторную задержку, микрографию, дисграфию, апраксию, летаргию, спутанность сознания, сонливость, потерю сознания, замедленные рефлексы, гиперрефлексию, потерю памяти, затрудненное глотание, недержание кала, падения, сутулую позу, шаркающую походку, мышечную слабость и истощение, двигательную дисфункцию,

потерю двигательной функции и потерю чувствительности, акинетический мутизм и симптомы высвобождения при поражении лобных долей. Симптомы не отвечали на один или несколько из следующих методов лечения, которые были предприняты у одного или нескольких пациентов: системная химиотерапия, интратекальная химиотерапия и стероиды, дофаминергические средства, системные кортикостероиды, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин и дазатиниб. У одного пациента наблюдалась частичная нормализация состояния с остаточными нарушениями походки без лечения паркинсонизма, иммунодепрессантов или химиотерапии. Медиана начала паркинсонизма у 5 пациентов в исследовании CARTITUDE-1 составляла 43 дня (диапазон: от 15 до 108 дней) от инфузии цилтакабтагена аутолейцела. Один пациент умер от неврологической токсичности с паркинсонизмом через 247 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. Два пациента с продолжающимся паркинсонизмом умерли от инфекционных причин через 162 и 119 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. У остальных 2 пациентов симптомы паркинсонизма продолжались до 530 дней после введения цилтакабтагена аутолейцела. Максимальная степень токсичности составила 2, 3, 4 и 5 у 1, 2, 1 и 1 пациента соответственно. Все 5 пациентов имели в анамнезе CRS (n = 4 со степенью 2; n = 1 со степенью 3), в то время как 4 из 5 пациентов ранее имели ICANS (n = 4 со степенью 1).

**[0295]** Иммуноопосредованный миелит: миелит 3 степени развился через 25 дней после лечения препаратом CARVYKTI в другом текущем исследовании. Сообщалось о таких симптомах, как гипестезия нижних конечностей и нижней части живота с нарушением контроля сфинктера. Симптомы улучшились после применения кортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина. Миелит сохранялся на момент смерти от другой причины.

**[0296]** У одного пациента с HLH/MAS 4 степени развилось смертельное внутримозговое и желудочно-кишечное кровоизлияние на фоне коагулопатии и тромбоцитопении через 12 дней после начала лечения в другом текущем исследовании CARVYKTI [см. раздел «Предупреждения и меры предосторожности» (5.1)].

Пациенты, у которых развивается HLH/MAS, имеют повышенный риск сильного кровотечения. Контролируйте гематологические показатели у пациентов с HLH/MAS и проводите переливание крови в соответствии с институциональными рекомендациями.

**[0297]** Инфекции 5 стадии, о которых сообщалось в других исследованиях CARVYKTI, включают бронхолегочный аспергиллез, пневмоцистную пневмонию и ЦМВ-колит (с гепатитом ВПГ-1). У другого пациента развилась микотическая

аневризма, вызванная церебральным аспергиллезом, и он умер от субарахноидального кровоизлияния.

5 **[0298]** В рандомизированном контролируемом исследовании рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы (CARTITUDE-4) у пациентов, получавших цилтакабтаген аутолейцел, наблюдалась повышенная частота смертельных инфекций COVID-19 по сравнению с группой стандартной терапии. Проконсультируйте пациентов о важности профилактических мер. Соблюдайте институциональные рекомендации по вакцинации и ведению иммунокомпрометированных пациентов с COVID 19.

10 **[0299]** Содержание всех патентов, опубликованных заявок и ссылок, упоминаемых в данном документе, включено в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

15 **[0300]** Несмотря на то, что иллюстративные варианты осуществления данного изобретения были конкретным образом представлены и описаны в данном документе, специалистам в соответствующей области техники будет понятно, что в данное изобретение могут быть внесены различные изменения в форме и деталях, без отступления от объема вариантов осуществления данного изобретения, охватываемых прилагаемой формулой изобретения.

## 20 ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

***SEQ ID NO:1 - Сигнальный пептид CAR CD8 $\alpha$  цилтакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность CD8 $\alpha$  SP***

MALPVTALLLPLALLLHAARP

25

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

QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDIS  
TSYADSVKGRFTISRDNAAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGT

30

QVTVSS

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

GGGGS

*SEQ ID NO:4 - ВСМА связывающий домен CAR циттакабтагена аутолейцела, аминокислотная последовательность VHH2*

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYY  
 5 AESVKGRFTISRDNKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQ  
 VTVSS

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

10 TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

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

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC  
 15

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

KRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCEL

20 *SEQ ID NO:8 - Цитоплазматическая аминокислотная последовательность CAR CD3z циттакабтагена аутолейцела*

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ  
 EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP  
 PR

25 *SEQ ID NO:9 - Последовательность нуклеиновой кислоты сигнального пептида CD8α.SP CAR CD8α циттакабтагена аутолейцела*

ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCACGCTGC  
 TCGCCCT

30 *SEQ ID NO:10 - ВСМА связывающий домен CAR циттакабтагена аутолейцела, последовательность нуклеиновой кислоты VHH1*

CAGGTCAAACCTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTG  
 CGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTGATGGGCTGGT

TTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGGG  
 ACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGA  
 CAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACAC  
 CGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGAATCGACGCAGCAGACTTTGATTCTGG  
 5 GGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

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

GGAGGAGGAGGATCT

10

*SEQ ID NO:12 - ВСМА связывающий домен CAR цилтакабтагена аутолейцела,  
 последовательность нуклеиновой кислоты VHH2*

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTG  
 AGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTTAGGCAG  
 15 GCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCCTACCCTG  
 GCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCCA  
 AGAATACAGTGGTGCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGT  
 ACTATTGTGCCCGCCGATCGGAAGAGCGTGATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGG  
 GCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

20

*SEQ ID NO:13 - Шарнирная аминокислотная последовательность CAR Cd8a  
 цилтакабтагена аутолейцела*

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAG  
 CCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGAC  
 25 ACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

*SEQ ID NO:14 - Последовательность трансмембранной нуклеиновой кислоты CAR  
 CD8a цилтакабтагена аутолейцела*

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGT  
 30 TATCACCCCTTACTGC

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

AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCA  
GTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAA  
GAAGGAGGATGTGAACTG

5 ***SEQ ID NO:16 - Последовательность цитоплазматической нуклеиновой кислоты  
CAR CD3z цилтакабтагена аутолейцела***

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAAC  
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGAC  
AAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCC  
10 TCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAG  
TGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTA  
CCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCC  
CTGCCCCCTCGCTAA

15 ***SEQ ID NO:17 - Аминокислотная последовательность CAR цилтакабтагена  
аутолейцела***

MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMG  
WFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAAKKTLYLQMNSLKPEDTA  
VYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAA  
20 SGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAAKNTVVLQMN  
SLKPEDTALYYCAADRKSVM SIRPDYWGQGTQVTVSSTSTTPAPRPPTPAPTIASQP  
LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLL  
YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE  
LNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG  
25 ERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, включающий введение субъекту однократной инфузии дозы композиции, содержащей Т-клетки, содержащие химерный антигенный рецептор (CAR),  
5       причем CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17;  
      при этом доза содержит от  $0,5 \times 10^6$  до  $1,0 \times 10^6$  Т-клеток/кг массы тела субъекта; и  
      при этом способ включает выполнение введения субъекту дозы Т-клеток в течение  
      приблизительно 2,5 часов при температуре от около 20 °С до 25 °С.  
10
2. Способ по п. 1, в котором субъект, имеющий рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, получил несколько предшествующих линий терапии, и причем необязательно субъект получил три или более предшествующих  
15       линий терапии.
3. Способ по п. 1 или 2, в котором субъект получил четыре или более предшествующих линий терапии.
4. Способ по п. 2 или 3, в котором предшествующие линии терапии включают  
20       ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.
5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором Т-клетки представляют собой аутологичные Т-клетки.  
25
6. Способ по любому из пп. 1–5, дополнительно включающий:  
      (1) введение субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции до введения субъекту Т-клеток, причем необязательно:  
          (a) схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает введение  
30       субъекту циклофосфида и флударабина;  
          (b) схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает внутривенное введение субъекту циклофосфида и флударабина;

(с) схема химиотерапевтической лимфодеплеции включает введение субъекту внутривенно циклофосфида в дозе около  $300 \text{ мг/м}^2$  и флударабина в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  ежедневно;

(d) схема химиотерапевтической лимфодеплеции длится около 3 дней;

5 (е) способ включает введение субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции в течение по меньшей мере около 2–4 дней до введения субъекту Т-клеток; или

10 (2) введение субъекту премедикации в течение до 60 минут до введения субъекту Т-клеток, и при этом премедикация включает жаропонижающее средство и антигистаминный препарат, при этом необязательно:

(а) способ включает введение субъекту премедикации в течение приблизительно 30–60 минут перед введением субъекту Т-клеток;

(b) жаропонижающие средства включают парацетамол или ацетаминофен;

15 (с) жаропонижающее средство содержит ацетаминофен в дозе приблизительно 650–1000 мг;

(d) антигистаминный препарат содержит дифенгидрамин;

(е) дифенгидрамин содержится в дозе приблизительно 25–50 мг или эквивалентной;

20 (f) премедикацию вводят перорально или внутривенно; или

(g) премедикация не включает системный кортикостероид.

7. Способ по любому из пп. 1–6, который включает оттаивание дозы Т-клеток перед введением, причем оттаивание выполняют не более чем за приблизительно 15 минут, при этом необязательно оттаивание дозы Т-клеток осуществляют при температуре около  $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ .

8. Способ по любому из пп. 1–7, который дополнительно включает лечение субъекта от синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) после введения дозы Т-клеток, причем необязательно лечение субъекта от CRS включает введение субъекту антицитокинового агента или кортикостероида, при этом необязательно:

(1) антицитокиновый агент содержит моноклональное антитело, нацеленное на цитокины, при этом необязательно моноклональное антитело, нацеленное на цитокины,

представляет собой ингибитор IL-6R, при этом необязательно ингибитор IL-6R представляет собой тоцилизумаб, при этом необязательно способ включает введение тоцилизумаба внутривенно в дозе приблизительно 8 мг/кг в течение приблизительно 1 часа, при этом необязательно доза тоцилизумаба не превышает приблизительно 800 мг, при этом необязательно доза тоцилизумаба составляет не более 3 доз в течение 24 часов или в общей сложности не более 4 доз, при этом дополнительно необязательно антицитокиновый агент дополнительно содержит антицитокиновый агент, отличный от тоцилизумаба, при этом дополнительно необязательно антицитокиновый агент дополнительно содержит моноклональное антитело, нацеленное на цитокины, отличные от тоцилизумаба;

(2) кортикостероид содержит дексаметазон или метилпреднизолон, при этом необязательно кортикостероид представляет собой дексаметазон, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 10 мг дексаметазона внутривенно приблизительно каждые 12–24 часа, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 10 мг дексаметазона внутривенно приблизительно каждые 12 часов, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 20 мг дексаметазона внутривенно приблизительно каждые 6–12 часов, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 20 мг дексаметазона внутривенно приблизительно каждые 6 часов, при этом дополнительно кортикостероид представляет собой метилпреднизолон, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 2 мг/кг метилпреднизолона внутривенно приблизительно каждые 12 часов, и при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1–2 г метилпреднизолона внутривенно приблизительно каждые 24 часа; или

(3) способ включает введение субъекту иммунодепрессанта.

9. Способ по п. 8, в котором CRS включает лихорадку, пирексию, гипотензию, повышенную аспаратаминотрансферазу, озноб, повышенную аланинаминотрансферазу, синусовую тахикардию, гипербилирубинемия, гипоксию, дыхательную недостаточность, острую почечную недостаточность, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию и кровотечение (например, забрюшинное, внутримозговое или желудочно-кишечное кровотечение),

гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS), стенокардию, наджелудочковую и желудочковую тахикардию, недомогание, миалгию, повышенный С-реактивный белок, ферритин, повышенную щелочную фосфатазу крови, повышенную гамма-глутамилтрансферазу, органную токсичность или любую их комбинацию.

10. Способ по п. 9, в котором CRS включает гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) или синдром активации макрофагов (MAS), и причем симптом HLH или MAS включает гипотензию, гипоксию с диффузным альвеолярным повреждением, коагулопатию, цитопению, полиорганную дисфункцию, включая почечную дисфункцию, или любую их комбинацию, при этом необязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения HLH или MAS.

11. Способ по любому из пп. 1–10, который дополнительно включает лечение субъекта от неврологической токсичности после введения дозы Т-клеток.

12. Способ по п. 11, в котором неврологическая токсичность включает синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), паркинсонизм, синдром Гийена — Барре, иммуноопосредованный миелит, периферическую нейропатию, паралич черепных нервов или любую их комбинацию.

13. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает ICANS, и причем ICANS включает энцефалопатию, афазию, головную боль, угнетенный уровень сознания, судорожный припадок, двигательные проявления, повышенное внутричерепное давление (intracranial pressure, ICP), отек головного мозга или любую их комбинацию, при этом необязательно ICANS включает фокальный или генерализованный припадок, неконвульсивный припадок на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), угрожающий жизни длительный припадок, повторяющийся клинический или электрический припадок, глубокую фокальную моторную слабость, гемипарез, парапарез, фокальный или локальный отек при нейровизуализации, ступор, кому, диффузный отек головного мозга при нейровизуализации, дещеребрационную или декортикационную позу, паралич черепного нерва VI, отек зрительного нерва, триаду Кушинга или любую их комбинацию, при этом необязательно:

(1) способ включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12–24 часа в течение приблизительно 2–3 дней,

5 (2) способ включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10 мг внутривенно приблизительно каждые 12 часов в течение приблизительно 2–3 дней или дольше,

(3) способ включает введение субъекту дексаметазона в дозе приблизительно 10–20 мг дексаметазона внутривенно приблизительно каждые 6 часов, или

10 (4) способ включает введение субъекту метилпреднизолона в дозе приблизительно 1–2 г/сутки приблизительно каждые 24 часа, при этом дополнительно необязательно ICANS включает отек головного мозга, при этом дополнительно необязательно способ включает назначение субъекту гипервентиляции и гиперосмолярной терапии, при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту неседативного противосудорожного  
15 лекарственного средства, и при этом дополнительно необязательно неседативное противосудорожное лекарственное средство представляет собой леветирацетам.

14. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает паркинсонизм, причем необязательно паркинсонизм включает паркинсонический  
20 симптом или непаркинсонический симптом, при этом необязательно паркинсонический симптом или непаркинсонический симптом включает тремор, брадикинезию, произвольные движения, стереотипию, потерю спонтанных движений, маскоподобное лицо, апатию, уплощение эмоций, усталость, ригидность, психомоторную задержку, микрографию, дисграфию, апраксию, летаргию, спутанность  
25 сознания, сонливость, потерю сознания, замедленные рефлексы, гиперрефлексию, потерю памяти, затрудненное глотание, недержание кала, падения, сутулую позу, шаркающую походку, мышечную слабость и истощение, двигательную дисфункцию, потерю двигательной функции и потерю чувствительности, акинетический мутизм, симптомы высвобождения при поражении лобных долей или любую их комбинацию, и  
30 при этом необязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения симптомов паркинсонизма.

15. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает синдром Гийена — Барре, причем необязательно синдром Гийена — Барре включает симптом,

соответствующий варианту Миллера — Фишера синдрома Гийена — Барре, энцефалопатию, двигательную слабость, речевые нарушения, полирадикулоневрит или любую их комбинацию, и при этом обязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения синдрома Гийена — Барре.

5

16. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает иммуноопосредованный миелит, причем обязательно симптом иммуноопосредованного миелита включает гипестезию нижней конечности или нижней части живота с нарушением контроля над сфинктером, при этом обязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения иммуноопосредованного миелита, при этом обязательно лечение включает кортикостероид или иммуноглобулин, и при этом обязательно способ включает введение иммуноглобулина внутривенно.

10

15 17. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает периферическую нейропатию, причем обязательно периферическая нейропатия включает сенсорную, моторную, сенсомоторную нейропатию или любую их комбинацию, и при этом обязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения периферической нейропатии.

20

18. Способ по п. 12, в котором неврологическая токсичность включает паралич черепных нервов, причем обязательно паралич черепного нерва включает паралич 3-го черепного нерва, паралич 6-го черепного нерва, паралич 7-го черепного нерва или двусторонний паралич 7-го черепного нерва, и при этом обязательно способ

25

19. Способ по любому из пп. 1–18, который дополнительно включает лечение субъекта от длительной или рецидивирующей цитопении после введения субъекту схемы химиотерапевтической лимфодеплеции до введения субъекту Т-клеток, содержащих CAR, или после введения дозы Т-клеток, содержащих CAR, причем

30

необязательно длительная рецидивирующая цитопения включает длительную нейтропению, длительную тромбоцитопению, рецидивирующую нейтропению, тромбоцитопению, лимфопению, анемию или любую их комбинацию.

20. Способ по любому из пп. 1–19, который дополнительно включает лечение субъекта от инфекции, причем необязательно инфекция представляет собой вирусную, бактериальную, грибковую инфекцию или инфекцию, вызванную неустановленным патогеном, при этом необязательно инфекция включает абсцесс легкого, сепсис, пневмонию, бронхопульмональный аспергиллез, пневмоцистную пневмонию, ЦМВ-колит (с гепатитом ВПГ-1), микотическую аневризму, церебральный аспергиллез или инфекцию COVID-19, при этом необязательно инфекция вызывает фебрильную нейтропению или субарахноидальное кровотечение, при этом необязательно способ включает введение субъекту противомикробного средства, при этом необязательно противомикробное средство представляет собой антибиотик, при этом дополнительно необязательно антибиотик представляет собой антибиотик широкого спектра действия, при этом необязательно инфекция является вирусной, и при этом дополнительно необязательно способ включает введение субъекту противовирусной терапии или вакцины.
- 15
21. Способ по любому из пп. 1–20, который дополнительно включает лечение субъекта от гипогаммаглобулинемии, причем необязательно гипогаммаглобулинемия включает лабораторный уровень IgG ниже приблизительно 500 мг/дл после введения дозы Т-клеток, содержащих CAR, и при этом необязательно способ включает введение субъекту дозы внутривенного иммуноглобулина (IVIg) после введения дозы Т-клеток, содержащих CAR.
- 20
22. Способ по любому из пп. 1–21, который дополнительно включает лечение субъекта от реакции гиперчувствительности, причем необязательно реакция гиперчувствительности включает гиперемию, дискомфорт в грудной клетке, тахикардию, хрипы, тремор, ощущение жжения, анафилаксию или любую их комбинацию, и при этом необязательно способ включает введение субъекту лечения для облегчения реакции гиперчувствительности.
- 25
23. Способ по любому из пп. 1–22, который дополнительно включает лечение субъекта от вторичного злокачественного новообразования.
- 30
24. Способ по любому из пп. 1–23, в котором композиция дополнительно содержит вспомогательное вещество, выбранное из диметилсульфоксида или

декстрана-40, причем необязательно вспомогательное вещество представляет собой диметилсульфоксид, при этом необязательно вспомогательное вещество представляет собой приблизительно 1–10% диметилсульфоксида, и при этом дополнительно необязательно вспомогательное вещество представляет собой приблизительно 5% диметилсульфоксида.

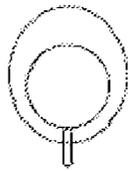
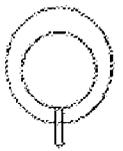
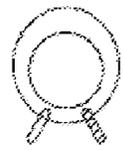
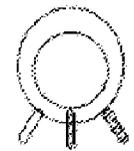
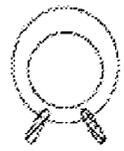
25. Фармацевтический продукт, содержащий суспензию цилтакабтагена аутолейцела для внутривенной инфузии, причем фармацевтический продукт упакован, и при этом упаковка содержит информацию по применению, которая идентифицирует суспензию цилтакабтагена аутолейцела как одобренный лекарственный препарат для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

26. Способ лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, в количестве и способом, которые описаны в информации по применению лекарственного препарата для одобренного лекарственного препарата.

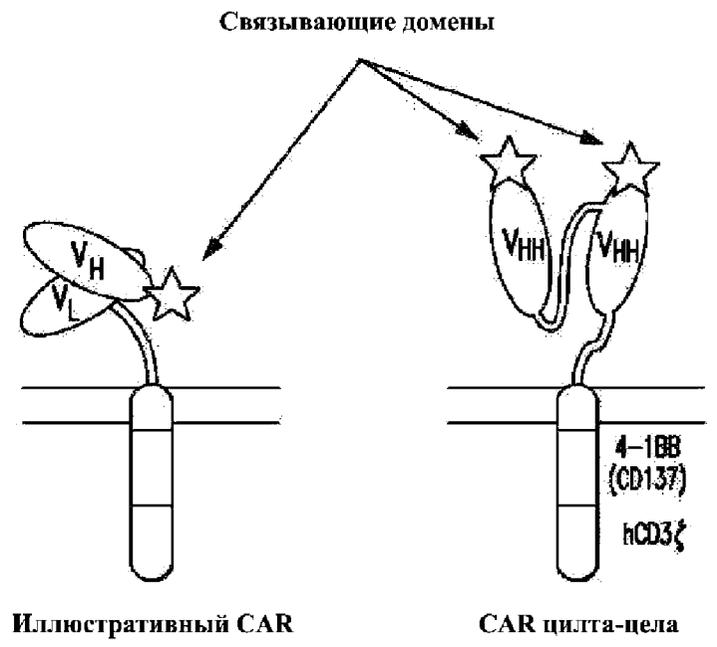
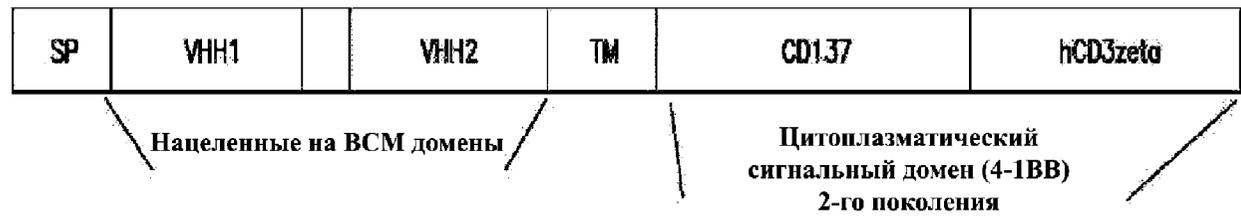
27. Способ продажи одобренного лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, включающий продажу такого лекарственного препарата, причем информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает инструкции по лечению взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

28. Способ выставления на продажу лекарственного препарата, содержащего суспензию цилтакабтагена аутолейцела, включающий выставление на продажу такого лекарственного препарата, причем информация по применению лекарственного препарата для эталонного продукта для такого лекарственного препарата включает

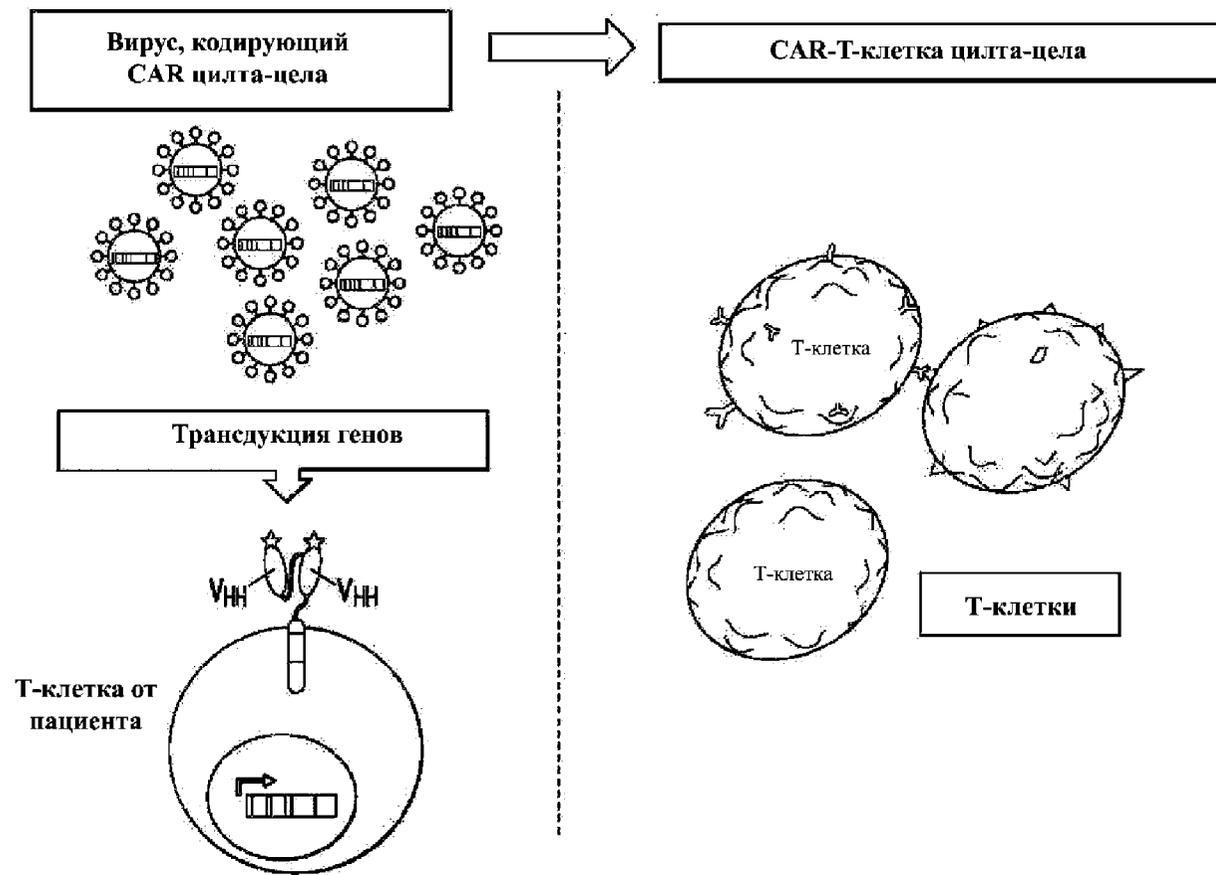
инструкции по лечению взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой после четырех или более предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасом, иммуномодулирующий агент и моноклональное антитело к CD38.

Костный мозг	Кровь КМ, селезенка	Лимфатический узел				Костный мозг ЛУ, MALT	Множественная миелома
Незрелая В-клетка	Переходная В-клетка	Наивные	СС	Память	Плазмобласт	Долгоживущая плазматическая клетка	
							
BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R BCMA	BAFF-R BCMA TACI	BCMA TACI	BCMA TACI CD138	BCMA +TACI CD138

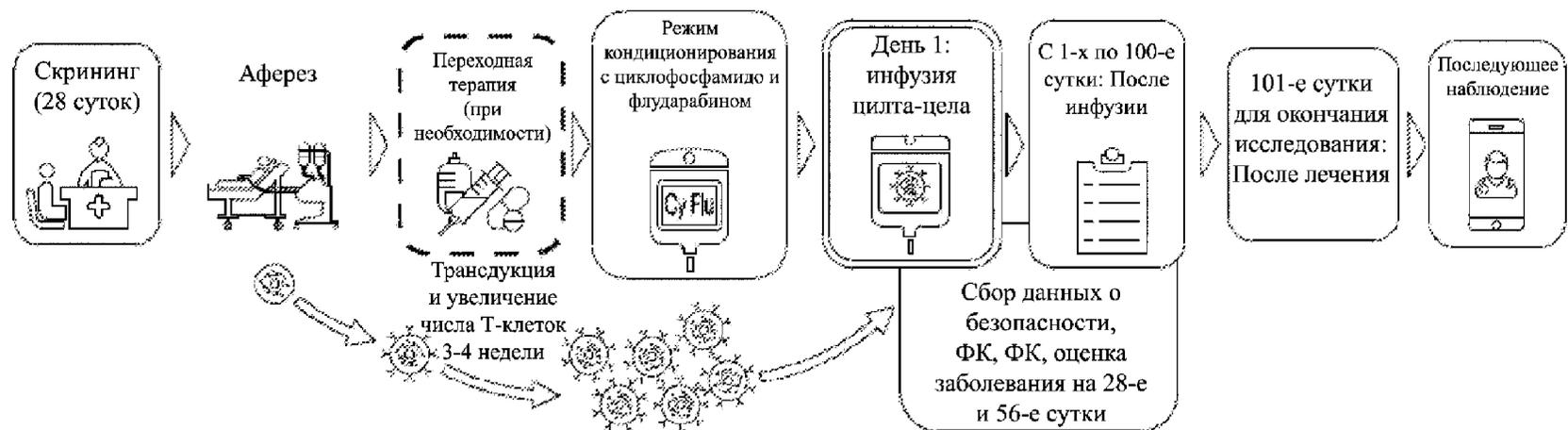
ФИГ. 1



**ФИГ. 2**

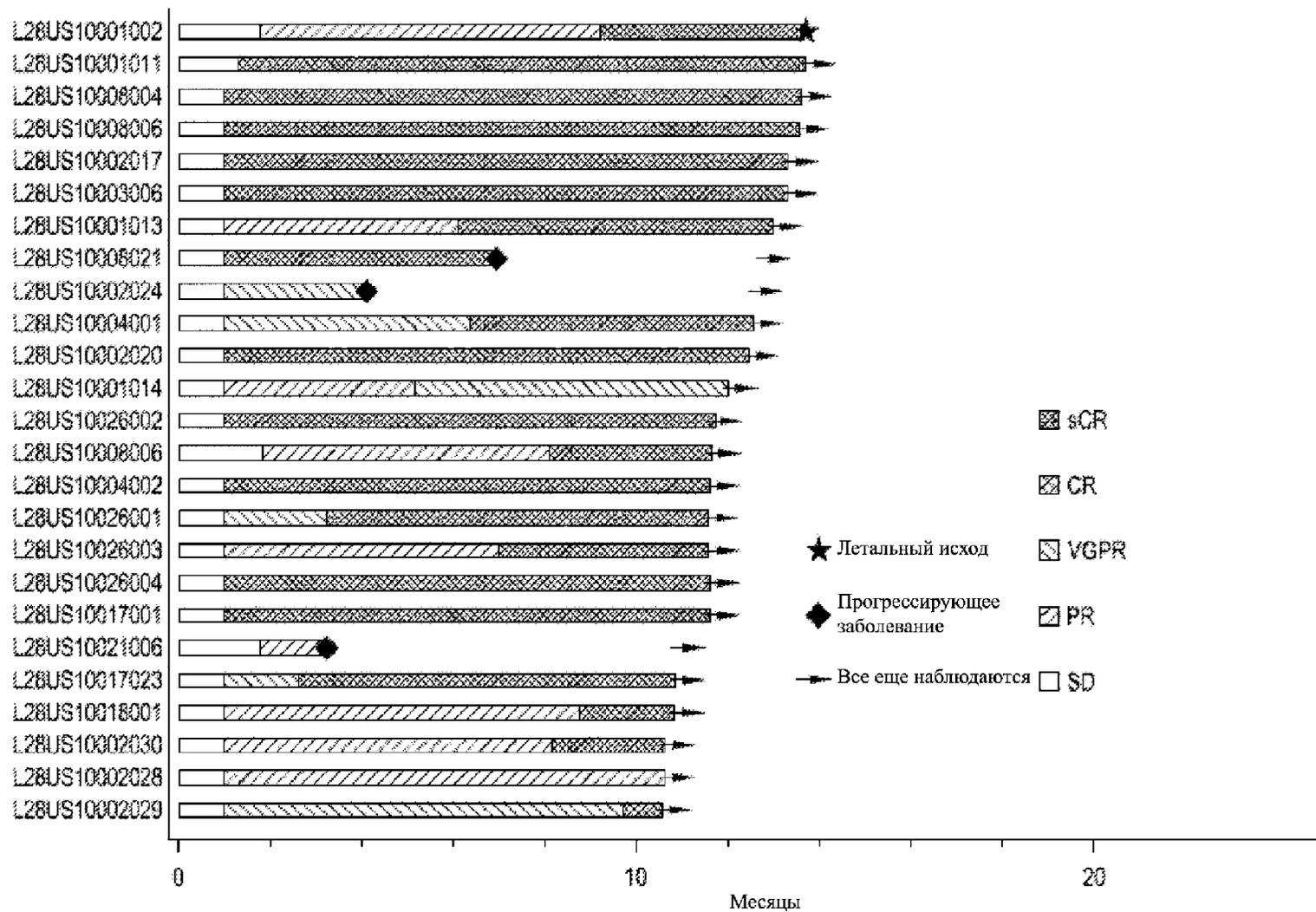


ФИГ. 3

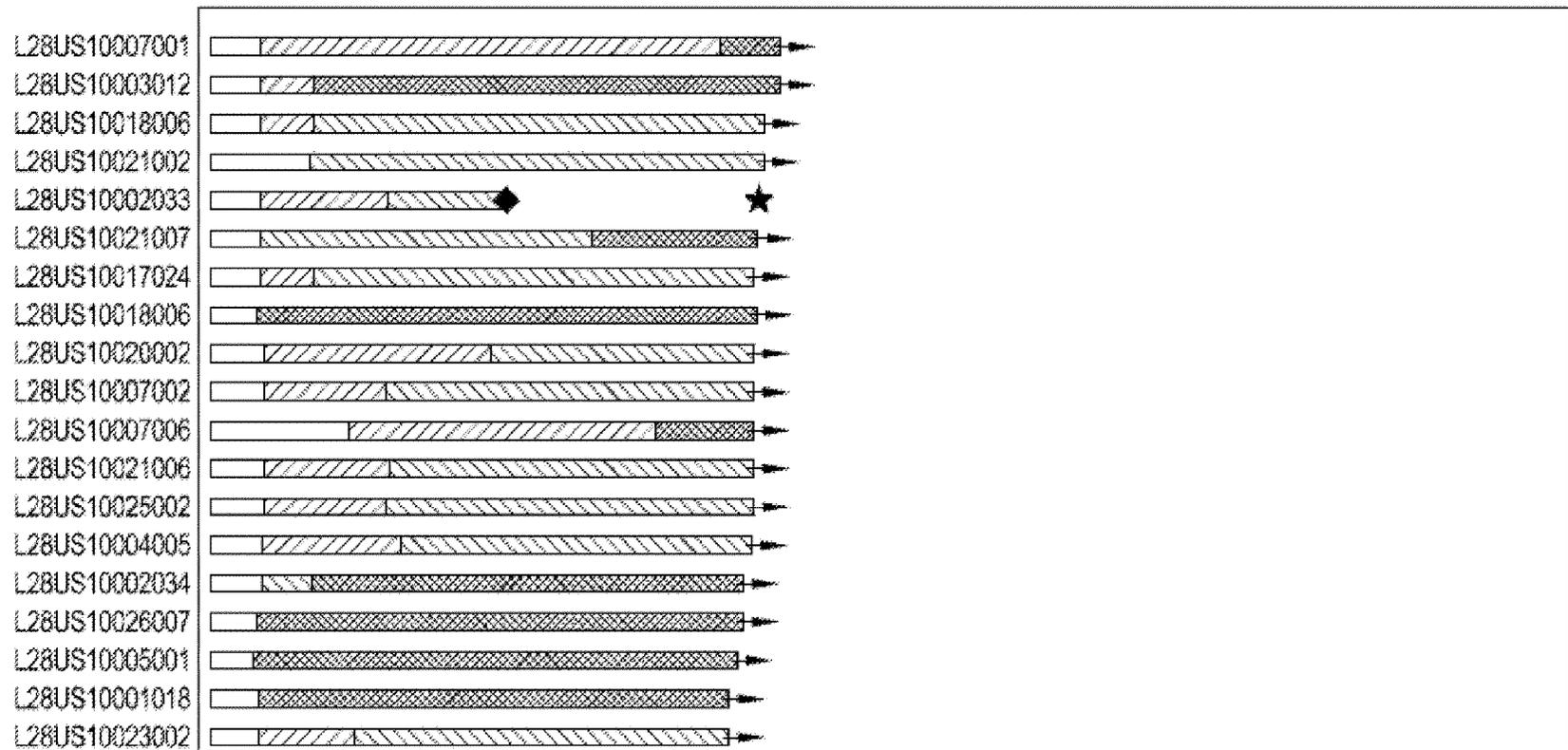


ФИГ. 4

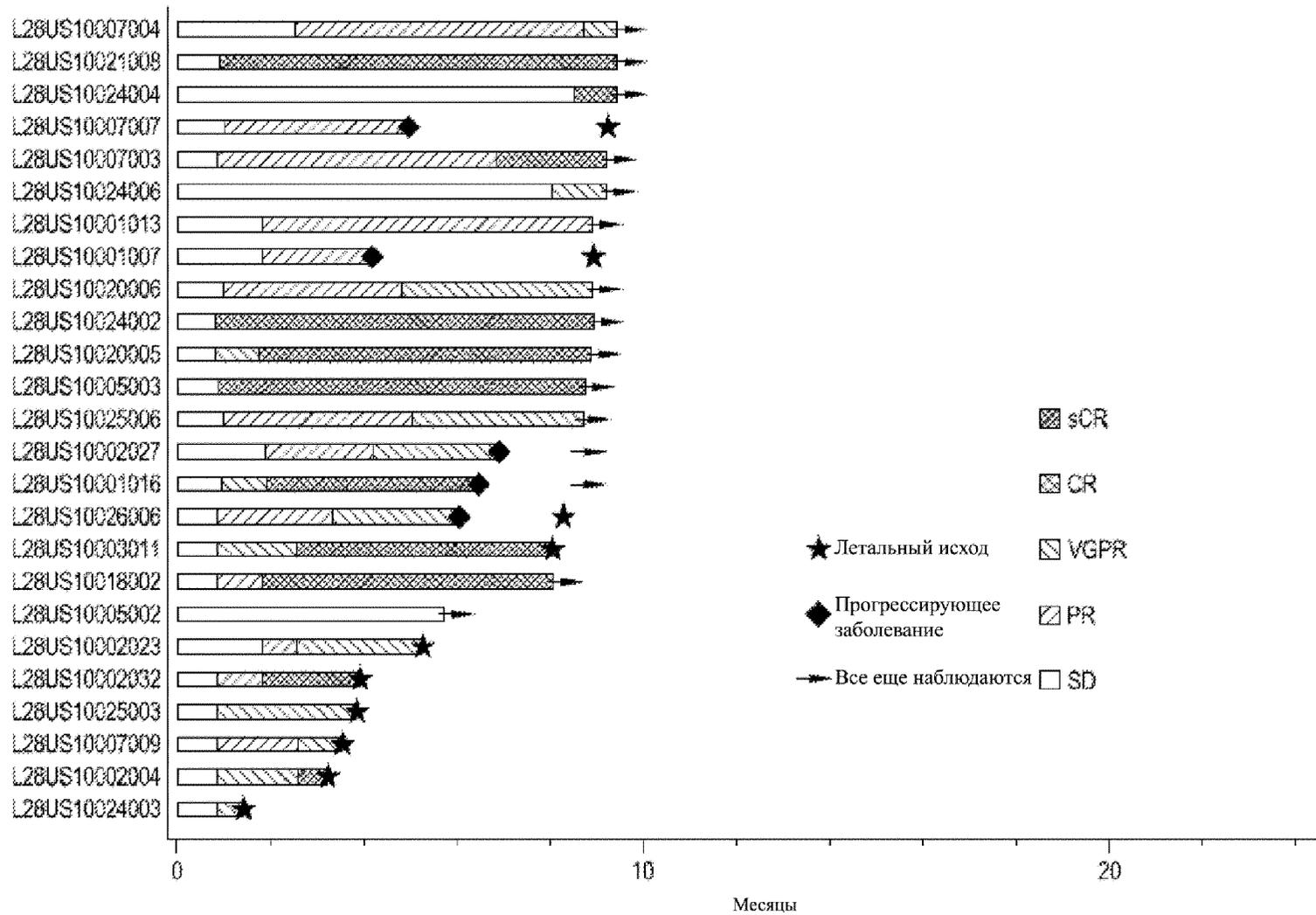


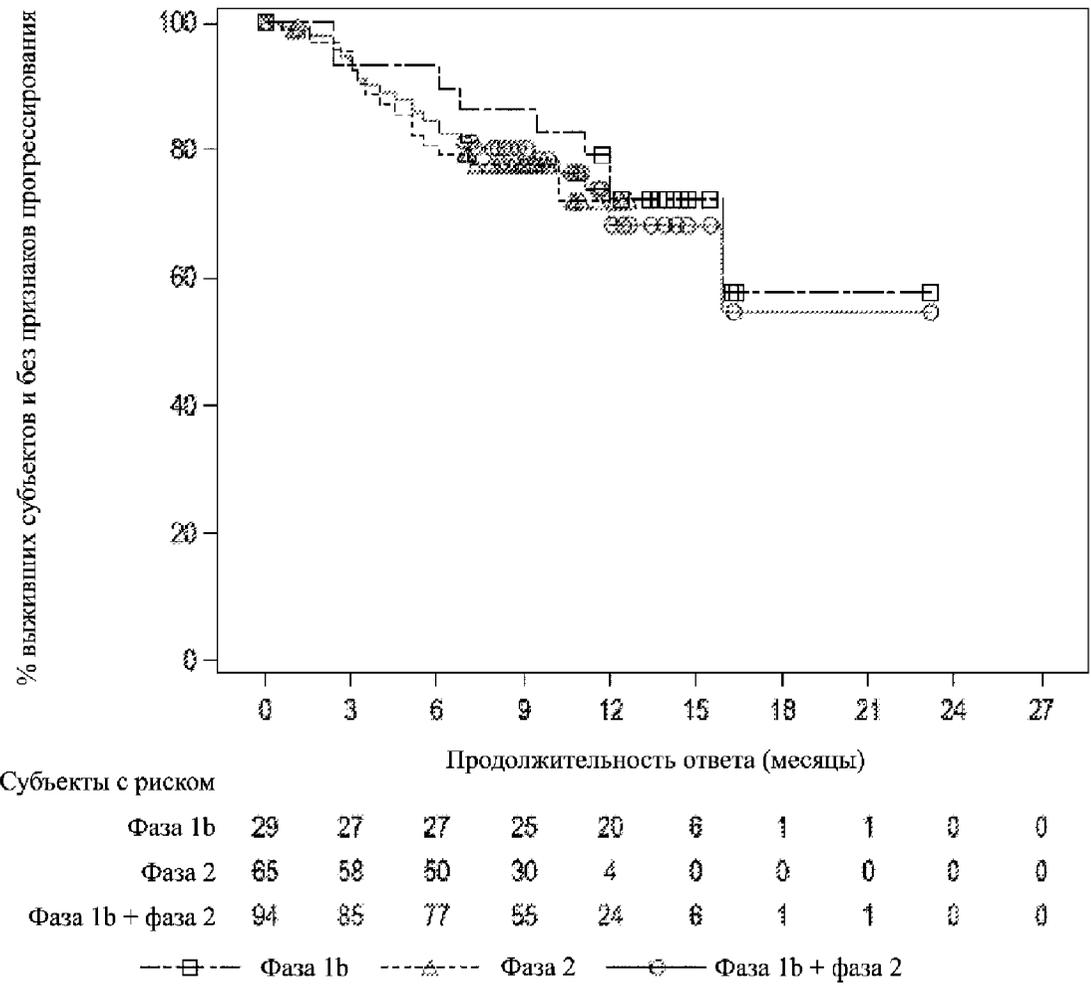


ФИГ. 5А (продолж.)

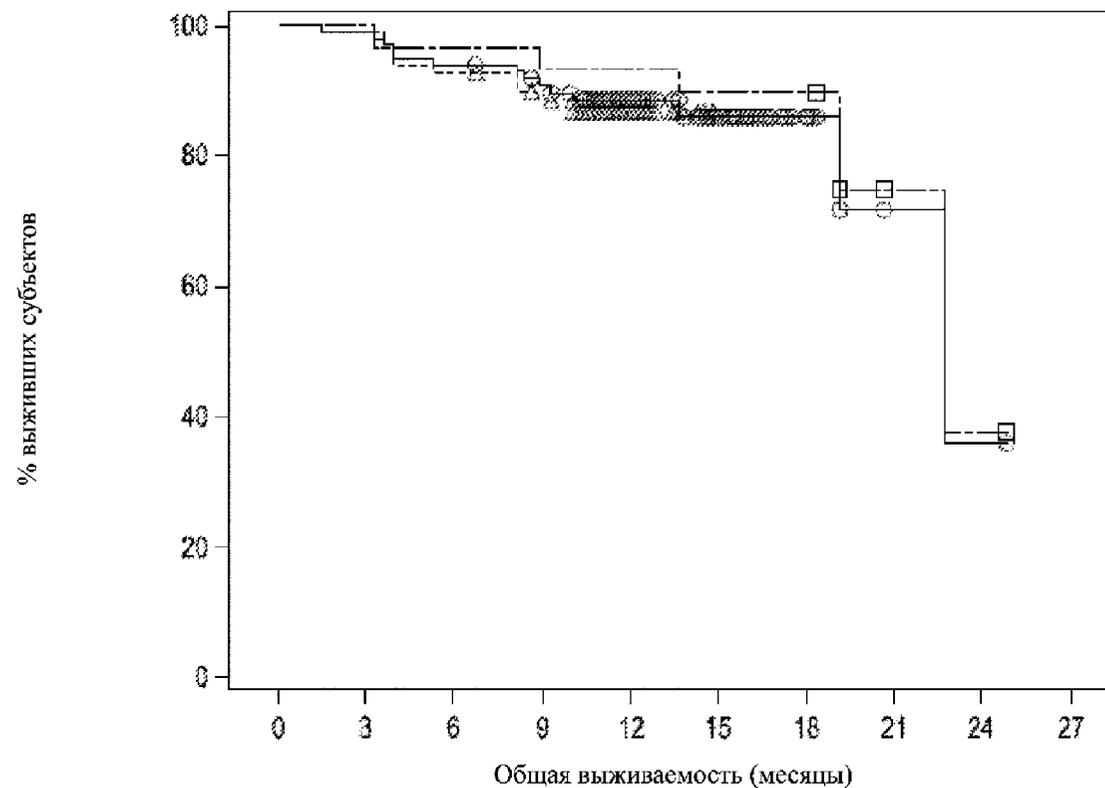


ФИГ. 5Б





**ФИГ. 6**



Субъекты с риском

Фаза 1b	29	29	28	27	27	25	9	2	1	0
Фаза 2	68	67	63	58	18	0	0	0	0	0
Фаза 1b + фаза 2	97	96	91	85	45	25	9	2	1	0

---□--- Фаза 1b    ····△···· Фаза 2    —○— Фаза 1b + фаза 2

**ФИГ. 7**

	Всего (N = 29)
Средний возраст, (диапазон)	60 {50 – 75}
Женский пол, n (%)	15 (52)
Экстрamedулярные плазмоцитомы >1, n (%)	4 (14)
Плазматические клетки костного мозга $\geq 60\%$ , n (%)	7 (24)
Медиана лет с момента постановки диагноза (диапазон)	6 (2 – 16)
Цитогенетический профиль высокого риска <sup>a</sup> n (%)	7 (25)
del17p	4 (14)
t(14;16)	2 (7)
t(4;14)	1 (4)
<b>Медианы предшествующих линии, n (диапазон)</b>	<b>5 (3 – 18)</b>
Полученная переходная терапия, n (%)	24 (83)

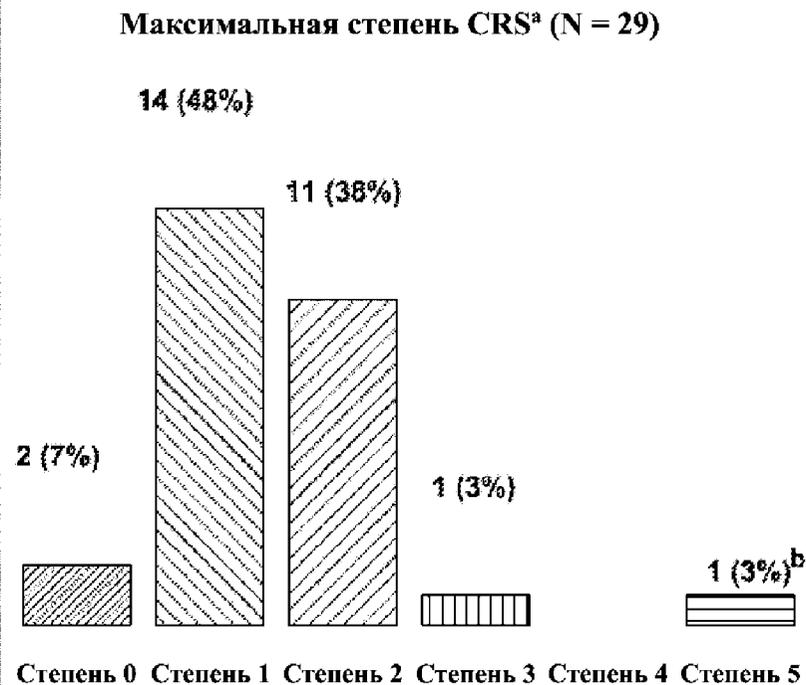
	Всего (N = 29)
Тип миеломы, <sup>b</sup> n (%)	
IgG	15 (52)
IgA	1 (3)
IgM	1 (3)
IgD	1 (3)
Биклональная	1 (3)
Легкая цепь	10 (35)
Ранее перенесенная аутологичная трансплантация, n (%)	25 (86)
<b>Лечение тремя препаратами,<sup>c</sup> n (%)</b>	<b>29 (100)</b>
Тройная рефрактерность	25 (86)
<b>Лечение пятью препаратами,<sup>d</sup> n (%)</b>	<b>21 (72)</b>
Пента-рефрактерность	9 (31)

<sup>a</sup>С помощью центрального FISH-метода, <sup>b</sup>с помощью иммунофиксации, <sup>c</sup>PI, IMiD и антитело кCD38, <sup>d</sup> $\geq 2$  PI,  $\geq 2$  IMiD и антитело кCD38

**ФИГ. 8**

## CARTITUDE-1: Безопасность

Гематологические НЯ (≥25% все степени)	N = 29	
	Все степени	≥ 3-й степени
Нейтропения	27 (93)	27 (93)
Анемия	25 (86)	16 (55)
Тромбоцитопения	25 (86)	20 (69)
Лейкопения	15 (52)	15 (52)
Лимфопения	13 (45)	9 (31)
Негематологические НЯ (≥25% все степени)		
Повышенная АСТ	9 (31)	2 (7)
Повышенная АЛТ	8 (28)	1 (3)
Диарея	8 (28)	1 (3)
Инфекция верхних дыхательных путей	8 (28)	0



<sup>a</sup>Оценено в соответствии с Lee et al. Blood 2014;124:188, <sup>b</sup>Тот же пациент с DLT с пролонгированным CRS 4 степени.  
 НЯ = нежелательное явление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; CRS — синдром высвобождения цитокинов

ФИГ. 9

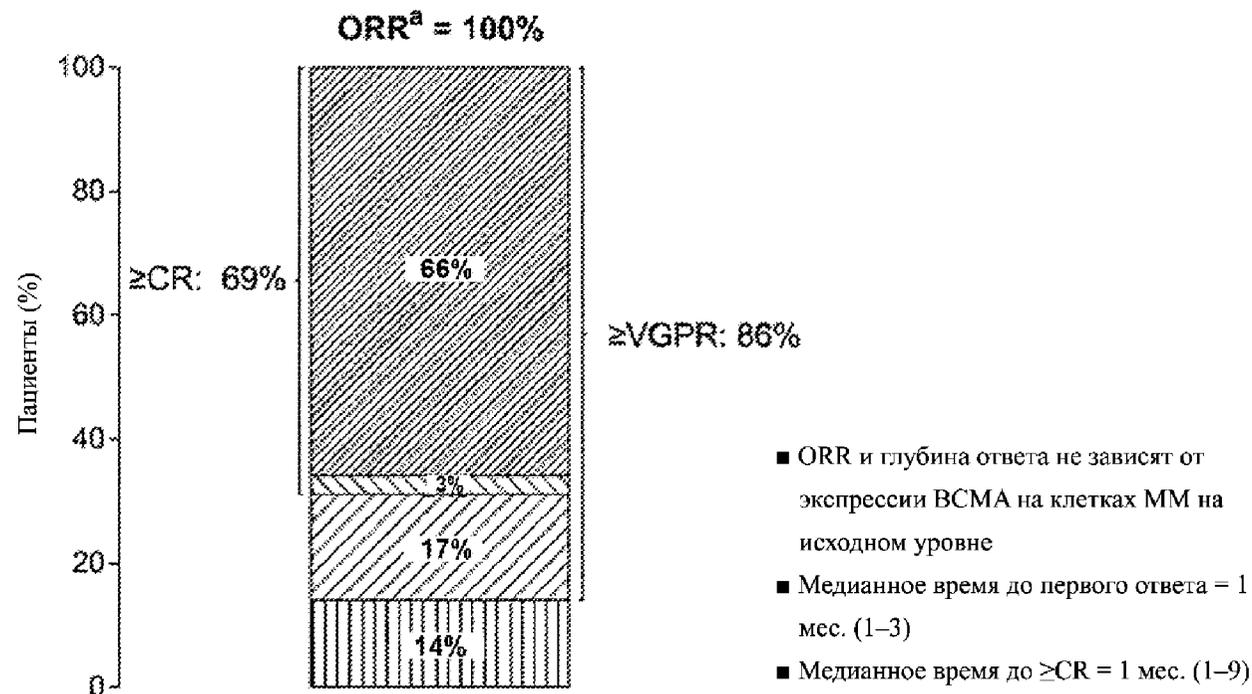
## Эффективность CARTITUDE-1: Снижение опухолевой нагрузки



<sup>а</sup>М-белок в сыворотке крови, М-белок в моче или разница между вовлеченной и невовлеченной свободной легкой цепью (dFLC). \*Протеинурия белка Бенс-Джонса на исходном уровне с временным ответом во время переходной терапии; выход представляет значение dFLC

ФИГ. 10

## CARTITUDE-1: Общая частота ответа



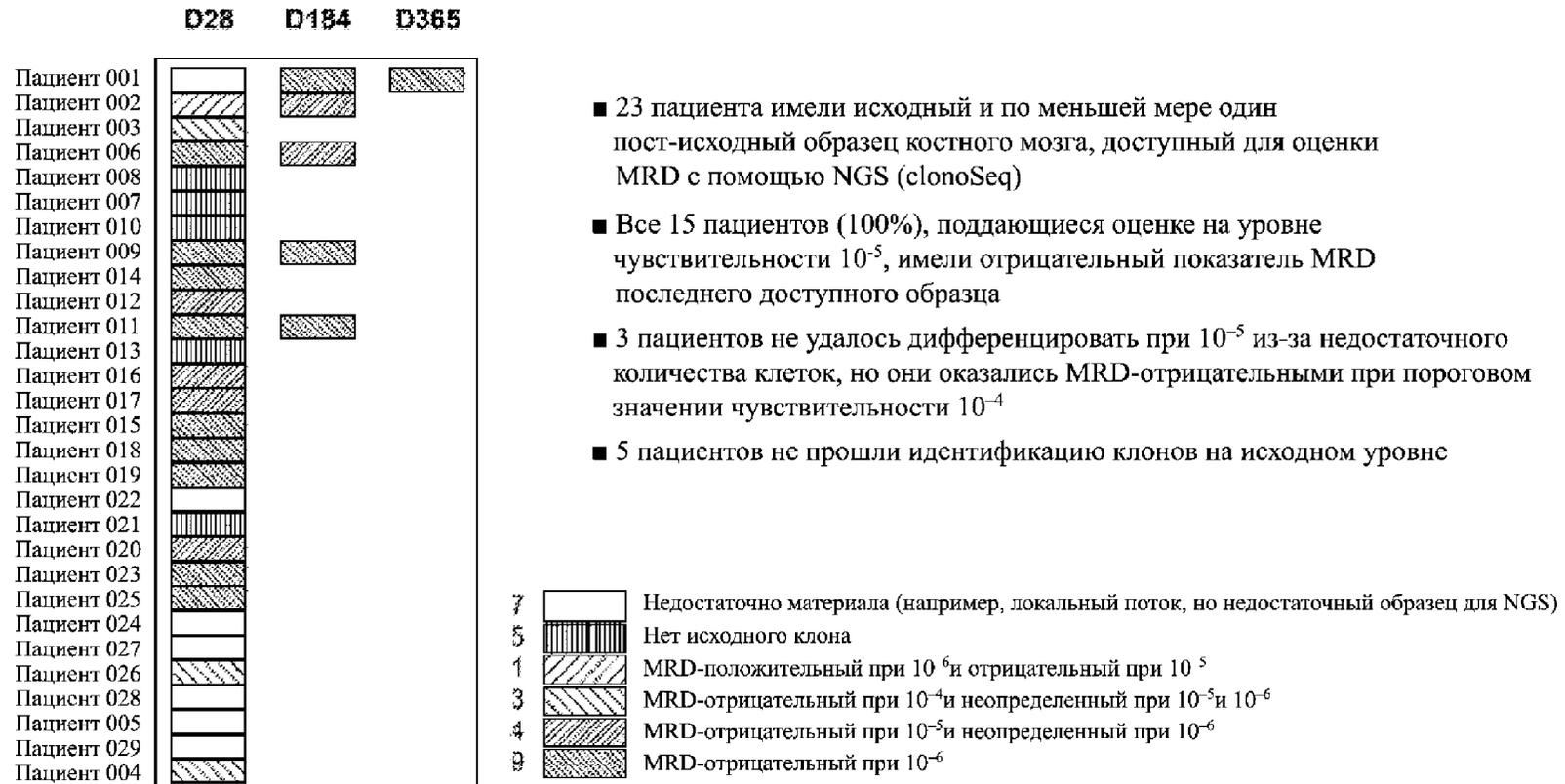
Наиболее благоприятный ответ<sup>b</sup> = ■ sCR ■ CR ■ VGPR ■ PR

<sup>a</sup>PR или более благоприятный ответ; ПО оценке Independent Review Committee (Независимый экспертный комитет),

<sup>b</sup>Ни один пациент не показал стабильного заболевания или прогрессирующего заболевания в качестве наиболее благоприятного ответа. CR — полный ответ; ORR — общая частота ответа; PR — частичный ответ; sCR — строгий полный ответ; VGPR — очень хороший частичный ответ.

ФИГ. 11

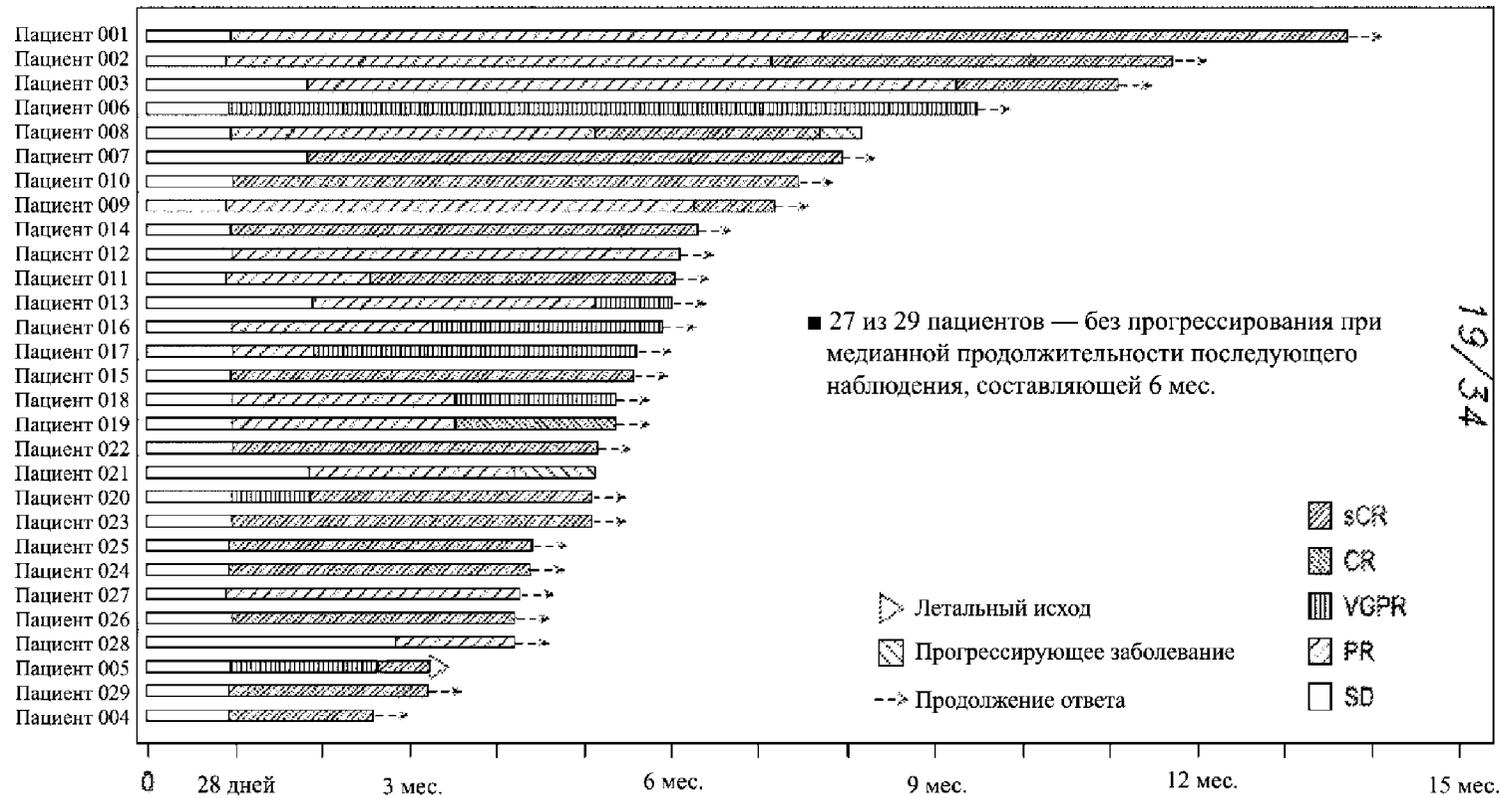
## CARTITUDE-1: Минимальное остаточное заболевание



Д = день; MRD — минимальное остаточное заболевание. СНП = секвенирование нового поколения;

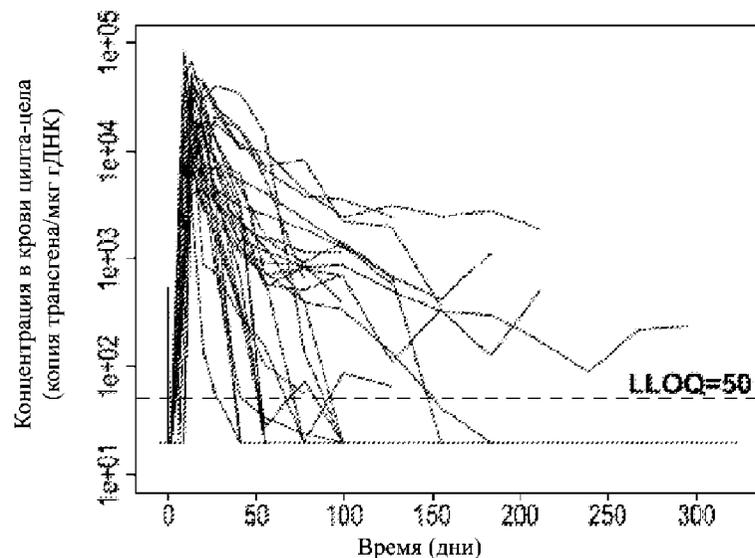
ФИГ. 12

## CARTITUDE-1: Продолжительность ответа



ФИГ. 13

## CARTITUDE-1: Распространение и устойчивость цилта-цела



- CD3+ CAR+ клетки и уровни трансгенов показали рост как в крови, так и в костном мозге
- Медианное время до пика роста ( $C_{max}$ ) составляло ~13 дней после инфузии
- Через 90 дней ~40% оцениваемых пациентов<sup>a</sup> имели обнаруживаемые уровни трансгена периферических CAR и CD3 CAR+ клетки
- Предпочтительный фенотип CD8+ центральных клеток памяти, наблюдаемый при пике роста

ФК-параметр	Средний уровень трансгена CAR (SD)
$C_{max}$	35,596 (17972)
AUC <sub>(0-28d)</sub>	343,146 (195765)
Единицы $C_{max}$ : копий/мкг гДНК; Единицы AUC: копий/мкг гДНК x день (Ph1b, N = 29)	

<sup>a</sup>Пациенты с продолжительностью сбора образцов для оценки ФК >90 дней (n = 25); LLOQ = нижний предел количественного обнаружения

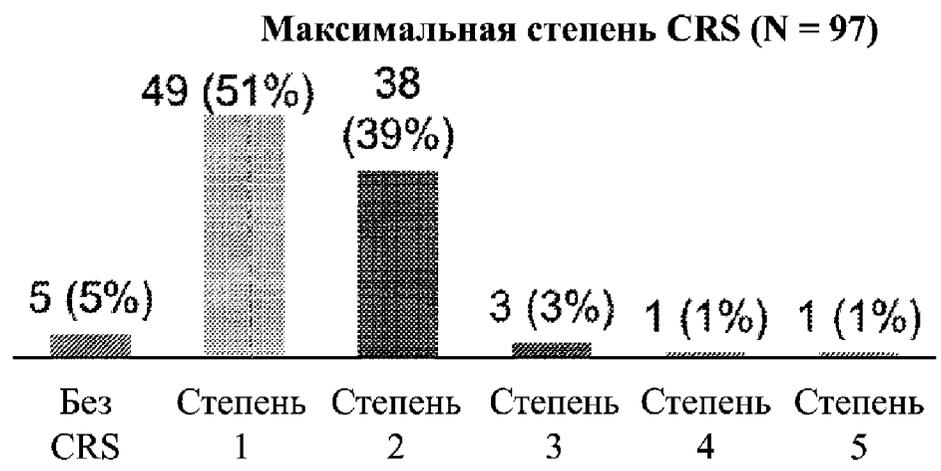
ФИГ. 14

## CARTITUDE-1: Минимальное остаточное заболевание

Костный мозг, n (%)	Порог чувствительности (NGS)		
	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$
<b>День 28</b>			
Подходящие для оценки MRD <sup>a</sup>	15	12	8
MRD-негативный	15 (100)	12 (100)	7 (88)
<b>Месяц 6</b>			
Подходящие для оценки MRD	5	5	3
MRD-негативный	5 (100)	5 (100)	3 (100)
<b>Месяц 12</b>			
Подходящие для оценки MRD	1	1	1
MRD-негативный	1 (100)	1 (100)	1 (100)

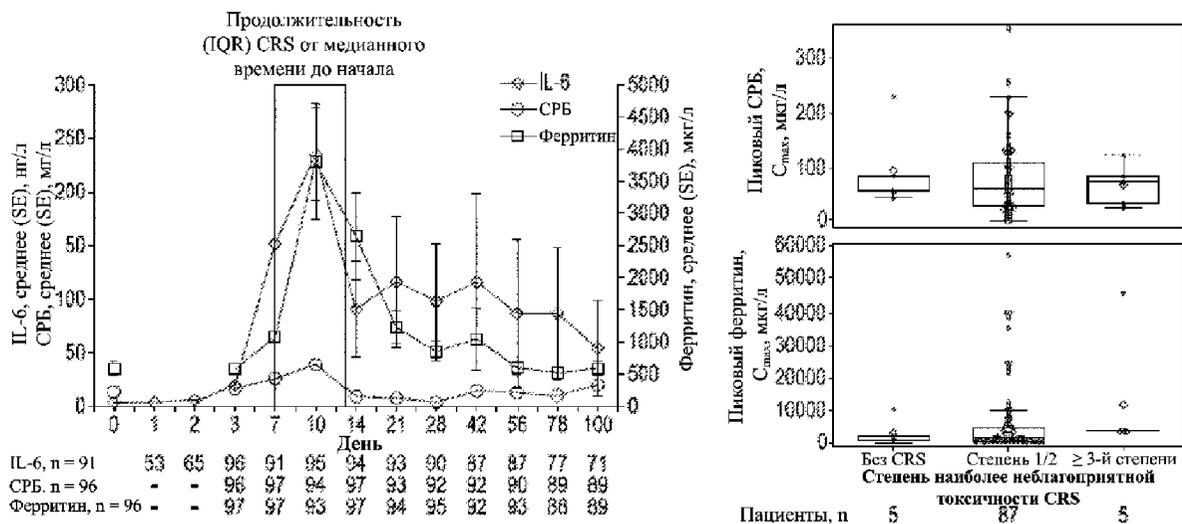
<sup>a</sup>Доступные для оценки образцы — это образцы, прошедшие калибровку и содержащие достаточное количество клеток для оценки при соответствующем пороге тестирования. MRD = минимальное остаточное заболевание; СНП = секвенирование нового поколения;

**ФИГ. 15**



**ФИГ. 16**

## Уровни IL-6, СРБ и ферритина у пациентов, получавших лечение цилта-целом



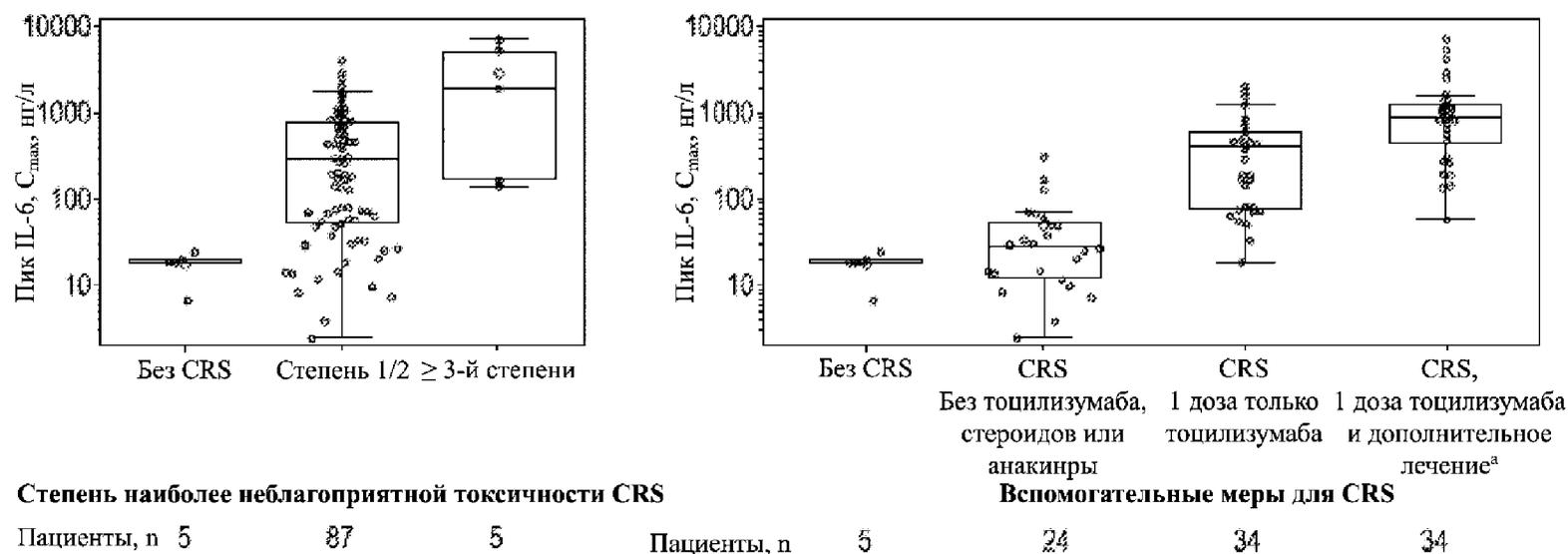
- У всех пациентов уровни IL-6 достигли пика в дни 7-14 после инфузии цилта-цела, как и уровни IL-10 и IFN- $\gamma$
- Динамика СРБ и ферритина следует за уровнем цитокинов и может быть полезна при контроле CRS
- Связь между тяжестью CRS и показателями исходного уровня<sup>a</sup> или пиковыми уровнями СРБ или ферритина отсутствует

<sup>a</sup>Данные не показаны.

VL — исходный уровень; C<sub>max</sub>, максимальная концентрация; CRP — С-реактивный белок; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IL — интерлейкин; IQR — межквартильный диапазон; СИ, стандартная погрешность.

ФИГ. 17

## Пиковые уровни IL-6 в зависимости от тяжести CRS и вспомогательных мер

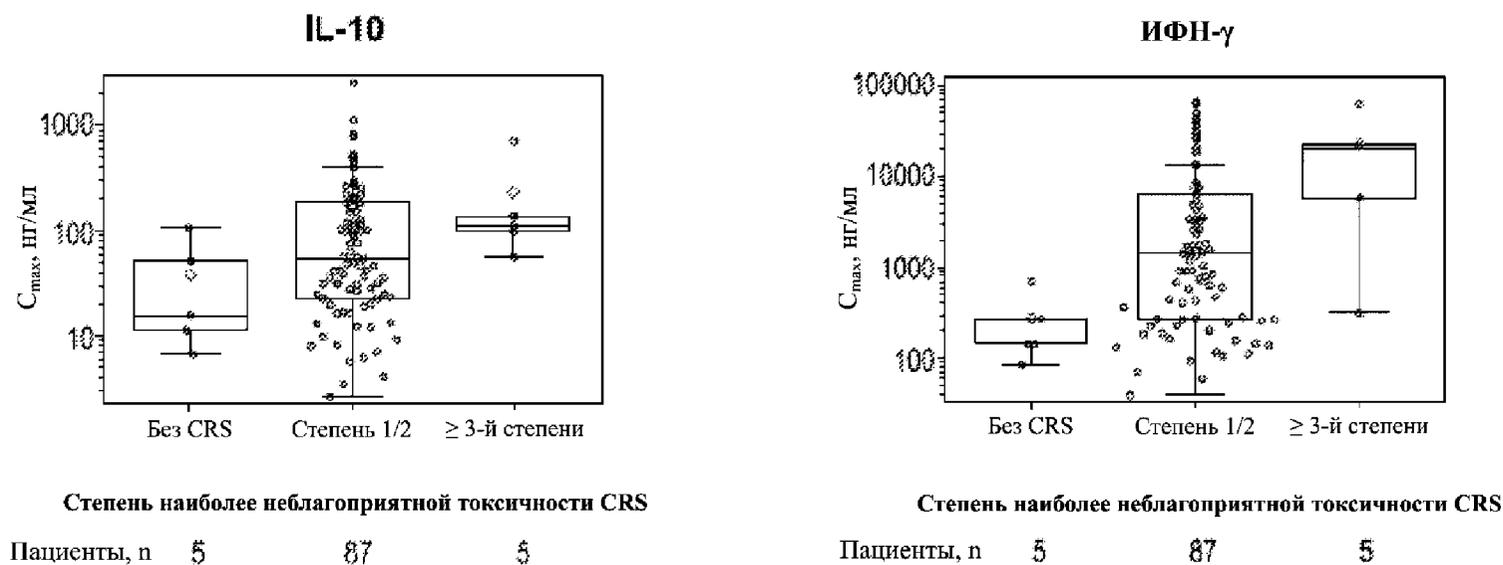


Степень тяжести CRS и вспомогательные меры были связаны с пиковыми уровнями IL-6, а также пиковыми уровнями IL-10 и IFN- $\gamma$ <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Дополнительная доза тоцилизумаба, стероидов и/или анакинры; <sup>b</sup>Данные не показаны  
 $C_{max}$  — максимальная концентрация; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IL — интерлейкин.

ФИГ. 18

## Пиковые уровни IL-10 и IFN-γ по степени тяжести CRS

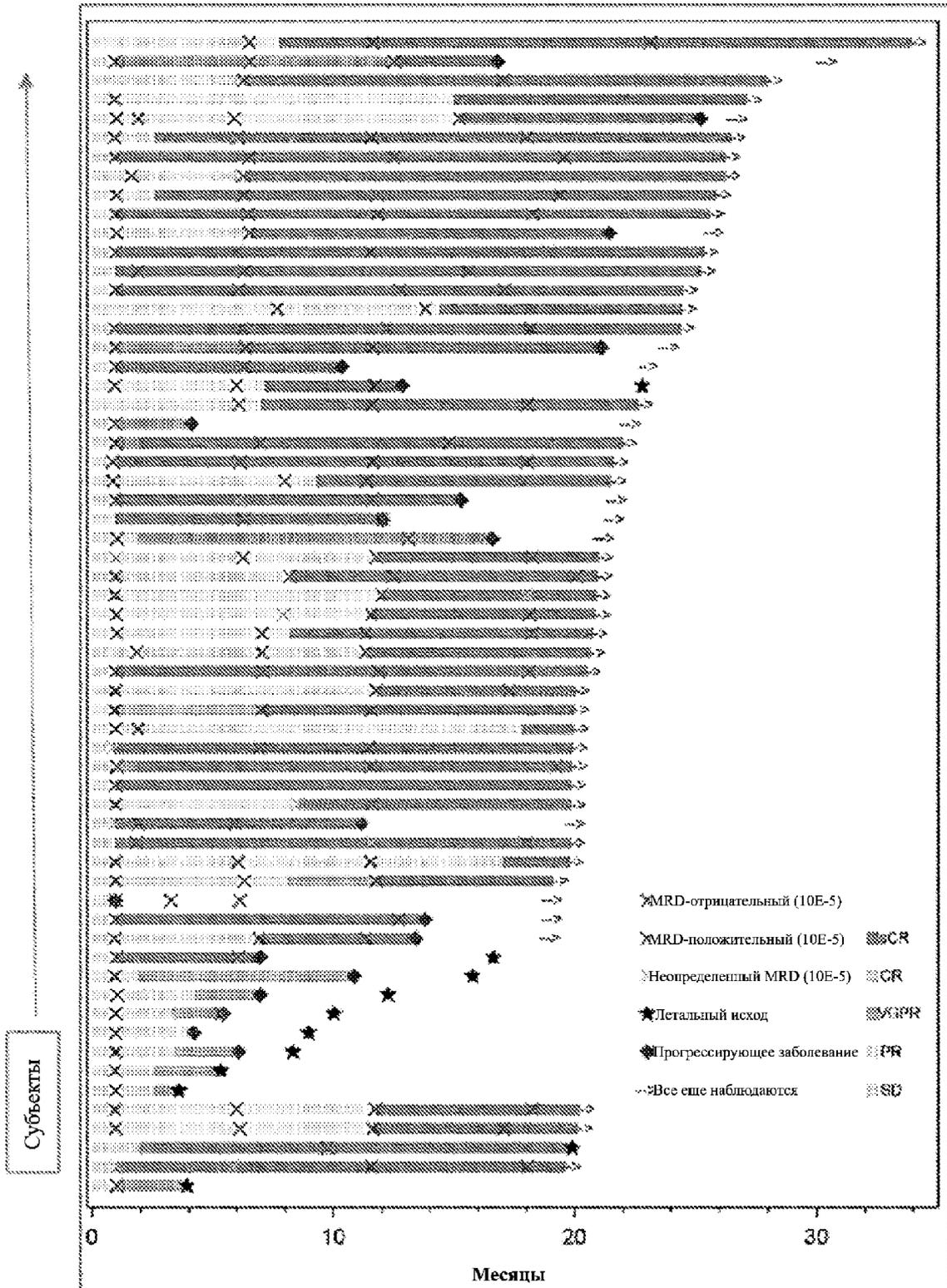


**Степень тяжести CRS была связана с пиковыми уровнями IL-10 и IFN-γ**  
**Результаты были схожими для других цитокинов, включая IL-2, IL-8,**  
**растворимый IL-2Rα и TNFα<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Данные не показаны.

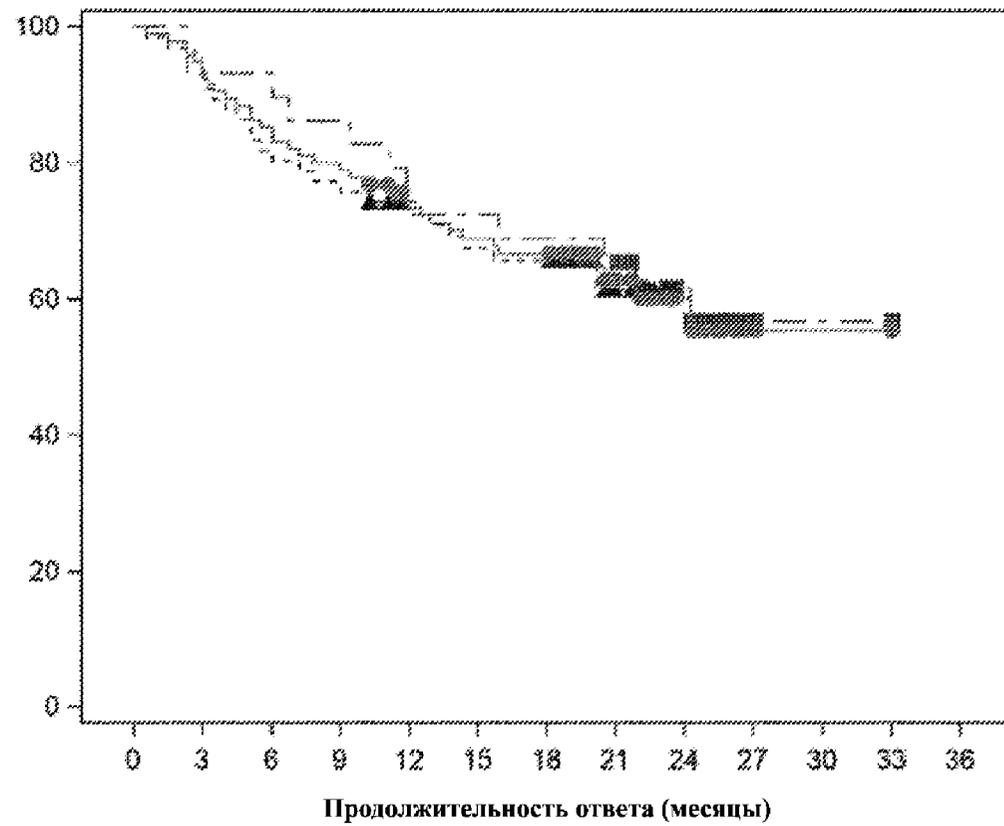
С<sub>пик</sub> — максимальная концентрация; CRS — синдром высвобождения цитокинов; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; TNF, фактор некроза опухоли

**ФИГ. 19**



ФИГ. 20

% выживших субъектов и без признаков прогрессирования



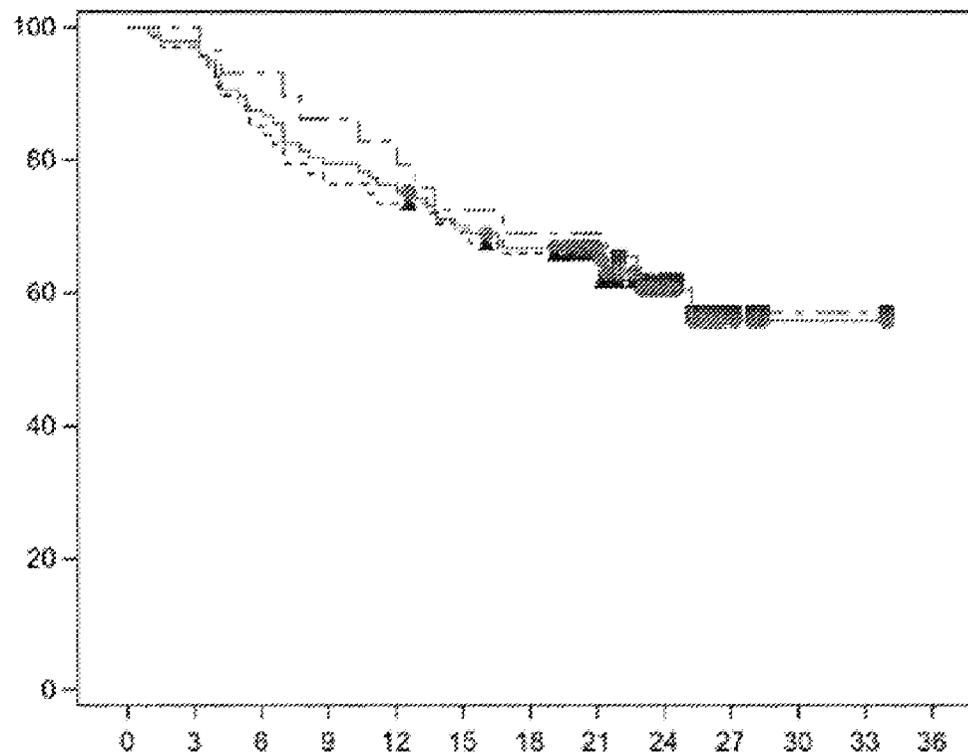
Субъекты с риском

Фаза 1b	29	27	27	25	21	21	20	19	13	2	1	1	0
Фаза 2	66	62	54	51	44	40	39	7	0	0	0	0	0
Фаза 1b + фаза 2	95	89	81	76	65	61	59	26	13	2	1	1	0

---■--- Фаза 1b    - - -▲- - - Фаза 2    - - -◆- - - Фаза 1b + фаза 2

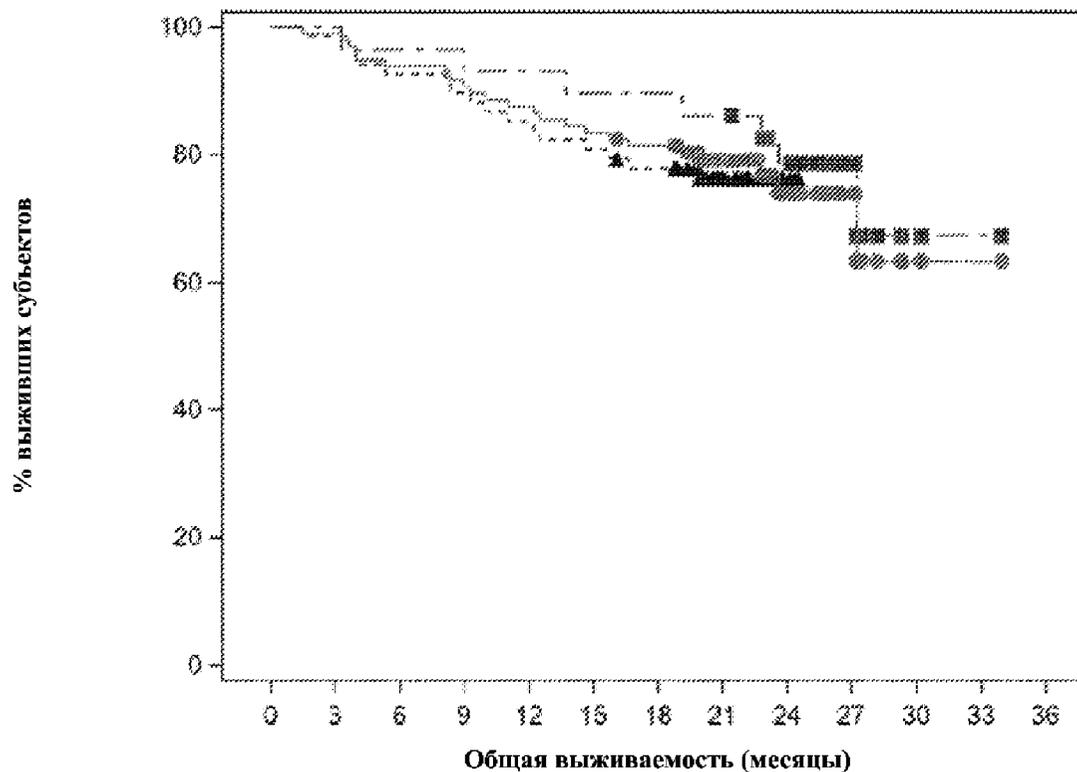
ФИГ. 21

% выживших субъектов и без признаков прогрессирования



		Выживаемость без прогрессирования (месяцы)												
Субъекты с риском		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Фаза 1b		20	29	27	25	24	21	20	20	16	4	1	1	0
Фаза 2		68	66	58	52	50	48	43	18	3	0	0	0	0
Фаза 1b + фаза 2		87	86	85	77	74	67	63	36	19	4	1	1	0
		-----■-----	Фаза 1b	-----▲-----	Фаза 2	-----◆-----	Фаза 1b + фаза 2							

**ФИГ. 22**

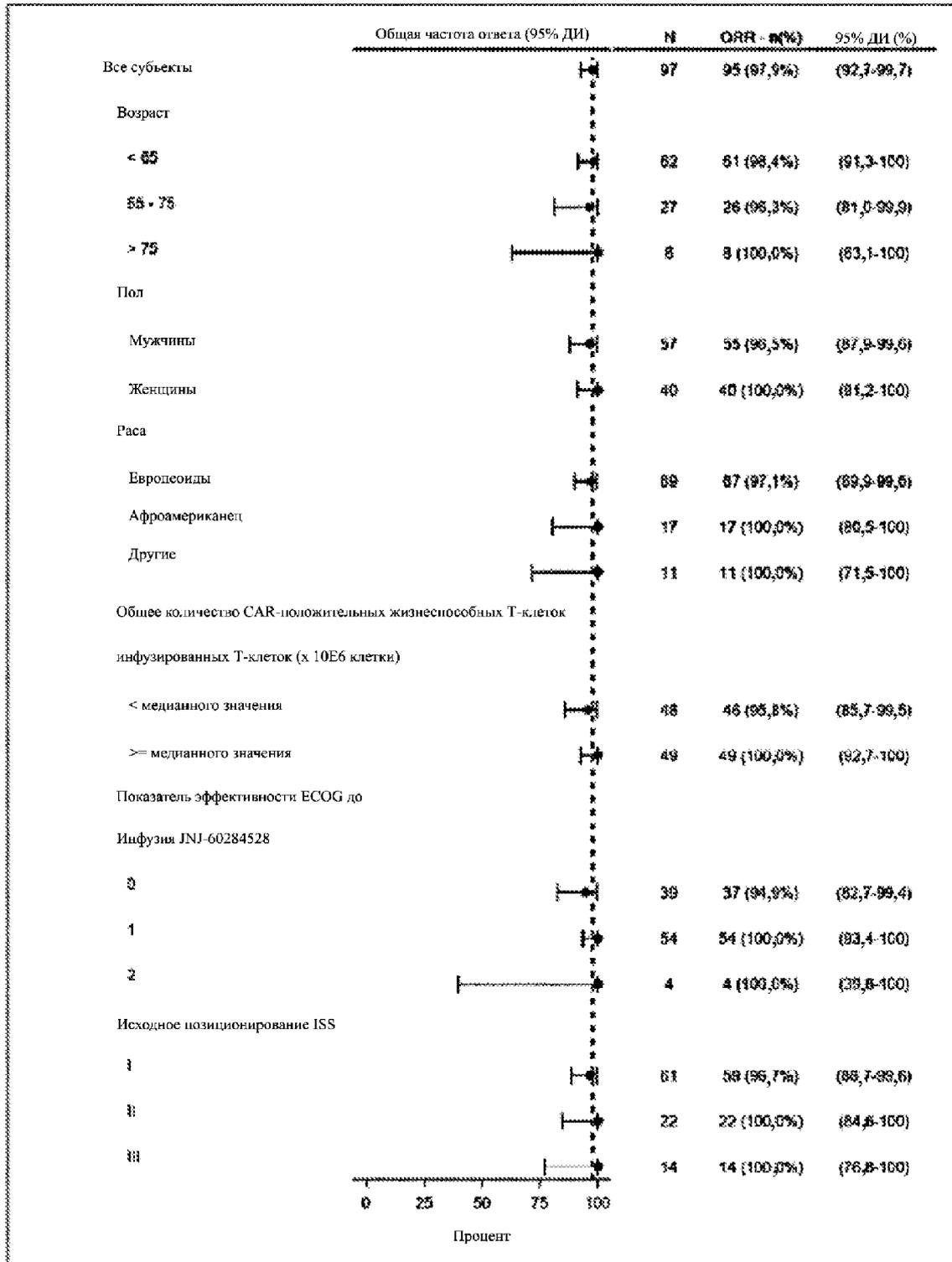


Субъекты с риском

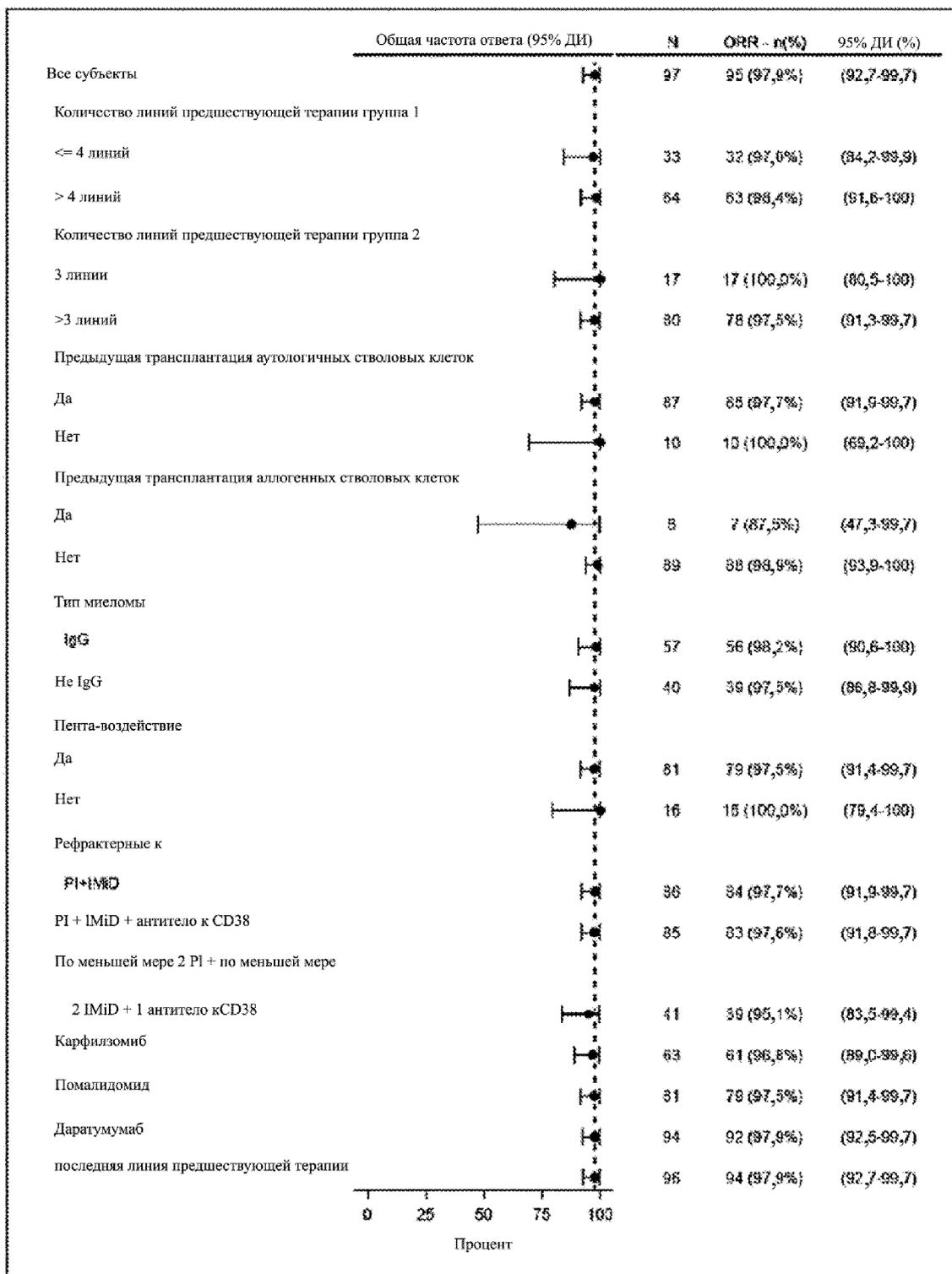
Фаза 1b	29	29	28	27	27	26	26	25	20	8	2	1	0
Фаза 2	68	67	63	61	58	55	52	21	3	0	0	0	0
Фаза 1b + фаза 2	97	96	91	88	85	81	78	46	23	8	2	1	0

- - - ■ - - - Фаза 1b      - - - ▲ - - - Фаза 2      - - - ◆ - - - Фаза 1b + фаза 2

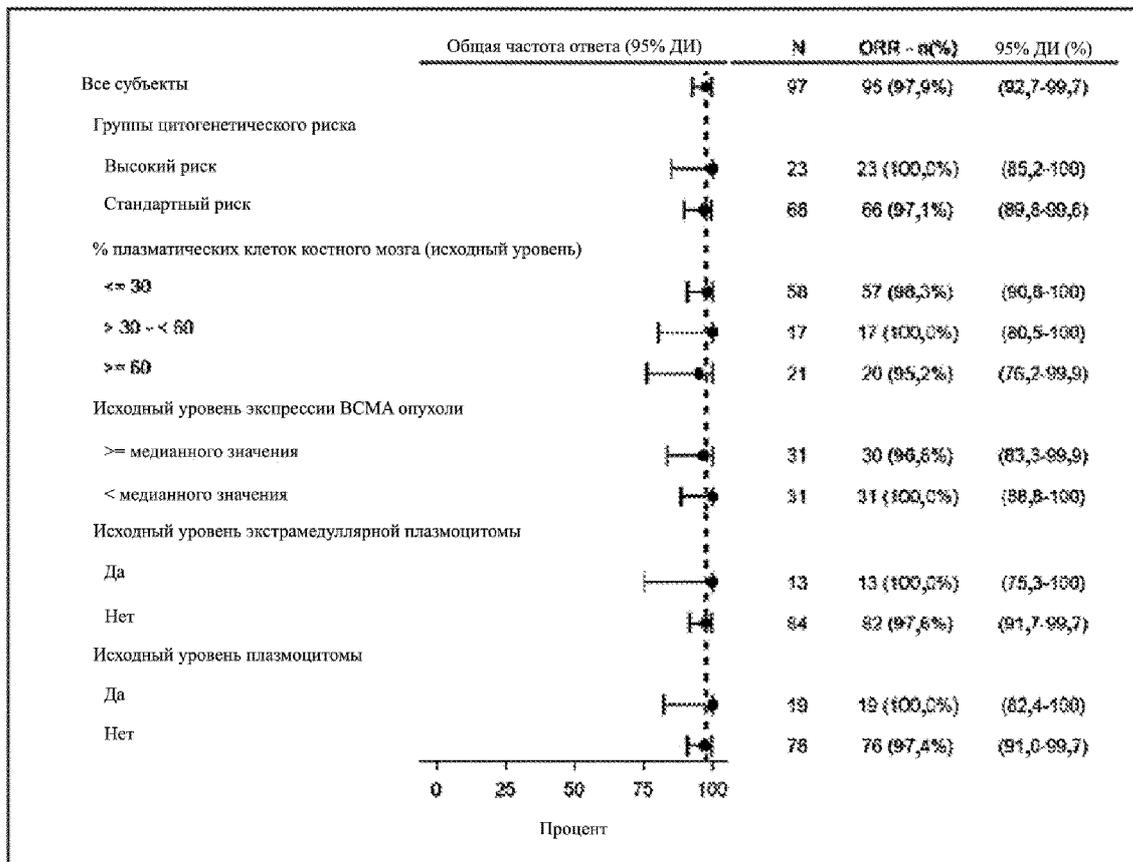
**ФИГ. 23**



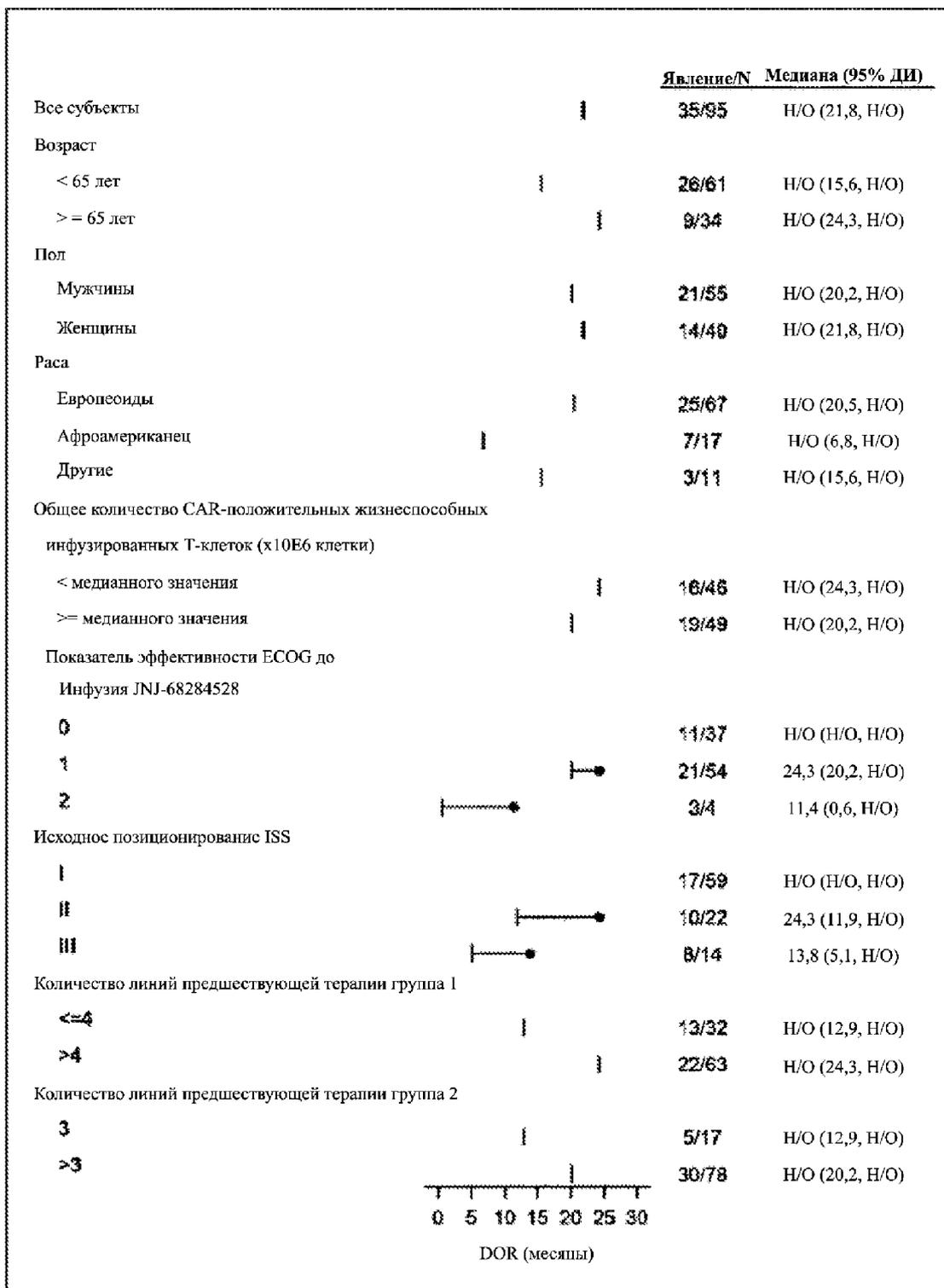
ФИГ. 24А



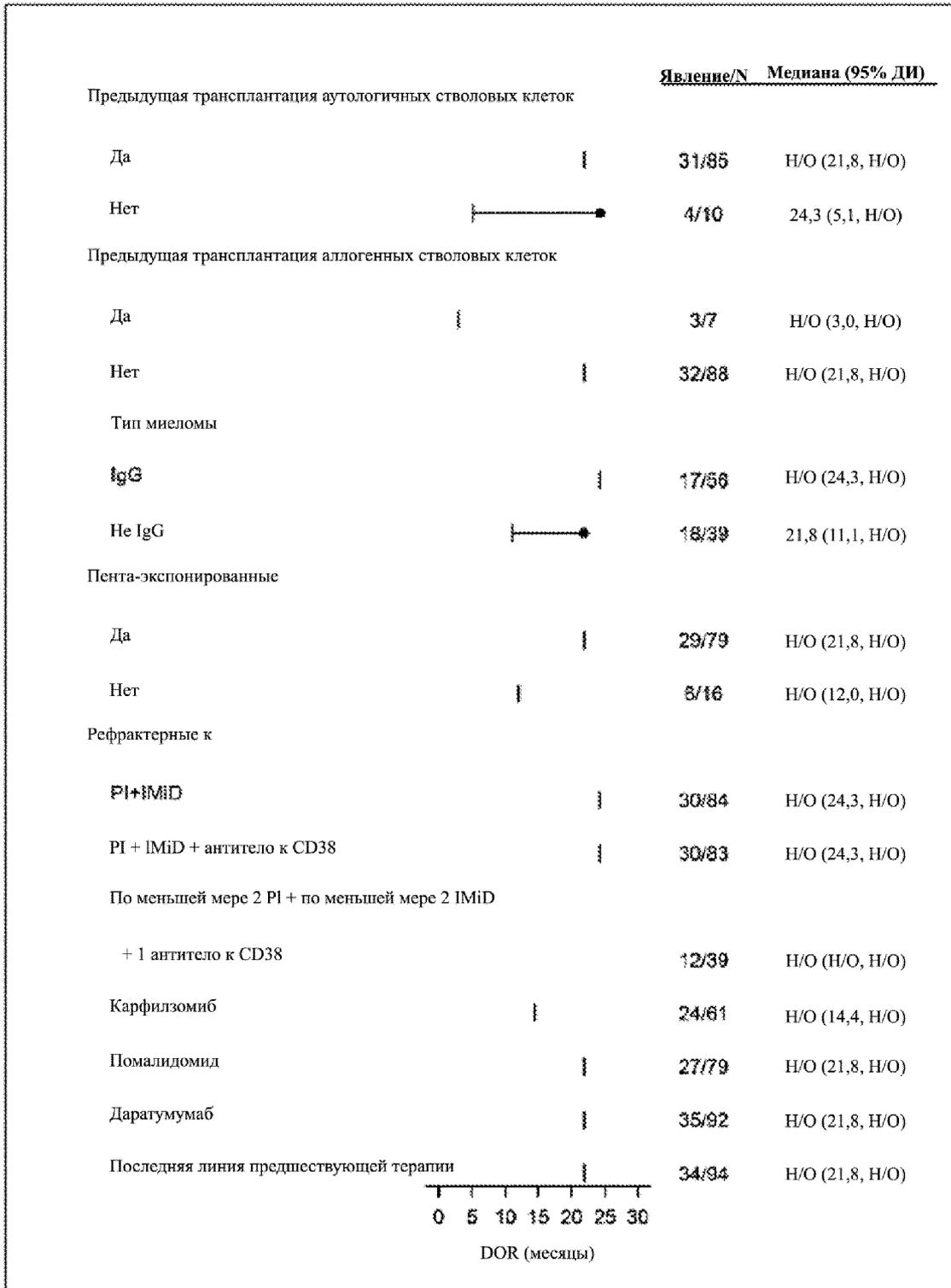
ФИГ. 24Б



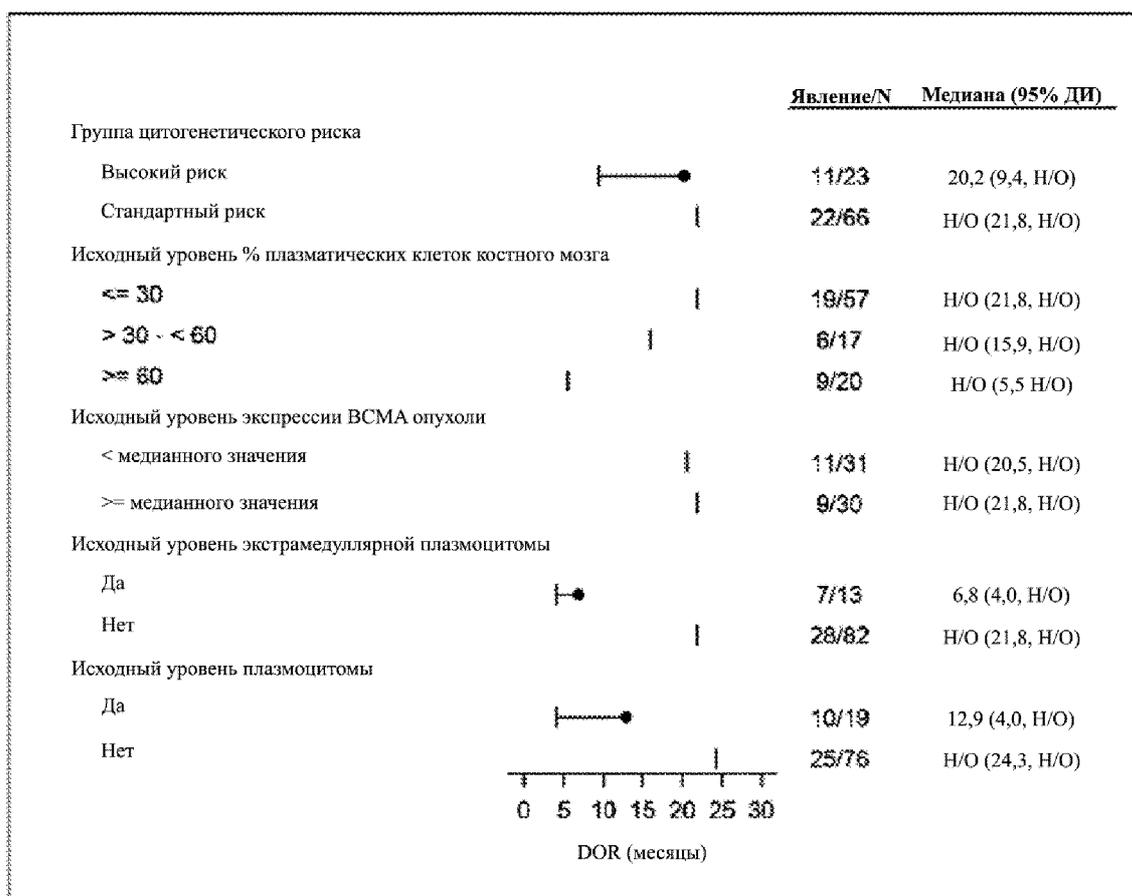
ФИГ. 24В



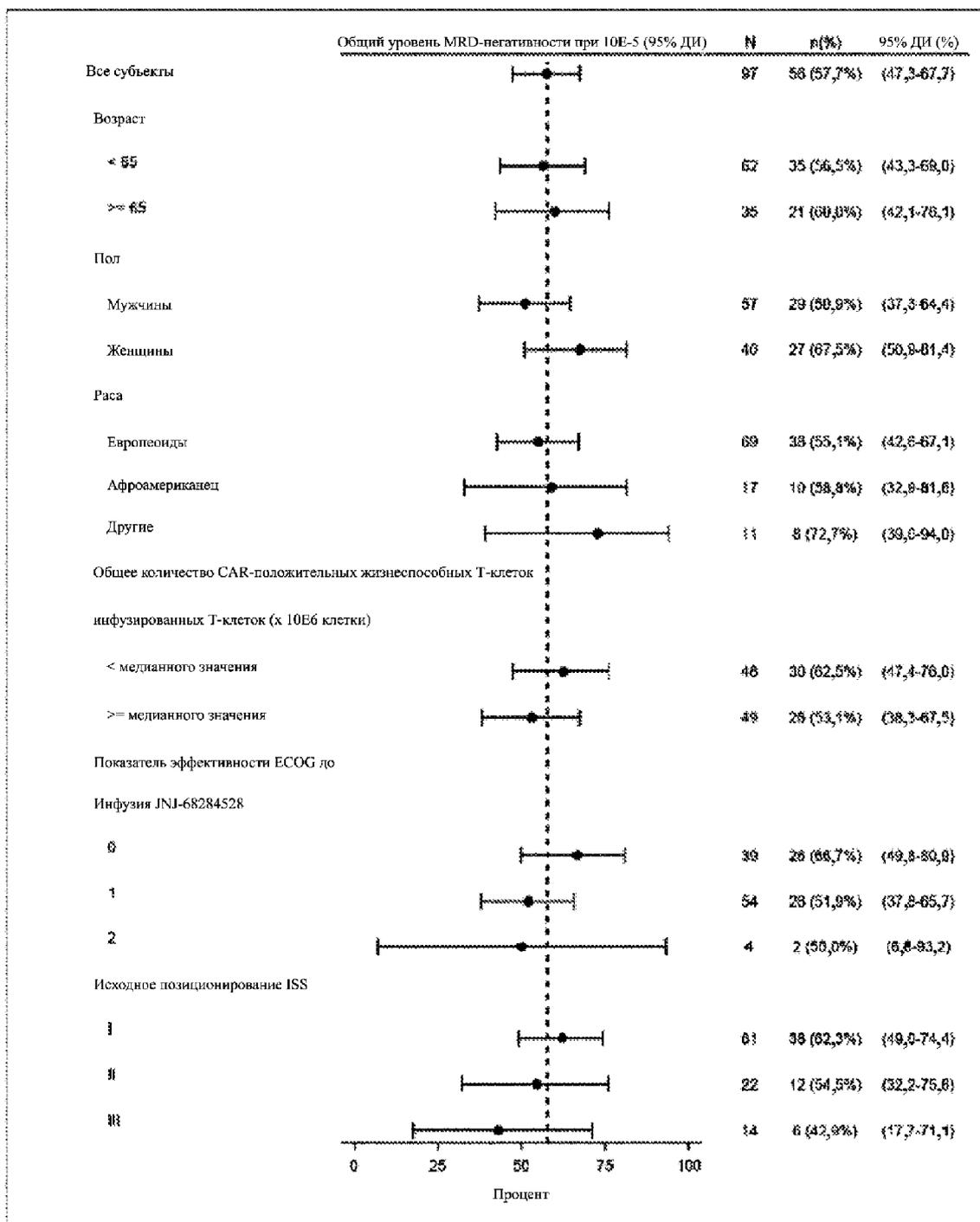
ФИГ. 25А



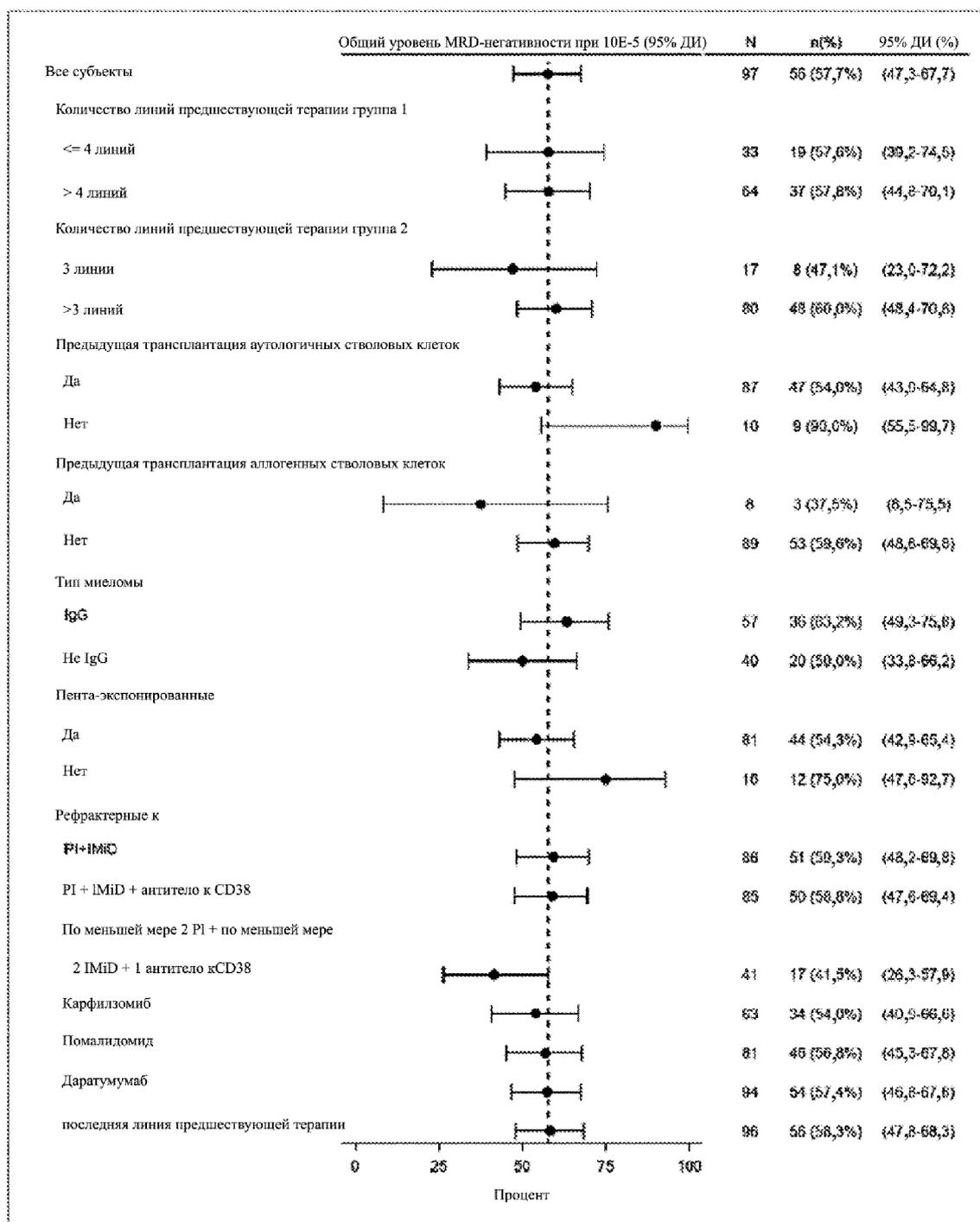
ФИГ. 25Б



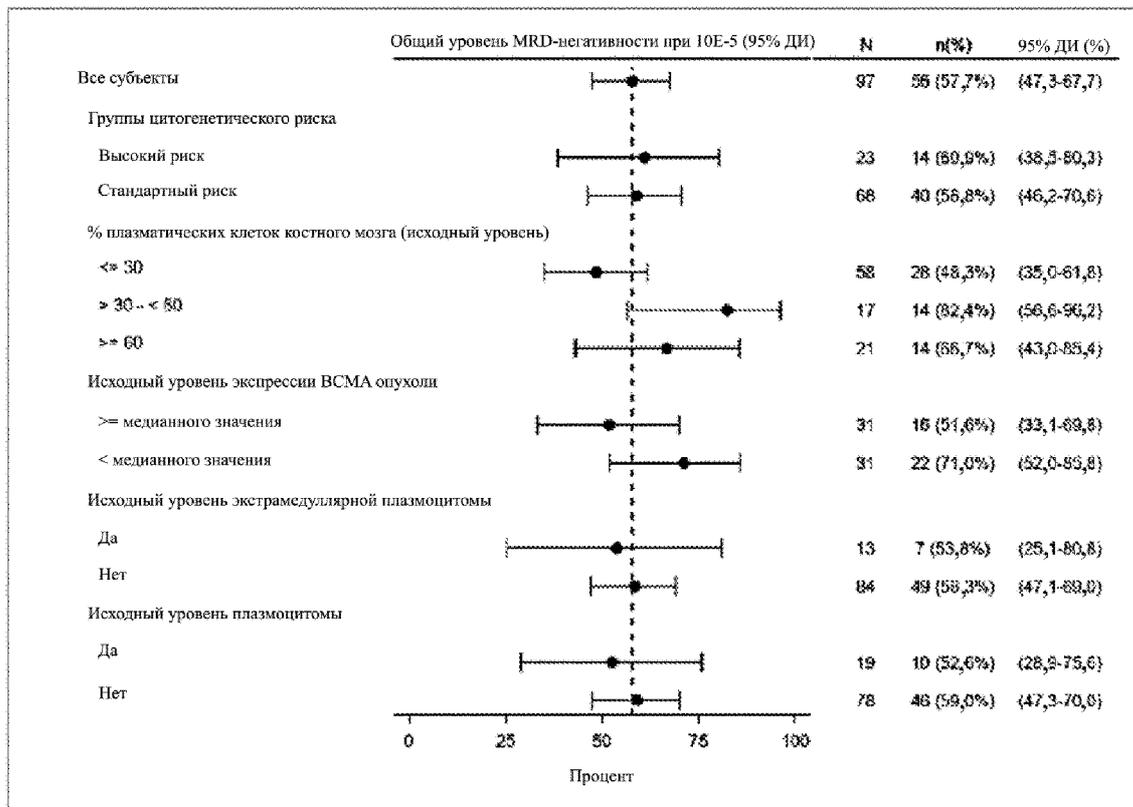
ФИГ. 25В



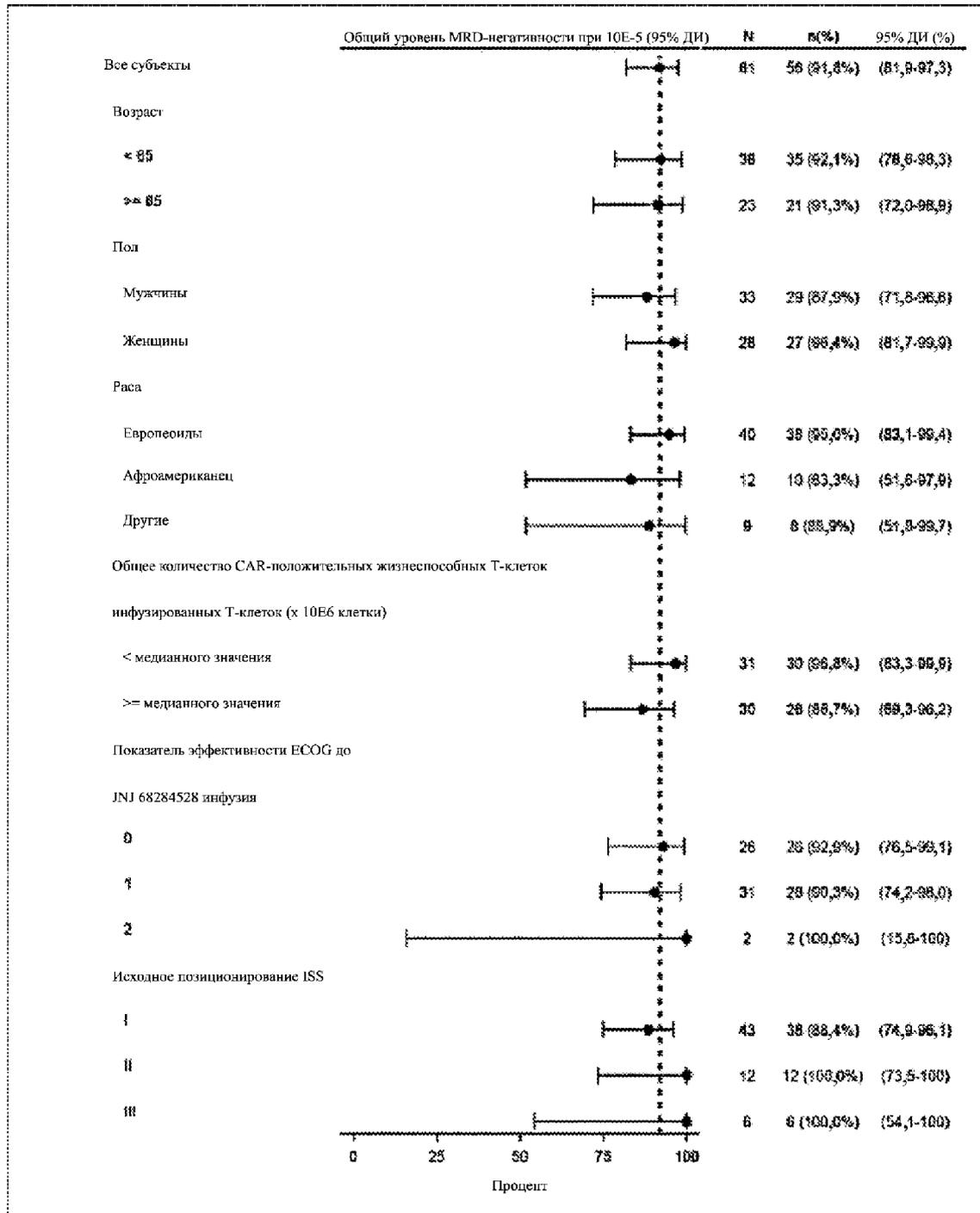
ФИГ. 26А



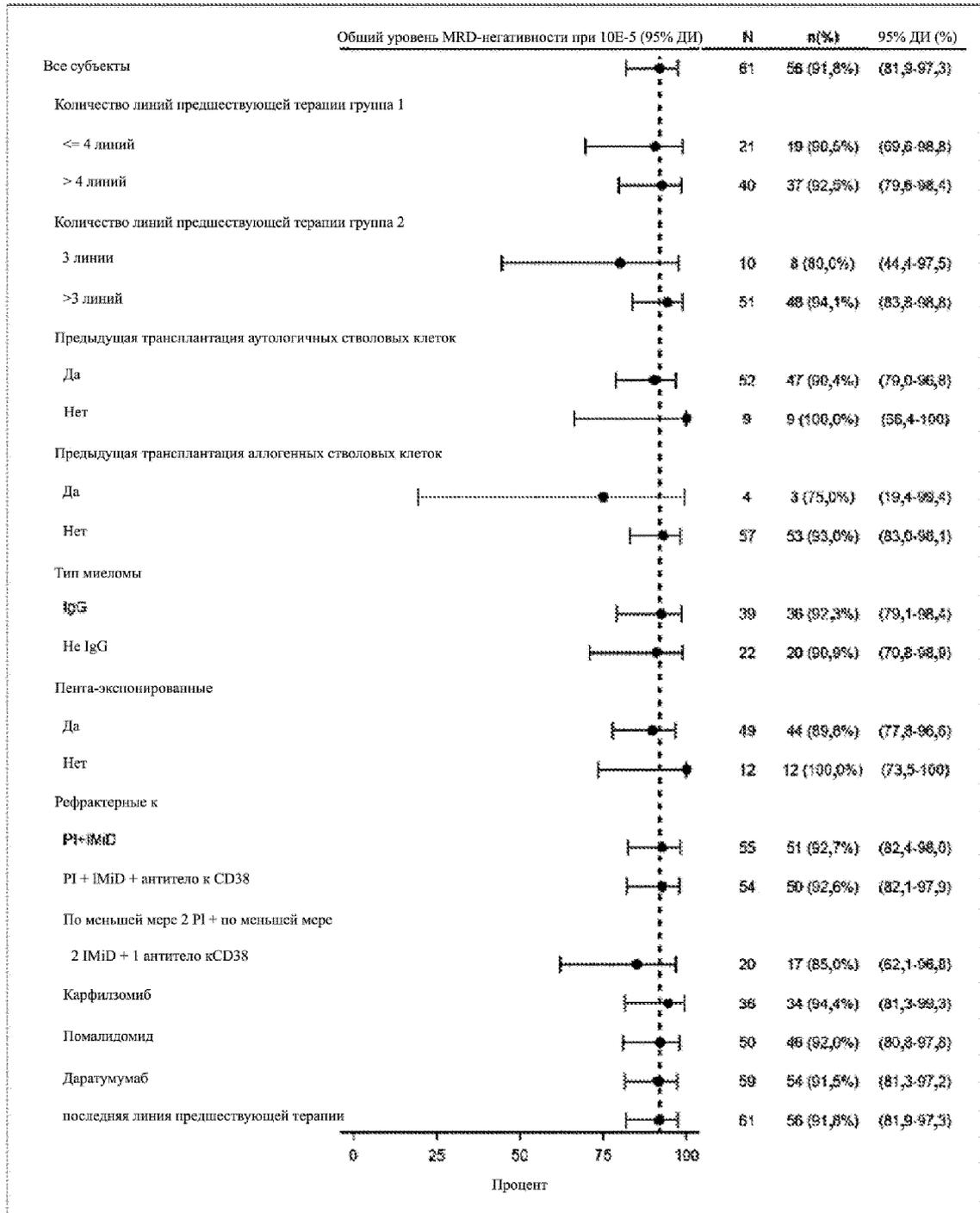
ФИГ. 26Б



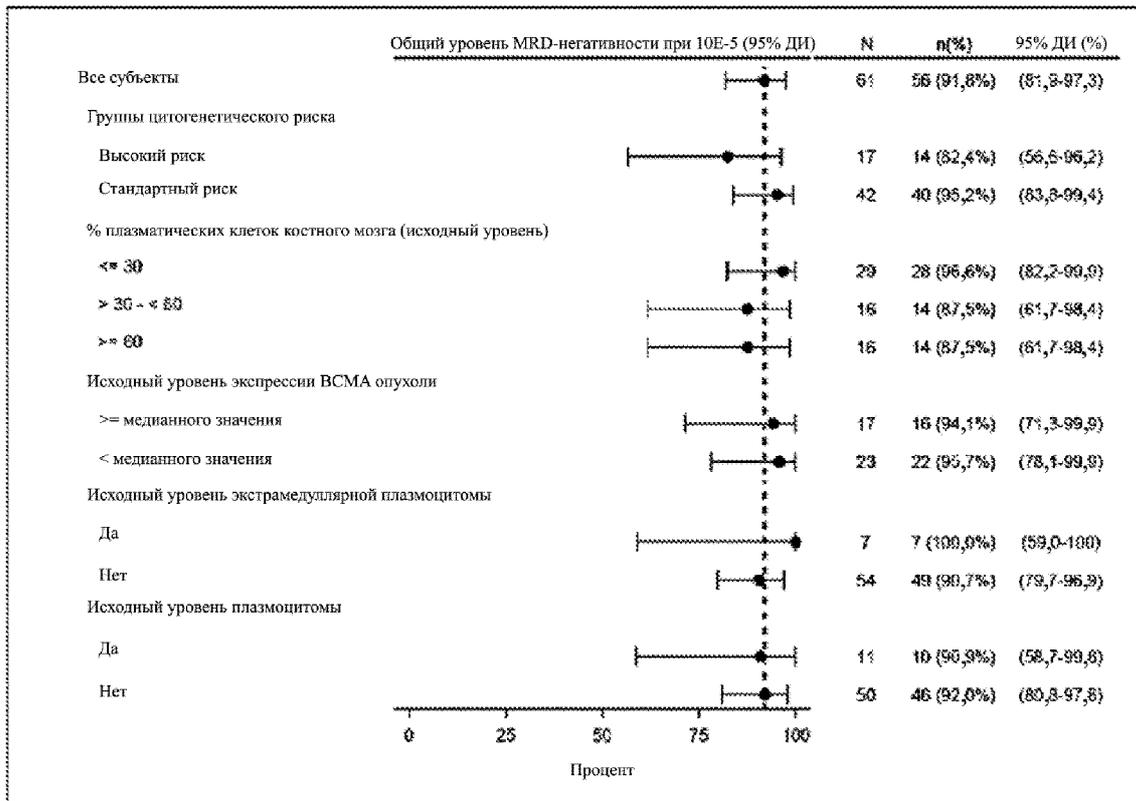
ФИГ. 26В



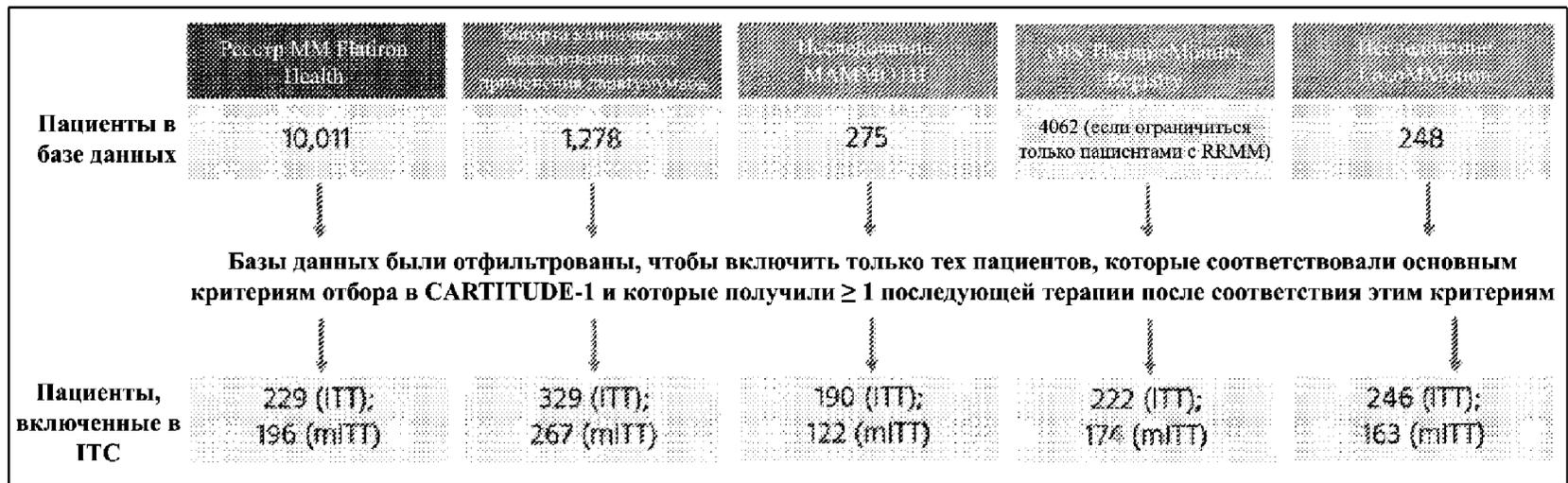
ФИГ. 27А



ФИГ. 27Б

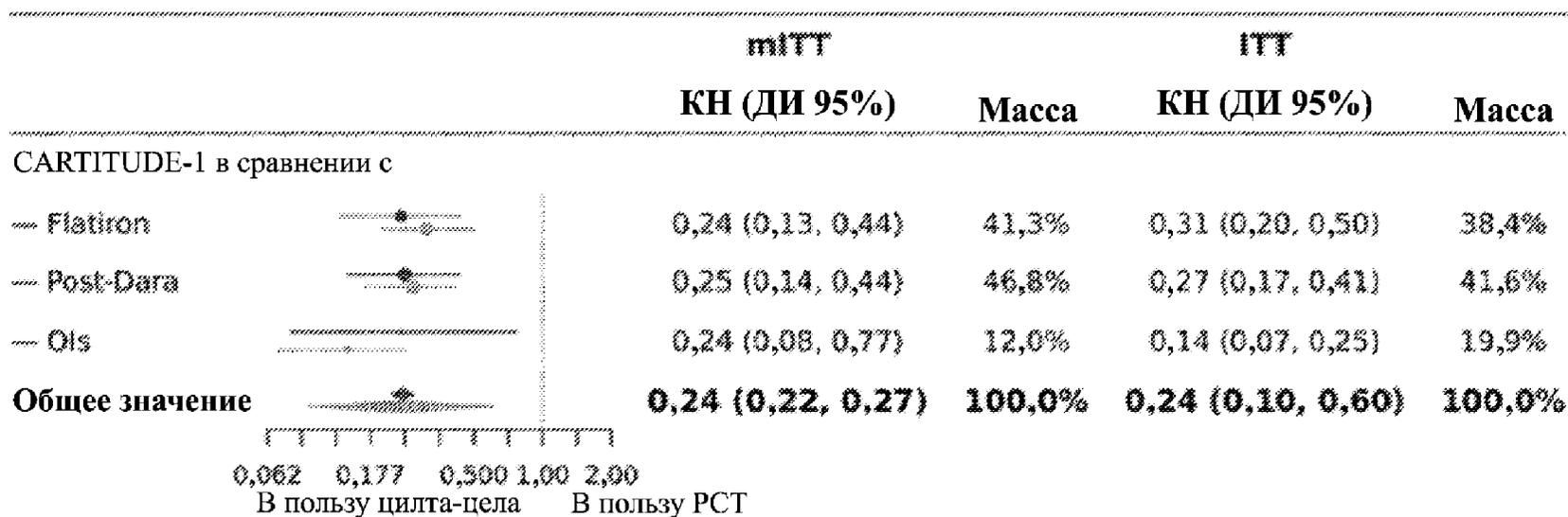


ФИГ. 27В



ФИГ. 28

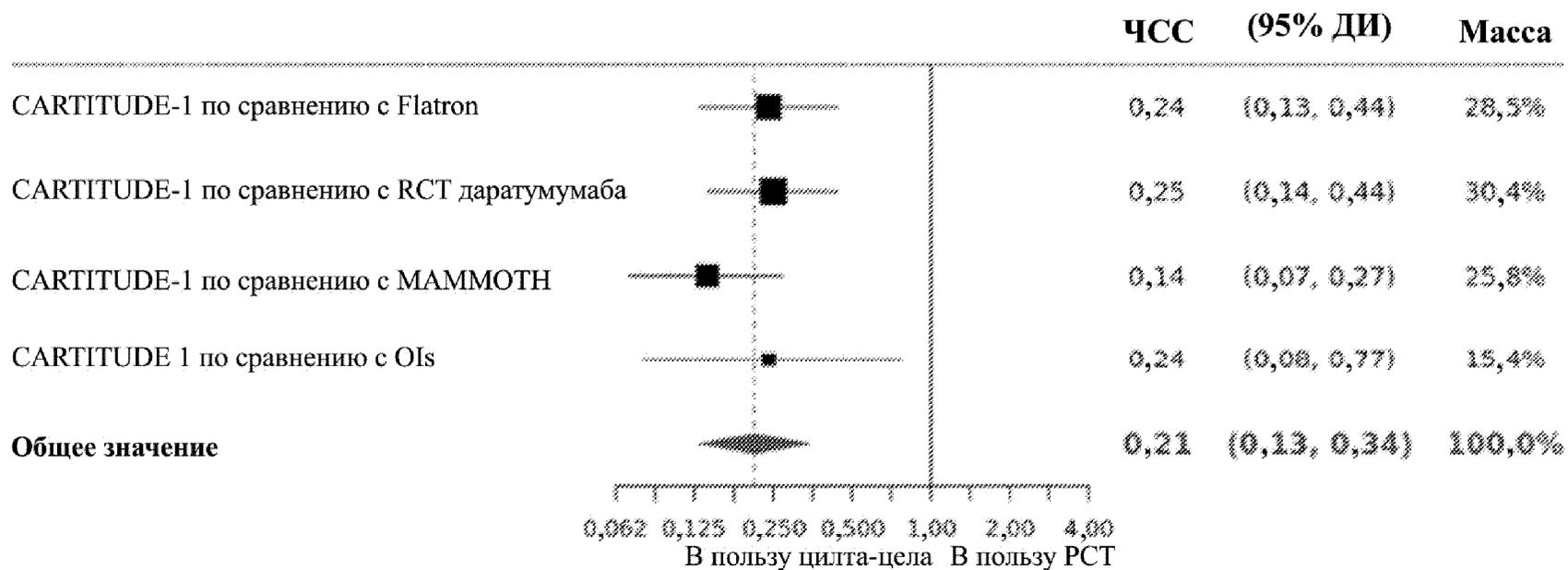
### OS, все индексные даты



Гетерогенность: mITT:  $I^2 = 0\%$ ,  $\tau^2 = 0$ ; ITT:  $I^2 = 52\%$ ,  $\tau^2 = 0,0707$

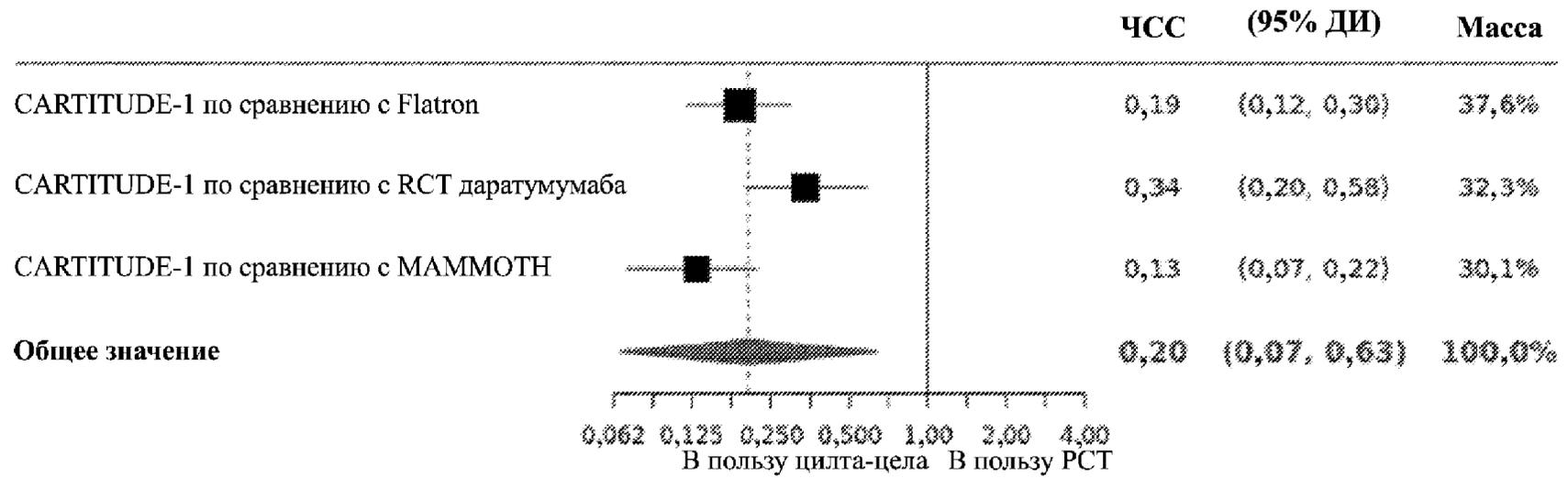
ФИГ. 29А

### Общая выживаемость для цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача



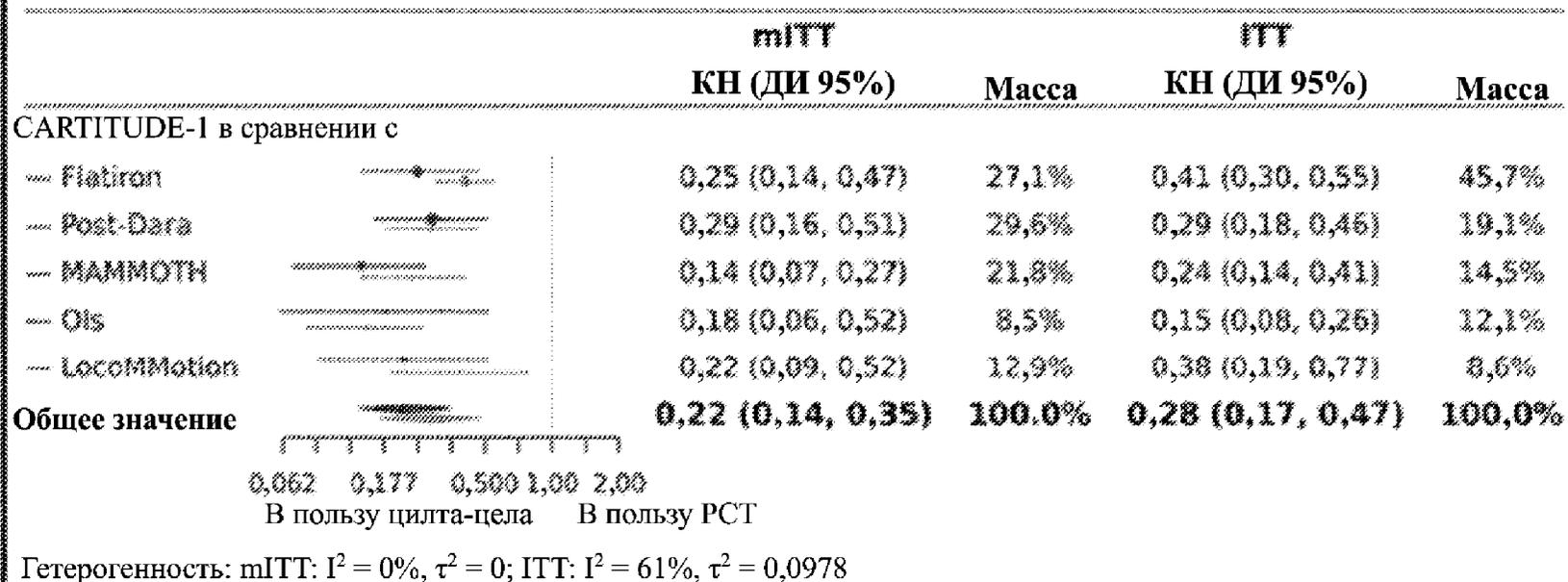
ФИГ. 29Б

**Выживаемость без прогрессирования для цилта-цела по сравнению с лечением по выбору врача**



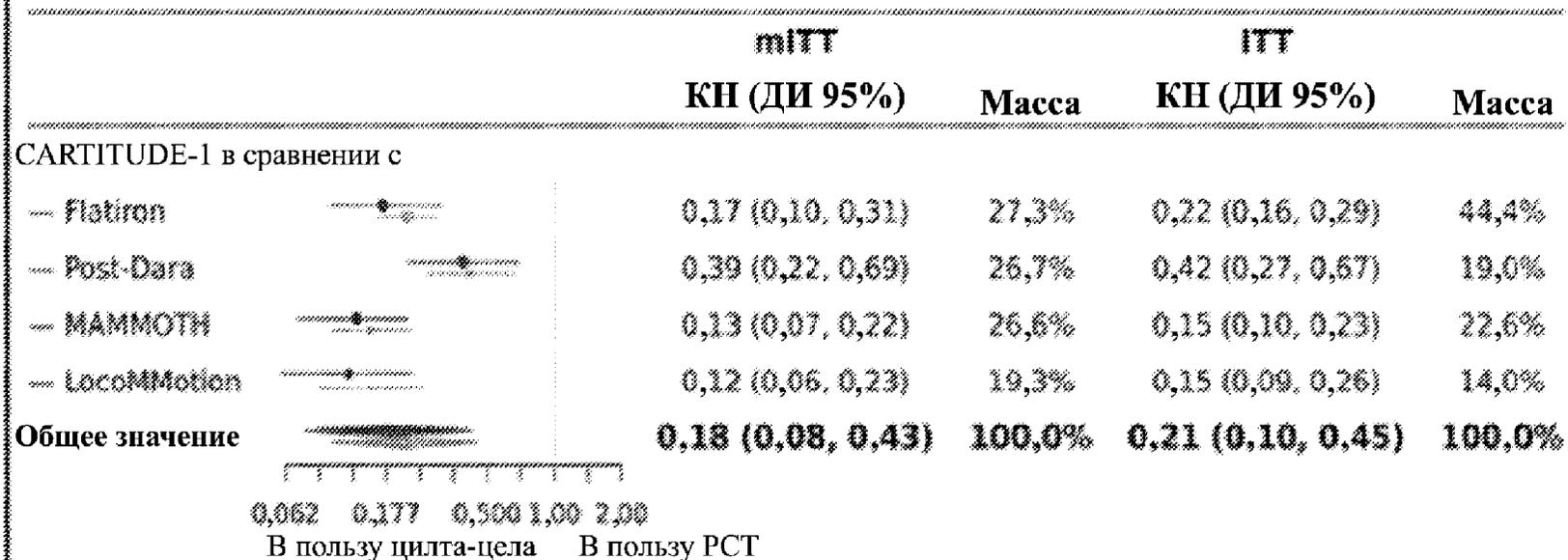
**ФИГ. 30**

### OS, первые индексные даты



ФИГ. 31

### PFS, первые индексные даты



Гетерогенность: mITT:  $I^2 = 69\%$ ,  $\tau^2 = 0,2036$ ; ITT:  $I^2 = 77\%$ ,  $\tau^2 = 0,1468$

**ФИГ. 32**