



(11) **LT 2023 534 A**

(12) PARAIŠKOS APRAŠYMAS

Čia yra pateikiami dauginė mieloma sergančio subjekto, kuriam buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių gydymo eilių, gydymo būdai. Subjektui yra skiriamos chimerinio antigen receptoriaus (CAR)-T ląstelių, apimančių CAR, gebančių specifiškai susirieti su BCMA epitopu, infuzijos.

Į BCMA NUKREIPTA CAR-T LĄSTELIŲ TERAPIJA DAUGINEI MIELOMAI GYDYTI

[0001] Šioje paraiškoje pateikiamas kompiuteriu nuskaitomas sekų sąrašas, kuris buvo pateiktas XML failo formatu kartu su šia paraiška ir kurio visas turinys yra įtrauktas į šį dokumentą pateikiant nuorodą. Kartu su šia paraiška pateiktas sekų sąrašo XML failas pavadintas "14651-059-228_SEQ_LISTING.xml" sukurtas 2023 m. rugpjūčio 24 d., jo dydis yra 28 450 baitų.

TECHNIKOS SRITIS

[0002] Dauginė mieloma yra plazminių ląstelių neoplazma, kurios eiga yra agresyvi. Dauginė mieloma yra laikoma B ląstelių neoplazma, kuri nekontroliuojamai dauginasi kaulų čiulpuose. Simptomai yra vienas ar daugiau iš šių: hiperkalcemija, inkstų nepakankamumas, anemija, kauliniai pažeidimai, bakterinės infekcijos, hiperklampumas ir amiloidozė. Dauginė mieloma vis dar laikoma beveik neišgydoma liga, nepaisant to, kad yra naujų gydymo būdų, įskaitant proteasomų inhibitorius, imunomoduliuojančius vaistus ir monokloninius antikūnus, kurie žymiai pagerino pacientų gydymo rezultatus. Kadangi daugumai pacientų liga atsinaujina arba tampa atspari gydymui, nuolat reikia naujų dauginės mielomos gydymo būdų. Ypač daugine mieloma sergančių pacientų, kuriems prieš tai buvo taikytos 1-3 ankstesnės terapinio gydymo eilės ir kurie yra atsparūs lenalidomidui, kurių gydymo rezultatai yra prasti ir kurių liga greitai progresuoja taikant turimus gydymo būdus, todėl reikia naujų, saugių ir veiksmingų gydymo schemų, skirtų naudoti tokių ankstesnės eilės terapinių gydymų atvejais.

IŠRADIMO ESMĖ

[0003] Šio išradimo kontekste, kai kalbama apie gydymo būdą, tuo taip pat aiškiai nurodoma T ląstelių dozė arba kompozicija pagal šį išradimą, skirta naudoti tokiame būde. Vienu aspektu, čia yra pateikiamas subjekto gydymo būdas, apimantis T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimančių: (a) ekstraląstelinį antigeną surišančią domeną, gebantį specifiškai prisijungti prie B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui. Kai kuriais atvejais subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikytos nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD. Kai kuriais atvejais subjektui būdingas didelės rizikos požymis ir, pasirinktinai, didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir/arba minkštųjų audinių plazmacitomos.

[0004] Vienu aspektu, čia yra pateikiamas subjekto selektyviojo gydymo būdas, apimantis: (1) nustatymą, ar subjektui būdingas didelės rizikos požymis, kuris yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir/arba minkštųjų audinių plazmacitomos; ir (2) T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiškai prisijungti prie BCMA epitopo (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kuriam nustatytas didelės rizikos požymis (1) etape. Kai kuriais atvejais subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikyti nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą IMiD, ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

[0005] Vienu aspektu, čia yra pateikiamas subjekto selektyviojo gydymo būdas, apimantis T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiškai prisijungti prie BCMA epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kuriam nustatytas didelės rizikos požymis. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir/arba minkštųjų audinių plazmacitomos. Kai kuriais atvejais subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikytos nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą IMiD, ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

[0006] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais IMiD yra lenalidomidas.

[0007] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdinga viena ar daugiau padidintos rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, apimančios Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet kokį jų derinį. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima del(17p). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(4;14). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(14;16). Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent trys citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent keturios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent penkios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent šešios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent septynios citogenetinės anomalijos. Kitais atvejais citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija. Kitais atvejais didelės rizikos požymis yra Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija. Dar kitais atvejais didelės rizikos požymis yra minkštųjų audinių plazmacitomos.

[0008] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais subjektui buvo taikytas vienas ankstesnės eilės terapinis gydymas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos dvi ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos trys ankstesnės terapinio gydymo eilės.

[0009] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais ankstesnės terapinio gydymo eilės arba viena iš jų apima IMiD. Kai kuriais atvejais IMiD yra pomalidomidas arba jis apima pomalidomidą. Kai kuriais atvejais IMiD yra lenalidomidas arba jis apima lenalidomidą. Kai kuriais atvejais subjektui anksčiau buvo taikytas gydymas, apimantis lenalidomido ir pomalidomido derinį.

[0010] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais ankstesnės terapinio gydymo eilės arba viena iš jų apima antikūną prieš CD38. Kai kuriais atvejais antikūnas prieš CD38 yra daratumumabas ir/arba izatuksimabas.

[0011] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais ankstesnės terapinio gydymo eilės arba viena iš jų apima proteasomos inhibitorių. Kai kuriais atvejais proteasomos inhibitorius yra bortezomibas, karfilzomibas, iksazomibas arba bet koks jų derinys.

[0012] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais subjektui papildomai buvo taikytas tarpinis terapinis gydymas. Tam tikrais atvejais tarpinis terapinis gydymas yra pasirenkamas gydytojo. Kai kuriais atvejais tarpinis terapinis gydymas apima pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, daratumumabą arba bet kokį jų derinį. Kai kuriais atvejais tarpinis terapinis gydymas apima pomalidomidą, bortezomibą ir deksametazoną. Kitais atvejais tarpinis terapinis gydymas apima daratumumabą, pomalidomidą ir deksametazoną. Kai kuriais atvejais tarpinis terapinis gydymas subjektui buvo skiriamas nuo maždaug kas 20 dienų iki maždaug kas 30 dienų. Kai kuriais atvejais tarpinis terapinis gydymas subjektui buvo skiriamas maždaug kas 21 dieną. Kai kuriais atvejais tarpinis terapinis gydymas subjektui buvo skiriamas maždaug kas 28 dienas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo skiriama bent vienas, du, trys, keturi ar daugiau tarpinio terapinio gydymo ciklų.

[0013] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais subjektui papildomai buvo taikoma limfocitų kiekį mažinanti terapija. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir/arba fludarabino kasdienį vartojimą. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir fludarabino kasdienį vartojimą. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido, kurio koncentracija yra apie 300 mg/m², ir fludarabino, kurio koncentracija yra apie 30 mg/m², kasdienį vartojimą 3 dienų laikotarpiu.

[0014] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais T ląstelių dozė yra 0,5-1,0 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio. Pageidautinais atvejais, T ląstelių dozė yra apie 0,75 × 10⁶

ląstelių/kg subjekto kūno svorio. Kai kuriais atvejais būdas apima T ląstelių dozės skyrimą praėjus maždaug 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančios terapijos pradžios. Pageidautina, kad dozė būtų skiriama kaip vienkartinė infuzija.

[0015] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį subjekto atsaką po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką nuo maždaug 70 % iki maždaug 100 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką maždaug 74 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas norint gauti bendrąjį atsaką maždaug 84,6 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką maždaug 99,4 %.

[0016] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais bendrasis atsakas apima (nuo geriausio iki blogiausio): (1) griežtą visišką atsaką; (2) visišką atsaką; (3) labai gerą dalinį atsaką; (4) dalinį atsaką; arba (5) minimalų atsaką. Kai kuriais atvejais bendrasis atsakas yra griežtas visiškas atsakas. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką nuo maždaug 40 % iki maždaug 90 %, nuo maždaug 50 % iki maždaug 80 %, apie 58,2 % arba apie 68,8 %. Kitais atvejais bendrasis atsakas yra visiškas atsakas. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką nuo maždaug 10 % iki maždaug 20 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką apie 14,9% arba apie 17,6 %. Kai kuriais atvejais bendrasis atsakas yra labai geras dalinis atsakas arba dalinis atsakas. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką arba visišką atsaką nuo maždaug 70 % iki maždaug 90 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką arba visišką atsaką maždaug 73,1 % arba apie 86,4 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką, visišką atsaką arba labai gerą dalinį atsaką nuo maždaug 80 % iki maždaug 100 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką, visišką atsaką arba labai gerą dalinį atsaką apie 81,3 % arba apie 96,0 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalų atsaką. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas toliau gaunant neigiamą minimalios liekamosios ligos rezultatą. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos rezultatą nuo maždaug 50 % iki maždaug 80 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas, kai minimalios liekamosios ligos neigiamas rezultatas yra maždaug 60,6 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas, kai minimalios liekamosios ligos neigiamas rezultatas yra maždaug 71,6 %.

[0017] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais būdas yra veiksmingas toliau užtikrinant 12 mėnesių išgyvenamumą be ligos progresavimo ne mažiau kaip apie 60-100 % subjektų. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant, kad 12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo toliau būtų pasiektas ne mažiau kaip apie 69,4-81,1 % subjektų. Kai kuriais

atvejais būdas yra veiksmingas siekiant, kad 12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo toliau būtų pasiektas ne mažiau kaip apie 84,1-93,4 % subjektų. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant, kad 12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo būtų gautas ne mažiau kaip apie 75,9 % subjektų. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas, kad 12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo būtų pasiektas bent 89,7 % subjektų.

[0018] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais laikas iki pirmojo bendrojo atsako arba pirmojo minimalaus atsako svyruoja nuo maždaug 0,9 iki maždaug 11,1 mėnesio. Kai kuriais atvejais laiko iki pirmojo bendrojo atsako arba pirmojo minimalaus atsako mediana yra apie 2,1 mėnesio.

[0019] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais laikas iki geriausio bendrojo atsako arba geriausio minimalaus atsako yra nuo maždaug 1,1 iki maždaug 18,6 mėnesio. Kai kuriais atvejais laiko iki geriausio bendrojo atsako arba geriausio minimalaus atsako mediana yra apie 6,4 mėnesio. Kai kuriais atvejais laiko iki geriausio bendrojo atsako arba geriausio minimalaus atsako mediana yra apie 6,5 mėnesio.

[0020] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl nepageidaujamo poveikio po T ląstelių dozės įvedimo. Kai kuriais atvejais būdas apima gydymą, skirtą nepageidaujamam poveikiui palengvinti. Kai kuriais atvejais nepageidaujamas poveikis apima hematologinio pobūdžio nepageidaujamą poveikį, ne hematologinio pobūdžio nepageidaujamą poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį arba bet koki jų derinį. Kai kuriais atvejais ne hematologinio pobūdžio nepageidaujamas poveikis apima infekciją ir (arba) ne hematologinio pobūdžio nepageidaujamą poveikį, kuris nėra infekcija. Kai kuriais atvejais nepageidaujamas poveikis apima neutropeniją, trombocitopeniją, anemiją, limfopeniją, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, sinusitą, rinitą, tonzilitą, faringitą, laringitą, faringotonzilitą, COVID-19, COVID-19 pneumoniją, besimptomę COVID-19, neutropeninį sepsį, progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, sepsinį šoką, kvėpavimo nepakankamumą, plaučių emboliją, apatinių kvėpavimo takų/plaučių infekciją, pneumoniją, bronchitą, pykinimą, hipogamaglobulinemiją, viduriavimą, nuovargį, galvos skausmą, vidurių užkietėjimą, hipokalemiją, asteniją, periferinę edemą, sumažėjusį apetitą, periferinę sensorinę neuropatiją, nugaros skausmą, artralgią, pireksiją, dusulį, nemigą arba bet koki jų derinį. Kai kuriais atvejais nepageidaujamas poveikis yra 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamas poveikis. Kai kuriais atvejais nepageidaujamas poveikis trunka ilgiau nei apie 30 dienų arba apie 60 dienų.

[0021] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl antrojo pirminio piktybinio naviko po to, kai jam buvo paskirta T ląstelių dozė. Kai kuriais atvejais būdas apima gydymą, skirtą antrojo pirminio piktybinio susirgimo

palengvinimui, skyrimą subjektui. Kai kuriais atvejais antrasis pirminis piktybinis navikas apima odos/neinvazinį piktybinį naviką, hematologinį piktybinį naviką, kitą nei odos/neinvazinį piktybinį naviką arba bet kokių jų derinį. Kai kuriais atvejais antrasis pirminis piktybinis navikas apima bazaliomą, Bovenio ligą, lūpų plokščialąstelinę karcinomą, piktybinę melanomą, piktybinę melanomą *in situ*, odos plokščialąstelinę karcinomą, ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą, periferinę T ląstelių limfomą, angiosarkomą, invazinę lobulinę krūties karcinomą, pleomorfinę piktybinę fibrozinę histiocitomą, inkstų ląstelių karcinomą, tonzilių vėžį arba bet kokių jų derinį.

[0022] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais nepageidaujamas poveikis ar antrasis pirminis piktybinis navikas pasireiškia subjekte panašiu dažnumu kaip toks pat nepageidaujamas poveikis ar toks pat antrasis pirminis piktybinis navikas pasireiškia subjekte, kuriam yra taikomas standartinis gydymas.

[0023] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusiu nepageidaujamu poveikiu, atsiradusiu po T ląstelių dozės paskyrimo. Kai kuriais atvejais būdas apima gydymo, skirtą su CAR-T susijusiam nepageidaujamam poveikiui sušvelninti, skyrimą subjektui. Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą.

[0024] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS. Kai kuriais atvejais CIS pasireiškia maždaug 60-90 % subjektų. Kai kuriais atvejais CIS pasireiškia maždaug 76,1 % subjektų. Kai kuriais atvejais didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų. Kai kuriais atvejais didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų. Kai kuriais atvejais didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų. Kai kuriais atvejais laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų. Kai kuriais atvejais laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo vidutiniškai yra maždaug 8 dienos. Kai kuriais atvejais CIS trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų. Kai kuriais atvejais CIS trukmė vidutiniškai yra maždaug 3 dienos. Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais nepageidaujamo poveikio gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorius arba bet kokių jų derinį.

[0025] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas. Kai kuriais atvejais neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą arba bet koki jų derinį. Kai kuriais atvejais neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas.

[0026] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų. Kai kuriais atvejais didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas arba 2 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba su juo susijio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų. Kitais atvejais didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas. Kai kuriais atvejais didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų. Kai kuriais atvejais su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo pasireiškimo laikas svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų. Kai kuriais atvejais su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo laikas vidutiniškai yra maždaug 9,5 dienos. Kai kuriais atvejais su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė yra nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų. Kai kuriais atvejais su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė yra maždaug 2 dienos vidutiniškai. Kai kuriais atvejais nepageidaujamo reiškinio gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

[0027] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais neurotoksiškumas yra su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima 3/4 laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį judėjimo funkcijai ir neurokognityviniams gebėjimams arba bet koki jų derinį. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas, pasireiškiantis

maždaug 2,3 % subjektų. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžius yra 2 arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, kuris pasireiškia maždaug 8,0 % subjektų. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 1,1 % subjektų. Kai kuriais atvejais laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo pradžios, po T ląstelių dozės paskyrimo subjektui, svyruoja nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų. Kai kuriais atvejais laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo pradžios, po T ląstelių dozės paskyrimo subjektui, vidutiniškai yra maždaug 21 diena. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžius pasireiškia III, V arba VII galvinių nervų pažeidimu. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų. Kai kuriais atvejais galvinių nervų paralyžiaus trukmė vidutiniškai yra maždaug 77 dienos. Kai kuriais atvejais gydymas apima kortikosteroidus. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 1 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 1 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % dažnumu. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 2 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 2 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % dažnumu. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 3 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 3 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 0,6 % dažnumu. Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams. Kai kuriais atvejais gydymo sukeltas nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio. Kai kuriais atvejais 1 laipsnio gydymo sukeltas nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.

[0028] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais CD3+ ląstelių, apimančių CAR, didžiausia koncentracija subjekto kraujyje pasiekama praėjus maždaug 13 dienų po T ląstelių subjektui paskyrimo. Kai kuriais atvejais didžiausia CD3+ ląstelių, apimančių CAR, koncentracija subjekto kraujyje vidutiniškai yra apie 1523 ląstelių/ μ l. Kai kuriais atvejais CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos nuo maždaug 13 dienų iki maždaug 631 dienos po T ląstelių subjektui paskyrimo. Kai kuriais atvejais CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos praėjus maždaug 57 dienoms po T ląstelių

subjektui paskyrimo. Kai kuriais atvejais CD3+ ląstelių, apimančių CAR, AUC₀₋₂₈ subjekto kraujyje vidutinė vertė yra apie 12 504 ląstelių/ μ l.

[0029] Kai kuriais čia pateiktų įvairių būdų ar aspektų atvejais pirmasis VHH domenas apima VHH domeno, apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, CDR1, CDR2 ir CDR3, o antrasis VHH domenas apima VHH domeno, apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4, CDR1, CDR2 ir CDR3. Kai kuriais atvejais pirmasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19, CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 20, o antrasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23. Kai kuriais atvejais pirmasis VHH domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, o antrasis VHH domenas - aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4. Kai kuriais atvejais pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno N gale. Kitais atvejais pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno C gale. Kai kuriais atvejais pirmasis VHH domenas yra sujungtas su antruoju VHH domenu jungtuku, apimančiu aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3. Kai kuriais atvejais transmembraninis domenas yra gautas iš molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD8 α , CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 ir PD1. Kai kuriais atvejais transmembraninis domenas yra gautas iš CD8 α ir apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima imuninės efektorinės ląstelės pirminį viduląstelinį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais pirminis viduląstelinis signalinis domenas yra gautas iš CD3 ζ , apimančios aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima ko-stimuliuojantį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais ko-stimuliuojantis signalinis domenas yra kilęs iš ko-stimuliuojančios molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83 ligandai ir bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais ko-stimuliuojantis signalinis domenas apima CD137 citoplazminį domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7. Kai kuriais atvejais CAR taip pat apima lanksto srities domeną, išsidėsčiusį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo. Kai kuriais atvejais lanksto srities domenas yra gautas iš CD8 α , apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5. Kai kuriais atvejais CAR taip pat apima signalinį peptidą, esantį polipeptido N gale. Kai kuriais atvejais signalinis peptidas yra gautas iš CD8 α , apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1. Kai kuriais atvejais CAR apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17.

[0030] Kai kuriais aspektais čia yra pateikiami daugine mieloma sergančio subjekto gydymo būdai, kurie apima T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiškai prisijungti prie B ląstelių

brendimo antigeno (BCMA) epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kur subjektui buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD. Kai kuriais atvejais T ląstelių dozės paskyrimas sumažina subjekto ligos progresavimo ar mirties riziką. Kai kuriais atvejais ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su gydymu, skiriant vartoti daratumumabą-pomalidomidą-deksametazoną (DPd) arba pomalidomidą-bortezomibą-deksametazoną (PVd). Kai kuriais atvejais ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su standartiniu gydymu (SOC), apimančiu gydymą daratumumabu, pomalidomidu ir deksametazonu (DPd) arba pomalidomidu, bortezomibu ir deksametazonu (PVd). Kai kuriais atvejais ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su gydymu ide-cel. Kai kuriais atvejais ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja apie 60-75 %. Kai kuriais atvejais ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja apie 74 %.

[0031] Kai kuriais aspektais čia pateikiami daugine mieloma sergančio subjekto gydymo būdai, kurie apima T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiskai prisijungti prie B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kur subjektui buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD, ir kuomet T limfocitų dozės skyrimas yra veiksmingesnis siekiant gauti labai gerą dalinį atsaką (VGPR) subjekte arba geresnį, palyginti su gydymu, skiriant DPd arba PVd. Kai kuriais atvejais VGPR arba geresnis rezultatas po gydymo paskyrimo yra apie 81,3 %. Kai kuriais atvejais VGPR arba geresnis rezultatas po DPd arba PVd paskyrimo yra apie 45,5 %. Kai kuriais atvejais VGPR arba geresnis rezultatas po standartinio gydymo (SOC) paskyrimo, apimančio DPd arba PVd vartojimą, yra apie 45,5 %. Kai kuriais atvejais gydymas yra veiksmingesnis siekiant gauti griežtą visišką atsaką (gVA) subjektui, palyginti su gydymu DPd arba PVd. Kai kuriais atvejais gVA po gydymo paskyrimo yra apie 58,2 %. Kai kuriais atvejais gVA po gydymo, skiriant vartoti DPd arba PVd, yra apie 15,2 %.

[0032] Kitas atskleidimo aspektas - daugine mieloma sergančio subjekto gydymo būdas, apimantis T ląstelių apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiskai prisijungti prie B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kur subjektui buvo taikytos nuo vienos iki trijų ankstesnio terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

[0033] Kai kuriais atvejais sumažėja rizika, kad subjektui pasireikš su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis, kai su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą.

[0034] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo 60 % iki apie 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas.

[0035] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kur, pasirinktinai, pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų.

[0036] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kai pasirinktinai CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų.

[0037] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

[0038] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kai, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų, kur, pasirinktinai, laiko iki pirmojo CIS pasireiškimo mediana yra maždaug 8 dienos.

[0039] Vienu atveju su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų, arba maždaug 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2

laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kai CIS trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų, o CIS trukmės mediana yra maždaug 3 dienos.

[0040] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra CIS, taip pat, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo 60 % iki 90 % subjektų arba 76,1 % subjektų, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio, 2 laipsnio arba 3 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, būdas papildomai apima tocilizumabo, deguonies, kortikosteroidų, vazopresoriaus arba bet kokio jų derinio subjektui skyrimą.

[0041] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas.

[0042] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas, taip pat kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4.5% subjektų.

[0043] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas, taip pat kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio arba 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, taip pat kur,

pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3.4 % subjektų, arba kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, taip pat kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.

[0044] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kai neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su neimuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas, taip pat kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laikas yra nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 9.5 dienos.

[0045] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, su gydymu susijusį nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su neimuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba susijęs simptomas, taip pat kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo arba susijusio simptomo trukmės mediana yra maždaug 2 dienos.

[0046] Kai kuriais atvejais su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą ar susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar susijęs simptomas, taip pat, kur, pasirinktinai, gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

[0047] Kitas atskleidimo aspektas - daugine mieloma sergančio subjekto gydymo būdas, apimantis T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimančių (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiškai prisijungti prie B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopo, (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, dozės skyrimą subjektui, kur subjektui buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnio terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

[0048] Kai kuriais atvejais sumažėja rizika, kad subjektui pasireikš su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis, kur, pasirinktinai, su CAR-T susijęs nepageidaujamas poveikis apima su CAR-T ląstelėmis susijusį neurotoksiškumą, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima 3/4 laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, gydymo sukeltą nepageidaujamą poveikį judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams arba bet kokių jų derinį.

[0049] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas, pasireiškiantis maždaug 2,3 % subjektų.

[0050] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas.

[0051] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų.

[0052] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų, galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 8,0 % dažnumu, ir taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 1,1 % dažnumu.

[0053] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų, o galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo pradžios laikas, po T ląstelių dozės subjektui paskyrimo, svyruoja nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų, taip pat kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo pradžios laikas, po T ląstelių dozės subjektui paskyrimo, yra maždaug 21 dienos vidutiniškai.

[0054] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų, ir galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą.

[0055] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų, o galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų, taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus trukmės mediana yra maždaug 77 dienos.

[0056] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų, o būdas taip pat apima gydymo, apimančio kortikosteroidus, skyrimą subjektui.

[0057] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija, kur, pasirinktinai, periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 1 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 1 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % dažnumu. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 2 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 2 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % dažnumu. Kai kuriais atvejais periferinė neuropatija yra 3 laipsnio periferinė neuropatija. Kai kuriais atvejais 3 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 0,6 % dažnumu.

[0058] Kai kuriais atvejais su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, kur, pasirinktinai, su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio, taip pat kur, pasirinktinai, su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams pasireiškia maždaug 0,6 % dažnumu.

[0059] Atskirų išradimo aspektų ir atvejų kontekste aprašyti požymiai gali būti naudojami kartu ir (arba) gali būti keičiami vienas kitu. Panašiai ir požymiai, aprašyti vieno išradimo atvejo kontekste, gali būti pateikiami atskirai arba bet koku tinkamu daliniu deriniu. Visi čia aprašyti būdai, kad ir kaip jie būtų išreikšti, gali būti aprašyti kaip atitinkami naudojimo būdai, ypač medicininiai naudojimo būdai.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ APRAŠYMAS

[0060] 1 pav. pavaizduota BCMA antigeno raiška limfmazgių GC, atminties ir plazmos blastinių ląstelių, kaulų čiulpų LN ir MALT ilgaamžių plazminių ląstelių bei dauginės mielomos ląstelių paviršiuje. BAFF-R antigenas nėra išreikštas plazmos blastinių ląstelių, ilgaamžių plazminių ląstelių ir dauginės mielomos ląstelių paviršiuje. TACI yra išreikštas atminties ir plazmos blastinių ląstelių, ilgaamžių plazminių ląstelių ir dauginės mielomos ląstelių paviršiuje. CD138 yra išreikštas tik ant ilgaamžių plazminių ląstelių ir dauginės mielomos ląstelių.

[0061] 2 pav. pavaizduota ciltakabtageno autoleucelo CAR konstrukcija. Ciltakabtagenas autoleucelas apima du VHH domenų, bet ne vieną VL domeną ir vieną VH domeną, kaip yra būdinga įvairiems kitiems CAR. Ciltakabtagenas autoleucelas apima viduląstelinį CD137 ir žmogaus CD3 zeta domenų.

[0062] 3 pav. pavaizduota viruso, koduojančio ciltakabtageno autoleucelo CAR, paruošimo, viruso transdukcijos į paciento T ląstelę ir tuomet CAR T ląstelių, ekspresuojančių ciltakabtageną autoleucelą, paruošimo schema.

[0063] 4 pav. pavaizduota ciltakabtageno autoleucelo CAR T ląstelių tyrimo plano schema. Pacientų populiaciją sudaro pacientai, sergantys recidyvuojančia arba refrakterine daugine mieloma, kuriems prieš tai taikytos 1-3 eilės terapijos, įskaitant imunomoduliuojantį vaistą, arba kurie yra dvigubai atsparūs PI ir (arba) IMiD ir prieš tai turėję gydymą PI, IMiD ir anti-CD38. Pirminis tikslas - palyginti ciltakabtageno autoleucelo CAR T ląstelių veiksmingumą ir saugumą su gydytojo pasirinktais dviem labai veiksmingais standartiniais gydymo būdais pirmiau aprašytoje pacientų populiacijoje, atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime (3 fazė).

[0064] 5 pav. pateikta diagrama, rodanti tyrimo dalyvių išsidėstymą kiekvienoje gydymo krypties grupėje.

[0065] 6A-6C pav. pavaizduota Kaplano ir Mejerio ketinimo gydyti analizė. 6A pav. parodytas išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal gydymo krypties grupę. 6B pav. parodytas išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal gydymo krypties grupę ir stratifikuotas pagal ankstesnės eilės taikytų terapijų skaičių. 6C pav. parodytas bendras išgyvenamumas pagal gydymo krypties grupę.

[0066] 7 pav. pavaizduota išgyvenamumo be ligos progresavimo pogrupių analizės forest pGE diagrama. Santrumpos: cilta-cel, ciltakabtagenas autoleucelas; DPd, daratumumabas-pomalidomidas-deksametazonas; RKOG, Rytų kooperatinė onkologijos grupė; IMiD, imunomoduliuojantis vaistas; TSS, tarptautinė stadijų klasifikavimo sistema; DM, Dauginė mieloma; NCI, Nacionalinis vėžio institutas; PI, proteasomos inhibitorius; PVd, pomalidomidas-bortezomibas-deksametazonas; SOC, sveikatos priežiūros standartas. ^aRizikos santykis ir 95 % PI pagal Cox proporcinį rizikos modelį, kur gydymas yra vienintelis aiškinamasis kintamasis, apimantis tik tuos IBP įvykius, kurie įvyko praėjus daugiau nei 8 savaitėms po randomizacijos. Rizikos santykis <1 rodo, kad cilta-cel gydymo kryptis yra pranašesnė. ^bRemiantis interaktyviosios internetinės atsakymų sistemos atsitiktinės atrankos stratomis. ^cRemiantis serumo β-2 mikroglobulino ir albumino duomenimis. ^dRemiantis tiriamaisiais, kurių serume nustatyta išmatuojama liga. ^eTeigiamas pagal del(17p), t(14;16), t(4;14) ir (arba) (gain)/amp(1q), remiantis

FISH tyrimu. Protokole apibrėžta didelės rizikos citogenetika reiškia, kad bet kuris iš 4 žymenų yra pakitęs. [†]Remiantis dietos modifikacija, sergant inkstų liga (MDRD) formule.

[0067] 8A-8D pav. pavaizduotas pacientų, kuriems CARTITUDE-1 ir CARTITUDE-4 tyrimuose buvo skirtas gydymas cilta-cel, IBP ir OS atsako palyginimas. 8A pav. parodytas pacientų, kuriems CARTITUDE-1 tyrime buvo skirtas gydymas cilta-cel, IBP. 8B pav. parodytas pacientų, kuriems CARTITUDE-4 tyrime buvo skirtas gydymas cilta-cel, IBP. 8C pav. parodytas pacientų, kuriems CARTITUDE-1 tyrime buvo skirtas gydymas cilta-cel, OS. 8D pav. parodytas pacientų, kuriems CARTITUDE-4 tyrime buvo skirtas gydymas cilta-cel, OS.

DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

[0068] Atskleidime taip pat pateikiamos susijusios nukleorūgštys, rekombinantiniai raiškos vektoriai, ląstelės-šeimininkės, ląstelių populiacijos, antikūnai arba antigeną surišančios jų dalys ir farmacinės kompozicijos, susijusios su aprašyme nurodytomis imuninėmis ląstelėmis ir CAR ekspresuojančiomis T ląstelėmis. Taip pat pateikiami dozavimo režimai ir dozavimo formos bei gydymo CAR-T ląstelėmis būdai.

[0069] Toliau aprašomi keli atskleidimo aspektai ir įgyvendinimo būdai, su nuoroda į pavyzdžius, tik iliustraciniais tikslais. Reikėtų suprasti, kad daugybė konkrečių detalių, sąsajų ir būdų yra pateikta siekiant visapusiškai suprasti atskleidžiamą informaciją. Tačiau atitinkamos srities specialistai, turintys įprastų įgūdžių, nesunkiai supras, kad atskleidimas gali būti įgyvendinamas be vienos ar daugiau konkrečių detalių arba taikant kitus metodus, protokolus, reagentus, ląstelių linijas ir gyvūnus. Šis atskleidimas neapsiriboja pateikta veiksmų ar įvykių eilės tvarka, nes kai kurie veiksmai gali būti atliekami kita tvarka ir (arba) vienu metu su kitais veiksmais ar įvykiais. Be to, ne visi pavaizduoti veiksmai, etapai ar įvykiai yra būtini, kad būtų įgyvendinta metodika pagal šį atskleidimą.

[0070] Jei neapibrėžta kitaip, visi čia vartojami terminai, žymėjimai ir kiti moksliniai terminai ar terminologija turi tokią reikšmę, kokią paprastai supranta tos srities, su kuria susijęs šis atskleidimas, specialistai. Kai kuriais atvejais, siekiant aiškumo ir (arba) patogumo, čia apibrėžiami terminai, kurių reikšmės yra visuotinai suprantamos, ir tokių apibrėžimų įtraukimas čia nebūtinai turėtų būti suprantamas kaip esminis skirtumas nuo to, kas visuotinai suprantama šioje srityje. Be to, suprantama, kad terminai, pavyzdžiui, apibrėžti dažniausiai naudojamuose žodynuose, turėtų būti aiškinami taip, kad jų reikšmė atitiktų jų reikšmę atitinkamos srities kontekste ir (arba) kaip kitaip apibrėžta šiame dokumente.

[0071] Terminas "maždaug" arba "apytiksliai" apima statistiškai reikšmingą vertės intervalą. Toks intervalas gali būti dydžio ribose, pageidautina 50 %, dar geriau 20 %, dar geriau

10 %, o dar geriau 5 % tam tikros vertės arba intervalo. Leistinas nuokrypis, kurį apima terminas "maždaug" arba "apytiksliai", priklauso nuo konkrečios tiriamos sistemos ir gali būti lengvai įvertintas įprastų žinių turinčio šios srities specialisto.

[0072] Sąvoka "antikūnas" apima monokloninius antikūnus (įskaitant pilno ilgio 4 grandinių antikūnus arba pilno ilgio tik sunkiosios grandinės antikūnus, turinčius imunoglobulino Fc sritį), poliepitopinio specifiškumo antikūnų kompozicijas, daugiaspecifinius antikūnus (pvz., bispecifinius antikūnus, diakūnus ir vienos grandinės molekules), taip pat antikūnų fragmentus (pvz., Fab, F(ab')₂ ir Fv). Sąvoka "imunoglobulinas" (Ig) čia vartojama pakaitomis su sąvoka "antikūnas". Čia aptariami antikūnai apima vieno domeno antikūnus, pavyzdžiui, tik sunkiosios grandinės antikūnus.

[0073] Terminas "tik sunkiosios grandinės antikūnas" arba "HCAb" reiškia funkcionalų antikūną, kuris apima sunkiąsias grandines, tačiau neturi lengvųjų grandinių, paprastai būdingų 4 grandinių antikūnams. Kupranugarinių šeimos gyvūnai (pvz., kupranugariai, lamos ar alpakos) yra žinomi, kaip gaminantys HCAb.

[0074] Terminas "vieno domeno antikūnas" arba "sdAb" reiškia vieną antigeną surišantį polipeptidą, turintį tris komplementariąsias sritis (CDR). Vien tik sdAb gali susiristi su antigenu, nesusiporuodamas su atitinkamu CDR turinčiu polipeptidu. Kai kuriais atvejais vieno domeno antikūnai yra sukonstruoti iš kupranugarių HCAb, o jų sunkiosios grandinės kintamieji domenai šiame dokumente vadinami "VHH". Kai kurie VHH taip pat gali būti vadinami "Nanodalelėmis". Kupranugarių sdAb yra vienas mažiausių žinomų antigeną surišančių antikūnų fragmentų (žr. pavyzdžiui, 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)). Pagrindinis VHH turi tokią struktūrą nuo N galo link C galo: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, kur FR1-FR4 reiškia atitinkamai 1-4 karkaso sritis, o CDR1-CDR3 reiškia 1-3 komplementariąsias sritis.

[0075] Antikūnų "kintamoji sritis" arba "kintamasis domenas" reiškia antikūno sunkiosios arba lengvosios grandinės N galinius domenų. Antikūnų sunkiosios ir lengvosios grandinės kintamieji domenai gali būti pavadinti atitinkamai "VH" ir "VL". Šie domenai paprastai yra labiausiai kintamos antikūnų dalys (palyginti su kitais tos pačios klasės antikūnais) ir jie apima antigeno surišimo vietas. Tik sunkiąsias grandines turintys antikūnai, gauti iš kupranugarių rūšių, turi vieną sunkiosios grandinės kintamąją sritį, kuri vadinama "VHH" domenu. Tuo būdu, VHH yra ypatingo tipo kintamoji sritis.

[0076] Terminas "kintamasis" reiškia, kad tam tikri kintamųjų domenų segmentai labai skiriasi seka tarp atskirų antikūnų. V domenas (t. y. kintamasis domenas) tarpininkauja surišant

antigeną ir lemia konkretaus antikūno specifiškumą konkrečiam antigenui. Tačiau kintamumas nėra tolygiai pasiskirstęs per visą kintamųjų domenų pGEį. Vietoj to, jis yra sutelktas trijuose segmentuose, vadinamuose hiperkaičioms sritimis (HVR), tiek lengvosios, tiek sunkiosios grandinės kintamuosiuose domenuose. Labiau konservatyvios kintamųjų domenų dalys yra vadinamos karkaso sritimis (FR). Kiekvienas natyvių sunkiųjų ir lengvųjų grandinių kintamasis domenas apima po keturias FR sritis, kurios dažniausiai yra β lakšto konfigūracijos, sujungtos trimis HVR, kurios sudaro kilpas, jungiančias β lakšto struktūrą ir kai kuriais atvejais sudarančias jos dalį. Kiekvienos grandinės HVR yra glaudžiai sujungtos FR sričių ir padeda suformuoti antikūnų antigeno surišimo vietą (su kitos grandinės HVR, jei antikūnas nėra sdAb arba HCAb) (žr. Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md (1991)). Pastovieji domenai tiesiogiai nedalyvauja antikūnui jungiantis su antigenu, tačiau atlieka įvairias efektorines funkcijas, pvz., dalyvauja nuo antikūnų priklausomo ląstelių toksiškumo procese.

[0077] Terminai "antikūno fragmentas", "funkcionalus antikūno fragmentas" ir "antigeną surišanti dalis" čia vartojami pakaitomis ir reiškia vieną ar daugiau antikūno fragmentų ar dalių, kurie išlaiko gebėjimą specifiškai jungtis su antigenu (žr., plačiau, Holliger et al., Nat. Biotech., 23(9): 1126-1129 (2005)). CAR, koduojamų čia aprašytų nukleorūgščių sekų, antigeną atpažįstanti dalis gali apimti bet kokią BCMA surišantį antikūno fragmentą. Pageidautina, kad antikūno fragmentas apimtų, pavyzdžiui, vieną ar daugiau CDR, kintamąją sritį (ar jos dalis), pastoviąją sritį (ar jos dalį) arba jų derinius. Antikūnų fragmentų pavyzdžiai, įskaitant, bet neapsiribojant: (i) Fab fragmentas, kuris yra vienvaleintis fragmentas, sudarytas iš VL, VH, CL ir CH1 domenų; (ii) F(ab')₂ fragmentas, kuris yra divalentis fragmentas, apimantis du Fab fragmentus, sujungtus disulfidiniu tilteliu lanksto srityje; (iii) Fv fragmentas, sudarytas iš antikūno vieno peties VL ir VH domenų; (iv) vienos grandinės Fv (scFv), kuris yra monovalentinė molekulė, sudaryta iš dviejų Fv fragmento domenų (t.y., VL ir VH), sujungtų sintetiniu jungtuku, kuris leidžia šiuos du domenus sintetinti kaip vieną polipeptidinę grandinę (žr., pvz., Bird et al., Science, 242: 423-426 (1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988); ir Osbourn et al., Nat. Biotechnol, 16: 778 (1998)) ir (v) diakūnas, kuris yra dimeras iš polipeptidinių grandinių, kur kiekviena polipeptidinė grandinė apima VH, sujungtą su VL peptidiniu jungtuku, kuris yra per trumpas, kad galėtų vykti susiporavimas tarp VH ir VL toje pačioje polipeptidinėje grandinėje, tuo būdu skatinant komplementarių domenų skirtingose VH-VL polipeptidinėse grandinėse susiporavimą, ir taip sukuriant dimerinę molekulę, turinčią dvi funkcionalias antigeno surišimo vietas. Antikūnų fragmentai yra žinomi technikos srityje ir išsamiau aprašyti, pavyzdžiui, JAV patento paraiškoje 2009/0093024 A1.

[0078] Čia vartojami terminai "specifiškai suriša", "specifiškai atpažįsta" arba "specifiškas" reiškia išmatuojamą ir atkuriamą sąveiką, tokią kaip, susirišimas tarp taikinio ir antigeną surišančio baltymo (pvz., CAR arba VHH), kuris nusako taikinio buvimą heterogeninėje molekulių populiacijoje, įskaitant biologines molekules.

[0079] Sąvoka "specifiškumas" reiškia selektyvų antigeną surišančio baltymo (pvz., CAR arba VHH) atpažinimą konkretaus antigeno epitopo atžvilgiu. Pavyzdžiui, natyvūs antikūnai yra monospecifiniai.

[0080] "Chimerinis antigeno receptorių" arba "CAR" - tai dirbtinai sukonstruotas hibridinis baltymas arba polipeptidas, savo sudėtyje turintis antikūno (arba antikūno fragmento) antigeną surišančius domenų, sujungtus su T ląstelių signaliniais domenais. CAR požymiai gali apimti jų gebėjimą nukreipti T ląstelių specifiškumą ir reaktyvumą į pasirinktą taikinį MHC neribojamu būdu, išnaudojant monokloninių antikūnų antigeną surišančias savybes. Antigeno atpažinimas, neapribotas MHC, suteikia T ląstelėms, vykdančioms CAR raišką, gebėjimą atpažinti antigenus nepriklausomai nuo antigeno apatijimo, taip apeinant pagrindinį naviko išvengimo mechanizmą. Taip pat, kai CAR išreiškiami T ląstelėse, palanku tai kad, CAR nesidimerizuoja su endogeninių T ląstelių receptorių (TCR) α - ir β grandinėmis. T ląstelės, vykdančios CAR raišką, toliau vadinamos CAR T ląstelėmis, CAR-T ląstelėmis arba T ląstelėmis, modifikuotomis CAR, ir šie terminai šiame tekste vartojami pakaitomis. Ląstelė gali būti genetiškai modifikuota taip, kad jos paviršiuje stabiliai būtų vykdoma antikūną surišančio domeno, suteikiančio naują, nuo MHC nepriklausomą antigeno specifiškumą, raišką. "BCMA CAR" reiškia CAR, turintį BCMA būdingą ekstraląstelinį surišimo domeną. "Dviejų epitopų CAR" - tai CAR, turintis ekstraląstelinį surišimo domeną, būdingą dviem skirtingiems BCMA epitopams.

[0081] "Ciltakabtagenas autoleucelas" ("cilta-cel") yra T ląstelių chimerinių antigeno receptorių (CAR-T) terapija, apimanti du į B ląstelių brendimo antigeną (BCMA) nukreiptus VHH domenų, skirtus suteikti avidumą BCMA. Cilta-cel gali apimti T limfocitus, transdukuotus ciltakabtageno autoleucelo CAR, CAR, koduojamu lentivirusiniu vektoriumi. CAR yra nukreiptas į žmogaus B ląstelių brendimo antigeną (BCMA CAR). Lentivirusinio vektoriaus, koduojančio cilta-cel CAR, schema pateikta 2 pav. Cilta-cel CAR aminorūgščių seka yra SEQ ID Nr. 17 aminorūgščių seka.

[0082] Sąvokos "išreikšti" ir "raiška" reiškia sudaryti sąlygas arba paskatinti geno ar DNR sekos informacijai tapti gaminama. Pavyzdžiui, raiška gali pasireikšti kaip baltymo gamyba, suaktyvinant ląstelės funkcijas, susijusias su atitinkamo geno ar DNR sekos transkripcija ir translacija. DNR sekos raiška yra vykdoma ląstelėje arba ląstelės, kad susidarytų "raiškos produktas", pavyzdžiui, baltymas. Pats raiškos produktas, pvz., gautas baltymas, taip pat gali būti

sakoma yra "išreiškiamas" ląstelės. Raiškos produktas gali būti apibūdinamas kaip viduląstelinis, ekstraląstelinis arba transmembraninis.

[0083] Sąvokos "gydyti" arba "gydymas" reiškia terapinį gydymą, kurio tikslas - sulėtinti arba sušvelninti nepageidaujamą fiziologinį pokytį ar ligą, arba gydymo metu pasiekti palankų ar pageidaujamą klinikinį rezultatą. Palankūs arba pageidaujami klinikiniai rezultatai apima simptomų palengvėjimą, ligos masto sumažėjimą, stabilizuotą (t. y. nepablogėjusią) ligos būklę, ligos progresavimo atitolinimą arba sulėtėjimą, ligos būklės pagerėjimą arba palengvinimą ir (arba) remisiją (dalinę arba visišką), nustatomą arba nenustatomą. "Gydymas" taip pat gali reikšti išgyvenamumo pailgėjimą, palyginti su tikėtiniu išgyvenamumu, jei subjektas nebūtų gydomas. Asmenys, kuriuos reikia gydyti, apima subjektus, jau turinčius nepageidaujamą fiziologinį pokytį ar ligą, taip pat subjektus, linkusius turėti fiziologinį pokytį ar ligą. Gydymas gali būti susijęs su gydymo priemone, čia dar vadinama "medikamentu" arba "vaistu", kuri savo veikimu gali padėti pasiekti naudingą ar pageidaujamą klinikinį rezultatą. Gydamosios medžiagos arba vaistai gali būti skiriami subjektui įvairiais būdais, įskaitant bent jau intraveninį ir peroralinį būdus. Terminas "intraveninis", susijęs su gydomųjų medžiagų ar vaistų skyrimu vartoti, reiškia, kad minėtos gydamosios medžiagos ar vaistai įvedami į vieną ar daugiau venų. Terminas "peroralinis", susijęs su gydomųjų medžiagų ar vaistų vartojimu, reiškia minėtų gydomųjų medžiagų ar vaistų įvedimą peroraliniu keliu, pvz. per burną.

[0084] Čia vartojama sąvoka "subjektas" reiškia gyvūną. Sąvokos "subjektas" ir "pacientas" čia gali būti vartojamos pakaitomis, kalbant apie subjektą. Taigi, "subjektas" apima ir žmogų, kuris kaip pacientas yra gydomas dėl ligos arba jam taikoma ligos prevencija. Čia aprašyti būdai gali būti naudojami gyvūnui, priskiriamam bet kokiai klasifikacinei grupei, gydyti. Tokių gyvūnų pavyzdžiai yra žinduoliai. Žinduoliai, apima, bet tuo neapsiribojant, Rodentia būrio žinduolius, tokius kaip, pelės ir žiurkėnai, ir Logomorpha būrio žinduolius, tokius kaip, triušiai. Žinduoliai gali priklausyti Carnivora būriui, įskaitant katinius (kates) ir šuninius (šunis). Žinduoliai gali būti iš būrio Artiodactyla, kuriam priklauso jaučiai (karvės) ir kiauliniai (kiaulės), arba iš Perssodactyla būrio, įskaitant arklinius (arklius). Žinduoliai gali priklausyti primatų, ceboidų ar simoidų (beždžionės) arba antropoidų (žmonės ir žmogbeždžionės) būriui. Kai kuriais atvejais žinduolis yra žmogus.

[0085] Sąvoka "veiksmingas", taikoma dozei ar kiekiui, reiškia tokį junginio ar farmacinės kompozicijos kiekį, kurio pakanka, kad būtų pasiektas norimas aktyvumas, kai jis skiriamas subjektui, kuriam jo reikia. Atkreipkite dėmesį, kad kai skiriamas veikliųjų medžiagų derinys, veiksmingas derinio kiekis gali apimti arba neapimti kiekvienos sudedamosios dalies kiekio, kuris būtų veiksmingas, jei būtų skiriamas atskirai. Tikslus reikiamas kiekis atskiram subjektui skirsis

priklausomai nuo subjekto rūšies, amžiaus ir bendros būklės, gydomos būklės sunkumo, konkretaus naudojamo vaisto ar vaistų, vartojimo būdo ir pan.

[0086] Frazė "farmaciniu požiūriu priimtinas", vartojama kalbant apie čia aprašytas kompozicijas, reiškia molekulinis junginys ir kitas tokių kompozicijų sudedamąsias dalis, kurios yra fiziologiškai toleruojamos ir paprastai nesukelia nepageidaujamų reakcijų, kai yra skiriamos vartoti žinduoliui (pvz., žmogui). Pageidautina, kad sąvoka "farmaciniu požiūriu priimtinas" reikštų, jog medžiagas patvirtino federalinės arba valstijos vyriausybės reguliavimo agentūra arba jos įtrauktos į JAV farmakopėjos ar kitos visuotinai pripažintos farmakopėjos sąrašą ir gali būti naudojamos žinduoliams, ypač žmonėms.

[0087] Sąvoka "gydymo eilė", vartojama kalbant apie čia pateikiamus gydymo būdus, reiškia vieną ar kelis suplanuotos gydymo programos ciklus, kuriuos gali sudaryti vienas ar keli suplanuoti vieno veikliojo preparato terapijos ar kombinuotos terapijos ciklai, taip pat suplanuota tvarka atliekamų gydymų procedūrų seka. Pavyzdžiui, suplanuotas gydymo būdas - indukcinė terapija, po kurios atliekama autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, o po to - palaikomoji terapija - yra viena iš gydymo eilių. Nauja gydymo eilė laikoma pradėta, kai dėl ligos progresavimo, atkryčio ar toksiškumo, suplanuotas gydymo kursas yra keičiamas, įtraukiant kitas gydomąsias medžiagas ar vaistus (vienus ar derinyje). Taip pat laikoma, kad nauja gydymo eilė yra pradėta taikyti, kai planuotas gydymo stebėjimo laikotarpis buvo nutrauktas dėl būtinybės taikyti papildomą ligos gydymą.

[0088] Terminas "atsparus", vartojamas kalbant apie gydymą tam tikra gydymo priemone ar medikamentu, čia reiškia ligas ar sergančius asmenis, kurie nereaguoja į minėtos gydymo priemonės ar medikamento taikymą. Frazė "atspari mieloma" reiškia ligą, kuri nereaguoja į pirminį ar gelbstintį gydymą arba kuri progresavo per 60 dienų nuo paskutinio gydymo.

[0089] Frazė "nereaguojanči į gydymą liga" reiškia, kad nepavyksta pasiekti minimalaus atsako arba kad liga gydymo eigoje progresuoja.

[0090] Žodžių junginys "rizikos santykis" reiškia santykinio progresavimo link vertinamosios palyginti su kontroline grupe dažnio matą. Rezultatais pagrįstuose klinikiniuose tyrimuose, rizikos santykio sumažėjimas testavimo grupėje, palyginti su kontroline grupe, rodo, kad testavimo grupėje taikomas gydymas sumažina vertinamosios baigties riziką, čia aprašytų tyrimų atveju - ligos progresavimo arba mirties riziką. Pageidautina, kad rizikos santykis būtų apskaičiuojamas pagal stratifikuotą pastovų, dalimis pasvertą log-rank testą.

[0091] Čia vartojami terminai skirti tik tam tikriems aspektams ar atvejams apibūdinti ir nėra ribojantys. Čia vartojami neapibrėžiamieji artikeliai "a", "an" ir "the" turėtų būti suprantami kaip apimantys daugiskaitą, nebent kontekstas aiškiai nurodo kitaip.

[0092] Šiame atskleidime įvairūs atskleidimo aspektai ir įgyvendinimo variantai gali būti pateikiami įvairiais formatais. Reikėtų suprasti, kad aprašymas intervalo formatu pateikiamas tik dėl patogumo ir glaustumo ir neturėtų būti suprantamas kaip nelankstus atskleidimo apimties apribojimas. Atitinkamai turėtų būti laikoma, kad aprašant intervalą konkrečiai atskleidžiamos visos galimos paklaidos ir atskiros to intervalo skaitinės vertės. Pavyzdžiui, turėtų būti laikoma, kad aprašant intervalą, pavyzdžiui, nuo 1 iki 6, konkrečiai atskleidžiamos tokios jo sudedamosios dalys, kaip nuo 1 iki 3, nuo 1 iki 4, nuo 1 iki 5, nuo 2 iki 4, nuo 2 iki 6, nuo 3 iki 6 ir t. t., taip pat atskiros to intervalo skaitmeninės vertės, pavyzdžiui, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 ir 6. Kitas pavyzdys: 95-99 % tapatumo intervalas, apima 95 %, 96 %, 97 %, 98 % arba 99 % tapatumą ir apima tokius pogrupius kaip 96-99 %, 96-98 %, 96-97 %, 97-99 %, 97-98 % ir 98-99 % tapatumas. Tai taikoma neatsižvelgiant į intervalo platumą.

Vektoriai

[0093] Polinukleotidinės sekos, koduojančios šioje paraiškoje aprašytus CAR, gali būti gautos naudojant standartinius rekombinantinius metodus. Norimos polinukleotidų sekos gali būti išskirtos ir sekvenuotos iš antikūnus gaminančių ląstelių, pavyzdžiui, hibridomų ląstelių. Taip pat, polinukleotidus galima sintetinti naudojant nukleotidų sintezatorius arba PGR metodus.

[0094] Atskleidime taip pat pateikiamas vektorius, apimantis nukleorūgščių seką, koduojančią čia atskleistus CAR. Vektorius gali būti, pavyzdžiui, plazmidė, kosmidė, virusinis vektorius (pvz., retrovirusinis arba adenovirusinis) arba fagas. Tinkami vektoriai ir vektorių paruošimo būdai yra gerai žinomi (žr., pvz., Sambrook et al. ir Ausubel et al.).

[0095] Be nukleorūgščių sekų, koduojančių čia atskleistus CAR, vektorius pageidautina apima raiškos vykdymo kontrolines sekas, tokias kaip, promotoriai, stiprintuvai, poliadenilinio signalai, transkripcijos terminatoriai, vidinės ribosomų įėjimo vietos (IRES) ir panašiai, kurios užtikrina nukleorūgščių sekos raišką ląstelėje-šeimininkėje. Raiškos kontrolės sekų pavyzdžiai yra žinomi ir aprašyti, pavyzdžiui, Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Kalifornija (1990).

[0096] Kai kuriais atvejais vektorius apima promotorių. Gerai žinoma daugybė promotorių, kuriuos atpažįsta įvairios potencialios ląstelės-šeimininkės. Pasirinktą promotorių galima funkciškai susieti su cistrono DNR, koduojančia čia atskleistus CAR, pašalinant promotorių iš pradinės DNR, iškerpant jį restrikcijos fermentais, ir įterpiant atskirtą promotoriaus seką į šioje paraiškoje nurodytą vektorių. Šioje srityje gerai žinoma daugybė promotorių, įskaitant konstitutyvius, indukuojamus ir slopinamus promotorius, gaunamus iš įvairių šaltinių. Reprezentatyvūs promotorių šaltiniai yra, pavyzdžiui, virusų, žinduolių, vabzdžių, augalų, mielių

ir bakterijų promotoriai, ir tinkami šių šaltinių promotoriai yra lengvai prieinami arba gali būti pagaminti sintetiniu būdu, remiantis viešai prieinamomis sekomis, pavyzdžiui, iš tokių saugyklų kaip ATCC, taip pat iš kitų komercinių ar individualių šaltinių. Promotoriai gali būti vienakrypčiai (t. y. inicijuojantys transkripciją viena kryptimi) arba dvikrypčiai (t. y. inicijuojantys transkripciją 3' arba 5' kryptimi). Neapribojantys promotorių pavyzdžiai yra, pavyzdžiui, T7 bakterijų raiškos sistema, pBAD (araA) bakterijų raiškos sistema, citomegaloviruso (CMV) promotorius, SV40 promotorius ir RSV promotorius. Indukuojamieji promotoriai yra, pavyzdžiui, Tet sistema (JAV patentai 5 464 758 ir 5 814 618), Ecdysone indukuojamoji sistema (No et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346-3351 (1996)), T-REX™ sistema (Invitrogen, Carlsbad, CA), LACSWITCH™ sistema (Stratagene, San Diego, CA) ir Cre-ERT tamoksifenu indukuojama rekombinazės sistema (Indra et al., Nuc. Acid. Res., 27: 4324- 4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000); JAV patentas 7 112 715; ir Kramer & Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308: 123-144 (2005)).

[0097] Kai kuriais atvejais vektorius apima "stiprintuvą". Čia vartojamas terminas "stiprintuvas" reiškia DNR seką, kuri padidina, pavyzdžiui, nukleorūgšties sekos, su kuria ji funkciškai susieta, transkripciją. Stiprintuvai gali būti nutolę nuo nukleorūgšties sekos koduojančios srities per daugybę kilobazių ir gali lemti reguliacinių faktorių prisijungimą, DNR metilinimo modelius arba DNR struktūros pokyčius. Daugybė stiprintuvų iš įvairių šaltinių yra gerai žinomi ir yra prieinami kaip klonuoti polinukleotidai arba klonuotų polinukleotidų sudėtyje (pvz., iš saugyklų, tokių kaip ATCC, taip pat iš kitų komercinių ar individualių šaltinių). Daugelis polinukleotidų, apimančių promotorius (pvz., dažnai naudojamas CMV promotorius), taip pat apima stiprintuvų sekas. Stiprintuvai gali būti išsidėstę prieš koduojančias sekas, jų viduje arba už jų. Sąvoka "Ig stiprintuvai" reiškia stiprintuvų elementus, gautus iš stiprintuvų sričių, kurios yra imunoglobulino (Ig) lokuse. Tokie Ig stiprintuvai apima, pavyzdžiui, sunkiosios grandinės (mu) 5' stiprintuvus, lengvosios grandinės (kappa) 5' stiprintuvus, kappa ir mu introninius stiprintuvus ir 3' stiprintuvus (žr. plačiau Paul W.E. (ed), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), p. 353-363; ir JAV patentą 5 885 827).

[0098] Kai kuriais atvejais vektorius apima "atrankos žymens geną". Čia vartojama sąvoka "atrankos žymens genas" reiškia nukleorūgšties seką, kuri leidžia ląstelėms, vykdančioms nukleorūgšties sekos raišką, būti specifiškai atrinktoms pagal žymenį arba atrinktoms priešingai žymeniui, dalyvaujant atitinkamam selektyviam agentui. Tinkami atrankos žymens genai yra žinomi ir aprašyti, pavyzdžiui, tarptautinėse patentų paraiškose WO 1992/08796 ir WO 1994/28143; Wigler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare et al. 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, 19: 223 (1977); Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy et al., Cell, 22: 817 (1980); ir JAV patentai 5 122 464 ir 5 770 359.

[0099] Kai kuriais atvejais vektorius yra "episominis raiškos vektorius" arba "episoma", kuris gali replikuotis ląstelėje-šeimininkėje ir, esant atitinkamam selektyviam spaudimui, išlieka kaip ekstrachromosominis DNR segmentas ląstelėje-šeimininkėje (žr., pvz., Conese et al., Gene Therapy, 11: 1735-1742 (2004)). Reprezentatyvūs komerciškai prieinami episominiai raiškos vektoriai apima, bet ne vien tik, episomines plazmides, kuriose naudojamas Epšteino Barro branduolio antigenas 1 (EBNA1) ir Epšteino Barro viruso (EBV) replikacijos pradžios sritį (oriP). Vektoriai pREP4, pCEP4, pREP7 ir pcDNA3.1 iš "Invitrogen" (Carlsbad, CA) ir pB-CMV iš "Stratagene" (La Jolla, CA) yra nebaigtiniai episominių vektorių, kuriuose vietoj EBNA1 ir oriP naudojami T-antigenas ir SV40 replikacijos pradžia, pavyzdžiai.

[00100] Kai kuriais atvejais vektorius yra "integratyvinis raiškos vektorius", kuris gali atsitiktinai integruotis į ląstelės-šeimininkės DNR arba gali turėti rekombinacijos vietą, leidžiančią įvykti rekombinacijai tarp raiškos vektoriaus ir konkrečios vietos ląstelės-šeimininkės chromosominėje DNR. Tokie integratyviniai raiškos vektoriai gali naudoti endogenines raiškos kontrolės sekas, esančias ląstelės-šeimininkės chromosomose, norimam baltymui išreikšti. Vektorių, kurie integruojasi vietai specifiniu būdu, pavyzdžiai yra, pavyzdžiui, "Invitrogen" (Carlsbad, CA) flp-in sistemos komponentai (pvz., pcDNATM5/FRT) arba cre-lox sistema, pavyzdžiui, "Stratagene" (La Jolla, CA) pExchange-6 Core vektoriai. Vektorių, kurie atsitiktinai integruojasi į ląstelės-šeimininkės chromosomas, pavyzdžiai yra, pavyzdžiui pcDNA3.1 (kai įvedamas nesant T-antigeno) iš "Invitrogen" (Carlsbad, CA) ir pCI arba pFNI OA (ACT) FLEXITM iš "Promega" (Madison, WI).

[00101] Kai kuriais atvejais vektorius yra virusinis vektorius. Reprezentatyvūs virusiniai raiškos vektoriai apima, bet ne tik, adenovirusinius vektorius (pvz., adenoviruso pagrindu sukurta Per.C6 sistema, kurią galima įsigyti iš Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands)), lentivirusiniai vektoriai (pvz., lentiviruso pagrindo pLPI iš "Life Technologies" (Carlsbad, CA)) ir retrovirusiniai vektoriai (pvz., pFB-ERV ir pCFB-EGSH iš "Stratagene" (La Jolla, CA)). Pageidaujamu aspektu virusinis vektorius yra lentivirusinis vektorius.

[00102] Vektorių, apimančių išradime nurodytą nukleorūgštį, koduojančią CAR, galima įvesti į ląstelę-šeimininkę, galinčią vykdyti jos koduojamo CAR raišką, įskaitant bet kurią tinkamą prokariotinę ar eukariotinę ląstelę. Pageidautinos ląstelės-šeimininkės yra tos, kurias galima lengvai ir patikimai auginti, kurios pasižymi pakankamai greitu augimo greičiu, turi gerai

apibūdintas raiškos sistemas ir kurias galima lengvai ir veiksmingai transformuoti arba transfekuoti.

[00103] Čia vartojama sąvoka "ląstelė-šeimininkė" reiškia bet kokio tipo ląstelę, kurioje gali būti patalpintas raiškos vektorius. Tai gali būti eukariotinė ląstelė, pvz., augalo, gyvūno, grybo ar dumblio, arba prokariotinė ląstelė, pvz., bakterija ar pirmuonis. Ląstelė-šeimininkė gali būti kultivuojama ląstelė arba pirminė ląstelė, t. y. išskirta tiesiogiai iš organizmo, pvz., žmogaus. Ląstelė-šeimininkė gali būti adherentinė ląstelė arba suspenduota ląstelė, t. y. ląstelė, kuri auga suspensijoje. Tinkamos ląstelės-šeimininkės yra žinomos šioje technologinėje srityje ir apima, pavyzdžiui, DH5 α E. coli ląsteles, Kinijos žiurkėnų kiaušidžių ląsteles, beždžionių VERO ląsteles, COS ląsteles, HEK 293 ląsteles ir pan. Pageidaujamu aspektu ląstelės-šeimininkės yra HEK 293 ląstelės. Kai kuriais atvejais HEK 293 ląstelės yra gautos iš ATCC SD-3515 linijos. Kai kuriais atvejais HEK 293 ląstelės gaunamos iš IU-VPF MCB linijos. Kai kuriais atvejais HEK 293 ląstelės gaunamos iš IU-VPF MWCB linijos. Kai kuriais atvejais ląstelė-šeimininkė gali būti periferinio kraujo limfocitas (PBL), periferinio kraujo mononuklearinė ląstelė (PBMC) arba natūralioji žudikė (NK). Pageidautina, kad ląstelė-šeimininkė būtų ląstelė natūralioji žudikė (NK). Labiau pageidautina, kad ląstelė-šeimininkė būtų T ląstelė.

[00104] Norint padauginti arba replikuoti rekombinantinį raiškos vektorių, ląstelė-šeimininkė gali būti prokariotinė ląstelė, pavyzdžiui, DH5 α ląstelė. Norint pagaminti virusą, naudojant virusinį raiškos vektorių, ląstelė-šeimininkė gali būti eukariotinė ląstelė, pavyzdžiui, HEK 293 ląstelė. Gaminant rekombinantinį CAR, ląstelė-šeimininkė gali būti žinduolių ląstelė. Pageidautina, kad ląstelė-šeimininkė būtų žmogaus ląstelė. Ląstelė-šeimininkė gali būti bet kokio tipo ląstelė, kilusi iš bet kokio tipo audinio ir gali būti bet kokios raidos stadijos. Tinkamų žinduolių ląstelių-šeimininkių atrankos metodai ir ląstelių transformacijos, auginimo, amplifikacijos, atrankos ir gryninimo metodai yra žinomi šioje srityje.

[00105] Kai kuriais atvejais atskleidime pateikiama išskirta ląstelė-šeimininkė, kuri vykdo nukleorūgščių sekos, koduojančios čia aprašytą CAR, raišką.

[00106] Kai kuriais atvejais ląstelė-šeimininkė yra T ląstelė. Išradimo atskleidime T ląstelė gali būti bet kokia T ląstelė, pavyzdžiui, išauginta T ląstelė, pvz., pirminė T ląstelė, ar T ląstelė iš išaugintos T ląstelių linijos arba T ląstelė, gauta iš žinduolio. Jei T ląstelė yra gauta iš žinduolio, ji gali būti gauta iš daugelio šaltinių, įskaitant kraują, kaulų čiulpus, limfmazgius, užkrūčio liauką ar kitus audinius ar skysčius, bet jais neapsiribojant. T ląstelės taip pat gali būti praturtintos arba išgrynintos. Pageidautina, kad T ląstelė būtų žmogaus T ląstelė (pvz., išskirta iš žmogaus). T ląstelė gali būti bet kurios raidos stadijos, įskaitant, bet neapsiribojant, CD4⁺/CD8⁺ dvigubai teigiamą T ląstelę, CD4⁺ pagalbinę T ląstelę, pavyzdžiui, Th ir Th2 ląsteles, CD8⁺ T

ląstelę (pavyzdžiui, citotoksinę T ląstelę), naviką infiltruojančią ląstelę, atminties T ląstelę, naivią T ląstelę ir pan. Vienu aspektu T ląstelė yra CD8+ T ląstelė arba CD4+ T ląstelė. T ląstelių linijas galima gauti, pavyzdžiui, iš American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) ir German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSMZ), pavyzdžiui, Jurkat ląstelės (ATCC TIB-152), Sup-T1 ląstelės (ATCC CRL-1942), RPMI 8402 ląstelės (DSMZ ACC-290), Karpas 45 ląstelės (DSMZ ACC-545) ir jų atmainos.

[00107] Kai kuriuose pavyzdžiuose ląstelė-šeimininkė yra natūralioji žudikė (NK) ląstelė. NK ląstelės yra citotoksinių limfocitų tipo, kurie atlieka svarbų vaidmenį įgimtoje imuninėje sistemoje. NK ląstelės apibrėžiamos kaip dideli granuliuoti limfocitai ir yra trečio tipo ląstelės, kurios diferencijuojasi iš bendro limfoidinio progenitoriaus, iš kurio taip pat susidaro B ir T limfocitai (žr., pvz., Immunobiology, 5th ed., Janeway et al., eds., Garland Publishing, New York, NY (2001)). NK ląstelės diferencijuojasi ir bręsta kaulų čiulpuose, limfmazgiuose, blužnyje, tonzilėse ir užkrūčio liaukoje. Subrendusios NK ląstelės patenka į kraujotaką kaip dideli limfocitai su aiškiai išreikštomis citotoksiniėmis granulėmis. NK ląstelės geba atpažinti ir sunaikinti kai kurias anomalias ląsteles, pavyzdžiui, kai kurias naviko ląsteles ir virusais užkrėstas ląsteles, ir manoma, kad jos yra svarbios įgimtai imuninei apsaugai nuo viduląstelių patogenų. Kaip aprašyta pirmiau, kalbant apie T ląsteles, NK ląstelė gali būti bet kokia NK ląstelė, pavyzdžiui, išauginta NK ląstelė, pvz., pirminė NK ląstelė, NK ląstelė iš išaugintos NK ląstelių linijos arba NK ląstelė, gauta iš žinduolio. Jei NK ląstelė gauta iš žinduolio, ji gali būti gauta iš daugelio šaltinių, įskaitant kraują, kaulų čiulpus, limfmazgius, užkrūčio liauką ar kitus audinius ar skysčius, bet jais neapsiribojant. NK ląstelės taip pat gali būti praturtintos arba išgrynintos. Pageidautina, kad NK ląstelė būtų žmogaus NK ląstelė (pvz., išskirta iš žmogaus). NK ląstelių linijas galima gauti, pavyzdžiui, iš American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA), pavyzdžiui, NK-92 ląstelės (ATCC CRL-2407), NK92MI ląstelės (ATCC CRL-2408) ir jų atmainos.

[00108] Kai kuriais atvejais nukleino rūgšties sekos, koduojančios CAR, gali būti įvestos į ląstelę "transfekcijos", "transformacijos" arba "transdukcijos" būdu. "Transfekcija", "transformacija" arba transdukcija, kaip vartojama čia, reiškia vieno ar daugiau egzogeninių polinukleotidų įvedimą į ląstelę-šeimininkę fiziniiais arba cheminiais metodais.

Daugelis transfekcijos būdų yra žinomi šioje srityje ir apima, pavyzdžiui, kalcio fosfato DNR ko-precipitaciją (žr., pavyzdžiui, Murray E.J. (ed.), Methods in Molecular Biology, Vol. 7, Gene Transfer and Expression Protocols, Humana Press (1991)); DEAE-dekstraną; elektroporaciją; katijoninėmis liposomomis paremtą transfekciją; bombardavimą volframu dengtomis mikrodalelėmis (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); ir stroncio fosfato DNR ko-precipitaciją (Brash et al., Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987)). Fagų arba virusų vektoriai gali

būti įvesti į ląstelės-šeimininkės ląsteles, infekcines daleles išauginus tinkamose supakavimui ląstelėse, kurių daugelis yra komerciškai prieinamos.

Chimeriniai antigeno receptoriai

[00109] Tarptautinio patento publikacija Nr. WO 2018/028647 yra visa apimtimi įtraukta per nuorodą į šį dokumentą. JAV patento publikacija Nr. 2018/0230225 yra visa apimtimi įtraukta per nuorodą į šį dokumentą. Abiejose publikacijose aprašomi chimeriniai antigeno receptoriai (CAR), nukreipti į BCMA, naudingi šiame atskleidime.

[00110] Šiame atskleidime pateikiami būdai, kaip gydyti subjektą ląstelėmis, vykdančiomis chimerinio antigeno receptoriaus (CAR) raišką. CAR apima ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį vieną ar daugiau vieno domeno antikūnų. Įvairiais aspektais ir įgyvendinimo variantais, čia pateikiamas CAR, nukreiptas į BCMA (toliau dar vadinamas "BCMA CAR"), apimantis polipeptidą, apimantį: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį anti-BCMA surišančią dalį; (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais anti-BCMA surišančioji dalis yra kupranugario, chimerinė, žmogaus arba humanizuota. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima imuninės efektorinės ląstelės (pvz., T ląstelės) pirminį viduląstelinį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais pirminis viduląstelinis signalinis domenas yra kilęs iš CD4. Kai kuriais atvejais pirminis viduląstelinis signalinis domenas yra kilęs iš CD3-zeta. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima ko-stimuliacinį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais ko-stimuliacinis signalinis domenas yra kilęs iš ko-stimuliuojančios molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83 ligandai ir jų deriniai. Tam tikrais atvejais transmembraninis domenas yra gautas iš CD137.

[00111] Kai kuriais atvejais BCMA CAR dar apima lanksto srities domeną (pvz., CD8-alfa lanksto domeną), esantį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo. Kai kuriais atvejais BCMA CAR dar apima signalinį peptidą (pvz., CD8-alfa signalinį peptidą), esantį polipeptido N gale. Kai kuriais atvejais polipeptidas nuo N galo iki C galo apima: CD8-alfa signalinį peptidą, ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, CD8-alfa lanksto domeną, CD28 transmembraninį domeną, pirmąjį ko-stimuliacinį signalinį domeną, gautą iš CD28, antrąjį ko-stimuliacinį signalinį domeną, gautą iš CD137, ir pirminį viduląstelinį signalinį domeną, gautą iš CD4. Kai kuriais atvejais polipeptidas nuo N galo iki C galo apima: CD8-alfa signalinį peptidą, ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, CD8-alfa lanksto domeną, CD8-alfa transmembraninį domeną, antrąjį ko-stimuliacinį signalinį domeną, gautą iš

CD137, ir pirminį viduląstelinį signalinį domeną, gautą iš CD3-zeta. Kai kuriais atvejais BCMA CAR yra monospecifinis. Kai kuriais atvejais BCMA CAR yra monovalentinis.

[00112] Šioje paraiškoje taip pat pateikiami CAR, kurie turi dvi ar daugiau (įskaitant bet kurią iš 2, 3, 4, 5, 6 ar daugiau, bet tuo neapsiribojant) surišančių dalių, specifiškai besirišančių su antigenu, pavyzdžiui, BCMA. Kai kuriais atvejais viena ar daugiau surišančių dalių yra antigeną surišantys fragmentai. Kai kuriais atvejais viena ar daugiau surišančių dalių apima vieno domeno antikūnus. Kai kuriuose pavyzdžiuose viena ar daugiau surišančių dalių yra VHH.

[00113] Kai kuriais atvejais CAR yra daugiavalentis (pvz., divalentis, trivalentis ar didesnės eilės valentingumo) CAR, apima polipeptidą, apimantį: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį daugybę (pvz., bent vieną iš 2, 3, 4, 5, 6 ar daugiau) surišančių dalių, specifiškai besirišančių su antigenu (pvz., naviko antigenu); (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną.

[00114] Kai kuriais atvejais surišančios dalys, pavyzdžiui, VHH (įskaitant daugybę VHH arba pirmąjį VHH ir (arba) antrąjį VHH), yra kupranugario, chimerinės, žmogaus arba humanizuotos. Kai kuriais atvejais surišančiosios dalys arba VHH yra tarpusavyje sujungtos peptidinėmis jungtimis arba peptidiniais jungtukais. Kai kuriais atvejais kiekvienas peptidinis jungtukas yra ne daugiau kaip apie 50 (pvz., ne ilgesnis kaip 35, 25, 20, 15, 10 ar 5) aminorūgščių ilgio.

[00115] Kai kuriais atvejais pirmoji BCMA surišanti dalis ir (arba) antroji BCMA surišanti dalis yra anti-BCMA VHH. Kai kuriais atvejais pirmoji BCMA surišanti dalis yra pirmoji anti-BCMA VHH, o antroji BCMA surišanti dalis yra antroji anti-BCMA VHH.

[00116] Kai kuriais atvejais pirmoji BCMA surišanti dalis ir antroji BCMA surišanti dalis yra tarpusavyje sujungtos peptidiniu jungtuku. Kai kuriais atvejais peptidinis jungtukas apima SEQ ID NR. 3 aminorūgščių seką. Kai kuriais atvejais peptidinis jungtukas apima polipeptidą, koduojamą SEQ ID NR. 11 nukleorūgščių seka.

[00117] Kai kuriais atvejais CAR papildomai turi lanksto srities domeną (pvz., CD8-alfa lanksto domeną), esantį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo. Kai kuriais atvejais CAR dar apima signalinį peptidą (pvz., CD8-alfa signalinį peptidą), esantį polipeptido N gale.

[00118] Nepriklausomai nuo teorijos, daugiavalenčiai CAR arba CAR, apimantys ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, kuris apima pirmąją BCMA surišančią dalį ir antrąją BCMA surišančią dalį, gali būti ypač tinkami nukreipimui į multimerinius antigenus, dėl sinergiško skirtingų antigeno surišimo vietų susirišimo arba padidinti susirišimo su antigenu afiniškumą ar avidiškumą. Padidėjęs avidiškumas gali sudaryti galimybę gerokai sumažinti CAR-T ląstelių dozę,

reikalingą terapiniam poveikiui pasiekti, pavyzdžiui, nuo $4,0 \times 10^4$ iki $1,0 \times 10^6$ CAR-T ląstelių kilogramui subjekto kūno svorio arba nuo $3,0 \times 10^6$ iki $1,0 \times 10^8$ visų CAR-T raišką vykdančių ląstelių. Kad būtų pasiektas panašus poveikis, vienvalenčių CAR, pavyzdžiui, bb2121, gali reikėti dozuoti 5-10 kartų didesnius kiekius. Įvairiuose variantuose dėl sumažintų dozių intervalų galima gerokai susilpninti citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) ir kiti potencialiai pavojingų CAR-T terapijos nepageidaujamų poveikių pasireiškimą.

[00119] Įvairios čia aprašytų CAR surišančios dalys (pvz., ekstraląstelinis antigeną surišantis domenas, apimantis pirmąją BCMA surišančią dalį ir antrąją BCMA surišančią dalį) gali būti tarpusavyje sujungtos peptidiniais jungtukais. Skirtingas surišančias dalis (pvz., VHH) jungiantys peptidiniai jungtukai gali būti vienodi arba skirtingi. Skirtingi CAR domenai taip pat gali būti tarpusavyje sujungti peptidiniais jungtukais. Kai kuriais atvejais surišančios dalys (pvz., VHH) yra tiesiogiai sujungtos tarpusavyje be jokių peptidinių jungtukų.

[00120] Čia aprašytuose CAR peptidinis jungtukas gali būti bet kokio tinkamo ilgio. Kai kuriais atvejais peptidinio jungtuko ilgis yra bent 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 ar daugiau aminorūgščių. Kai kuriais atvejais peptidinis jungtukas yra ne ilgesnis kaip 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5 ar mažiau aminorūgščių. Kai kuriais atvejais peptidinio jungtuko ilgis yra bet kuris iš šių dydžių: nuo maždaug 1 aminorūgšties iki maždaug 10 aminorūgščių, nuo maždaug 1 aminorūgšties iki maždaug 20 aminorūgščių, nuo maždaug 1 aminorūgšties iki maždaug 30 aminorūgščių, nuo maždaug 5 aminorūgščių iki maždaug 15 aminorūgščių, nuo maždaug 10 aminorūgščių iki maždaug 25 aminorūgščių, nuo maždaug 5 aminorūgščių iki maždaug 30 aminorūgščių, nuo maždaug 10 aminorūgščių iki maždaug 30 aminorūgščių ilgio, nuo maždaug 30 aminorūgščių iki maždaug 50 aminorūgščių, nuo maždaug 50 aminorūgščių iki maždaug 100 aminorūgščių arba nuo maždaug 1 aminorūgšties iki maždaug 100 aminorūgščių.

[00121] Šioje paraiškoje nurodyti CAR apima transmembraninį domeną, kuris gali būti tiesiogiai arba netiesiogiai sujungtas su ekstraląstelinio antigeną surišančiu domenu.

[00122] CAR gali apimti T ląstelės aktyvinimo dalį. T ląstelių aktyvinimo dalis gali būti bet kokia tinkama dalis, išvesta arba gauta iš bet kokios tinkamos molekulės. Pavyzdžiui, vienu aspektu T ląstelės aktyvinimo dalis apima transmembraninį domeną. Transmembraninis domenas gali būti bet koks transmembraninis domenas, išvestas arba gautas iš bet kurios žinomos molekulės. Pavyzdžiui, transmembraninis domenas gali būti gautas arba išvestas iš CD8a molekulės arba CD28 molekulės. Nepriklausomai nuo teorijos, CD8 yra transmembraninis glikoproteinas, kuris yra T ląstelių receptoriaus (TCR) ko-receptorius ir daugiausia yra išreikštas citotoksinių T ląstelių paviršiuje. Labiausiai paplitusi CD8 forma yra dimeras, sudarytas iš CD8

alfa (CD8 α) ir CD8 beta (CD8 β) grandinių. CD28 yra išreiškiamas T ląstelių paviršiuje ir perteikia ko-stimuliacinius signalus, reikalingus T ląstelėms aktyvuoti. CD28 yra CD80 (B7.1) ir CD86 (B7.2) receptorius. Pageidaujamu aspektu CD8 α ir CD28 yra žmogaus.

[00123] Be transmembraninio domeno, T ląstelių aktyvinimo dalis gali dar apimti viduląstelinį (t. y. citoplazminį) T ląstelių signalinį domeną. Tarpląstelinis T ląstelės signalinis domenas gali būti gautas arba išvestas iš CD28 molekulės, CD3 zeta (ζ) molekulės arba modifikuotų jos versijų, žmogaus Fc receptoriaus gama (Fc γ) grandinės, CD27 molekulės, OX40 molekulės, 4-1BB molekulės arba kitų žinomų viduląstelinių signalinių molekulių. Nepriklausomai nuo teorijos: (1) CD28 yra T ląstelės žymuo, svarbus T ląstelės ko-stimuliacijai; (2) CD3 ζ asocijuojasi su TCR, kad sukurtų signalą, ir savo sudėtyje turi imunoreceptorių tirozino pagrindo aktyvavimo motyvą (ITAM); ir (3) 4-1BB, dar žinomas kaip CD137, perduoda stiprų ko-stimuliacinį signalą T ląstelėms, skatinantį T limfocitų diferenciaciją ir gerinantį ilgalaikį jų išgyvenamumą. Pageidautina, kad CD28, CD3 zeta, 4-1BB, OX40 ir CD27 būtų žmogaus.

[00124] Čia atskleistomis nukleorūgščių sekomis koduojamas CAR T ląstelių aktyvinimo domenas gali apimti bet kurį iš pirmiau paminėtų transmembraninių domenų ir bet kurį vieną ar daugiau iš pirmiau paminėtų tarpląstelinių T ląstelių signalinių domenų bet koku deriniu. Pavyzdžiui, čia atskleistos nukleorūgščių sekos gali koduoti CAR, apimantį CD28 transmembraninį domeną ir viduląstelinius T ląstelių signalinius domenus CD28 ir CD3 zeta. Arba, pavyzdžiui, čia atskleistos nukleorūgščių sekos gali koduoti CAR, apimantį CD8 α transmembraninį domeną ir viduląstelinius T ląstelių signalinius domenus CD28, CD3 zeta, Fc receptoriaus gama (Fc γ) grandinę ir (arba) 4-1BB.

[00125] Kai kuriais atvejais CAR polipeptidas papildomai apima signalinį peptidą, išsidėsčiusį polipeptido N gale. Kai kuriais atvejais signalinis peptidas gaunamas iš CD8-alfa. Kai kuriuose pavyzdžiuose signalinis peptidas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1. Kai kuriuose pavyzdžiuose signalinis peptidas apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgščių seka SEQ ID NR. 9.

[00126] Tam tikrais atvejais transmembraninis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6. Tam tikrais atvejais transmembraninis domenas apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgščių seka SEQ ID Nr. 14.

[00127] Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima imuninės efektorinės ląstelės pirminį viduląstelinį signalinį domeną. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas yra gautas iš CD3 ζ . Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima bent vieną ko-stimuliacinį signalinį domeną. Kai kuriuose pavyzdžiuose viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8. Kai kuriuose pavyzdžiuose viduląstelinis

signalinis domenas apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgščių seka SEQ ID Nr. 16. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7. Kai kuriais atvejais viduląstelinis signalinis domenas apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgščių seka SEQ ID Nr. 15.

[00128] Kai kuriais atvejais CAR polipeptidas taip pat apima lanksto srities domeną, išsidėsčiusį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo. Kai kuriais atvejais lanksto srities domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5. Kai kuriais atvejais lanksto srities domenas apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgščių seka SEQ ID Nr. 13.

[00129] Kai kuriuose pavyzdžiuose CAR apima vieną ar daugiau iš šių arba visus šiuos elementus: SEQ ID Nr. 1, SEQ ID Nr. 2, SEQ ID Nr. 3, SEQ ID Nr. 4, SEQ ID Nr. 5, SEQ ID Nr. 6, SEQ ID Nr. 7, ir SEQ ID Nr. 8. Vienu aspektu, CAR apima SEQ ID Nr. 17. Kai kuriais atvejais CAR apima polipeptidą, koduojamą nukleorūgšties seką, nurodyta vienoje ar keliose arba visose iš šių: SEQ ID Nr. 9, SEQ ID Nr. 10, SEQ ID Nr. 11, SEQ ID Nr. 12, SEQ ID Nr. 13, SEQ ID Nr. 14, SEQ ID Nr. 15 ir SEQ ID Nr. 16.

[00130] Pageidautinais atvejais CAR apima pirmąjį VHH domeną, apimantį VHH domeno CDR1, CDR2 ir CDR3, apimantį aminorūgščių seką, nurodytą SEQ ID Nr. 2, ir antrąjį VHH domeną, apimantį VHH domeno CDR1, CDR2 ir CDR3, apimantį aminorūgščių seką, nurodytą SEQ ID Nr. 4. Pageidautinais atvejais pirmasis VHH domenas su antruoju VHH domenu yra sujungtas jungtuku, apimančiu aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3. Ypač pageidautinais atvejais pirmasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19, CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 20, o antrasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23. Kitais pageidaujamais atvejais CAR apima pirmąjį VHH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, ir antrąjį VHH domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4.

Imuninės sistemos efektorinių ląstelių kompozicijos

[00131] "Imuninės efektorinės ląstelės" - tai imuninės ląstelės, galinčios atlikti imunines efektorines funkcijas. Kai kuriais atvejais imuninės efektorinės ląstelės vykdo bent FcγRIII raišką ir atlieka ADCC efektorinę funkciją. Imuninių efektorinių ląstelių, tarpininkaujančių ADCC, pavyzdžiai: periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės (PBMC), ląstelės natūraliosios žudikės (NK), monocitai, citotoksinės T ląstelės, neutrofilai ir eozinofilai. Kai kuriais atvejais imuninės efektorinės ląstelės yra T ląstelės. Kai kuriais atvejais T ląstelės yra autologinės T ląstelės. Kai

kuriais atvejais T ląstelės yra alogeninės T ląstelės. Kai kuriais atvejais T ląstelės yra CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8+ arba jų deriniai. Kai kuriais atvejais T ląstelės, po to, kai išreiškia CAR ir prisijungia prie taikinio ląstelių, tokių kaip, CD20+ arba CD19+ naviko ląstelės, gamina IL-2, TFN ir (arba) TNF. Kai kuriais atvejais CD8+ T ląstelės, po to, kai išreiškia CAR ir prisijungia prie taikinio ląstelių, suardo antigenui specifines taikinio ląsteles.

[00132] Biologiniai vektoriaus įvedimo į imuninę efektorinę ląstelę būdai apima DNR ir RNR vektorių naudojimą. Virusiniai vektoriai tapo plačiausiai naudojamu genų įterpimo į žinduolių, pvz., žmogaus, ląsteles būdu. Cheminės priemonės, kurių dėka vektorius įvedamas į imuninę efektorinę ląstelę, apima koloidines dispersines sistemas, pavyzdžiui, makromolekulių kompleksus, nanokapsules, mikrokapsules, mikrosferas, rutuliukus ir lipidų pagrindu sukurtas sistemas, įskaitant aliejus vandenyje emulsijas, micles, mišrias micles ir liposomas. Pavyzdinė koloidinė sistema, naudojama kaip pernešimo priemonė *in vitro*, yra liposoma (pvz., dirbtinė membraninė vezikulė).

[00133] Pateikiamos vaisto dozavimo formos, apimančios nuo $3,0 \times 10^7$ iki $1,0 \times 10^8$ CAR-T ląstelių, apimančių CAR, sudarytą iš polipeptido, apimančio: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį pirmąją BCMA surišančią dalį, specifiskai susirišančią su pirmuoju BCMA epitopu, ir antrąją BCMA surišančią dalį, specifiskai susirišančią su antruoju BCMA epitopu; (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, kuriame pirmasis epitopas ir antrasis epitopas yra skirtingi. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $3,0 \times 10^7$ iki $4,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $3,5 \times 10^7$ iki $4,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $4,0 \times 10^7$ iki $5,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $4,5 \times 10^7$ iki $5,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $5,0 \times 10^7$ iki $6,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $5,5 \times 10^7$ iki $6,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $6,0 \times 10^7$ iki $7,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $6,5 \times 10^7$ iki $7,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $7,0 \times 10^7$ iki $8,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $7,5 \times 10^7$ iki $8,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $8,0 \times 10^7$ iki $9,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $8,5 \times 10^7$ iki $9,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $9,0 \times 10^7$ iki $1,0 \times 10^8$ CAR-T ląstelių.

[00134] Kai kuriuose variantuose yra pateikiamos dozavimo formos, kurios apima nuo $3,0 \times 10^7$ iki $1,0 \times 10^8$ genetiškai sukonstruotų imuninių efektorinių ląstelių (pvz., T ląstelių), apimančių CAR, sudarytą iš polipeptido, apimančio: (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, apimantį pirmąją anti-BCMA VHH, specifiskai susirišančią su pirmuoju BCMA epitopu, ir antrąją

anti-BCMA VHH, specifiskai susirišančią su antruoju BCMA epitopu; (b) transmembraninį domeną ir (c) viduląstelinį signalinį domeną, kuriame pirmasis epitopas ir antrasis epitopas yra skirtingi. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $3,0 \times 10^7$ iki $4,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $3,5 \times 10^7$ iki $4,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $4,0 \times 10^7$ iki $5,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $4,5 \times 10^7$ iki $5,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $5,0 \times 10^7$ iki $6,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $5,5 \times 10^7$ iki $6,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $6,0 \times 10^7$ iki $7,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $6,5 \times 10^7$ iki $7,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $7,0 \times 10^7$ iki $8,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $7,5 \times 10^7$ iki $8,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $8,0 \times 10^7$ iki $9,0 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $8,5 \times 10^7$ iki $9,5 \times 10^7$ CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais dozavimo forma apima nuo $9,0 \times 10^7$ iki $1,0 \times 10^8$ CAR-T ląstelių.

[00135] Kai kuriais atvejais čia aprašytų CAR-T dozavimo formų ląstelių populiacija apima T ląsteles arba T ląstelių populiaciją, pvz., įvairių diferenciacijos stadijų ląsteles. T ląstelių diferenciacijos etapai apima naiviausias T ląsteles, kamienines centrinės atminties T ląsteles, centrinės atminties T ląsteles, efektorinės atminties T ląsteles ir galutines efektorines T ląsteles, nuo mažiausiai iki labiausiai diferencijuotų. Veikiamos antigeno naivosios T ląstelės proliferuoja ir diferencijuojasi į atminties T ląsteles, pavyzdžiui, kamienines centrinės atminties T ląsteles ir centrinės atminties T ląsteles, kurios vėliau diferencijuojasi į efektorinės atminties T ląsteles. Gavusios atitinkamus T ląstelių receptorių, ko-stimuliacinius ir uždegiminius signalus, atminties T ląstelės toliau diferencijuojasi į galutines efektorines T ląsteles. Žr., pvz., Restifo. *Blood*. 124.4(2014):476-77; ir Joshi et al. *J. Immunol.* 180.3(2008):1309-15.

[00136] Naivosios T ląstelės gali turėti tokį ląstelių paviršiaus žymenų raiškos modelį: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95-. Kamieninės centrinės atminties T ląstelės (Tscm) gali turėti tokį ląstelių paviršiaus žymenų raiškos modelį: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95+. Centrinės atminties T ląstelės (Tcm) gali turėti tokį ląstelių paviršiaus žymenų raiškos modelį: CCR7+, CD62L+, CD45RO+, CD95+. Efektorinės atminties T ląstelės (Tem) gali turėti tokį ląstelių paviršiaus žymenų raiškos modelį: CCR7-, CD62L-, CD45RO+, CD95+. Galutinės efektorinės T ląstelės (Teff) gali turėti tokį ląstelių paviršiaus žymenų raiškos modelį: CCR7-, CD62L-, CD45RO-, CD95+. Žr., pavyzdžiui, Gattinoni et al. *Nat. Med.* 17(2011):1290-7; ir Flynn et al. *Clin. Translat. Immunol.* 3(2014):e20.

Farmacinės kompozicijos ir preparatai

[00137] Toliau šioje paraiškoje pateikiamos farmacinės kompozicijos, apimančios bet kurį iš išradimo atskleidimo anti-BCMA antikūnų arba bet kurią iš čia aprašytų genų inžinerijos būdu sukonstruotų imuninių efektorinių ląstelių, apimančių bet kurį iš CAR (pvz., BCMA CAR), ir farmaciniu požiūriu priimtina nešiklį. Liofilizuotų preparatų arba vandeninių tirpalų pavidalo farmacinės kompozicijos gali būti ruošiamos maišant bet kurias čia aprašytas imunines efektorines ląsteles, pageidaujamo grynumo laipsnio, su pasirenkamais farmaciniu požiūriu priimtinais nešikliais, pagalbinėmis medžiagomis ar stabilizatoriais (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelių farmacinė kompozicija taip pat apima pagalbinę medžiagą, parinktą iš dimetilsulfoksido (DMSO) arba dekstrano-40. Kai kuriais atvejais čia pateiktas preparatas apima 5 % DMSO.

[00138] Čia aprašytos kompozicijos gali būti vartojamos kaip farmacinės kompozicijos, apimančios vieną ar daugiau nešiklių, dalis. Nešiklio pasirinkimą iš dalies lemia konkreti nukleorūgščių seka, vektorius arba ląstelės-šeimininkės, vykdančios CAR, aprašytų šiame dokumente, raišką, taip pat konkretus būdas, naudojamas čia aprašytos nukleorūgščių sekos, vektoriaus arba ląstelių-šeimininkių, išreiškiančių CAR, įvedimui. Atitinkamai yra įvairių tinkamų farmacinių kompozicijų, atskleistų šiame išradime, sudėčių.

[00139] Pavyzdžiui, farmacinėse kompozicijose gali būti konservantų. Tinkami konservantai gali apimti, pavyzdžiui, metilparabeną, propilparabeną, natrio benzoatą ir benzalkonio chloridą. Pasirinktinai gali būti naudojamas dviejų ar daugiau konservantų mišinys. Konservantų ar jų mišinių paprastai būna nuo maždaug 0,0001 % iki maždaug 2 % visos kompozicijos masės.

[00140] Be to, kompozicijose gali būti naudojamos buferinės medžiagos. Tinkamos buferinės medžiagos apima, pavyzdžiui, citrinos rūgštį, natrio citratą, fosforo rūgštį, kalio fosfatą ir įvairias kitas rūgštis bei druskas. Pasirinktinai gali būti naudojamas dviejų ar daugiau buferinių medžiagų mišinys. Buferinių medžiagų arba jų mišinių paprastai būna nuo maždaug 0,001 % iki maždaug 4 % visos kompozicijos masės.

[00141] Kompozicijos, apimančios čia atskleistas nukleorūgščių sekas, koduojančias CAR, arba čia atskleistas ląsteles-šeimininkes, vykdančias CAR raišką, gali būti formuojamos kaip įtraukimo kompleksas, pavyzdžiui, ciklodekstrino įtraukimo kompleksas, arba kaip liposoma. Liposomos gali būti naudojamos ląstelių-šeimininkių (pvz., T ląstelių arba NK ląstelių) arba čia aprašytų nukleorūgščių sekų nukreipimui į tam tikrą audinį. Liposomos taip pat gali būti naudojamos siekiant pailginti čia aprašytų nukleorūgščių sekų pusėjimo trukmės laiką. Yra daug liposomų paruošimo būdų kaip antai, aprašytų, pavyzdžiui, Szoka et al. Rev. Biophys. Bioeng., 9:

467 (1980), ir JAV patentuose 4 235 871; 4 501 728; 4 837 028 ir 5 019 369. Kompozicijose gali būti naudojamos atpalaidavimo laiku, uždelsto atpalaidavimo ir ilgalaikio atpalaidavimo tiekimo sistemos, kad čia aprašytos kompozicijos būtų tiekiamos iki ir per pakankamai laiko, kad sukeltų gydomos vietos įjautrinimą. Yra daug rūšių atpalaidavimo sistemų, kurios žinomos šios srities specialistams. Tokių sistemų dėka galima išvengti pakartotinio kompozicijos įvedimo, taip padidinant vartojimo patogumą subjektui ir gydytojui, ir jos gali būti ypač tinkamos tam tikriems išradime atskleistų kompozicijų aspektams ir įgyvendinimo būdams.

[00142] Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės yra formuluojamos doze maždaug nuo $1,0 \times 10^5$ iki $2,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $1,5 \times 10^5$ iki $2,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $2,0 \times 10^5$ iki $3,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $2,5 \times 10^5$ iki $3,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $3,0 \times 10^5$ iki $4,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $3,5 \times 10^5$ iki $4,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, nuo $4,0 \times 10^5$ iki $5,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, $4,5 \times 10^5$ iki $5,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, $5,0 \times 10^5$ iki $6,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, $5,5 \times 10^5$ iki $6,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, $6,0 \times 10^5$ iki $7,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, $6,5 \times 10^5$ iki $7,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, $7,0 \times 10^5$ iki $8,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, $7,5 \times 10^5$ iki $8,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, $8,0 \times 10^5$ iki $9,0 \times 10^5$ ląstelių/kg, $8,5 \times 10^5$ iki $9,5 \times 10^5$ ląstelių/kg, $9,0 \times 10^5$ iki $1,0 \times 10^6$ ląstelių/kg. Pageidautinu aspektu formuluojama dozė yra maždaug $0,75 \times 10^6$ ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės formuluojamos mažesne nei $1,0 \times 10^8$ ląstelių vienam subjektui doze. Pageidautina, kad dozė būtų skiriama kaip vienkartinė infuzija.

Gydymo būdai ir panaudojimas

[00143] Ši paraiška taip pat susijusi su ląstelių imunoterapijos būdais ir kompozicijomis.

[00144] Kai kuriais aspektais šiame dokumente pristatomas vėžio gydymo būdas čia pateiktomis kompozicijomis subjekte, sergančiame daugine mieloma, kuriam buvo taikytos 1-3 ankstesnės eilės terapijos, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir kuris yra atsparus gydymui IMiD. Kai kuriais aspektais čia pateikiama kompozicija, skirta daugine mieloma sergančio subjekto, kuriam prieš tai buvo taikytos 1-3 ankstesnės terapinio gydymo eilės, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir kuris yra atsparus gydymui IMiD, vėžiui gydyti. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikyta viena ankstesnės eilės terapija. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs dvi ankstesnes eilės terapijas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos trys ankstesnės eilės terapijos.

[00145] Pageidautinais atvejais subjektas anksčiau buvo gydytas IMiD, kaip dalimi vienos ar daugiau iš 1-3 ankstesnių terapinio gydymo eilių. Kai kuriais atvejais IMiD yra lenalidomidas. Pageidautinais atvejais pacientas yra atsparus gydymui lenalidomidu. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima pomalidomidą. Kai kuriais atvejais ankstesnės eilės terapinis gydymas IMiD apima lenalidomido ir pomalidomido derinį. Kai kuriais atvejais subjektas anksčiau

buvo gydytas proteasomos inhibitoriumi, kaip dalimi vienos ar daugiau iš 1-3 ankstesnės eilės terapijų. Kai kuriais atvejais proteasomos inhibitorius yra bortezomibas, karfilzomibas, iksazomibas arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais subjektas prieš tai buvo gydomas anti-CD38 antikūnu, o tai sudarė dalį vienos ar daugiau iš 1-3 ankstesnės eilės terapijų. Kai kuriais atvejais anti-CD38 antikūnas yra daratumumabas ir (arba) isatuksimabas. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima IMiD (pvz., lenalidomidą), proteasomos inhibitorius ir anti-CD38 antikūną (t. y. 3 ankstesnės eilės terapijas). Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytas 1 ankstesnės eilės terapinis gydymas, įskaitant lenalidomidą, ir jis yra atsparus gydymui lenalidomidu, ir, pasirinktinai, jam buvo taikytos viena ar dvi vėlesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs bent vieną ankstesnės eilės terapinį gydymą, įskaitant lenalidomidą ir proteasomos inhibitorių, ir, pasirinktinai, vieną ar dvi vėlesnes terapinio gydymo eiles.

[00146] Terapija pasirinktinai gali būti taikoma gydant subjektą, turintį didelės rizikos požymių, įskaitant, pavyzdžiui, citogenetines anomalijas, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadiją ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomas. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, kurią sudaro Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima del(17p). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(4;14). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(14;16). t(4;14) ir t(14;16), kurios yra translokacijos, kai chromosomos dalys yra sukeistos vietomis. del(17p) - tai dalies 17 chromosomos trumpojo peties praradimas. Gain/amp(1q) reiškia 1 chromosomos ilgojo peties dalies padidėjimą (pvz., 3 kopijos iš viso) arba amplifikaciją (pvz., >3 kopijos iš viso). Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos. Kitais atvejais subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų. Kitais atvejais citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra minkštųjų audinių plazmacitomos.

[00147] Kitais aspektais čia aprašytą būdą sudaro tai, kad pirmiausia nustatoma, ar subjektui būdingas didelės rizikos požymis, kai didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos, ir tuomet subjektui, kuris, kaip nustatyta, turi didelės rizikos požymį, skiriamos čia aprašytos kompozicijos. Kai kuriais aspektais subjektas serga daugine mieloma, jam buvo

taikytos 1-3 ankstesnės eilės terapijos, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD. Kai kuriais atvejais IMiD yra lenalidomidas. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, kurią sudaro Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima del(17p). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(4;14). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(14;16). Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos. Kitais atvejais subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų. Kitais atvejais citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra minkštųjų audinių plazmacitomos. Kai kuriais atvejais subjektui prieš tai buvo taikyta viena gydymo eilė. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs dvi ankstesnes terapinio gydymo eiles. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos trys ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima pomalidomidą. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas taip pat apima proteasomos inhibitorių, kai proteasomos inhibitorius pasirinktinai yra bortezomibas, karfilzomibas, iksazomibas arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas taip pat apima anti-CD38 antikūną, ir pasirinktinai anti-CD38 antikūnas yra daratumumabas ir (arba) isatuksimabas. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima IMiD (pvz., lenalidomidas), proteasomos inhibitorių ir anti-CD38 antikūną.

[00148] Dar kitais aspektais, čia pateikiamas subjekto selektyviojo gydymo čia pateiktomis kompozicijomis būdas, apimantis jų skyrimą subjektui, kuriam yra nustatytas didelės rizikos požymis, toks kaip, citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos. Kai kuriais atvejais čia pateikta kompozicija yra skirta subjektui, kuriam nustatytas didelės rizikos požymis, toks kaip, citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos, gydyti. Kai kuriais atvejais subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikytos 1-3 ankstesnės terapinio gydymo eilės, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD. Kai kuriais atvejais IMiD yra lenalidomidas. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, kurią sudaro Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q).

Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima del(17p). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(4;14). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(14;16). Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos. Kitais atvejais subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų. Kitais atvejais citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija. Kai kuriais atvejais didelės rizikos požymis yra minkštųjų audinių plazmacitomos. Kai kuriais atvejais subjektui prieš tai buvo taikyta viena gydymo eilė. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs dvi ankstesnes terapinio gydymo eiles. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs tris ankstesnes terapinio gydymo eiles. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima pomalidomidą. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas taip pat apima proteasomos inhibitorių, kai proteasomos inhibitorius pasirinktinai yra bortezomibas, karfilzomibas, iksazomibas arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas taip pat apima anti-CD38 antikūną, ir kur pasirinktinai anti-CD38 antikūnas yra daratumumabas ir (arba) isatuksimabas. Kai kuriais atvejais ankstesnis gydymas apima IMiD (pvz., lenalidomidą), proteasomos inhibitorių ir anti-CD38 antikūną.

[00149] Kai kuriais čia pateiktų įvairių metodų ar naudojimo būdų atvejais subjektui taip pat skiriamas tarpinis terapinis gydymas, o tarpinis terapinis gydymas gali būti pasirinktinai gydytojo pasirinkta. Tarpinis terapinis gydymas gali apimti pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, daratumumabą arba bet kokį jų derinį. Ji gali apimti pomalidomidą, bortezomibą ir deksametazoną. Kitą pavyzdinę tarpinę terapiją apima daratumabą, pomalidomidą ir deksametazoną. Kai kuriais atvejais subjektui yra skiriamas tarpinis terapinis gydymas nuo maždaug kas 20 dienų iki maždaug kas 30 dienų, pavyzdžiui, maždaug kas 21 dieną arba maždaug kas 28 dienas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo skirtos bent viena, dvi, trys, keturios ar daugiau tarpinių terapijų.

[00150] Tam tikrais atvejais tarpinį terapinį gydymą sudaro 28 dienų ciklas, apimantis daratumumabą 1, 8, 15 ir 22 dienomis, pomalidomido vartojimą 21 dienų laikotarpiu ir deksametazoną 1, 8, 15 ir 22 dienomis. Pavyzdžiui, tarpinis terapinis gydymas gali apimti 1800 mg daratumumabo 1, 8, 15 ir 22 dienomis, 4 mg per parą pomalidomido 21 dieną ir 40 mg deksametazono 1, 8, 15 ir 22 dienomis.

[00151] Kitais atvejais tarpinį terapinį gydymą sudaro 21 dienos ciklas, apimantis bortezomibą 1, 4, 8 ir 11 dienomis, pomalidomido vartojimą 14 dienų laikotarpiu ir deksametazoną 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dienomis. Pavyzdžiui, tarpinis terapinis gydymas gali apimti 1,3 mg/m² bortezomibo 1, 4, 8 ir 11 dienomis, 4 mg per parą pomalidomido 14 dienų ir 20 mg deksametazono tarpinio

[00152] laikotarpio 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dienomis. Minėtais atvejais bortezomibas gali būti vartojamas po oda, pomalidomidas gali būti geriamas ir deksametazonas - geriamas.

[00153] Kai kuriais atvejais subjektui toliau taikoma limfocitų kiekį mažinanti terapija, pavyzdžiui, po čia aprašytų tarpinių terapijų ciklo. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir (arba) fludarabino kasdienį vartojimą. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir fludarabino kasdienį vartojimą. Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido, kurio koncentracija yra apie 300 mg/m², ir fludarabino, kurio koncentracija yra apie 30 mg/m², vartojimą kasdien 3 dienas.

[00154] Kai kuriais čia pateiktų įvairių metodų ar naudojimo būdų atvejais CAR T ląstelių dozė yra 0,5-1,0 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio. Pageidaujamu aspektu CAR T ląstelių dozė yra apie 0,75 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio. Kai kuriais atvejais būdas apima CAR T ląstelių dozės skyrimą praėjus maždaug 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančios terapijos pradžios. Pageidautina, kad dozė būtų skiriama kaip vienkartinė infuzija. Kai kuriais atvejais vienkartinė 0,75 × 10⁶ ląstelių/kg CAR T ląstelių infuzija į veną atliekama praėjus 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančios terapijos pradžios.

[00155] Bet kurie iš čia aprašytų anti-BCMA VHH, CAR ir genetiškai sukonstruotų imuninių efektorinių ląstelių (tokių kaip, CAR-T ląstelės) gali būti naudojami vėžio gydymo būdai. Kai kuriais atvejais imuninės efektorinės ląstelės yra autologinės. Kai kuriais atvejais imuninės efektorinės ląstelės yra alogeninės.

[00156] Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos vartoti doze maždaug nuo 1,0 x 10⁵ iki 2,0 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 1,5 x 10⁵ iki 2,5 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 2,0 x 10⁵ iki 3,0 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 2,5 x 10⁵ iki 3,5 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 3,0 x 10⁵ iki 4,0 x 10⁵ ląstelių/kg, 3,5 x 10⁵ iki 4,5 x 10⁵ ląstelių/kg, 4,0 x 10⁵ iki 5,0 x 10⁵ ląstelių/kg, 4,5 x 10⁵ iki 5,5 x 10⁵ ląstelių/kg, 5,0 x 10⁵ iki 6,0 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 5,5 x 10⁵ iki 6,5 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 6,0 x 10⁵ iki 7,0 x 10⁵ ląstelių/kg, nuo 6,5 x 10⁵ iki 7,5 x 10⁵ ląstelių/kg, 7,0 x 10⁵ iki 8,0 x 10⁵ ląstelių/kg, 7,5 x 10⁵ iki 8,5 x 10⁵ ląstelių/kg, 8,0 x 10⁵ iki 9,0 x 10⁵ ląstelių/kg, 8,5 x 10⁵ iki 9,5 x 10⁵ ląstelių/kg, 9,0 x 10⁵ iki 1,0 x 10⁵ ląstelių/kg, 1,0 x 10⁶ iki 2,0 x 10⁶ ląstelių/kg, 1,5 x 10⁶ iki 2,5 x 10⁶ ląstelių/kg, 2,0 x 10⁶ iki 3,0 x 10⁶ ląstelių/kg, 2,5 x 10⁶ iki 3,5 x 10⁶ ląstelių/kg, 3,0 x 10⁶ iki 4,0 x 10⁶ ląstelių/kg, 3,5 x 10⁶ iki 4,5 x 10⁶ ląstelių/kg, nuo 4,0 x 10⁶ iki 5,0 x 10⁶ ląstelių/kg, nuo 4,5 x 10⁶ iki 5,5 x 10⁶ ląstelių/kg arba nuo 5,0 x 10⁶ iki 6,0 x 10⁶ ląstelių/kg. Pageidaujamu aspektu dozė apima maždaug 0,75 x 10⁶ ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos maždaug 1,0 x 10⁸ ląstelių doze vienam subjektui. Pageidautina, kad dozė būtų skiriama kaip vienkartinė infuzija.

[00157] Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelių dozė vienam subjektui yra mažesnė nei 1,0 x 10⁸ ląstelių. Tam tikrais atvejais skiriama vartoti CAR-T ląstelių dozė yra maždaug nuo 3,0 iki

4,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 3,5 iki 4,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 4,0 iki 5,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 4,5 iki 5,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 5,0 iki 6,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 5,5 iki 6,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 6,0 iki 7,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 6,5 iki 7,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 7,0 iki 8,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug nuo 7,5-8,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais skiriama vartoti CAR-T ląstelių dozė yra maždaug nuo 8,0 iki 9,0 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais skiriama vartoti CAR-T ląstelių dozė yra maždaug nuo 8,5 iki 9,5 x 10⁷ ląstelių. Tam tikrais atvejais skiriama vartoti CAR-T ląstelių dozė yra maždaug nuo 9,0 x 10⁷ iki 1,0 x 10⁸ ląstelių.

[00158] Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,693 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,52 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,94 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,709 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,51 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos doze maždaug 0,95 x 10⁶ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių/kg. Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės skiriamos ambulatoriškai.

[00159] Kai kuriais atvejais subjektui skiriama kompozicija, apimanti CAR-T ląsteles, taip pat apima pagalbinę medžiagą, parinkta iš dimetilsulfoksido (DMSO) arba dekstrano-40. Kai kuriais atvejais kompozicija apima 5 % DMSO.

[00160] Tam tikrais atvejais CAR-T ląstelės (pvz., bet kuria iš pirmiau nurodytų dozių) yra skiriamos viena ar keliomis intraveninėmis infuzijomis. Tam tikrais atvejais minėtos CAR-T ląstelės yra skiriamos viena intravenine infuzija. Tam tikrais atvejais minėta vienkartinė intraveninė infuzija atliekama naudojant vieną minėtų CAR-T ląstelių maišelį. Tam tikrais atvejais minėto vieno minėtų CAR-T ląstelių maišelio suleidimas užbaigiamas per laiką nuo tada, kai minėtas vienas CAR-T ląstelių maišelis atšildomas, iki praėjus trims valandoms po to, kai minėtas vienas CAR-T ląstelių maišelis atšildomas. Tam tikrais atvejais vienkartinis intraveninis įvedimas atliekamas naudojant du maišelius minėtų CAR-T ląstelių. Tam tikrais atvejais minėtas kiekvieno iš minėtų dviejų minėtų CAR-T ląstelių maišelių įvedimas užbaigiamas per laiką nuo tada, kai atšildomas pirmasis minėtų dviejų CAR-T ląstelių maišelis, iki praėjus trims valandoms po to, kai atšildomas pirmasis minėtas CAR-T ląstelių maišelis.

[00161] Tam tikrais atvejais laikas nuo pradinės aferezės iki CAR-T ląstelių įvedimo yra trumpesnis nei 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 arba 167 dienos. Tam tikrais atvejais laikas nuo pradinės aferezės iki CAR-T ląstelių įvedimo yra ilgesnis nei 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 arba 167 dienos.

[00162] Tam tikrais atvejais prieš įvedant CAR-T ląsteles taikomas limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima ciklofosfamido ir (arba) fludarabino vartojimą. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinantį gydymo režimą sudaro skyrimas vartoti į veną. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas taikomas prieš 5-7 dienas iki CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas taikomas prieš 2-4 dienas iki CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima ciklofosfamido ir fludarabino intraveninį vartojimą likus 5-7 dienoms iki CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima ciklofosfamido ir fludarabino intraveninį vartojimą likus 2-4 dienoms iki CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima ciklofosfamidą, kurio į veną skiriama 300 mg/m². Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima fludarabiną, kurio į veną skiriama 30 mg/m². Kai kuriais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas taikomas kasdien 3 dienas. Jei CAR-T ląstelių įvedimas vėluoja daugiau kaip 14 dienų, limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas gali būti kartojamas.

[00163] Tam tikrais atvejais gydymo CAR-T ląstelėmis būdas papildomai apima subjekto gydymą dėl citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) per 3 dienas po CAR-T ląstelių skyrimo, reikšmingai nesumažinant CAR-T ląstelių plėtojimosi in vivo. Tam tikrais atvejais CIS gydymas apima subjekto gydymą IL-6R inhibitoriumi. Tam tikrais atvejais IL-6R inhibitorius yra antikūnas. Tam tikrais atvejais IL-6 inhibitorius slopina IL-6R, prisijungdamas prie jo ekstraląstelinio domeno. Tam tikrais atvejais IL-6R inhibitorius neleidžia IL-6 prisijungti prie IL-6R. Tam tikrais atvejais IL-6R inhibitorius yra tocilizumabas. CIS galima nustatyti pagal klinikinį vaizdą. Kai kuriais atvejais įvertinamos ir gydomos kitos karščiavimo, hipoksijos ir hipotenzijos priežastys. Gali būti atliekami laboratoriniai tyrimai, skirti diseminuotai intravaskulinei koaguliacijai, hematologiniams parametrams, taip pat plaučių, širdies, inkstų ir kepenų funkcijai stebėti. CIS galima gydyti pagal 12 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Metodai gali apimti priepuolių profilaktiką levetiracetamu pacientams, kuriems pasireiškė CIS. Kai kuriais atvejais metodai apima pacientų, kuriems pasireiškia 2 ar didesnio laipsnio CIS (pvz., hipotenzija, nereaguojanti į skysčių infuziją, arba hipoksija, dėl kurios reikia papildomo deguonies tiekimo), stebėseną, naudojant nuolatinę širdies

telemetriją ir pulsoksimetriją. Kai kuriais atvejais intensyviosios terapijos skyriaus lygmens stebėjimas ir palaikomasis gydymas gali būti taikomas esant sunkiam ar gyvybei pavojingam CIS. Jei CIS nereaguoja į pirmos eilės intervencijas, pavyzdžiui, tocilizumabą arba tocilizumabą ir kortikosteroidus, metodai apima alternatyvias gydymo galimybes (t. y. didesnę kortikosteroidų dozę, alternatyvius anticitokininius preparatus, pavyzdžiui, anti-IL1 ir (arba) anti-TNF α , anti-T ląstelių terapiją). Refrakteriniam CIS būdingas karščiavimas, toksinis poveikis organams-taikiniams (pvz., hipoksija, hipotenzija), nepagerėjantis per 12 valandų nuo pirmosios eilės intervencijos arba išsivysto HLH/MAS.

[00164] Tam tikrais atvejais gydymo CAR-T ląstelėmis būdas papildomai apima subjekto gydymą pre-infuziniais vaistais, kuriuos sudaro antipiretikas ir antihistamininis vaistas, likus ne daugiau kaip 1 valandai iki CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais antipiretikas apima paracetamolį arba acetaminofeną. Tam tikrais atvejais antipiretikas subjektui skiriamas vartoti per burną arba į veną. Tam tikrais atvejais antipiretikas subjektui skiriamas dozėmis nuo 650 mg iki 1000 mg. Tam tikrais atvejais antihistamininį vaistą sudaro difenhidraminas. Tam tikrais atvejais antihistamininis vaistas subjektui skiriamas vartoti per burną arba į veną. Tam tikrais atvejais antihistamininis vaistas skiriamas doze nuo 25 mg iki 50 mg arba jai ekvivalentiška. Kompozicija, apimanti čia atskleistas ląsteles-šeimininkes, vykdančias nukleorūgščių sekų, koduojančių CAR, raišką arba čia atskleistą vektorių, apimantį nukleorūgščių sekas, koduojančias CAR, gali būti skiriama vartoti žinduoliui, naudojant standartinius įvedimo būdus, įskaitant peroralinį, intraveninį, intraperitoninį, subkutaninį, pulmonarinį, transderminį, intramuskulinį, intranazalinį, bukalinį, sublingvalinį ar supozitorinį įvedimą. Pageidautina, kad kompozicija būtų tinkama parenteriniam vartojimui. Čia vartojama sąvoka "parenterinis" apima intraveninį, intramuskulinį, subkutaninį, rektalinį, vaginalinį ir intraperitoninį vartojimą. Labiau pageidautina, kad kompozicija žinduoliui būtų skiriama, naudojant periferinį sisteminį įvedimą intravenine, intraperitonine arba poodine injekcija. Labiausiai pageidautina, kad kompozicija būtų skiriama vartoti infuzijos į veną būdu.

[00165] Kompozicija, apimanti čia atskleistas ląsteles-šeimininkes, vykdančias nukleorūgščių sekų, koduojančių CAR, raišką arba čia atskleistą vektorių, apimantį nukleorūgščių sekas, koduojančias CAR, gali būti skiriama su viena ar daugiau papildomų terapinių medžiagų, kurios gali būti kartu skiriamos žinduoliui. Sąvoka "skiriamos kartu" reiškia, kad viena ar daugiau papildomų terapinių medžiagų ir kompozicija, apimanti čia atskleistas ląsteles-šeimininkes arba čia atskleistus vektorius, skiriamos pakankamai artimu laiku taip, kad čia atskleisti CAR galėtų sustiprinti vienos ar daugiau papildomų terapinių medžiagų poveikį arba atvirkščiai. Šiuo atžvilgiu kompozicija, sudaryta iš čia aprašytų ląstelių-šeimininkių arba čia aprašytų vektorių, gali būti

skiriama pirma, o viena ar daugiau papildomų terapinių medžiagų gali būti skiriamos po jos, arba atvirkščiai.

[00166] Čia aprašyta ląstelė, vykdanči CAR raišką, ir bent viena papildoma terapinė medžiaga gali būti skiriamos vartoti vienu metu, toje pačioje arba atskirose kompozicijose, arba paeiliui. Vartojimo paeiliui atveju čia aprašyta ląstelė, vykdanči CAR raišką, gali būti skiriama pirma, o papildoma medžiaga - antra, arba vartojimo tvarka gali būti pakeista.

[00167] Tam tikrais atvejais prieš skiriant CAR-T ląsteles, taikomas limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas taikomas maždaug prieš 2-7 dienas iki minėto CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinantį gydymo režimą sudaro skyrimas vartoti intraveniniu būdu. Tam tikrais atvejais minėtas limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas apima ciklofosfamido arba fludarabino vartojimą. Tam tikrais atvejais ciklofosfamido į veną skiriama 300 mg/m². Tam tikrais atvejais fludarabino į veną skiriama 30 mg/m².

[00168] Tam tikrais atvejais limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimas, apimantis į veną leidžiamą ciklofosfamidą, 300 mg/m², ir į veną leidžiamą fludarabiną, 30 mg/m², pradedamas taikyti maždaug prieš 2-7 dienas iki minėto CAR-T ląstelių įvedimo.

[00169] Tam tikrais atvejais subjektui toliau yra taikomas tarpinis terapinis gydymas, kur minėta tarpinė terapija apima trumpalaikį gydymą bent vienu tarpinės terapijos medikamentu tarpe tarp aferezės ir limfocitų kiekį mažinančio gydymo režimo, ir kur bent vienas tarpinės terapijos medikamentas subjektui anksčiau padėjo pasiekti stabilios ligos, minimalaus atsako, dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako rezultata. Tam tikrais atvejais, nepaisant minėto tarpinio terapinio gydymo, subjektas patiria naviko sukeltos naštos padidėjimą. Tam tikrais atvejais, nepaisant minėtos tarpinės terapijos, naviko sukeliamas našta subjektui padidėja maždaug 25 % ar daugiau. Tinkami tarpinės terapijos būdai apima, pavyzdžiui, deksametazoną, daratumumabą, bortezomibą, ciklofosfamidą ir pomalidomidą. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, daratumumabą arba bet kokį jų derinį. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima deksametazoną. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima daratumumabą. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima bortezomibą. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima ciklofosfamidą. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima pomalidomidą. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima pomalidomidą, bortezomibą ir deksametazoną. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija apima daratumabą, pomalidomidą ir deksametazoną. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama nuo maždaug kas 10 dienų iki maždaug kas 40 dienų. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama nuo maždaug kas 20 dienų iki maždaug kas 30 dienų. Kai kuriais atvejais tarpinė

terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 21 dieną. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 15 dienų. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 25 dienas. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 21 dieną. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 28 dienas. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 30 dienų. Kai kuriais atvejais tarpinė terapija subjektui yra skiriama maždaug kas 35 dienas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos bent viena, dvi, trys, keturios ar daugiau tarpinių terapijų. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikyta bent viena tarpinė terapija. Kai kuriais atvejais subjektas gavo bent dvi tarpines terapijas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos bent trys tarpinės terapijos. Kai kuriais atvejais subjektas gavo bent keturias tarpines terapijas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos bent penkios tarpinės terapijos. Kai kuriais atvejais subjektas gavo bent šešias tarpines terapijas.

[00170] Tam tikrais atvejais subjektui taikomas išankstinis medikamentinis gydymas, apimantis antipiretiką ir antihistamininę vaistą, likus maždaug 1 valandai iki minėtų CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais antipiretikas yra paracetamolis arba acetaminofenas. Tam tikrais atvejais minėtas antipiretikas subjektui yra skiriamas vartoti per burną arba į veną. Tam tikrais atvejais minėtas antipiretikas subjektui yra skiriamas doze nuo 650 mg iki 1000 mg. Tam tikrais atvejais minėtas antihistamininis vaistas apima difenhidraminą. Tam tikrais atvejais minėtas antihistamininis vaistas subjektui yra skiriamas vartoti per burną arba į veną. Tam tikrais atvejais minėtas antihistamininis vaistas yra skiriamas doze nuo 25 mg iki 50 mg arba lygiaverte doze. Tam tikrais atvejais antipiretikas apima paracetamolį arba acetaminofeną, o minėtas antipiretikas subjektui yra skiriamas vartoti per burną arba į veną doze nuo 650 mg iki 1000 mg, ir kur minėtas antihistaminas apima difenhidraminą, o minėtas antihistamininis vaistas subjektui yra skiriamas vartoti per burną arba į veną doze nuo 25 mg iki 50 mg arba lygiaverte doze.

[00171] Kai kuriais atvejais būdai apima tai, kad prieš skiriant CAR-T ląsteles taikomas limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos režimas, apimantis 300 mg/m² ciklofosfamido į veną (IV) ir 30 mg/m² fludarabino IV kasdienį vartojimą 3 dienas, ir prieš infuzijos atlikimą yra skiriami vaistai, kuriuos sudaro antipiretikas (pvz., geriamasis arba į veną vartojamas acetaminofenas 650-1000 mg) ir antihistamininis vaistas (pvz., geriamasis arba į veną vartojamas difenhidraminas 25-50 mg arba lygiavertis vaistas), kur:

CAR-T ląstelės įvedamos praėjus 2-4 dienoms po limfocitų kiekį mažinančios chemoterapijos pabaigos ir

CAR-T ląstelės įvedamos praėjus 30-60 minučių po to, kai prieš infuzijos atlikimą buvo vartoti vaistai.

[00172] Kai kuriais atvejais CAR-T ląstelės nėra skiriamos arba CAR-T ląstelių skyrimas atidedamas, jei pacientui pasireiškia bet kuri iš šių būklių: kliniškai reikšminga aktyvi infekcija arba uždegiminė būklė; arba ≥ 3 laipsnio nehematologinis ciklofosfamido ir fludarabino toksinis poveikis, išskyrus 3 laipsnio pykinimą, vėmimą, viduriavimą arba vidurių užkietėjimą. CAR-T ląstelių skyrimas turėtų būti atidėtas, kol šie reiškiniai išnyks iki ≤ 1 laipsnio. Kai kuriais atvejais sisteminiai kortikosteroidai profilaktiškai nėra skiriami.

[00173] Kai kuriais atvejais būdas taip pat apima citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS) minėtam subjektui diagnozavimą. Pageidautiniais atvejais diagnozė nustatoma pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (ASTCT), buvusios Amerikos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos draugijos (ASBMT) sutartinį klasifikavimą. Neišsami ASTCT sutarimo dėl CIS diagnozės vertinimo santrauka pateikta 13 lentelėje.

[00174] Kai kuriais atvejais būdas taip pat apima minėto subjekto gydymą dėl citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS). Kai kuriais atvejais CIS gydomas antipiretiku. Kai kuriuose pavyzdžiuose CIS gydomas anticitokinų terapija. Kai kuriais atvejais CIS gydymas taikomas praėjus daugiau nei maždaug 3 dienoms po infuzijos. Kai kuriais atvejais gydymas dėl CIS vyksta labai nesumažinant CAR-T ląstelių plėtotės *in vivo*. Tam tikrais atvejais minėtas būdas taip pat apima minėto subjekto gydymą dėl citokinų išsiskyrimo sindromo praėjus daugiau nei maždaug 3 dienoms po minėtų CAR-T ląstelių skyrimo, reikšmingai nesumažinant minėtų CAR-T ląstelių plėtojimosi *in vivo*. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima IL-6R inhibitoriaus skyrimą subjektui. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius yra antikūnas. Kai kuriais atvejais antikūnas slopina IL-6R, prisijungdamas prie jo ekstraląstelinio domeno. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius neleidžia IL-6 jungtis su IL-6R. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius yra tocilizumabas. Kai kuriais atvejais anticitokinų terapija apima tocilizumabo vartojimą. Kai kuriais atvejais anticitokinų terapija apima steroidų vartojimą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima gydymą monokloniniais antikūnais, kitokiais nei tocilizumabas. Kai kuriais atvejais antikūnai, kiti nei tocilizumabas, yra nukreipti prieš citokinus. Kai kuriais atvejais antikūnai, kiti nei tocilizumabas, yra nukreipti prieš IL-1. Kai kuriais atvejais antikūnas, nukreiptas prieš IL-1, yra anakinra. Kai kuriais atvejais citokinas į kurį antikūnai, kiti nei tocilizumabas, yra nukreipti yra TNF α . Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima kortikosteroidų skyrimą subjektui. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima vazopresorius naudojimą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima intubacijos arba mechaninės ventiliacijos taikymą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima ciklofosfamido subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima etanercepto subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima levetiracetamo subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais CIS gydymas apima palaikomąjį gydymą.

[00175] Kai kuriais atvejais būdas taip pat apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo (ILSNS) minėtam subjektui diagnozavimą. Kai kuriais atvejais diagnozė nustatoma pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI CTCAE). Kai kuriais atvejais diagnozė nustatoma pagal NCI CTCAE kriterijus, 5.0 versiją. Kai kuriais atvejais diagnozė nustatoma pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (ASTCT) sutartinę klasifikavimo sistemą. Kai kuriais atvejais pasireiškia neurotoksiškumas, atitinkantis ILSN. Neišsami ASTCT sutartinės klasifikavimo sistemos, skirtos ILSN diagnozei nustatyti, santrauka pateikta 14 lentelėje. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima IL-6R inhibitoriaus subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius yra antikūnas. Kai kuriais atvejais antikūnas slopina IL-6R, prisijungdamas prie jo ekstraląstelinio domeno. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius neleidžia IL-6 jungtis su IL-6R. Kai kuriais atvejais IL-6R inhibitorius yra tocilizumabas. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima IL-1 inhibitoriaus subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais IL-1 inhibitorius yra antikūnas. Pageidaujamu aspektu IL-1 slopinantis antikūnas yra anakinra. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima kortikosteroidų subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima levetiracetamo subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima deksametazono subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima metilprednizono natrio sukcinato subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima petidino subjektui skyrimą. Kai kuriais atvejais ILSNS gydymas apima vieno ar daugiau arba visų šių vaistų: tocilizumabo, anakinros, kortikosteroidų, levetiracetamo, deksametazono, metilprednizono natrio sukcinato arba petidino, subjektui skyrimą.

[00176] Jei įtariama, kad CIS metu kartu pasireiškia neurologinis toksiškumas arba atvirkščiai, būdai gali apimti skyrimą:

- kortikosteroidų pagal agresyvesnės intervencijos schemą, atsižvelgiant į CIS ir neurotoksiškumo laipsnius, nurodytus patvirtintos etiketės 1 ir 2 lentelėse.
- tocilizumabo pagal patvirtintos etiketės 1 lentelėje nurodytą CIS laipsnį.
- vaistų nuo traukulių pagal patvirtintos etiketės 2 lentelėje nurodytą neurologinį toksiškumą.

[00177] Kai kuriais atvejais būdas taip pat apima citopenijų minėtam subjektui diagnozavimą. Kai kuriais atvejais citopenijos apima vieną ar daugiau arba visas iš limfopenijų, neutropenijų ir trombocitopenijų. Nepriklausomai nuo teorijos, 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio limfopenijai būdinga tai, kad limfocitų skaičius yra mažesnis nei 0.5×10^9 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio litre, 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio neutropenijai būdingas neutrofilų skaičius mažesnis nei 1000 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio mikrolitre, o 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenijai

būdingas trombocitų skaičius mažesnis nei 50 000 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio mikrolitre. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 75 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, limfopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 80 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, limfopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 85 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, limfopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 90 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, limfopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 70 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio neutropenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 75 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio neutropenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 80 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio neutropenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 85 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio neutropenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 30 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 34 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 38 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 42 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių skyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija.

[00178] Kai kompozicija, apimanti čia atskleistas ląsteles-šeimininkes, vykdančias nukleorūgščių sekų, koduojančių CAR, raišką arba čia atskleistą vektorių, apimantį nukleorūgščių sekas, koduojančias CAR, įvedama žinduoliui (pvz., žmogui), biologinį CAR aktyvumą galima

išmatuoti bet kuriuo tinkamu metodu, žinomu šioje srityje. Taikant būdus, atskleistus šiame dokumente, CAR prisijungia prie BCMA, esančio dauginės mielomos ląstelių paviršiuje, ir dauginės mielomos ląstelės yra sunaikinamos. CAR prisijungimą prie BCMA dauginių mielomos ląstelių paviršiuje, galima nustatyti bet kuriuo tinkamu šioje srityje žinomu metodu, įskaitant, pavyzdžiui, ELISA ir tėkmės citometriją. CAR gebėjimą sunaikinti dauginės mielomos ląsteles galima išmatuoti taikant bet kurį tinkamą metodą, žinomą šioje srityje, pavyzdžiui, citotoksiškumo tyrimus, aprašytus, pavyzdžiui, Kochenderfer et al., J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009) ir Herman et al. J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004). CAR biologinis aktyvumas taip pat gali būti vertinamas nustatant tam tikrų citokinų, pavyzdžiui, CD 107a, IFN γ , IL-2 ir TNF, raišką.

[00179] Čia aprašyti būdai gali būti naudojami įvairiems vėžiniams susirgimams gydyti, įskaitant ir solidinius navikus formuojantį vėžį, ir skystųjų audinių vėžį. Tam tikrais atvejais būdai yra naudojami dauginei mielomai gydyti. Čia aprašyti būdai gali būti naudojami kaip pirmoji, antroji, trečioji terapija arba kaip kombinuotoji terapija su kitų rūšių vėžio terapija, žinoma šioje srityje, pavyzdžiui, chemoterapija, chirurginiu gydymu, spinduliuote, genų terapija, imunoterapija, kaulų čiulpų transplantacija, kamieninių ląstelių transplantacija, taikinių terapija, krioterapija, ultragarso terapija, fotodinamine terapija, radijo dažnio abliacija ar pan., taikant adjuvantinę ar neoadjuvantinę terapiją.

[00180] Tam tikrais atvejais vėžys yra dauginė mieloma. Tam tikrais atvejais vėžys yra I, II arba III stadijos ir (arba) A arba B stadijos dauginė mieloma pagal Durie-Salmono stadijų nustatymo sistemą. Tam tikrais atvejais vėžys yra I, II arba III stadijos dauginė mieloma, remiantis Tarptautinės mielomos darbo grupės (TMDG, International Myeloma Working Group, IMWG) paskelbta tarptautine stadijų nustatymo sistema. Kai kuriais atvejais dauginė mieloma yra progresuojanti.

[00181] Tam tikrais aspektais subjektui prieš tai buvo taikytas gydymas vieną ar daugiau gydymo eilių. Kai kuriais atvejais ankstesnių terapinio gydymo eilių skaičius yra 1. Tam tikrais atvejais ankstesnių terapinio gydymo eilių skaičius yra 2. Kai kuriais atvejais ankstesnių terapinio gydymo eilių skaičius yra 3. Kai kuriais atvejais ankstesnių terapinio gydymo eilių skaičius yra 4. Kai kuriais atvejais ankstesnių terapinio gydymo eilių skaičius yra 5. Tam tikrais atvejais ankstesnės eilės gydymas apima chirurginį gydymą, radioterapiją, autologinę ar alogeninę transplantaciją arba bet kokį tokių gydymo būdų derinį. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra proteasominis inhibitorius (PI). Neribojantys PI pavyzdžiai yra bortezomibas, karfilzomibas ir iksazomibas. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra imunomoduliuojantis vaistas (IMiD). Neribojantys IMiD pavyzdžiai yra

lenalidomidas, pomalidomidas ir talidomidas. Pageidautinais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą lenalidomidu, pasirinktinai gydymą, kuris apima lenalidomidą ir proteasomos inhibitorių. Pageidautinais atvejais subjektui buvo taikytas bent vienas ankstesnės eilės gydymas, apimantis lenalidomidą, pasirinktinai, apimantis lenalidomidą ir proteasomos inhibitorių, ir, pasirinktinai, jam buvo taikytos dar viena ar dvi ankstesnės terapinio gydymo eilės. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra kortikosteroidai. Neribojantys kortikosteroidų pavyzdžiai yra deksametazonas ir prednizonas. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra alkilinant agentas. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra antraciklinas. Tam tikrais atvejais ankstesnis gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra antikūnas prieš CD38. Neribojantys antikūnų prieš CD38 pavyzdžiai yra daratumumabas, isatuksimabas ir tiriamasis antikūnas TAK-079. Tam tikrais atvejais ankstesnės eilės gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra elotuzumabas. Tam tikrais atvejais ankstesnės eilės gydymas apima gydymą vaistu, kuris yra panobinostatas. Tam tikrais atvejais ankstesnės eilės gydymas apima gydymą bent vienu vaistu, minėtas bent vienas vaistas apima bent vieną iš proteasomos inhibitoriaus (PI), IMiD ir (arba) antikūno prieš CD38. Tam tikrais atvejais ankstesnės eilės gydymas apima gydymą bent vienu vaistu, apimančiu bent vieną iš PI, IMiD ir (arba) alkilinančio agento. Tam tikrais atvejais po ankstesnės eilės gydymo subjektui pasireiškė ligos recidyvas.

[00182] Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari vienam ar daugiau arba visiems iš bortezomibo, karfilzomibo, iksazomibo, lenalidomido, pomalidomido, talidomido, deksametazono, prednizono, alkilinančių agentų, daratumumabo, isatuksimabo, TAK-079, elotuzumabo ir (arba) panobinostato. Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent vienam vaistui po vienos ar daugiau ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Tam tikrais atvejais bent vienas vaistas, kuriam dauginė mieloma yra atspari, apima IMiD. Kai kuriais atvejais IMiD apima lenalidomidą, pomalidomidą arba talidomidą. Kai kuriais atvejais IMiD apima lenalidomidą. Pageidautinais atvejais dauginė mieloma yra lenalidomidui atspari dauginė mieloma. Kai kuriais atvejais IMiD yra lenalidomidas. Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent dviem vaistams po ankstesnio gydymo pritaikymo. Tam tikrais atvejais bent du vaistai, kuriems dauginė mieloma yra atspari, apima proteasomos inhibitorių (PI) ir IMiD (pvz., lenalidomidą). Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent trimis vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent keturiems vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Tam tikrais atvejais bent keturios ankstesnės terapinio gydymo eilės apima gydymą bent vienu vaistu, minėtas bent vienas vaistas apima bent vieną iš PI, IMiD, antikūno

prieš CD38 ir (arba) alkilinančio agento. Tam tikrais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent penkiems vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo.

[00183] Kai kuriais atvejais, prieš minėtą minėtų CAR-T ląstelių skyrimą, subjekto kaulų čiulpų plazminių ląstelių kiekis yra nuo maždaug 10 % iki maždaug 30 %.

[00184] Tam tikrais atvejais kaulų čiulpų aspiracija arba biopsija gali būti atliekama klinikiniais vertinimams atlikti arba kaulų čiulpų aspiracija gali būti atliekama biožymenims įvertinti. Tam tikrais atvejais gali būti atliekamas klinikinis įvertinimas (morfologija, citogenetika ir imunohistochemija arba imunofluorescencija, arba tėkmės citometrija). Tam tikrais atvejais kaulų čiulpų aspirato dalis gali būti imunofenotipizuojama ir stebima dėl BCMA, imuninės patikros taškų ligandų raiškos CD138 teigiamose dauginės mielomos ląstelėse ir imuninės patikros taškų raiškos T ląstelėse. Tam tikrais atvejais minimali liekamoji liga (MLL) subjektuose gali būti stebima naudojant naujos kartos kaulų čiulpų aspirato DNR sekoskaitą (NKS). Kaulų čiulpų aspirato DNR NKS yra žinoma šios srities specialistams. Tam tikrais atvejais NKS atliekama naudojant ClonoSeq. Tam tikrais atvejais mielomos klonams nustatyti gali būti naudojami pradiniai kaulų čiulpų aspiratai, o mėginiai po gydymo gali būti naudojami MLL neigiamumui įvertinti. Tam tikrais atvejais MLL neigiamumo įvertinimas gali būti grindžiamas mėginiais, kuriuos galima įsivertinti. Tam tikrais atvejais vertinamieji mėginiai - tai mėginiai, kurie atitiko vieną ar daugiau arba visus iš kalibravimo, kokybės kontrolės ir ląstelių pakankamumo, vertinimo tam tikru jautrumo lygiu, kriterijų. Kai kuriais atvejais jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais jautrumo lygis yra 10^{-6} , jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais jautrumo lygis yra 10^{-3} .

[00185] Tam tikrais atvejais subjekto atsakas į gydymo būdą vertinamas pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės (TMDG) atsako kriterijus, kurie yra apibendrinti 6 lentelėje. Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip griežtas visiškas atsakas (gVA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip visiškas atsakas (VA), kuris yra blogesnis už griežtą visišką atsaką (gVA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip labai geras dalinis atsakas (LGDA), kuris yra blogesnis už visišką atsaką (VA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip dalinis atsakas (DA), kuris yra blogesnis už labai gerą dalinį atsaką (LGDA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip minimalus atsakas (MA), kuris yra blogesnis už dalinį atsaką (DA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip stabili liga (SL), kuri yra blogesnė už minimalų atsaką (MA). Tam tikrais atvejais atsakas gali būti klasifikuojamas kaip progresuojanti liga (PL), kuri yra blogesnė už stabilią ligą.

[00186] Tam tikrais atvejais tyrimai, naudojami Tarptautinės mielomos darbo grupės (TMDG) atsako kriterijams įvertinti, yra mielomos baltymo (M-proteino) matavimai serume ir

šlapime, kalcio kiekis serume, pakoreguotas pagal albuminą, kaulų čiulpų tyrimas, skeleto tyrimas ir ekstramedulinių plazmacitomų dokumentavimas.

[00187] Neribojantys M baltymo kraujyje ir šlapime matavimo testų pavyzdžiai yra žinomi šios srities specialistams ir apima serumo kiekybinį Ig, serumo baltymų elektroforezę (SPEP), serumo imunofiksaciją elektroforeze, serumo LLG tyrimą, 24 valandų šlapimo M proteino kiekybinį nustatymą elektroforeze (UPEP), šlapimo imunofiksaciją elektroforeze ir serumo β 2-mikroglobuliną.

[00188] Kaip apskaičiuoti kraujo mėginiuose esantį kalcį, pakoreguotą pagal albuminą, kad būtų galima nustatyti hiperkalcemiją, žino kiekvienas, turintis specialių įgūdžių šioje srityje. Nepriklausomai nuo teorijos, kalcis rišasi su albuminu ir tik nesurištas (laisvas) kalcis yra biologiškai aktyvus, todėl kalcio kiekis kraujo serume turi būti koreguojamas atsižvelgiant į nenormalų albumino kiekį ("pakoreguotas kalcio kiekis kraujo serume").

[00189] Tam tikrais atvejais bet kurio iš kaukolės, viso stuburo, dubens, krūtinės ląstos, žastikaulio, šlaunikaulio ir bet kurių kitų kaulų ar jų visumos skeleto tyrimas gali būti atliekamas ir vertinamas rentgenografijos (rentgeno) arba mažų dozių kompiuterinės tomografijos (KT) diagnostinės kokybės skenavimo būdu, nenaudojant intraveninių kontrastų; abu šie būdai yra žinomi šios srities specialistams. Tam tikrais atvejais po T ląstelių skyrimo ir prieš patvirtinant ligos progresavimą, rentgeno arba kompiuterinės tomografijos tyrimai gali būti atliekami lokaliai, kai tik yra klinikinių indikacijų, pagrįstų simptomais, siekiant užfiksuoti atsaką arba progresavimą. Tam tikrais atvejais magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali būti naudojama kaulų ligai įvertinti, tačiau nepakeičia skeleto tyrimo. Magnetinio rezonanso tomografija yra žinoma šios srities specialistams. Tam tikrais atvejais, jei atrankinės patikros metu, be išsamaus skeleto tyrimo, atliekamas radionuklidinis kaulų skenavimas, ligos būklei dokumentuoti gali būti naudojami abu metodai. Radionuklidinis kaulų skenavimas yra žinomas šios srities specialistams. Tam tikrais atvejais radionuklidinis kaulų skenavimas ir išsamus skeleto tyrimas gali būti atliekami tuo pačiu metu. Tam tikrais atvejais radionuklidinis kaulų skenavimas gali nepakeisti išsamaus skeleto tyrimo. Tam tikrais atvejais, jei subjektui liga progresuoja ir pasireiškia skausmo simptomais dėl kaulų pokyčių, ligos progresavimas gali būti dokumentuojamas atliekant skeleto tyrimą arba kitas rentgenogramas, priklausomai nuo subjekto patiriamų simptomų.

[00190] Tam tikrais atvejais ekstramedulinės plazmacitomos gali būti dokumentuojamos atliekant klinikinį tyrimą arba MRT. Tam tikrais atvejais, jei nėra kontraindikacijų naudoti intraveninį kontrastą, ekstramedulinės plazmacitomos gali būti dokumentuojamos kompiuterinės tomografijos tyrimu. Tam tikrais atvejais ekstramedulinės plazmacitomos gali būti dokumentuojamos sujungiant pozitronų emisijos tomografijos (PET) ir kompiuterinės tomografijos

tyrimus, jei kompiuterinės tomografijos komponentas yra pakankamos diagnostinės kokybės. Tam tikrais atvejais išmatuojamų ekstramedulinės ligos vietų įvertinimas gali būti atliekamas, matuojamas ar vertinamas lokaliai kas 4 savaites, kol bus patvirtintas VA arba patvirtintas ligos progresavimas. Tam tikrais atvejais ekstramedulinių plazmacitomų vertinimas gali būti atliekamas kas 12 savaičių.

[00191] Tam tikrais atvejais, kad būtų galima įvertinti LGDA, DA arba MA, esamų ekstramedulinių plazmacitomų statmenų skersmenų sandaugų suma turi būti atitinkamai sumažėjusi daugiau kaip 90 % arba bent 50 %. Tam tikrais atvejais, kad būtų galima įvertinti ligos progresavimą, esamų ekstramedulinių plazmacitomų statmenų skersmenų sandaugų suma turi būti padidėjusi bent 50 % arba ilgiausias ankstesnio pažeidimo, didesnio kaip 1 cm, skersmuo trumpąja ašimi turi padidėti ne mažiau kaip 50 %, arba turi atsirasti nauja plazmacitoma. Tam tikrais atvejais, kad liga būtų laikoma progresuojančia, kai pranešama ne apie visas esamas ekstramedulines plazmacitomas, plazmacitomų, apie kurias yra pranešama, statmenų skersmenų sandaugų suma turi būti padidėjusi ne mažiau kaip 50 %. Tam tikrais atvejais, jei tiriamasis gydymas trukdo atlikti imunofiksacijos tyrimą, VA gali būti apibrėžiamas kaip pradinio M proteino, susijusio su daugine mieloma, išnykimas imunofiksacijos metu.

[00192] Tam tikrais atvejais subjekto atsakas į gydymo būdą vertinamas pagal ligos sukeltos naštos pokytį arba naviko sukeltos naštos pokytį. Ligos sukeliamą naštą arba naviko sukeliamą naštą parodo subjekto matuojamos ligos tipą. Kai kuriais atvejais naviko sukeltos naštos pokytis gali būti vertinamas pagal paraproteinų lygio pokyčius po gydymo. Kai kuriais atvejais paraproteinas yra M-proteinas serume. Kai kuriais atvejais naviko sukeliamos naštos pokytis vertinamas pagal įtrauktų ir neįtrauktų laisvųjų lengvųjų grandinių (skLLG) skirtumą. Kai kuriais atvejais naviko sukeliamos naštos pokytis vertinamas pagal didžiausią paraproteino kiekio sumažėjimą, palyginti su pradine verte, t. y. prieš skiriant CAR-T ląsteles. Kai kuriais atvejais naviko sukeliamos naštos pokytis vertinamas, kai vidutinis stebėjimo laikas yra daugiau kaip 28 dienos po CAR-T ląstelių įvedimo arba lygus 28 dienoms. Kai kuriais atvejais naviko naštos pokytis vertinamas praėjus vidutiniam stebėjimo laikui, kuris yra ilgesnis arba lygus 1 mėnesiui po CAR-T ląstelių įvedimo. Kai kuriais atvejais naviko sukeliamos naštos pokytis vertinamas, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 3 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Kai kuriais atvejais naviko naštos pokytis vertinamas praėjus vidutiniam stebėjimo laikui, kuris yra ilgesnis arba lygus 6 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Kai kuriais atvejais naviko naštos pokytis vertinamas praėjus vidutiniam stebėjimo laikui, kuris yra ilgesnis arba lygus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Kai kuriais atvejais naviko naštos pokytis vertinamas

praėjus vidutiniam stebėjimo laikui, kuris yra ilgesnis arba lygus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00193] Tam tikrais atvejais subjektas pakartotinai gydomas antrą kartą į veną infuzuojant antrąją CAR-T ląstelių dozę. Tam tikrais atvejais pakartotinio gydymo dozė apima nuo $1,0 \times 10^5$ iki $5,0 \times 10^6$ CAR-T ląstelių vienam subjekto kūno svorio kilogramui. Tam tikrais atvejais pakartotinio gydymo dozė apima maždaug $0,75 \times 10^5$ CAR-T ląstelių vienam subjekto kūno svorio kilogramui. Tam tikrais atvejais subjektas pakartotinai gydomas po to, kai liga progresuoja, o po pirmosios CAR-T ląstelių infuzijos geriausias atsakas yra minimalus arba geresnis. Tam tikrais atvejais nuo pirmosios CAR-T ląstelių infuzijos iki progresuojančios ligos nustatymo praeina ne mažiau kaip šeši mėnesiai.

[00194] Vienu aspektu pateikiamas dauginė mieloma sergančio subjekto gydymo būdas, kurį sudaro vienkartinė intraveninė infuzija, kuomet subjektui yra suleidžiama kompozicija, apimanti terapiškai veiksmingą T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), skaičių, kad subjektas gautų T ląstelių vykdančių CAR raišką (CAR-T ląstelių) dozę.

[00195] Kai kuriais atvejais subjektui anksčiau buvo taikytos bent viena arba trys ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais ankstesnės eilės terapinis gydymas apima gydymą bent vienu vaistu, kur minėtas bent vienas vaistas apima bent vieną iš proteasomos inhibitoriaus (PI), IMiD ir antikūno prieš CD38. Kai kuriais atvejais po ankstesnės eilės gydymo liga subjektui atsinaujina.

[00196] Kai kuriais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent dviem vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Kai kuriais atvejais minėti bent du vaistai, kuriems subjektas yra atsparus, apima proteasomos inhibitorių (PI) ir IMiD (pvz., lenalidomidą). Kai kuriais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent trimis vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Kai kuriais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent keturiems vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo. Kai kuriais atvejais dauginė mieloma yra atspari bent penkiems vaistams po ankstesnės eilės gydymo pritaikymo.

[00197] Kai kuriais atvejais subjektas yra vyresnis nei 65 metų amžiaus. Kai kuriais atvejais subjektas yra juodaodis arba afroamerikietis. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos bent viena arba trys ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytas bent 1 ankstesnės eilės terapinis gydymas. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos bent 2 ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais subjektui buvo taikytos ne mažiau kaip 3 ankstesnės terapinio gydymo eilės. Kai kuriais atvejais subjektas yra gavęs ne mažiau kaip 4 ankstesnes terapinio gydymo eiles. Kai kuriais atvejais dauginė mieloma arba subjektas yra atsparus trijų klasių vaistams, t. y. dauginė mieloma arba subjektas yra trejopai atsparūs

vaistams. Kai kuriais atvejais dauginė mieloma arba subjektas yra atsparus penkiems vaistams arba medikamentams, t. y. dauginė mieloma arba subjektas yra penkeriopai atsparūs vaistams. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingi didelės rizikos ligos veiksniai, įskaitant didelės rizikos citogenetines anomalijas, minkštųjų audinių plazmacitomas, trejopą atsparumą vaistams arba kitus didelės rizikos ligos veiksnius. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingas standartinės rizikos citogenetinis sutrikimas. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingas didelės rizikos citogenetinis sutrikimas. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinės anomalijų, parinktų iš grupės, kurią sudaro Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys. Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima del(17p). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(4;14). Kai kuriais atvejais citogenetinė anomalija apima t(14;16). Kai kuriais atvejais subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent trys citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent keturios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent penkios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent šešios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui būdingos bent septynios citogenetinės anomalijos. Kai kuriais atvejais subjektui yra nustatyta dauginės mielomos III stadija ar jo dauginė mieloma yra III stadijos pagal Tarptautinę stadijų klasifikavimo sistemą. Kai kuriais atvejais subjektui yra būdingos minkštųjų audinių plazmacitomos. Kai kuriais atvejais prieš minėtų CAR-T ląstelių skyrimą, subjekto kaulų čiulpų plazminių ląstelių kiekis yra nuo maždaug 10 % iki maždaug 30 %. Kai kuriais atvejais prieš minėtų CAR-T ląstelių skyrimą, subjekto kaulų čiulpų plazminės ląstelės sudaro nuo maždaug 31 % iki maždaug 59 %. Kai kuriais atvejais prieš minėtų CAR-T ląstelių skyrimą, subjekto kaulų čiulpų plazminių ląstelių kiekis yra nuo 60 % iki 100 %. Kai kuriais atvejais subjekto BCMA raiška navike yra mažesnė už dauginę mieloma sergančių pacientų populiacijos arba bet kurios atsitiktinai atrinktos populiacijos medianą. Kai kuriais atvejais subjekto BCMA raiška navike yra didesnė arba lygi medianai dauginę mieloma sergančių pacientų populiacijoje arba bet kurioje atsitiktinai atrinktoje populiacijoje. Kai kuriais atvejais subjekte yra aptinkamos plazmacitomos. Kai kuriais atvejais plazmacitomos yra kaulų kilmės. Kai kuriais atvejais plazmacitomos yra ekstramedulinės. Kai kuriais atvejais plazmacitomos yra ir kaulinės, ir ekstramedulinės.

[00198] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant sumažinti naviko sukiamą naštą subjektui. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko

sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 1 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 60 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 65 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 70 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 75 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 80 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 85 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 90 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 92 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 95 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 96 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 97 % iki maždaug 100 %, nuo maždaug 98 % iki maždaug 100 % arba nuo maždaug 99 % iki maždaug 100 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja maždaug 100 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 1 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 100 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 60 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 100 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 65 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 92 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 70 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 88 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 90 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 88 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 95 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 88 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja nuo maždaug 99 % iki maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 88 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai naviko sukeliama našta subjektui sumažėja maždaug 100 %, kai rodiklis yra nuo maždaug 1 % iki maždaug 83 %.

[00199] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimali liekamoji liga (MLL) būtų neigiama arba palaikoma minimali liekamoji liga (MLL). Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos (MLL) būklę subjekte, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos (MLL) būklę subjekte, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos (MLL) būklę subjekte, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama kaulų čiulpuose. Tam tikrais

atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį, kurį galima įvertinti. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų DNR. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę minėtame subjekte, kai būklė yra vertinama kaulų čiulpuose, praėjus maždaug 28 dienoms ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo, maždaug 2 mėnesiams ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo, maždaug 3 mėnesiams ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo, maždaug 6 mėnesiams ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo, maždaug 9 mėnesiams ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo arba maždaug 12 mėnesių ar vėliau po minėto minėtų CAR-T ląstelių skyrimo. Kai kuriais atvejais minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę nustatoma po pirmojo stebėjimo praėjus nuo maždaug 28 dienų iki maždaug 179 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00200] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti pirmą kartą gautą minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę subjekte. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti, minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę subjekte, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį, kurį galima įvertinti. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų DNR. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas išlaikant minėtą minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę minėtame subjekte, įvertintą kaulų čiulpuose, antrojo stebėjimo metu, laikotarpiu nuo maždaug 29 dienų iki maždaug 359 dienų po minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo maždaug 29 dienų iki maždaug 9 mėnesių po minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo maždaug 29 dienų iki maždaug 6 mėnesių po minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo maždaug 29 dienų iki maždaug 3 mėnesių po minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo arba nuo maždaug 29 dienų iki maždaug 2 mėnesių po minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę minėtame subjekte, vertinant kaulų čiulpus antrojo stebėjimo metu, laikotarpiu nuo maždaug 180 dienų iki maždaug 359 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant

išlaikyti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę minėtame subjekte, kurio kaulų čiulpų būklė įvertinta praėjus maždaug 360-539 dienoms po minėtos CAR-T ląstelių infuzijos.

[00201] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį jautrumo lygiu 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį jautrumo lygiu 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, esant vidutiniam stebėjimo laikui, laikotarpiu nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 359 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 9 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 6 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 3 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 2 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo arba nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 29 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę maždaug 44 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 55 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 65 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 57 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-4} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 67 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-4} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 76 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-4} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 47 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 58 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 68 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 29 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-6} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 39 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-6} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 50 % arba mažesnę, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-6} ,

praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę, nuo maždaug 44 % iki maždaug 65 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo maždaug 57 % iki maždaug 76 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-4} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo maždaug 47 % iki maždaug 68 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba nuo maždaug 29 % iki maždaug 50 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-6} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę maždaug 55 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėto minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo, maždaug 67 % kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-4} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 58 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 39 %, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-6} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00202] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpus galima įvertinti ir MLL būklė yra neigiama, dalį, esant vidutiniam stebėjimo laikui nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 359 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 9 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 6 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 3 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo, nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 2 mėnesių po CAR-T ląstelių paskyrimo arba nuo CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 29 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos (MLL) būklę maždaug 83 % arba mažiau subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus

maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 93 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 98 % arba mažiau subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 82 % arba mažiau subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 92 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 97 % arba mažiau subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę maždaug 83-98 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 82-97 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti neigiamą minimalios liekamosios ligos (MLL) būklę maždaug 93 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis 10^{-5} , praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 92 % subjektų, kurių mėginius galima įvertinti, kai jautrumo slenksčio lygis 10^{-5} , praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00203] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti bent vieną atsaką subjektui, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, kur minėtas bent vienas atsakas apima (nuo geresnio iki blogesnio) griežtą visišką atsaką, visišką atsaką, labai gerą dalinį atsaką, dalinį atsaką arba minimalų atsaką.

[00204] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti pirmąjį atsaką per maždaug 27 dienas ar vėliau, maždaug 29 dienas ar vėliau, maždaug 42 dienas ar vėliau, maždaug 89 dienas ar vėliau arba per maždaug 321 dieną ar vėliau po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti pirmąjį atsaką anksčiau nei praėjus maždaug nuo 27 dienų iki maždaug 321 dienos po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti pirmąjį atsaką anksčiau nei praėjus maždaug nuo 27 dienų iki maždaug 89 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti pirmąjį atsaką anksčiau nei praėjus maždaug 42 dienoms po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais

atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti pirmąjį atsaką anksčiau nei praėjus maždaug 29 dienoms po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00205] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas griežtas visiškas atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas visiškas ar geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas labai geras dalinis arba geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas dalinis arba geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas minimalus arba geresnis atsakas, dalį.

[00206] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. bet kurį iš minimalaus atsako, dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, t. y. geriausią atsaką, lygų minimaliam atsakui arba geresnį. Kai kuriais atvejais rodiklis, kurį taikant minėtas būdas yra veiksmingas, kad būtų gautas geriausias atsakas iš minimalaus arba geresnio atsako, vadinamas klinikinės naudos rodikliu. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš minimalaus arba geresnio atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 91 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 99 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 93 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 98 % arba mažesnis arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 100 % arba mažesnis. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. bet kurį iš minimalaus atsako, dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug nuo 91 % iki maždaug 99 %, arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug nuo 93 % iki maždaug 100 %. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. bet kurį iš minimalaus atsako, dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 98 %.

[00207] Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką nuo maždaug 40 % iki maždaug 90 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką nuo 50 % iki 80 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką maždaug 58,2 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką maždaug 68,8 %.

[00208] Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką nuo maždaug 10 % iki maždaug 20 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką maždaug 14,9 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką maždaug 17,6 %.

[00209] Kai kuriais atvejais šis būdas yra veiksmingas siekiant gauti labai gerą dalinį atsaką.

[00210] Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti dalinį atsaką.

[00211] Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. bet kurį iš dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, t. y. geriausią atsaką, lygų daliniam atsakui arba geresnį atsaką. Kai kuriais atvejais rodiklis, kurį taikant minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš dalinio arba geresnio atsako, vadinamas bendruoju išgyvenamumo rodikliu arba bendruoju atsako rodikliu. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš dalinio arba geresnio atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 91 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 99 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 93 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba mažesnis arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 100 % arba mažesnis. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t.y. bet kurį iš dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra nuo maždaug 91% iki maždaug 99 % arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra nuo maždaug 93% iki maždaug 100 %. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t.y. bet kurį iš dalinio atsako, labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių

infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 %.

[00212] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. bet kurį iš labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako, t. y. geriausią atsaką iš labai gero dalinio atsako arba geresnio atsako. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti labai gerą dalinį atsaką arba geresnį atsaką, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 86 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 93 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 97 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 88 % arba mažesnis, kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 95 % arba mažesnis arba kai praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, rodiklis yra maždaug 98 % arba mažesnis. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t.y. bet kurį iš labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako - nuo maždaug 86 % iki maždaug 97 % dažnumu, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba nuo maždaug 88 % iki maždaug 98 % dažnumu, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t.y. bet kurį iš labai gero dalinio atsako, visiško atsako arba griežto visiško atsako - maždaug 93 % dažnumu, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba maždaug 95 % dažnumu, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00213] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš visiško arba griežto visiško atsako, t. y. geriausią atsaką iš visiško atsako arba geresnio atsako. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš visiško atsako arba geresnio atsako, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 57 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 67 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 76 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 73 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 83 % arba mažesnis arba kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 89 % arba mažesnis. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš visiško arba

griežto visiško atsako - nuo maždaug 57 % iki maždaug 76 % dažnumu, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba nuo maždaug 73 % iki maždaug 89 % dažnumu, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką iš visiško arba griežto visiško atsako, maždaug 67 % dažnumu, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba maždaug 83 % dažnumu, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00214] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką - griežtą visišką atsaką. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. griežtą visišką atsaką, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 57 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 67 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, rodiklis yra maždaug 76 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 73 % arba mažesnis, kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 83 % arba mažesnis arba kai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, rodiklis yra maždaug 89 % arba mažesnis. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. griežtą visišką atsaką, maždaug nuo 57 % iki 76 % dažnumu, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, arba maždaug nuo 73 % iki 89 % dažnumu, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką, t. y. griežtą visišką atsaką, maždaug 67 % dažnumu, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių arba maždaug 83 % dažnumu, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių.

[00215] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką per maždaug 27 dienas ar vėliau, 78 dienas ar vėliau, 153 dienas ar vėliau, 293 dienas ar vėliau arba maždaug 534 dienas ar vėliau po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką anksčiau nei praėjus nuo maždaug 27 dienų iki maždaug 534 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką anksčiau nei praėjus nuo maždaug 27 dienų iki maždaug 293 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką anksčiau nei praėjus maždaug 153 dienoms po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas

būdas yra veiksmingas siekiant gauti geriausią atsaką anksčiau nei praėjus maždaug 78 dienoms po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00216] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti subjekto atsaką per laikotarpį nuo pirmojo atsako iki maždaug 180 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo pirmojo atsako iki maždaug 357 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo pirmojo atsako iki maždaug 606 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba nuo pirmojo atsako iki maždaug 654 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti atsaką maždaug 77 % arba mažesni praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 85 % arba mažesni praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 91 % arba mažesni, praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 91 % arba mažesni, praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 63 % arba mažesni, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 74 % arba mažesni, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 81 % arba mažesni, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 56 % arba mažesni, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 67 % arba mažesni, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 75 % arba mažesni, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 52 % arba mažesni, praėjus maždaug 21 mėnesiui po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 63 % arba mažesni, praėjus maždaug 21 mėnesiui po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 72 % arba mažesni, praėjus maždaug 21 mėnesiui po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 48 % arba mažesni, praėjus maždaug 24 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 60 % arba mažesni, praėjus maždaug 24 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 70 % arba mažesni, praėjus maždaug 24 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti atsaką nuo maždaug 77 % iki maždaug 91 %, praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo maždaug 63 % iki maždaug 81 %, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo maždaug 56 % iki maždaug 75 %, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo maždaug 52 % iki maždaug 72 %, praėjus maždaug 21 mėnesiui po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba nuo maždaug 48 % iki maždaug 70 %, praėjus maždaug 24 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti maždaug 85 % atsaką, praėjus maždaug 6 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos,

maždaug 74 % atsaką, praėjus maždaug 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 67 % atsaką, praėjus maždaug 18 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, maždaug 63 % atsaką, praėjus maždaug 21 mėnesiui po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, arba maždaug 60 % atsaką, praėjus maždaug 24 mėnesiams po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00217] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos minėtame subjekte (MLL) neigiamą būklę, įvertintą kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} , laikotarpiu nuo minėto minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo iki maždaug 3 mėnesių po minėto minėtų CAR-T ląstelių paskyrimo. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą visišką atsaką arba minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą griežtą visišką atsaką maždaug 25 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 34 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 44 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 33 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, maždaug 43 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, arba maždaug 54 % arba mažesni, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą visišką atsaką arba minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą griežtą visišką atsaką maždaug nuo 25 % iki maždaug 44 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių arba maždaug nuo maždaug 33 % iki maždaug 54 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą visišką atsaką arba minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą griežtą visišką atsaką maždaug 34 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių arba maždaug 43 % po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių.

[00218] Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti subjekto išgyvenimą be ligos progresavimo. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant gauti subjekto išgyvenimą be ligos progresavimo laikotarpiu, nuo minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos iki maždaug 209 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos iki maždaug 386 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos, nuo minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos iki maždaug 632 dienų po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos arba nuo minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos iki maždaug 684 dienų po minėtos

minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo būtų maždaug 79 % ar didesnis, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 6 mėnesiams, maždaug 88 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 6 mėnesiams, maždaug 93 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 6 mėnesiams, maždaug 67 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 76 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 84 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 57 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, maždaug 67 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, maždaug 75 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, maždaug 57 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, maždaug 67 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, maždaug 67 % arba didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, maždaug 75 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, maždaug 49 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 24 mėnesiams, maždaug 61 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 24 mėnesiams arba maždaug 70 % ar didesnis po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 24 mėnesiams. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo būtų maždaug nuo 79 % iki maždaug 93 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 6 mėnesiams, ir maždaug nuo 67 % iki maždaug 84 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, nuo maždaug 57 % iki maždaug 75 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, nuo maždaug 57 % iki maždaug 75 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, arba nuo maždaug 49 % iki maždaug 70 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 24 mėnesiams. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo būtų maždaug 88 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 6 mėnesiams, maždaug 76 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 12 mėnesių, maždaug 67 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 18 mėnesių, maždaug 67 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 21 mėnesiui, arba maždaug 61 %, po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos praėjus maždaug 24 mėnesiams.

[00219] Kai kuriais atvejais minėtas būdas taip pat apima minėto subjekto gydymą dėl citokinų išsiskyrimo sindromo, praėjus daugiau nei maždaug 1 dienai po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant, kad minėto citokinų išsiskyrimo sindromo pasveikimo rodiklis būtų nuo maždaug 1 % iki maždaug 99 %, praėjus maždaug 1, 3, 4, 6, 16 arba 97 dienoms po pirmojo citokinų išsiskyrimo sindromo pasireiškimo.

[00220] Kai kuriais atvejais šis būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo praėjus daugiau nei maždaug 3 dienoms po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Kai kuriais atvejais minėtas būdas yra veiksmingas siekiant, kad su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo pasveikimo rodiklis būtų nuo maždaug 1 % iki maždaug 17 %, praėjus maždaug 1, 4, 5, 8, 12 ar 16 dienų po pirmojo su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo pasireiškimo.

[00221] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant sumažinti naviko sukiamą naštą subjektui. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 90 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 91 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 92 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 93 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 94 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 95 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 96 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 97 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 98 % subjektų. Tam tikrais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą daugiau kaip 99 % subjektų. Kai kuriais atvejais gydymo būdas veiksmingai sumažina naviko sukiamą naštą 100 % subjektų.

[00222] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimali liekamoji liga (MLL) būtų neigiama arba palaikoma minimali liekamoji liga (MLL). Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimali liekamoji liga (MLL) būtų neigiama. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto

minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama kaulų čiulpuose. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas išlaikant MLL neigiamą būklę, kai vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį, kurį galima įvertinti. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama naudojant kaulų čiulpų DNR. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 28 dienoms ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 1 mėnesiui ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 3 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 6 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 9 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant MLL neigiamos būklės, kai vertinama praėjus 12 mėnesių ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00223] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti pirmą kartą gautą minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą būklę. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant, kad subjekto minimalios liekamosios ligos (MLL) būklė būtų neigiama, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų mėginį, kurį galima įvertinti. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai būklė vertinama naudojant kaulų čiulpų DNR. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai vertinama praėjus 1 mėnesiui ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių paskyrimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai vertinama praėjus 3 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai vertinama praėjus daugiau kaip 6 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL

neigiamą būklę, kai vertinama praėjus daugiau kaip 9 mėnesiams ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant išlaikyti MLL neigiamą būklę, kai vertinama praėjus daugiau kaip 12 mėnesių ar daugiau laiko po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00224] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant MLL neigiamą būklę turinčių subjektų dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra didesnis arba lygus 28 dienoms po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 1 mėnesiui po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 3 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 6 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis tolesnio stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių MLL neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00225] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-6} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-4} . Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai jautrumo lygis yra 10^{-3} . Tam tikrais atvejais

gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinė stebėjimo trukmė yra didesnė arba lygi 28 dienoms po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 1 mėnesiui po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 3 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 6 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kurių kaulų čiulpai vertintini ir MLL būklė yra neigiama, dalį, kai vidutinis stebėjimo laikas yra ilgesnis arba lygus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00226] Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas griežtas visiškas atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas visiškas ar geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas labai geras dalinis arba geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas, įvertinant subjektų, kuriems nustatytas dalinis arba geresnis atsakas, dalį. Tam tikrais atvejais gydymo būdo veiksmingumas vertinamas pagal bendrojo atsako rodiklį. Kai kuriais atvejais bendrojo atsako rodiklis atitinka subjektų, kuriems nustatytas dalinis atsakas arba geresnis atsakas, dalį.

[00227] Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 39 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 44 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 49 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 54 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 59 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 64 % minimalios liekamosios

ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 69 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 74 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 70 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 75 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 80 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 85 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 90 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti didesnį nei 95 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} . Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti 100 % minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo rodiklį vertinamuose kaulų čiulpuose, kai jautrumo slenksčio lygis yra 10^{-5} .

[00228] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 75 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 80 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 85 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 90 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 91 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 93 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 95 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 97 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį didesnį nei 99 %. Kai kuriais atvejais būdas yra veiksmingas siekiant gauti, bendrojo atsako rodiklį 100 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti, bendrojo atsako rodiklį apie 84,6 %. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas siekiant gauti, bendrojo atsako rodiklį apie 99,4 %. Tam tikrais atvejais bendrojo atsako rodiklis vertinamas praėjus ne mažiau kaip 6 mėnesiams po minėtos

minėtų CAR-T ląstelių infuzijos. Tam tikrais atvejais bendrojo atsako rodiklis vertinamas praėjus ne mažiau kaip 12 mėnesių po minėtos minėtų CAR-T ląstelių infuzijos.

[00229] Tam tikrais atvejais daugiau nei 70 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 72 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 74 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 76 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 78 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 80 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 82 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 84 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 86 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00230] Tam tikrais atvejais daugiau nei 54 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 58 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 62 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 66 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 70 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 74 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais daugiau nei 78 % subjektų reaguoja į gydymo būdą praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00231] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai atsako trukmė yra ilgesnė nei 9 mėnesiai, 10 mėnesių, 11 mėnesių, 12 mėnesių, 13 mėnesių, 14 mėnesių, 15 mėnesių, 16 mėnesių, 17 mėnesių, 18 mėnesių, 19 mėnesių, 20 mėnesių, 21 mėnuo, 22 mėnesiai, 23 mėnesiai, 24 mėnesiai arba ilgesnė. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai atsako trukmė yra ilgesnė nei 12,4 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai atsako trukmė yra ilgesnė nei 15,9 mėnesio.

[00232] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai atsako trukmės mediana yra ilgesnė nei 9 mėnesiai, 10 mėnesių, 11 mėnesių, 12 mėnesių, 13 mėnesių, 14 mėnesių, 15 mėnesių, 16 mėnesių, 17 mėnesių, 18 mėnesių, 19 mėnesių, 20 mėnesių, 21 mėnuo, 22 mėnesiai, 23 mėnesiai, 24 mėnesiai arba ilgesnė. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra

veiksmingas, kai atsako trukmės mediana yra ilgesnė nei 12,4 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai atsako trukmės mediana yra ilgesnė nei 15,9 mėnesio.

[00233] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 60 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 61 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 62 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 63 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 64 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 65 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 66 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 67 % subjektų gaunamas visiškas atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais visiškas ar geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 1 mėnesiui po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas ar geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 3 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 15 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais visiškas atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus daugiau kaip 15 mėnesių nuo CAR-T ląstelių įvedimo.

[00234] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 80 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 85 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 86 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 87 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 88 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 89 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas,

kai daugiau kaip 90 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas kai daugiau kaip 91 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 92 % subjektų gaunamas labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 1 mėnesiui po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 3 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 6 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 12 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus mažiau nei 15 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo. Tam tikrais atvejais labai geras dalinis atsakas arba geresnis atsakas nustatomas praėjus daugiau kaip 15 mėnesių po CAR-T ląstelių įvedimo.

[00235] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki pirmojo atsako yra trumpesnis nei 1,15 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki pirmojo atsako yra trumpesnis nei 1,10 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki pirmojo atsako yra trumpesnis nei 1,05 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki pirmojo atsako yra trumpesnis nei 1,00 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki pirmojo atsako yra trumpesnis nei 0,95 mėnesio.

[00236] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki geriausio atsako yra trumpesnis nei 2,96 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki geriausio atsako yra trumpesnis nei 2,86 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki geriausio atsako yra trumpesnis nei 2,76 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki geriausio atsako yra trumpesnis nei 2,66 mėnesio. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai vidutinis laikas iki geriausio atsako yra trumpesnis nei 2,56 mėnesio.

[00237] Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 80 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 82 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis

nei 85 %. Tam tikrais atvejis būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 87 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 90 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 92 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 95 %.

[00238] Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 80 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 83 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 86 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 89 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 92 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, bendras išgyvenamumo rodiklis yra didesnis nei 93 %.

[00239] Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 70 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 72 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 75 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 77 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 80 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 82 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 85 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 9 mėnesiams po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis arba lygus 87 %.

[00240] Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 66 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo,

išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 69 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 72 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 76 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 80 %. Tam tikrais atvejais būdas yra veiksmingas, kai praėjus 12 mėnesių po CAR-T ląstelių skyrimo, išgyvenamumas be ligos progresavimo yra didesnis nei 84 %.

[00241] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 86 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 88 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 90 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 92 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 94 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 96 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 98 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 99 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai 100 % subjektų pasveiksta po citokinų išsiskyrimo sindromo.

[00242] Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 90 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 92 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 94 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 96 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai daugiau kaip 98 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia. Tam tikrais atvejais gydymo būdas yra veiksmingas, kai 100 % subjektų pasveiksta po su imunitetinės efektorinės ląstelės susijusio neurotoksiškumo, jei toks pasireiškia.

[00243] Kai kuriais atvejais būdas taip pat apima citopenijų minėtam subjektui diagnozavimą. Kai kuriais atvejais citopenijos apima vieną ar daugiau arba visas šias iš limfopenijų, neutropenijų ir trombocitopenijų. Nepriklausomai nuo teorijos, 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio limfopenijai būdinga tai, kad limfocitų skaičius yra mažesnis nei 0.5×10^9 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio litre, 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio neutropenijai būdingas neutrofilų skaičius mažesnis nei 1000 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio mikrolitre, o 3 arba 4 laipsnio, bet ne 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenijai būdingas trombocitų skaičius mažesnis nei 50 000 ląstelių viename subjekto kraujo mėginio mikrolitre. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 75 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 80 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 85 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 90 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio limfopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių skyrimo vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio limfopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 70 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 75 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, po 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 80 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, po 60 dienų nuo CAR-T ląstelių paskyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 85 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio neutropenija, po 60 dienų nuo CAR-T ląstelių paskyrimo, neutropenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 30 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 34 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 38 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio

laipsnio trombocitopenija. Kai kuriais atvejais daugiau kaip 42 % subjektų, kuriems po CAR-T ląstelių paskyrimo nustatyta 3 arba 4 laipsnio trombocitopenija, praėjus 60 dienų po CAR-T ląstelių paskyrimo, trombocitopenija vėl tampa 2 arba žemesnio laipsnio trombocitopenija.

[00244] Tam tikrais atvejais subjektas pakartotinai gydomas antrą kartą į veną infuzuojant antrąją CAR-T ląstelių dozę. Tam tikrais atvejais pakartotinio gydymo dozė apima nuo $1,0 \times 10^5$ iki $5,0 \times 10^6$ CAR-T ląstelių kilogramui subjekto kūno svorio. Tam tikrais atvejais pakartotinio gydymo dozė apima maždaug $0,75 \times 10^5$ CAR-T ląstelių kilogramui subjekto kūno svorio. Tam tikrais atvejais subjektas pakartotinai gydomas, kai po pirmosios CAR-T ląstelių infuzijos esant geriausiam atsakui, kuris yra minimalus arba geresnis, liga progresuoja. Tam tikrais atvejais po pirmosios CAR-T ląstelių infuzijos iki progresuojančios ligos nustatymo praeina ne mažiau kaip šeši mėnesiai.

Rinkiniai ir gaminami produktai

[00245] Bet kuri iš čia aprašytų kompozicijų gali būti įtraukta į rinkinio sudėtį. Kai kuriais atvejais į rinkinį, kuriame taip pat gali būti reagentų, tinkamų ląstelių plėtotei, tokių kaip, terpės, įeina modifikuotos imortalizuotos CAR-T ląstelės.

Pavyzdžio variantas - chimerinio receptoriaus raiškos konstruktas, vienas ar daugiau reagentų chimerinio receptoriaus raiškos konstruktui pagaminti, ląstelės, skirtos raiškos konstrukto transfekcijai ir (arba) viena ar daugiau priemonių imortalizuotoms T ląstelėms, skirtoms raiškos konstrukto transfekcijai, pagaminti (toks instrumentas gali būti švirkštas, pipetė, žnyplės ir (arba) bet koks kitas mediciniškai patvirtintas prietaisas).

[00246] Kai kuriais atvejais rinkinį sudaro reagentai arba aparatai, skirti ląstelių elektroporacijai.

[00247] Kai kuriais atvejais rinkinys apima dirbtines antigeną pateikiančias ląsteles.

[00248] Rinkiniai gali apimti vieną ar daugiau tinkamai alikvotuotų šio atskleidimo kompozicijų arba reagentų, skirtų atskleidimo kompozicijoms gaminti. Rinkinių komponentai gali būti pateikiami vandeninėje terpėje arba liofilizuota forma. Rinkinių talpyklos priemonės gali sudaryti bent vienas buteliukas, mėgintuvėlis, kolba, butelis, švirkštas ar kitos talpyklos, į kurias galima patalpinti komponentą ir, pageidautina, tinkamai paskirstyti alikvotines dalis. Jei rinkinyje yra daugiau nei vienas komponentas, rinkinyje paprastai būna ir antra, trečia ar kita papildoma talpykla, į kurią galima atskirai sudėti papildomus komponentus. Tačiau buteliuke gali būti įvairių komponentų deriniai. Į šio atskleidimo rinkinius taip pat paprastai įeina priemonės, skirtos chimerinio receptoriaus konstrukto ir bet kokių kitų reagentų talpyklas laikyti sandariai uždarytas

komerciniam pardavimui. Tokiose talpyklose gali būti įpurškiamos arba išpučiamos plastikinės talpyklos, kuriose, pavyzdžiui, laikomi norimi buteliukai.

[00249] Toliau pateikti pavyzdiniai įgyvendinimo variantai yra tik atskleidimo pavyzdžiai, todėl jie neturėtų būti laikomi kokiu nors atskleidimo apribojimu.

PAVYZDINIAI VARIANTAI

1. Subjekto gydymo būdas, apimantis T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį:

(a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiskai susirišti su B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopu,

(b) transmembraninį domeną, ir

(c) viduląstelinį signalinį domeną,

dozės skyrimą subjektui, kai subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

2. 1 pavyzdžio būdas, kur subjektui būdingas didelės rizikos požymis ir kur, pasirinktinai, didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos.

3. Subjekto selektyviojo gydymo būdas, apimantis:

(1) nustatymą, ar subjektui yra būdingas didelės rizikos požymis, kai didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos; ir

(2) T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį

(a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiskai susirišti su BCMA epitopu,

(b) transmembraninį domeną, ir

(c) viduląstelinį signalinį domeną,

dozės skyrimą subjektui, kuriam (1) etape buvo nustatytas didelės rizikos požymis, kur, pasirinktinai, subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

4. Subjekto selektyviojo gydymo būdas, apimantis T ląstelių, apimančių chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimantį

(a) ekstraląstelinį antigeną surišančią domeną, gebantį specifiškai susirišti su BCMA epitopu,

(b) transmembraninį domeną, ir

(c) viduląstelinį signalinį domeną,

dozės skyrimą subjektui, kuriam buvo nustatytas didelės rizikos požymis, kur didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos,

kur, pasirinktinai, subjektas serga daugine mieloma, jam buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių terapinio gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.

5. Bet kurio iš 1-4 įgyvendinimo variantų būdas, kai IMiD yra lenalidomidas.

6. Bet kurio iš 2-5 įgyvendinimo variantų būdas, kur didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija.

7. 6 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija yra didelės rizikos citogenetinė anomalija.

8. 7 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjektui yra būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, kurią sudaro Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys.

9. 8 įgyvendinimo varianto būdas, kai citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q).

10. 8 įgyvendinimo varianto būdas, kai citogenetinė anomalija apima del(17p).

11. 8 įgyvendinimo varianto būdas kai citogenetinė anomalija apima t(4;14).

12. 8 įgyvendinimo varianto būdas, kai citogenetinė anomalija apima t(14;16).

13. Bet kurio iš 6-12 įgyvendinimo variantų būdas, kai subjektui yra būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos ir kur, pasirinktinai, subjektui yra būdingos dvi, tris, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų.

14. 6 įgyvendinimo varianto būdas, kai citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija.

15. Bet kurio iš 2-5 įgyvendinimo variantų būdas, kai didelės rizikos požymis yra Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija.

16. Bet kurio iš 2-5 įgyvendinimo variantų būdas, kai didelės rizikos požymis yra minkštųjų audinių plazmacitomos.

17. Bet kurio iš 1-16 įgyvendinimo variantų būdas, kai subjektui buvo taikytas vienas ankstesnės eilės terapinis gydymas.

18. Bet kurio iš 1-16 įgyvendinimo variantų būdas, kai subjektui buvo taikytos dvi ankstesnės terapinio gydymo eilės.
19. Bet kurio iš 1-16 įgyvendinimo variantų būdas, kai subjektui buvo taikytos trys ankstesnės terapinio gydymo eilės.
20. Bet kurio iš 1-19 įgyvendinimo variantų būdas, kai viena, dvi ar trys ankstesnės terapinio gydymo eilės apima gydymą pomalidomidu.
21. Bet kurio iš 1-20 įgyvendinimo variantų būdas, kai viena, dvi ar trys ankstesnės terapinio gydymo eilės papildomai apima gydymą antikūnu prieš CD38 ir kur, pasirinktinai, antikūnas prieš CD38 yra daratumumabas ir (arba) isatuksimabas.
22. Bet kurio iš 1-21 įgyvendinimo variantų būdas, kai viena, dvi ar trys ankstesnės terapinio gydymo eilės papildomai apima gydymą proteasomos inhibitoriumi, kai proteasomos inhibitorius pasirinktinai yra bortezomibas, karfilzomibas, iksazomibas arba bet koks jų derinys.
23. Bet kurio iš 1-22 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektas papildomai gauna tarpinę terapiją, kai, pasirinktinai, tarpinę terapiją pasirenka gydytojas, kur tarpinė terapija pasirinktinai apima pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, daratumumabą arba bet kokį jų derinį, be to, kur tarpinė terapija pasirinktinai apima pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, ir, be to, kur tarpinė terapija pasirinktinai apima daratumumabą, pomalidomidą ir deksametazoną.
24. 23 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjektui skiriama tarpinė terapija nuo maždaug kas 20 dienų iki maždaug kas 30 dienų, kur, pasirinktinai, subjektui skiriama tarpinė terapija maždaug kas 21 dieną, kur, pasirinktinai, subjektui skiriama tarpinė terapija maždaug kas 28 dienas, ir, be to, kur subjektui pasirinktinai skiriama bent viena, dvi, trys, keturios ar daugiau tarpinių terapijų.
25. Bet kurio iš 1-24 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui papildomai taikoma limfocitų kiekį mažinanti terapija, kur, pasirinktinai, limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir (arba) fludarabino kasdienį vartojimą, kur, pasirinktinai, limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir fludarabino kasdienį vartojimą, kur, pasirinktinai, limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido, kurio koncentracija yra apie 300 mg/m², ir fludarabino, kurio koncentracija yra apie 30 mg/m², vartojimą kasdien 3 dienas.
26. Bet kurio iš 1-25 įgyvendinimo variantų būdas, kur T ląstelių dozė yra 0,5-1,0 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio, kur, pasirinktinai, T ląstelių dozė yra apie 0,75 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio, kur, pasirinktinai, būdas apima T ląstelių dozės skyrimą praėjus maždaug 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančios terapijos pradžios, kur, pasirinktinai, dozė skiriama kaip vienkartinė infuzija.
27. Bet kurio iš 1-26 įgyvendinimo variantų būdas, kai būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką subjekte po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, kur, pasirinktinai, būdas

yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką maždaug 75-100 % dažnumu, taip pat, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką maždaug 84,6 % dažnumu, ir dar daugiau, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti bendrąjį atsaką maždaug 99,4 % dažnumu.

28. 27 įgyvendinimo varianto būdas, kai bendrasis atsakas apima (nuo geriausio iki blogiausio):

- (1) griežtą visišką atsaką;
- (2) visišką atsaką;
- (3) labai gerą dalinį atsaką;
- (4) dalinį atsaką; arba
- (5) minimalų atsaką.

29. 28 įgyvendinimo varianto būdas, kur bendrasis atsakas yra griežtas visiškas atsakas, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką nuo maždaug 40 % iki maždaug 90 %, nuo maždaug 50 % iki maždaug 80 %, maždaug 58,2 % arba maždaug 68,8 % dažnumu.

30. 28 įgyvendinimo varianto būdas, kur bendrasis atsakas yra visiškas atsakas, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką nuo maždaug 10 % iki maždaug 20 %, taip pat, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti visišką atsaką maždaug 14,9 % arba maždaug 17,6 % dažnumu.

31. 28 įgyvendinimo varianto būdas, kur bendrasis atsakas yra labai geras dalinis atsakas arba dalinis atsakas.

32. 28 įgyvendinimo varianto būdas, kur:

(1) būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką arba visišką atsaką maždaug nuo 70 % iki maždaug 90 % dažnumu, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką arba visišką atsaką maždaug 73,1 % arba maždaug 86,4 % dažnumu;

(2) būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką, visišką atsaką arba labai gerą dalinį atsaką nuo maždaug 80 % iki 100 % dažnumu, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti griežtą visišką atsaką, visišką atsaką arba labai gerą dalinį atsaką maždaug 81,3 % arba maždaug 96,0 % dažnumu;

(3) būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalų atsaką;

(4) būdas yra veiksmingas toliau gaunant minimalios liekamosios ligos neigiamą rezultatą, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos neigiamą rezultatą nuo maždaug 50 % iki maždaug 80 % dažnumu, kur, pasirinktinai, būdas yra

veiksmingas siekiant gauti minimalios liekamosios ligos neigiamą rezultatą nuo maždaug 60,6 % iki maždaug 71,6 % dažnumu; arba

(5) būdas yra veiksmingas toliau užtikrinant 12 mėnesių išgyvenamumą be ligos progresavimo ne mažiau kaip apie 60-100 % subjektų, ne mažiau kaip apie 69,4-81,1 % subjektų arba ne mažiau kaip apie 84,1-93,4 % subjektų, kur, pasirinktinai, būdas yra veiksmingas siekiant užtikrinti 12 mėnesių išgyvenamumą be ligos progresavimo ne mažiau kaip apie 75,9 % subjektų arba apie 89,7 % subjektų.

33. Bet kurio iš 27-32 įgyvendinimo variantų būdas, kur:

(1) pirmojo bendrojo atsako arba pirmojo minimalaus atsako trukmė svyruoja nuo maždaug 0,9 iki maždaug 11,1 mėnesio, kur, pasirinktinai, pirmojo bendrojo atsako arba pirmojo minimalaus atsako mediana yra maždaug 2,1 mėnesio; arba

(2) laikas iki geriausio bendrojo atsako arba geriausio minimalaus atsako yra nuo maždaug 1,1 iki maždaug 18,6 mėnesio, kur, pasirinktinai, laiko iki geriausio bendro atsako arba geriausio minimalaus atsako mediana yra maždaug 6,4 arba maždaug 6,5 mėnesio.

34. Bet kurio iš 1-33 įgyvendinimo variantų būdas, kai būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl nepageidaujamo poveikio po T ląstelių dozės paskyrimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymą, skirtą nepageidaujamam reiškiniui sušvelninti, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys apima hematologinį nepageidaujamą reiškinį, nehematologinį nepageidaujamą reiškinį, su gydymu susijusį nepageidaujamą reiškinį ar bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, nehematologinis nepageidaujamas reiškinys apima infekciją ir (arba) nehematologinį nepageidaujamą reiškinį, išskyrus infekciją, taip pat, kur nepageidaujamas reiškinys apima neutropeniją, trombocitopeniją, anemiją, limfopeniją, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, sinusitą, rinitą, tonzilitą, faringitą, laringitą, faringotonzilitą, COVID-19, COVID-19 pneumoniją, besimptomę COVID-19, neutropeniją, sepsį, progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, sepsinį šoką, kvėpavimo nepakankamumą, plaučių emboliją, apatinių kvėpavimo takų ir (arba) plaučių infekciją, pneumoniją, bronchitą, pykinimą, hipogamaglobulinemiją, viduriavimą, nuovargį, galvos skausmą, vidurių užkietėjimą, hipokalemiją, asteniją, periferinę edemą, sumažėjusį apetitą, periferinę sensorinę neuropatiją, nugaros skausmą, artralgią, pireksiją, dusulį, nemigą arba bet kokį jų derinį, taip pat, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys yra 3/4 laipsnio nepageidaujamas reiškinys ir , be to, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys trunka ilgiau nei apie 30 dienų arba apie 60 dienų.

35. Bet kurio iš 1-34 įgyvendinimo variantų būdas, kai būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl antrojo pirminio piktybinio naviko po T ląstelių dozės paskyrimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymo subjektui skyrimą, siekiant palengvinti būklę dėl antrojo pirminio piktybinio naviko,

kur, pasirinktinai, antrasis pirminis piktybinis navikas apima odos/neinvazinį piktybinį naviką, hematologinį piktybinį naviką, ne odos/invazinį piktybinį naviką, arba bet kokį jų derinį, taip pat, kur antrasis pirminis piktybinis navikas pasirinktinai apima bazaliomą, Bovenio ligą, lūpų plokščiakąstelinę karcinomą, piktybinę melanomą, piktybinę melanomą *in situ*, odos plokščiakąstelinę karcinomą, ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą, periferinę T ląstelių limfomą, angiosarkomą, invazinę lobulinę krūties karcinomą, pleomorfinę piktybinę fibrozinę histiocitomą, inkstų ląstelių karcinomą, tonzilių vėžį arba bet kokį jų derinį.

36. 34 arba 35 įgyvendinimo varianto būdas, kai nepageidaujamas reiškinys arba antrasis pirminis piktybinis navikas subjektui pasireiškia panašiu dažnumu kaip ir tokio paties nepageidaujamo reiškinio arba tokio paties antrojo pirminio piktybinio naviko, pasireiškiančio subjektui, kuriam taikoma standartinė gydymo schema, dažnumas.

37. Bet kurio iš 1-36 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinio po T ląstelių dozės paskyrimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymo subjektui skyrimą, siekiant sušvelninti su CAR-T susijusį nepageidaujamą reiškinį, kur, pasirinktinai, su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, be to, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų arba maždaug 76,1 % subjektų, be to, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1, 2 arba 3 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų;

(2) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų;

(3) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(4) laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų, kur, pasirinktinai, laiko iki pirmojo CIS pasireiškimo mediana yra maždaug 8 dienos;

(5) CIS trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų, kur, pasirinktinai, CIS trukmės mediana yra maždaug 3 dienos; arba

(6) gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorių arba bet kokį jų derinį; arba

(b) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo

sindromą arba su juo susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis nesusijusį neurotoksiškumo sindromą ar susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar susijęs simptomas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų;

(2) didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 arba 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų, arba kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(3) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laikas svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų, kur, pasirinktinai, vidutinis laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo yra maždaug 9,5 dienos;

(4) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmės mediana yra maždaug 2 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

38. 37 įgyvendinimo varianto būdas, kur neurotoksiškumas yra su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima 3/4 laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams arba bet kurį jų derinį, taip pat, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas, kuris pasireiškia maždaug 2,3 % subjektų;

(b) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas;

(c) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 subjektų, kur, pasirinktinai:

(1) galvinių nervų paralyžius yra 2 arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, be to, kur, pasirinktinai, 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 8,0 % subjektų, ir, be to, kur, pasirinktinai, 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 1,1 % subjektų;

(2) laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo, po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, svyruoja nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų, be to, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo pradžios laiko mediana, po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, yra maždaug 21 diena;

(3) galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą;

(4) galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų, taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus vidutinė trukmė yra maždaug 77 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus;

(d) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija, kur, pasirinktinai, periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų; arba

(e) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis, taip pat, kur, pasirinktinai, 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.

39. Bet kurio iš 1-38 įgyvendinimo variantų būdas, kur:

(a) CD3+ ląstelių, apimančių CAR, koncentracija subjekto kraujyje pasiekia maksimumą praėjus maždaug 13 dienų po T ląstelių skyrimo subjektui; kur, pasirinktinai, CD3+ ląstelių, apimančių CAR, koncentracija subjekto kraujyje pasiekia maksimumą, kai vidutinė koncentracija yra maždaug 1523 ląstelės/ μ L;

(b) CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos nuo maždaug 13 dienų iki maždaug 631 dienos po T ląstelių skyrimo subjektui, kur, pasirinktinai, CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos praėjus vidutiniškai maždaug 57 dienoms po T ląstelių skyrimo subjektui; arba

(c) CD3+ ląstelių, apimančių CAR, AUC₀₋₂₈ subjekto kraujyje vidutinė vertė yra apie 12 504 ląstelių/ μ L.

40. Bet kurio iš 1-39 įgyvendinimo variantų būdas, kur pirmasis VHH domenas apima CDR1, CDR2 ir CDR3, kaip nurodyta VHH domene, apimančiame aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, o antrasis VHH domenas apima CDR1, CDR2 ir CDR3, kaip nurodyta VHH domene, apimančiame aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4, kur, pasirinktinai, pirmasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19, CDR3, apimančią aminorūgščių seką 20, o antrasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23, kur, pasirinktinai, pirmasis VHH domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, o antrasis VHH domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4, kur, pasirinktinai, pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno N gale arba pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno C gale, taip pat, kur, pasirinktinai:

(a) pirmasis VHH domenas su antruoju VHH domenu yra sujungtas jungtuku, apimančiu aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3;

(b) transmembraninis domenas yra kilęs iš molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD8 α , CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 ir PD1, kur, pasirinktinai, transmembraninis domenas yra kilęs iš CD8 α ir apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6;

(c) viduląstelinis signalinis domenas apima imuninių efektinių ląstelių pirminį viduląstelinį signalinį domeną, kur, pasirinktinai, pirminis viduląstelinis signalinis domenas yra kilęs iš CD3 ζ , apimančios aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8;

(d) viduląstelinis signalinis domenas apima ko-stimuliacinį signalinį domeną, kur, pasirinktinai, ko-stimuliacinis signalinis domenas yra kilęs iš ko-stimuliuojančios molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83 ligandai ir bet koks jų derinys, kur, pasirinktinai, ko-stimuliacinis signalinis domenas apima CD137 citoplazminį domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7;

(e) CAR taip pat apima lanksto srities domeną, esantį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo, kur, pasirinktinai, lanksto srities domenas yra kilęs iš CD8 α , apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5;

(f) CAR taip pat apima signalinį peptidą, esantį polipeptido N galinėje dalyje, kur, pasirinktinai, signalinis peptidas yra kilęs iš CD8 α , apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1; arba

(g) CAR apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17.

41. Bet kurio iš 1-40 įgyvendinimo variantų būdas, kur T ląstelių dozė yra suformuluota kompozicijoje, apimančioje 5 % dimetilsulfoksido (DMSO).

42. Bet kurio iš 1-26 įgyvendinimo variantų būdas, kur T ląstelių dozės skyrimas sumažina subjekto ligos progresavimo ar mirties riziką.
43. 42 įgyvendinimo varianto būdas, kur ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su gydymu daratumumabu-pomalidomidu-deksametazonu (DPd) arba pomalidomidu-bortezomibu-deksametazonu (PVd).
44. 42 įgyvendinimo varianto būdas, kur ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su gydymu ide-cel.
45. Bet kurio iš 42-44 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjekto ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja nuo maždaug 60 % iki maždaug 75 %.
46. 45 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjekto ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja apie 74 %.
47. Bet kurio iš 42-46 įgyvendinimo variantų būdas, kur IMiD yra lenalidomidas.
48. Bet kurio iš 42-47 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui anksčiau buvo taikytos trys ar mažiau ankstesnio terapinio gydymo eilių.
49. Bet kurio iš 42-47 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui anksčiau buvo taikytos dvi ar mažiau ankstesnio terapinio gydymo eilių.
50. Bet kurio iš 42-47 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui anksčiau buvo taikytas tik vienas ankstesnės eilės terapinis gydymas.
51. Bet kurio iš 42-50 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį (BAR) nuo maždaug 75 % iki maždaug 100 %.
52. 51 įgyvendinimo varianto būdas, kur BAR yra apie 84,6 %.
53. Bet kurio iš 42-52 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas veiksmingai pailgina subjekto išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBP) laiko medianą, palyginti su DPd arba PVd gydymo skyrimu.
54. 53 įgyvendinimo varianto būdas, kur IBP praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pradžios yra apie 75,9 %.
55. 54 įgyvendinimo varianto būdas, kur IBP praėjus 12 mėnesių nuo DPd arba PVd paskyrimo yra apie 48,6 %.
56. Bet kurio iš 1-23 ir 42-55 įgyvendinimo variantų būdas, kai gydymas yra veiksmingesnis siekiant gauti griežtą visišką atsaką (gVA) subjekte, palyginti su gydymu skiriant vartoti DPd arba PVd.
57. 56 įgyvendinimo varianto būdas, kur gVA po gydymo paskyrimo yra apie 58,2 %.
58. 57 įgyvendinimo varianto būdas, kur gVA po DPd arba PVd paskyrimo yra apie 15,2 %.

59. Bet kurio iš 1-23 ir 42-58 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas yra veiksmingesnis siekiant gauti labai gerą dalinį (LGDA) arba geresnį atsaką, palyginti su gydymu skiriant vartoti DPd arba PVd.

60. 59 įgyvendinimo varianto būdas, kur LGDA arba geresnis atsakas po paskirto gydymo yra apie 81,3 %.

61. 60 įgyvendinimo varianto būdas, kur LGDA arba geresnis atsakas po DPd arba PVd paskyrimo yra apie 45,5 %.

62. Bet kurio iš 42-61 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinių po T ląstelių dozės skyrimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymą, skirtą su CAR-T susijusiam nepageidaujamam reiškiniui sušvelninti, kur, pasirinktinai, su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, be to, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų arba maždaug 76,1 % subjektų, be to, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1, 2 arba 3 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų;

(2) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų;

(3) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(4) laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų, kur, pasirinktinai, pirmojo CIS pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 8 dienos;

(5) CIS trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų, kur, pasirinktinai, CIS trukmės mediana yra maždaug 3 dienos; arba

(6) gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorių arba bet kokį jų derinį; arba

(b) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba su juo susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis nesusijusį neurotoksiškumo sindromą ar susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur,

pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar susijęs simptomas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų;

(2) didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 arba 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų, arba kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar su juo susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(3) laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 9,5 dienos;

(4) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 2 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

63. 62 įgyvendinimo varianto būdas, kur neurotoksiškumas yra su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima 3/4 laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams arba bet kokį jų derinį, taip pat, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas, kuris pasireiškia maždaug 2,3 % subjektų;

(b) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas;

(c) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1% subjektų;

(1) galvinių nervų paralyžius yra 2 arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, be to, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis

maždaug 8,0 % subjektų, ir, be to, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 1,1 % subjektų;

(2) laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, svyruoja nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų, be to, pasirinktinai, vidutinis laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, yra maždaug 21 diena;

(3) galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą;

(4) galvinių nervų paralyžiaus trukmė yra nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų, taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus vidutinė trukmė yra maždaug 77 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus;

(d) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija, kur, pasirinktinai, periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų; arba

(e) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis, taip pat, kur, pasirinktinai, 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.

64. Bet kurio iš 42-63 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui yra būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, apimančios Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet kokį jų derinį.

65. 64 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjektui yra būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos ir kur, pasirinktinai, subjektui yra būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų.

66. 64 arba 65 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija.

67. Bet kurio iš 1-26 įgyvendinimo variantų būdas, kur T ląstelių dozės skyrimas yra veiksmingesnis siekiant gauti didesnę labai gerą dalinį (LGDA) arba geresnį atsaką subjekte, palyginti su DPd arba PVd gydymo skyrimu.

68. 67 įgyvendinimo varianto būdas, kur LGDA arba geresnis atsakas po paskirto gydymo yra apie 81,3 %.

69. 68 įgyvendinimo varianto būdas, kur LGDA arba geresnis atsakas po DPd arba PVd vartojimo yra apie 45,5 %.

70. Bet kurio iš 67-69 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas yra veiksmingesnis siekiant gauti griežtą visišką atsaką (gVA) subjekte, palyginti su DPd arba PVd gydymo skyrimu.
71. 70 įgyvendinimo varianto būdas, kai gVA po paskirto gydymo yra apie 58,2 %.
72. 71 įgyvendinimo varianto būdas, kur gVA po DPd arba PVd vartojimo yra apie 15,2 %.
73. Bet kurio iš 67-72 įgyvendinimo variantų būdas, kur T ląstelių dozės skyrimas sumažina subjekto ligos progresavimo ar mirties riziką.
74. 73 įgyvendinimo varianto būdas, kur ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su gydymu daratumumabu-pomalidomidu-deksametazonu (DPd) arba pomalidomidu-bortezomibu-deksametazonu (PVd).
75. 73 įgyvendinimo varianto būdas, kur ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja, palyginti su ide-cel gydymo skyrimu.
76. Bet kurio iš 67-75 įgyvendinimo variantų būdas, kai subjekto ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja nuo maždaug 60 iki maždaug 75 %.
77. 76 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjekto ligos progresavimo ar mirties rizika sumažėja apie 74 %.
78. Bet kurio iš 67-77 įgyvendinimo variantų būdas, kur IMiD yra lenalidomidas.
79. Bet kurio iš 67-78 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui buvo taikytos trys ar mažiau ankstesnio terapinio gydymo eilių.
80. Bet kurio iš 67-79 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui buvo taikytos dvi ar mažiau ankstesnio terapinio gydymo eilių.
81. Bet kurio iš 67-80 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui buvo taikytas tik vienas ankstesnės eilės terapinis gydymas.
82. Bet kurio iš 67-81 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas veiksmingas siekiant gauti bendrojo atsako rodiklį (BAR) nuo maždaug 75 % iki maždaug 100 %.
83. 82 įgyvendinimo varianto būdas, kai BAR yra apie 84,6 %.
84. Bet kurio iš 67-83 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas veiksmingai pailgina subjekto išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBP) laiko medianą, palyginti su DPd arba PVd gydymu.
85. 84 įgyvendinimo varianto būdas, kur IBP praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pradžios yra apie 75,9 %.
86. 85 įgyvendinimo varianto būdas, kur IBP praėjus 12 mėnesių nuo DPd arba PVd vartojimo yra apie 48,6 %.
87. Bet kurio iš 67-86 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinių po T ląstelių dozės paskyrimo, kur, pasirinktinai,

būdas apima gydymą, skirtą su CAR-T susijusiam nepageidaujamam reiškiniui sušvelninti, kur, pasirinktinai, su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, be to, kur, pasirinktinai, CIS pasireiškia nuo maždaug 60 % iki maždaug 90 % subjektų arba maždaug 76,1 % subjektų, be to, kur, pasirinktinai, didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1, 2 arba 3 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų;

(2) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų;

(3) didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(4) laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų, kur, pasirinktinai, pirmojo CIS pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 8 dienos;

(5) CIS trukmė yra nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų, kur, pasirinktinai, CIS trukmės mediana yra maždaug 3 dienos; arba

(6) gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorių arba bet kokį jų derinį; arba

(b) su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba su juo susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis nesusijusį neurotoksiškumo sindromą ar susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar susijęs simptomas, be to, kur, pasirinktinai:

(1) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų;

(2) didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 arba 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, be to, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų, arba kur, pasirinktinai, didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo

sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, taip pat, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų;

(3) laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmės mediana yra maždaug 9,5 dienos;

(4) su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų, kur, pasirinktinai, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 2 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

88. 87 įgyvendinimo varianto būdas, kur neurotoksiškumas yra su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų, kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima 3/4 laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį judėjimo ir neurokognityviniams procesams arba bet kurį jų derinį, taip pat, kur, pasirinktinai:

(a) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas, kuris pasireiškia maždaug 2,3 % subjektų;

(b) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas;

(c) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 subjektų, kur, pasirinktinai:

(1) galvinių nervų paralyžius yra 2 arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, be to, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 8,0 % subjektų ir, be to, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, pasireiškiantis maždaug 1,1 % subjektų;

(2) laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, svyruoja nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų, be to, kur, pasirinktinai, vidutinis laikas iki galvinių nervų paralyžiaus pasireiškimo po to, kai subjektui buvo paskirta T ląstelių dozė, yra maždaug 21 diena;

(3) galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą;

(4) galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų, taip pat, kur, pasirinktinai, galvinių nervų paralyžiaus vidutinė trukmė yra maždaug 77 dienos; arba

(5) gydymas apima kortikosteroidus;

(d) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija, kur, pasirinktinai, periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų; arba

(e) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis, taip pat kur, pasirinktinai, 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.

89. Bet kurio iš 67-88 įgyvendinimo variantų būdas, kur subjektui būdingos viena ar daugiau didelės rizikos citogenetinių anomalijų, parinktų iš grupės, apimančios Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet kokį jų derinį.

90. 89 įgyvendinimo varianto būdas, kur subjektui būdingos bent dvi citogenetinės anomalijos, ir kur, pasirinktinai, subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų.

91. 89 arba 90 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija yra standartinės rizikos citogenetinė anomalija.

92. Bet kurio iš 1-91 įgyvendinimo variantų būdas, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinių po T ląstelių dozės skyrimo, kur su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą.

93. 92 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CIS CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, kurio didžiausias toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų.

94. 92 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CIS CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, kurio didžiausias toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų.

95. 92 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CIS CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys yra CIS, kurio didžiausias toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.

96. Bet kurio iš 93-95 įgyvendinimo variantų būdas, kur laikas iki pirmojo CIS pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 23 dienų, kur, pasirinktinai, pirmojo CIS pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 8 dienos.

97. Bet kurio iš 93-96 įgyvendinimo variantų būdas, kur CIS trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 17 dienų, kur, pasirinktinai, CIS trukmės mediana yra maždaug 3 dienos.

98. Bet kurio iš 93-97 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorių arba bet koki jų derinį.
99. 92 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CAR-T susijęs neurotoksiškumo nepageidaujamas reiškinys, parenkamas iš grupės, kurią sudaro su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas, judėjimo funkcijos ir neurokognityvinis neurotoksiškumas, su gydymu susijęs neurotoksiškumo nepageidaujamas reiškinys, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas arba bet koks jų derinys.
100. 92 įgyvendinimo varianto būdas, kur neurotoksiškumas yra imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas.
101. 100 įgyvendinimo varianto būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų.
102. 100 arba 101 įgyvendinimo varianto būdas, kur didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų.
103. 100 arba 101 įgyvendinimo varianto būdas, kur didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.
104. Bet kurio iš 100-103 įgyvendinimo variantų būdas, kur laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų.
105. 104 įgyvendinimo varianto būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo pradžios laiko mediana yra maždaug 9,5 dienos.
106. Bet kurio iš 100-103 įgyvendinimo variantų būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų.
107. 106 įgyvendinimo varianto būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmės mediana yra maždaug 2 dienos.
108. Bet kurio iš 100-107 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.
109. Bet kurio iš 99-108 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų.

110. Bet kurio iš 99-109 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas ir kur 3/4 laipsnio neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 2,3 % subjektų.
111. Bet kurio iš 99-109 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas.
112. Bet kurio iš 99-109 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius ir kur galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų.
113. 112 įgyvendinimo varianto būdas, kur galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, kur 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 8,0 % subjektų.
114. 112 įgyvendinimo varianto būdas, kur galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, kur 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.
115. Bet kurio iš 112-114 įgyvendinimo variantų būdas, kur po T ląstelių dozės paskyrimo subjektui praeina nuo 17 dienų iki 60 dienų iki galvinių nervų paralyžiaus pradžios.
116. Bet kurio iš 112-115 įgyvendinimo variantų būdas, kur galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą.
117. Bet kurio iš 112-116 įgyvendinimo variantų būdas, kur galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų.
118. Bet kurio iš 112-117 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas apima kortikosteroidus.
119. Bet kurio iš 99-109 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija ir kur periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų.
120. Bet kurio iš 99-109 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, susijęs su gydymu (JNG).
121. 120 įgyvendinimo varianto būdas, kai JNG yra 1 laipsnio JNG, kur 1 laipsnio JNG pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.
122. 64 arba 89 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija apima Gain/amp(1q).
123. 64 arba 89 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija apima del(17p).
124. 64 arba 89 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija apima t(4;14).
125. 64 arba 89 įgyvendinimo varianto būdas, kur citogenetinė anomalija apima t(14;16).
126. Bet kurio iš 1-91 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinio atsiradimo rizika subjektui yra sumažėjusi.

127. 126 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS).
128. 127 įgyvendinimo varianto būdas, kur CIS pasireiškia maždaug nuo 60 % iki maždaug 90 % subjektų arba maždaug 76,1 % subjektų.
129. 127 arba 128 įgyvendinimo varianto būdas, kur didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1, 2 arba 3 laipsnio toksiškumas.
130. Bet kurio iš 126-129 įgyvendinimo variantų būdas, kur didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 52,8 % subjektų.
131. Bet kurio iš 126-130 įgyvendinimo variantų būdas, kur didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 2 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausias 2 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 22,2 % subjektų.
132. Bet kurio iš 126-131 įgyvendinimo variantų būdas, kur didžiausias CIS toksiškumo laipsnis yra 3 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 3 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.
133. 126 įgyvendinimo varianto būdas, kur su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinys apima neurotoksiškumą.
134. 133 įgyvendinimo varianto būdas, kur su neurotoksiškumu susijęs CAR-T nepageidaujamas reiškinys parenkamas iš grupės, kurią sudaro su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas, judėjimo funkcijos ir neurokognityvinis neurotoksiškumas, su gydymu susijęs neurotoksiškumo nepageidaujamas reiškinys, su ne imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas arba bet koks jų derinys.
135. 134 įgyvendinimo varianto būdas, kur neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas.
136. 135 įgyvendinimo varianto būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas arba su juo susijęs simptomas pasireiškia maždaug 4,5 % subjektų.
137. 135 arba 136 įgyvendinimo varianto būdas, kur didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 1 laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 3,4 % subjektų.
138. 135 arba 136 įgyvendinimo varianto būdas, kai didžiausias su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo toksiškumo laipsnis yra 2

laipsnio toksiškumas, kur, pasirinktinai, didžiausio 1 laipsnio toksiškumas pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.

139. Bet kurio iš 135-138 įgyvendinimo variantų būdas, kur laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo svyruoja nuo maždaug 6 iki maždaug 15 dienų.

140. 139 įgyvendinimo varianto būdas, kur vidutinis laikas iki su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo pasireiškimo yra maždaug 9,5 dienos.

141. Bet kurio iš 135-138 įgyvendinimo variantų būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmė svyruoja nuo maždaug 1 iki maždaug 6 dienų.

142. 141 įgyvendinimo varianto būdas, kur su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo ar susijusio simptomo trukmės mediana yra maždaug 2 dienos.

143. Bet kurio iš 135-142 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

144. Bet kurio iš 134-143 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 17,0 % subjektų.

145. Bet kurio iš 134-144 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 3/4 laipsnio neurotoksiškumas ir kur 3/4 laipsnio neurotoksiškumas pasireiškia maždaug 2,3 % subjektų.

146. Bet kurio iš 134-145 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas.

147. Bet kurio iš 134-144 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, ir kur galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 9,1 % subjektų.

148. 147 įgyvendinimo varianto būdas, kur galvinių nervų paralyžius yra 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius, kai 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 8,0 % subjektų.

149. 147 įgyvendinimo varianto būdas, kur galvinių nervų paralyžius yra 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius, o 2 laipsnio galvinių nervų paralyžius pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.

150. Bet kurio iš 147-149 įgyvendinimo variantų būdas, kur po T ląstelių dozės paskyrimo praeina nuo maždaug 17 dienų iki maždaug 60 dienų, kol subjektui pasireiškia galvinių nervų paralyžius.

151. Bet kurio iš 147-150 įgyvendinimo variantų būdas, kur galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą.

152. Bet kurio iš 147-151 įgyvendinimo variantų būdas, kur galvinių nervų paralyžiaus trukmė svyruoja nuo maždaug 15 dienų iki maždaug 262 dienų.
153. Bet kurio iš 147-152 įgyvendinimo variantų būdas, kur gydymas apima kortikosteroidus.
154. Bet kurio iš 134-144 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra periferinė neuropatija ir kur periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 2,8 % subjektų.
155. Bet kurio iš 134-144 įgyvendinimo variantų būdas, kur su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams procesams, atsirandantis dėl gydymo (JNG).
156. 155 įgyvendinimo varianto būdas, kur JNG yra 1 laipsnio JNG, o 1 laipsnio JNG pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.
157. Bet kurio iš 38, 63, 88, 119 ir 154 įgyvendinimo variantų būdas, kur periferinė neuropatija yra 1 laipsnio periferinė neuropatija, ir kur 1 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.
158. Bet kurio iš 38, 63, 88, 119 ir 154 įgyvendinimo variantų būdas, kur periferinė neuropatija yra 2 laipsnio periferinė neuropatija, ir kur 2 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 1,1 % subjektų.
159. Bet kurio iš 38, 63, 88, 119 ir 154 įgyvendinimo variantų būdas, kur periferinė neuropatija yra 3 laipsnio periferinė neuropatija ir kur 3 laipsnio periferinė neuropatija pasireiškia maždaug 0,6 % subjektų.

PAVYZDŽIAI

[00250] Toliau pateikiami pavyzdžiai, kuriuose išsamiau aprašomi kai kurie čia atskleisti aspektai ir įgyvendinimo būdai. Pavyzdžiai skirti iliustruoti, o ne apriboti atskleistus aspektus ar įgyvendinimo būdus.

1 pavyzdys: Ciltakabtagenas autoleucelas

[00251] B ląstelių brendimo antigenas (BCMA, dar žinomas kaip CD269 ir TNFRSF17) yra 20 kilodaltonų III tipo membraninis baltymas, priklausantis naviko nekrozės receptorių superšeimai. BCMA yra ląstelės paviršiaus antigenas, kuris daugiausia ir dideliais kiekiais ekspresuojamas B linijos ląstelėse. **1 pav.** parodyta BCMA raiška įvairiose imuninės kilmės ląstelėse. Lyginamieji tyrimai parodė, kad daugumoje normalių audinių BCMA nerandama ir jo raiška nėra vykdoma CD34 teigiamose kraujodaros kamieninėse ląstelėse. BCMA suriša 2 ligandus, kurie indukuoja B ląstelių proliferaciją, taip pat atlieka svarbų vaidmenį B ląstelių brendimo procese ir vėlesnėje

diferenciacijoje į plazmines ląsteles. Dėl selektyvios raiškos ir biologinės svarbos mielominių ląstelių proliferacijai ir išgyvenimui, BCMA yra perspektyvus taikinyς CART-pagrįstai imunoterapijai.

[00252] Ciltakabtagenas autoleucelas (cilta-cel) yra autologinė chimerinių antigeno receptorių (CAR-T) T ląstelių terapija, nukreipta į BCMA. Ciltakabtageno autoleucelo chimerinis antigeno receptorių (CAR) apima du į B ląstelių brendimo antigeną (BCMA) nukreiptus VHH domenus, skirtus suteikti avidiškumą. Konstrukto schema pavaizduota **2 pav.**, o CAR-T ląstelių gamybos schema - **3 pav.** Cilta-cel apima VHH domeną, apimantį aminorūgščių seką, pateiktą SEQ ID Nr. 2, ir VHH domeną, apimantį aminorūgščių, pateiktą SEQ ID Nr. 4.

2 pavyzdys. Gydyto Ciltakabtagenu autoleucelu būdas

[00253] Cilta-cel yra labai veiksmingas po ankstesnės intensyvios terapijos recidyvuojančios/refrakterinės dauginės mielomos (RRDM) gydymo atveju. Šioje studijoje ištyrėme cilta-cel veiksmingumą pacientams, ankstesnės eilės terapiniame gydyme atspariems lenalidomidui.

[00254] Daugeliui (DM) sergančių pacientų po standartinio gydymo taikymo, liga atsinaujina (van de Donk, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020:248-58; Rodríguez-Lobato et al., Br J Haematol 2022;196:649-59), o rezultatai blogėja su kiekviena paskesne terapinio gydymo eile (GE) (Yong et al., Br J Haematol 2016;175:252-64; Dhakal et al., Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2022;22:S167; Dhakal et al., HemaSphere 2022;6:790-1). Lenalidomidas yra imunomodulatorius, rekomenduojamas naujai diagnozuotai ir recidyvavusiai/refrakterinei DM (RRDM) (Dimopoulos et al., HemaSphere 2021;5:e528; National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, (NCCN Guidelines®) version 3.2023. 2023). Lenalidomido vartojimas tapo plačiai paplitęs kaip ankstyvosios eilės gydymo būdas, įskaitant palaikomąjį gydymą (van de Donk, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020:248-58; de Arriba de la Fuente et al., Cancers (Basel) 2022;15). Lenalidomido refrakteriškumo rodikliai pacientų gydymo pradžioje didėja (van de Donk, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020:248-58; de Arriba de la Fuente et al., Cancers (Basel) 2022;15), todėl didėja naujų, veiksmingų lenalidomidui atsparios ligos gydymo būdų poreikis (de Arriba de la Fuente et al., Cancers (Basel) 2022;15). Didelis nutraukto gydymo rodiklis - tik 13-35 % pacientų gauna ≥ 4 GE - taip pat pabrėžia poreikį anksti taikyti veiksmingus gydymo būdus (Fonseca et al., BMC Cancer 2020;20:1087).

[00255] Pacientams, sergantiems RRDM ir gavusiems ≥ 3 ankstesnes GE, 1b/2 fazės CARTITUDE-1 tyrime Cilta-cel sukėlė anksti pasireiškiantį, intensyvių ir ilgalaikį atsaką

(išgyvenamumo be ligos progresavimo [IBP] mediana 34,9 mėn.) (Berdeja et al., Lancet 2021;398:314-24; Martin et al., J Clin Oncol 2022;JCO2200842; Lin et al., J Clin Oncol 2023. In submission). 2 fazės CARTITUDE-2 tyrimas (A ir B kohortos) parodė cilta-cel veiksmingumą mažose kohortose ankstyvose ligos stadijose, kai atsako dažnis siekė 95-100 %, o atsako trukmės (AT) mediana ir IBP mediana nepasiekta po ~1,5 metų stebėjimo (van de Donk et al., Blood 2022;140:7536-7; Einsele et al., AmerILSN Society Of Clinical Oncology Annual Meeting; 2022, June 3-7; Chicago, IL).

[00256] CARTITUDE-4 yra atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame cilta-cel lyginamas su gydytojo pasirinktais dviem labai veiksmingais standartinio gydymo būdais pacientams, sergantiems lenalidomidui atsparia DM po 1-3 GE. Pateikiame pirmosios planinės CARTITUDE-4 analizės veiksmingumo ir saugos rezultatus.

Tyrimo planas ir pacientai

[00257] CARTITUDE-4 yra tarptautinis, atvirasis, atsitiktinių imčių, 3 fazės klinikinis tyrimas, vykdytas 81 vietovėse - Jungtinėse Amerikos Valstijose, Europoje, Azijoje ir Australijoje. Pasirinkti pacientai buvo atsparūs lenalidomidui (Rajkumar et al., Blood 2011;117:4691-5), jiems taikytos 1-3 ankstesnės GE, įskaitant proteasomos inhibitorių ir imunomoduliuojantį vaistą, Rytų kooperatinės onkologijos grupės funkcinės būklės balas buvo ≤ 1 , anksčiau nebuvo gydyti CAR-T ir nebuvo taikytas į BCMA nukreiptas gydymas.

Atsitiktinė atranka ir gydymas

[00258] Kompiuteriu generuojamos atsitiktinės atrankos būdu 1:1 pacientai buvo paskirti gauti standartinį gydymą (gydytojų pasirinkimas gydyti pomalidomidu-bortezomibu-deksametazonu [PVd] (Richardson et al., Lancet Oncol 2019;20:781-94) arba daratumumabu-pomalidomidu-deksametazonu [DPd]) (Dimopoulos et al., Lancet Oncol 2021;22:801-12) arba vienkartinę cilta-cel infuziją po paskirto gydytojų pasirinkto tarpinio terapinio gydymo (PVd arba DPd). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal PVd vs DPd pasirinkimą, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) stadiją atrankos metu (I vs II vs III) ir ankstesnių GE skaičių (1 vs 2-3).

[00259] Standartinio gydymo krypties grupėje DPd buvo skiriamas 28 dienų ciklais, o PVd - 21 dienos ciklais iki ligos progresavimo pasireiškimo. Pacientams, kuriems buvo taikyta cilta-cel gydymo kryptis, buvo atliekama aferezė, po to ≥ 1 tarpinio terapinio gydymo ciklas (ciklų skaičius priklausė nuo klinikinės būklės ir cilta-cel pagaminimo laiko) ir limfocitų kiekį mažinantis gydymas (300 mg/m^2 ciklofosfamido ir 30 mg/m^2 fludarabino kasdien, 3 dienas). Praėjus 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančio gydymo pradžios, buvo atlikta vienkartinė cilta-cel infuzija (tikslinė dozė - $0,75 \times 10^6$ CAR+ gyvybingų T ląstelių/kg) (**4 pav.**). Pacientai, atsitiktinės atrankos būdu atrinkti į

cilta-cel gydymo krypties grupę, kuriems buvo patvirtintas ligos progresavimas tarpinio terapinio gydymo arba limfocitų kiekį mažinančio gydymo laikotarpiu, buvo vertinami kaip patyrę IBP įvykį ir tyrėjo nuožiūra galėjo gauti cilta-cel, kaip tolesnį gydymą.

Standartinio gydymo ir tarpinio terapinio gydymo ciklai

[00260] DPd, kaip standartinis gydymas, buvo skiriamas 28 dienų ciklais, kurie apėmė 1800 mg poodinio daratumumabo (1 ir 2 ciklą 1, 8, 15 ir 22 dienomis, 3-6 ciklą 1 ir 15 dienomis ir kiekvieno vėlesnio ciklo 1 dieną), 4 mg per parą geriamojo pomalidomido 1-21 dienomis ir geriamojo arba intraveninio deksametazono 40 mg savaitinėmis dozėmis 1, 8, 15 ir 22 dienomis arba padalinus per 2 dienas. PVd kaip standartinis gydymas buvo skiriamas 21 dienos ciklais: 4 mg geriamojo pomalidomido kasdien 1-14 dienomis; 1,3 mg/m² poodinio bortezomibo 1-8 ciklą 1, 4, 8 ir 11 dienomis ir kiekvieno paskesnio ciklo 1 ir 8 dienomis; 20 mg per parą geriamojo deksametazono 1-8 ciklą 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dienomis ir kiekvieno paskesnio ciklo 1, 2, 8 ir 9 dienomis.

[00261] DPd kaip tarpinė terapija buvo skiriama 28 dienų ciklais, kurie apėmė 1800 mg poodinio daratumumabo 1, 8, 15 ir 22 tarpinio gydymo dieną, 4 mg per parą geriamojo pomalidomido 21 dienos laikotarpiu ir 40 mg geriamojo arba intraveninio deksametazono 1, 8, 15 ir 22 tarpinio gydymo dieną arba dalijant į dvi 20 mg dozes per 2 dienas. PVd kaip tarpinė terapija buvo skiriama 21 dienos ciklais, apimančiais 4 mg geriamojo pomalidomido per parą 14 dienų; 1,3 mg/m² poodinio bortezomibo 1, 4, 8 ir 11 tarpinio gydymo dieną; ir 20 mg geriamojo deksametazono 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir tarpinio gydymo dieną.

Cilta-cel farmakokinetika

[00262] Laiko mediana nuo pirmosios aferezės iki cilta-cel infuzijos buvo 79,0 dienos (45-246 dienų intervalas). Laiko medianos svyravimo priežastis buvo su COVID-19 susijęs gydymo taikymo pradžios atidėjimas.

[00263] Didžiausias CD3+CAR+ ląstelių kiekis kraujyje buvo nustatytas praėjus vidutiniškai 13 dienų po infuzijos (vidutiniškai 1523 ląstelės/μL; SD - 5987 ląstelės/μL) ir išliko aptinkamas vidutiniškai 57 dienas (intervalas - 13-631). Vidutinis CD3+CAR+ ląstelių kraujyje AUC_{0-28d} buvo 12 504 ląstelės/μL (SD, 55 281 ląstelės/μL).

Vertinamosios baigtys ir įvertinimai

[00264] Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo IBP, apibrėžiama kaip laikas nuo randomizacijos atlikimo iki pirmojo dokumentuoto ligos progresavimo/mirties įvykio dėl bet kokios priežasties. Antrinė vertinamoji baigtis apėmė visiško atsako (VA) arba geresnio, bendrojo atsako, minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo, bendro išgyvenamumo (BI), laiko iki paciento nurodyto simptomo pablogėjimo, vertinamo pagal DM simptomų ir poveikio klausimyną, nepageidaujamų reiškinių (NI) ir cilta-cel farmakokinetikos rodiklius.

[00265] Atsakas į gydymą ir ligos progresavimas buvo vertinami pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės kriterijus (Rajkumar et al., Blood 2011;117:4691-5) naudojant patvirtintą kompiuterinį algoritmą (Palumbo et al., N Engl J Med 2016;375:754-66). Kraujo ir 24 valandų šlapimo mėginiai buvo tiriami centrinėje laboratorijoje, iki patvirtinimo, kad liga progresuoja. MLL (10^{-5} jautrumas) buvo vertinama centralizuotai, atliekant kaulų čiulpų mėginių naujos kartos sekoskaitą (clonoSEQ v2.0; Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA).

[00266] Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS) ir su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (ILSNS) buvo vertinami pagal Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos sutartinį klasifikavimą (Lee et al., Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625-38). Kiti nepageidaujami reiškiniai, įskaitant tyrėjo įvertintą neurotoksiškumą nesusijusį su ILSNS, buvo vertinami pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI-CTCAE) 5.0 versiją (Xu et al., Stat Med 2017;36:592-605).

Tyrimų vykdymo kontrolė

[00267] Šis tyrimas atliktas laikantis Helsinkio deklaracijos ir Tarptautinės geros klinikinės praktikos tarybos rekomendacijų. Visi pacientai davė raštišką informuoto asmens sutikimą. Tyrimo protokolą kiekvienoje vietovėje patvirtino nepriklausomas etikos komitetas arba institucinė peržiūros taryba. Buvo sudarytas duomenų stebėsenos komitetas, kuris stebėjo klinikinės programos metu surinktus saugos duomenis ir vertino tarpinius saugos ir veiksmingumo duomenis (Papildomas priedas). Visi autoriai prisidėjo prie tyrimo vykdymo, duomenų analizės ir rankraščio rengimo bei laidavo už darbą. Autoriai užtikrina duomenų tikslumą ir išsamumą bei tyrimo protokolo laikymąsi.

Statistinė analizė

[00268] Apskaičiavome, kad 400 pacientų ir 250 IBP įvykių leistų pasiekti 90 % pajėgumą nustatyti 35 % sumažėjusią ligos progresavimo ir (arba) mirties riziką taikant log-rank testą, kai bendras dvipusis alfa lygmuo yra 0,05, taikant nuoseklią grupinę analizę su viena tarpine analize, skirtą pagrindinei vertinamajai baigčiai įvertinti, kurią iš anksto numatoma pasiekti po maždaug 188 IBP įvykių. Reikšmingumo lygmuo, reikalingas pranašumui nustatyti, buvo vertinamas remiantis stebėtų įvykių skaičiumi, naudojant O'Brien-Fleming ribas, įgyvendintas Lan-DeMets alfa pasiskirstymo metodu. Remiantis 187 tarpinės analizės metu stebėtais IBP įvykiais, tarpinės analizės metu naudotinas dvipusis alfa rodiklis yra 0,0191. Jei stebima dvipusė p reikšmė būtų mažesnė nei 0,0191, būtų nustatytas cilt-a-cel gydymo pranašumas prieš DPd arba PVd IBP kriterijaus atžvilgiu.

Ligos progresavimo ir minimalios liekamosios ligos įvertinimo laikas

[00269] Standartinio gydymo krypties grupėje tyrimai buvo atliekami pirmąją kiekvieno gydymo ciklo dieną, paskui kas 28 dienas iki patvirtinto ligos progresavimo arba vėlesnio gydymo paskyrimo pradžios, taip pat gydymo pabaigoje apsilankymo pas gydytoją metu, tyrimai atliekami atsižvelgiant į tai, kuris įvykis buvo pirmiau. Cilta-cel gydymo krypties grupėje vertinimai buvo atliekami prieš aferezės atlikimą arba ≤ 3 dienas prieš ją, pirmąją kiekvieno tarpinio gydymo ciklo dieną, pradedant nuo 2 ciklo, ≤ 7 dienas prieš pradedant limfocitų kiekį mažinančią terapiją ir kas 4 savaites, pradedant 28 diena po cilta-cel infuzijos. Minimalios liekamosios ligos įvertinimui abiejose gydymo krypties grupėse, mėginiai buvo surenkami pradinių klonų atrankos, siekiant juos identifikuoti, metu, įtariamo visiško atsako ir (arba) griežto visiško atsako metu, 6, 12, 18 ir 24 mėnesį nuo pirmos tiriamojo gydymo dienos arba nuo cilta-cel infuzijos, o vėliau kasmet iki ligos progresavimo pacientams, kurie 24 mėnesius buvo visiško atsako ir (arba) griežto visiško atsako grupėje. Pacientams, kuriems buvo taikoma cilta-cel terapija, papildomas vertinimas buvo atliekamas 56 dieną po cilta-cel infuzijos.

Pacientų pateiktų rezultatų vertinimo laikas

[00270] Pacientai, kuriems PVd buvo taikomas kaip standartinis gydymo būdas, klausimynus pildė 1-ąją 1-5, 9, 13, 17 ciklų dieną ir vėliau kas 8 ciklus iki ligos progresavimo; pacientai, kuriems DPd buvo taikomas kaip standartinis gydymo būdas, klausimynus pildė 1-ąją 1-4, 7, 10, 13 ciklų dieną ir vėliau kas 6 ciklus iki ligos progresavimo; ir per 72 valandas po aferezės, 1 tarpinio gydymo 1 ciklo 1 dieną, pirmąją limfocitų kiekį mažinančios terapijos dieną prieš terapijos pradžią, 28, 112, 196 ir 280 dienomis po cilta-cel infuzijos, vėliau kas 24 savaites ir kas 16 savaitę po ligos progresavimo pasireišimo.

Farmakokinetika

[00271] CAR+ T ląstelių kiekis kraujyje buvo nustatomas farmakokinetinių rodiklių įvertinimui cilta-cel gydymo krypties grupėje, naudojant mėginius, paimtus 1 dieną prieš infuziją, o vėliau 3, 7, 10, 14, 28, 56, 84 ir 112 dienomis, kas 8 savaites 1 metų laikotarpiu, pradedant 140 diena, ir ligos progresavimo arba tyrimo pabaigos metu.

Ciltakabtageno autoleucelo farmakokinetinė ir koreliacinė analizė pacientams, sergantiems lenalidomidui atsparia daugine mieloma, atliekant CARTITUDE-4 tyrimą

[00272] 2022 m. lapkričio mėn. duomenimis, 176 pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas cilta-cel, CD3+CAR+ ląstelių kiekis kraujyje pasiekė maksimumą praėjus vidutiniškai 13 dienų po infuzijos (vidurkis - 1523 ląstelės/ μ L; SD - 5987 ląstelės/ μ L) ir išliko aptinkamas vidutiniškai 57 dienas (intervalas - 13-631). Vidutinė CD3+CAR+ ląstelių AUC_{0-28d} kraujyje buvo 12 504 ląstelės/ μ L (SD, 55 281 ląstelės/ μ L). 13 pacientų, kuriems nustatyta PL (progresuojanti liga) ir kurių duomenys yra prieinami, nepastebėjome, kad CD3+CAR+ ląstelių kraujyje PL metu

vėl atsirastų ar jų vėl padaugėtų; visų pacientų CAR+ T ląstelių kiekis buvo mažesnis už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (2 ląstelės/ml). Serumo BCMA (sBCMA) rezultatai buvo gauti 3 pacientams, o BCMA+ DM ląstelių dalies BMA (kaulų čiulpų aspirate) rezultatai buvo gauti 6 pacientams, PL metu. Po pradinio sumažėjimo po cilta-cel infuzijos, BCMA lygis PL metu grįžo į pradinį lygį arba jį viršijo. Panašūs rezultatai gauti ir 6 pacientams, kurių duomenys apie BCMA+ DM ląstelių dalį kaulų čiulpuose buvo prieinami. Remiantis CARTITUDE-1 stebėjimais, CAR-T ląstelių ekspansija ar išlikimas nekoreliavo su atsaku, o atsakas tęsėsi ilgiau nei vidutinė CAR-T ląstelių aptikimo trukmė. Remiantis nedaugeliu mėginių, kurie buvo prieinami duomenų pateikimo metu, BCMA lygis atkryčio metu grįžta į lygį, panašų į pradinį arba viršija jį, o CD3+CAR+ ląstelių kraujyje vėl neatsiranda ir nevyksta jų ekspansija. Atsparumo gydymui mechanizmų supratimas yra svarbi sritis, kuri galiausiai padės nustatyti tinkamą DM gydymo eilės tvarką.

Nepageidaujamų reiškinių, susijusių su citokinų išsiskyrimo sindromu ir su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumu, klasifikavimas

[00273] Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos sutarimu citokinų išsiskyrimo sindromas ir imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas buvo vertinami pagal Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI-CTCAE), 50 versiją, tačiau imuninių efektorinių ląstelių neurotoksiškumo simptomai ir citokinų išsiskyrimo sindromo simptomai buvo vertinami pagal Nacionalinio vėžio instituto Bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI-CTCAE), 50 versiją.

COVID-19 saugos priemonės

[00274] Tyrimo metu buvo imtasi priemonių COVID-19 infekcijos rizikai išvengti ir sumažinti, įskaitant mokymus apie pakartotinio skiepijimo po cilta-cel svarbą ir kitas prevencines priemones, o tyrėjų buvo paprašyta apsvarstyti galimybę taikyti profilaktiką ir antivirusinę terapiją, pavyzdžiui, Evusheld (tixagevimab/cilgavimab), ir ankstyvą Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) vartojimą, jei yra galimybė. Įstaigos buvo paprašytos vadovautis Amerikos hematologų draugijos ir Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (ASH-ASTCT COVID-19 Hematopoetinių ląstelių transplantacijos ir CAR-T ląstelių recipientų skiepijimas: dažnai užduodami klausimai) ir Europos kraujo ir kaulų čiulpų transplantacijos draugijos (EBMT) (Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations) rekomendacijomis.

Duomenų stebėsenos komitetas

[00275] Buvo sudarytas duomenų stebėsenos komitetas (sudarytas iš 2 gydytojų ir 1 statisto), kuris vertino veiksmingumo ir saugos rezultatus, atliekant planuota tarpinę pirminio veiksmingumo rodiklio analizę.

[00276] Duomenų stebėsenos komiteto nariai: Dr. Heinz Ludwig (pirmininkas, Vilhelmineno vėžio tyrimų institutas), Dr. Dianne Finkelstein (Masačusetso ligoninės Biostatistikos centras) ir Dr. Adam Cohen (Pensilvanijos universitetas).

[00277] Veiksmingumas buvo įvertintas ketinimo gydyti grupėje (KG, anglų k.-ITT intent-to-treat) (visi randomizaciją praėję pacientai) ir pacientams, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas cilta-cel. Nepageidaujami reiškiniai buvo vertinami saugos grupėje (visi pacientai, kuriems buvo taikyta bet kuri tiriamojo gydymo dalis: standartinio gydymo kryptis: bet kuris DPd/PVd komponentas; cilta-cel gydymo kryptis: aferezė, tarpinė terapija, limfocitų kiekį mažinanti terapija arba cilta-cel). CAR-T terapijai būdingi nepageidaujami reiškiniai buvo vertinami pacientams, kuriems kaip tiriamasis gydymas buvo skirtas cilta-cel gydymas.

[00278] IBP buvo vertinamas Kaplano-Mejerio būdu. Buvo lyginamos cilta-cel ir standartinio gydymo kryptys, nes abiem atvejais buvo taikomas toks pats gydymas tarpinio gydymo laikotarpiu. Palyginimui buvo naudojamas stratifikuotas pastovus svertinis log-rank testas (0-8 savaitę po randomizacijos log-rank statistikai priskiriamas svoris 0, o vėliau - 1)) (Zucker ir kt., Biometrika 1990;77:853-64; Rodriguez-Otero ir kt., N Engl J Med 2023). Rizikos santykis (RS) ir jo dvipusiai 95 % pasikliautiniai intervalai (PI) buvo apskaičiuoti taikant stratifikuotą Cox regresijos modelį, kuriame gydymas buvo vienintelis aiškinamasis kintamasis. Kitiems galutiniams laiko iki įvykio rodikliams analizuoti naudotas Kaplano ir Mejerio būdas ir stratifikuoti logaritminiai testai. Dvejainiai galutiniai rodikliai buvo analizuojami naudojant stratifikuotus Cochran-Mantel-Haenszel testus. Laikas iki simptomų pablogėjimo apibrėžtas kaip reikšmingas pablogėjimas (apskaičiuotas pasiskirstymo metodais - bent pusė standartinio nuokrypio [SD] nuo bendrų pradinių verčių) be vėlesnio DM simptomų pagerėjimo.

Pacientai

[00279] Nuo 2020 m. liepos 10 d. iki 2021 m. lapkričio 17 d. 419 pacientų randomizacijos būdu buvo suskirstyti į cilta-cel (n=208) arba standartinio gydymo (n=211; DPd [n=183] arba PVd [n=28]) krypties grupes. Visiems pacientams, patekusiems į cilta-cel grupę, buvo taikomas tarpinis gydymas (DPd [n=182] arba PVd [n=26]). 176 (84,6 proc.) pacientams buvo skirtas cilta-cel kaip tiriamasis gydymas. 32 pacientai nutraukė tiriamąjį gydymą prieš gaudami cilta-cel, daugiausia dėl ligos progresavimo tarpinio gydymo ir (arba) limfocitų kiekį mažinančios terapijos laikotarpiu. Iš šių 32 pacientų 20 pacientų buvo gydomi cilta-cel vėlesnės terapijos metu. Nė vienas pacientas nenutraukė tiriamojo gydymo dėl gydomųjų preparatų gamybos sutrikimų. Laiko mediana nuo aferezės medžiagos gavimo iki gydomojo preparato pagaminimo buvo 44 dienos (intervalas 25-127). 208 (98,6 %) standartinio gydymo krypties pacientams buvo paskirta gydomoji dozė, o 131 (63 %) nutraukė gydymą, daugiausia dėl ligos progresavimo (56,3 %) (5

pav.). Duomenų pateikimo metu (2022 m. lapkričio 1 d.) stebėjimo laikotarpio mediana buvo 15,9 mėnesio (intervalas 0,1-27,3).

[00280] Pacientų pagal jų charakteristikas buvo proporcingi paskirstyti į gydymo kryptių grupes (**1 lentelė**); pacientų demografiniai duomenys iš esmės atspindėjo realią mieloma sergančių pacientų padėtį (**2 lentelė**). 59,4 % cilta-cel gydymo krypties pacientų ir 62,9 % pacientų, kuriems taikomas standartinis gydymas, buvo būdingi didelės rizikos citogenetiniai pakitimai: (del(17p), t(4:14), t(14;16) arba gain/amp(1q)); 20,7 % ir 23,2 % pacientų turėjo ≥ 2 didelės rizikos anomalijas; 21,2 % ir 16,6 % pacientų pradiniam etape buvo aptinkamos minkštųjų audinių plazmacitomos. 30 (14,4 %) cilta-cel gydymo krypties pacientų buvo atsparūs gydymui trijų klasių vaistais; 50 (24,0 %) pacientų buvo atsparūs gydymui antikūnams prieš CD38. Cilta-cel dozės mediana buvo $0,71 \times 10^6$ ląstelių/kg, o standartinio gydymo krypties pacientams buvo taikyta 12 (intervalas 1-28) gydymo ciklų vidutiniškai.

3 pavyzdys: Gydymo būdo Ciltakabtagenu autoleucelu veiksmingumo vertinimas

[00281] Naudojant **3 lentelėje** apibendrintus, TMDG klasifikacija grindžiamus atsako kriterijus, šiame tyrime atsakas buvo klasifikuojamas eilės tvarka nuo geresnio iki blogesnio: griežtas visiškas atsakas (gVA), visiškas atsakas (VA), labai geras dalinis atsakas (LGDA), dalinis atsakas (DA), minimalus atsakas (MA), stabili liga arba progresuojanti liga. Ligos progresavimas buvo nuosekliai dokumentuojamas visose vietovėse, kuriose buvo atliekami klinikiniai tyrimai. TMDG klasifikacija pagrįstiems atsako kriterijams įvertinti atlikti šie tyrimai:

- Mielomos baltymų matavimas serume ir šlapime: Mielomos baltymų (M proteino) matavimai buvo atliekami naudojant šiuos kraujo ir 24 valandų šlapimo mėginių tyrimus: Ig kiekybinis nustatymas serume, serumo baltymų elektroforezė (SPEP), serumo baltymų imunofiksacijos elektroforezė, serumo LLG tyrimas (tiriamiesiems, kuriems numatomas VA/gVA, ir kiekvienas ligos būklės įvertinimas tiriamiesiems, kuriems nustatyta tik serumo LLG liga), 24 valandų šlapimo M proteino kiekybinis nustatymas elektroforezės būdu (UPEP), šlapimo imunofiksacijos elektroforezė, serumo $\beta 2$ -mikroglobulinas. Ligos progresavimas, pagrįstas tik vienu iš laboratorinių tyrimų, patvirtintas bent vienu pakartotiniu tyrimu. Ligos būklės vertinimai buvo tęsiami po atkryčio po VA, iki kol buvo patvirtintas ligos progresavimas. Serumo ir šlapimo imunofiksacijos ir serumo laisvųjų lengvųjų grandinių (LLG) tyrimai buvo atliekami atrankinės patikros metu ir vėliau, kai buvo įtariamas CR (kai serumo ar 24 valandų šlapimo M proteino -elektroforezės [pagal SPEP ar UPEP] rezultatai buvo 0 arba kiekybiškai nenustatomi). Tiriamiesiems, sergantiems

lengvųjų grandinių dauginė mieloma, serumo ir šlapimo imunofiksacijos tyrimai buvo atliekami reguliariai.

- Kalcio kiekis serume, pakoreguotas pagal albuminą: Kraujo mėginiai kalcio, pakoreguoto pagal albuminą, kiekiui serume apskaičiuoti buvo renkami ir tiriami iki patvirtinimo, kad liga progresuoja; hiperkalcemijos atsiradimas (pakoreguotas kalcis serume $>11,5$ mg/dl [$>2,9$ mmol/l]) gali reikšti ligos progresavimą arba atkrytį, jei tai nėra susiję su jokia kita priežastimi. Kalcis jungiasi su albuminu ir tik nesurištas (laisvas) kalcis yra biologiškai aktyvus, todėl kalcio kiekis serume turi būti koreguojamas atsižvelgiant į pakitusį albumino kiekį ("koreguotas kalcis serume").
- Kaulų čiulpų tyrimas: Klinikiniam įvertinimui buvo paimtas kaulų čiulpų aspiratas arba atlikta biopsija. Kaulų čiulpų aspiracija atlikta biožymenims įvertinti. Atliktas klinikinis mėginių įvertinimas (morfologinis, citogenetinis įvertinimas ir imunohistocheminiai tyrimai arba imunofluorescencija, arba tėkmės citometrija). Dalis kaulų čiulpų aspirato buvo imunofenotipizuojama ir stebima dėl BCMA, imuninės patikros taškų ligandų raiškos CD138 teigiamose dauginės mielomos ląstelėse ir imuninės patikros taškų raiškos T ląstelėse. Jei įmanoma, kaulų čiulpų aspiracija taip pat buvo atliekama siekiant patvirtinti VA ir gVA bei ligos progresavimo atvejų. Be to, kadangi minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumas buvo kaip pakaitinis kriterijus, nustatomas vietoj IBP ir BI verčių dauginės mielomos gydyme, MLL tiriamiesiems buvo nustatoma, naudojant naujos kartos sekoskaitą (NGS) kaulų čiulpų aspirato DNR įvertinimui. Pradinės būklės kaulų čiulpų aspiratai buvo naudojami mielomos klonams nustatyti, o MLL neigiamumui įvertinti buvo naudojami mėginiai po gydymo. Šviežias kaulų čiulpų aspiratas buvo paimamas prieš pirmosios kondicionavimo režimo dozes taikymą (≤ 7 dienos).
- Skeleto tyrimas: Skeleto tyrimas (įskaitant kaukolę, visą stuburą, dubenį, krūtinės ląstą, žastikaulį, šlaunikaulį ir visus kitus kaulus, kuriuos tyrėjas įtaria esant pažeistus ligos) buvo atliktas atrankinės patikros etapo metu ir įvertintas rentgenografijos (rentgeno) arba mažų dozių kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimu, nenaudojant intraveninio kontrasto. Jei buvo naudojamas kompiuterinės tomografijos tyrimas, jis buvo diagnostinės kokybės. Po cilita-cel infuzijos ir prieš patvirtinant ligos progresavimą, rentgeno arba kompiuterinės tomografijos tyrimai buvo atliekami lokaliai, pagal klinikines indikacijas, pagrįstas simptomais, siekiant dokumentuoti atsaką arba ligos progresavimą. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) buvo priimtinas kaulų ligos įvertinimo metodas, kuris buvo įtrauktas tyrėjo nuožiūra, tačiau jis nepakeitė skeleto tyrimo. Jei atrankinės patikros metu, be išsamaus skeleto tyrimo, buvo atliekamas radionuklidinis kaulų skenavimas, ligos

būklei dokumentuoti buvo naudojami abu metodai. Šie tyrimai buvo atliekami tuo pačiu metu. Radionuklidinis kaulų skenavimas nepakeitė išsamaus skeleto tyrimo. Jei subjektui pasireikšdavo ligos progresavimas, pasireiškiantis skausmo simptomais dėl kaulų pokyčių, tuomet ligos progresavimas buvo dokumentuojamas skeleto tyrimu arba kitomis rentgenogramomis, priklausomai nuo subjekto patiriamų simptomų. Jei ligos progresavimo diagnozė buvo akivaizdi atlikus rentgenografinius tyrimus, tuomet buvo laikoma, kad pakartotinių patvirtinamųjų rentgenogramų atlikti nereikia. Jei pokyčius buvo galima dviprasmiškai interpretuoti, tuomet pakartotinė rentgenograma buvo atliekama po 1-3 savaičių.

- Ekstramedulinių plazmacitomų dokumentacija: žinomos ekstramedulinių plazmacitomų vietos buvo užfiksuotos ≤ 14 dienų iki pirmosios kondicionavimo režimo dozės taikymo. Ekstramedulinių plazmocitomų vietos buvo dokumentuojamos klinikiniu tyrimu arba magnetinio rezonanso tomografija. Kompiuterinės tomografijos vertinimai buvo laikomi priimtina alternatyva, jei nebuvo kontraindikacijų naudoti intraveninį kontrastą. Pozitronų emisijos tomografijos tyrimas arba ultragarsiniai tyrimai nebuvo pasirenkami ekstramedulinių plazmacitomų dydžiui dokumentuoti. Tačiau PET ir KT sintezės tyrimai buvo pasirinktinai naudojami ekstramedulinėms plazmacitomoms dokumentuoti, jei PET ir KT sintezės tyrimo kompiuterinės tomografijos komponentas buvo pakankamos diagnostinės kokybės. Ekstramedulinės plazmacitomos buvo įvertintos visiems tiriamiesiems, kuriems anksčiau buvo nustatyta plazmacitomų arba, jei klinikinės indikacijos buvo ≤ 14 dienų prieš pirmąją kondicionavimo režimo dozę, klinikiniu tyrimu arba radiologiniu vaizdavimu. Išmatuojamų ekstramedulinių plazmocitomų vietų vertinimas buvo atliekamas, matuojant ir vertinant lokaliai kas 4 savaites (fizinės būklės įvertinimui) tiriamiesiems, kurių ligos anamnezėje yra buvę plazmacitomų, arba pagal klinikines indikacijas gydymo metu kitiems subjektams, kol išsivystė patvirtintas VA arba buvo patvirtintas ligos progresavimas. Jei vertinimą buvo galima atlikti tik radiologiškai, ekstramedulinės plazmacitomos buvo vertinamos kas 12 savaičių. Apšvitinti arba išpjauti pažeidimai buvo laikomi nevertinamais ir buvo stebimi tik dėl ligos progresavimo. Norint pasiekti LGDA arba DA/ minimalų atsaką (MA), esamų ekstramedulinių plazmacitomų statmenų skersmenų sandaugų suma turi būti atitinkamai sumažėjusi daugiau kaip 90 % arba bent 50 %, o naujų plazmacitomų neturi atsirasti. Ligos progresavimo nustatymui, esamų ekstramedulinių plazmacitomų statmenų skersmenų sandaugų suma turi būti padidėjusi ne mažiau kaip 50 % arba ilgiausias ankstesnio pažeidimo > 1 cm skersmuo trumpąja ašimi turi būti padidėjęs ne mažiau kaip 50 %, arba turi būti atsiradusi nauja

plazmacitoma. Kai buvo žnomos ne visos esamos ekstramedulinės plazmacitomos, bet nustatytų plazmacitomų statmenų skersmenų sandaugų suma padidėjo ne mažiau kaip 50 %, tuomet tai atitiko ligos progresavimo kriterijų.

[00282] Jei buvo nustatyta, kad tiriamojo gydymo taikymas, interferuoja su imunofiksacijos tyrimu ir neleidžia jo atlikti, VA buvo apibūdinamas kaip pradinio M proteino, susijusio su daugine mieloma, išnykimas imunofiksacijos metu ir VA įvertinimui neturėjo įtakos nesusiję antriniai M proteinai, atsiradę dėl tiriamojo gydymo.

- Vertinamosios baigtys, kurias vertino nepriklausomas peržiūros komitetas (IRC), buvo šios:
- MLL buvo vertinama tyrimo pradžioje, 28 dieną ir 6, 12, 18 ir 24 mėnesių stebėjimo po gydymo laikotarpiu, naudojant naujos kartos sekoskaitą (clonoSEQ versija 2.0) (Adaptive Biotechnologies, Sietlas, Vašingtonas, JAV) pacientams, kuomet buvo numanomas visiškas atsakas, o vėliau kas 12 mėnesių iki ligos progresavimo pacientams, kurie toliau dalyvavo tyrime. MLL neigiamumas buvo vertinamas mėginiuose, kurie buvo nukalibruoti arba atitiko kokybės kontrolės reikalavimus ir kuriuose buvo pakankamai ląstelių, įvertinimo atlikimui, kai tyrimo riba buvo 10^{-5} . MLL neigiamos būklės ilgalaikiškumas buvo nustatytas įvertinant MLL neigiamumo rodiklius po 6 ir 12 mėnesių.
- Klinikinio naudingumo rodiklis (KNR) buvo apibrėžiamas kaip subjektų, kuriems pagal TMDG kriterijus (gVA+VA+LGDA+DA+MA) buvo nustatytas MA arba geresnis atsakas, dalis.
- Bendrojo atsako rodiklis (BAR) buvo apibrėžiamas kaip subjektų, kuriems pagal TMDG kriterijus (gVA+VA+LGDA+DA), buvo nustatytas DA arba geresnis atsakas, dalis.
- LGDA arba geresnis atsakas buvo apibrėžtas kaip subjektų, kuriems pagal TMDG kriterijus (gVA+VA+LGDA), buvo nustatytas LGDA arba geresnis atsakas, dalis
- Atsako trukmė (AT) buvo skaičiuojama pacientams (kurių atsakas buvo DA arba geresnis) nuo pradinio atsako (DA arba geresnio) dokumentavimo dienos iki pirmojo dokumentuoto progresuojančios ligos požymio pasireišimo, kaip apibrėžta TMDG kriterijuose. Ligos progresavimu požymiu nelaikytas ligos atkrytis po pasiekto VA, nustatytas pagal teigiamą imunofiksacijos rezultatą arba M-proteino pėdsakų kiekį. Ligos vertinimas tęsėsi ir po VA atkryčio, iki kol buvo patvirtintas ligos progresavimas.
- Laikas iki atsako (LIA) buvo apibrėžtas kaip laikas nuo pirmosios cilita-cel infuzijos dienos iki pirmojo gydymo veiksmingumo įvertinimo, kai subjektas atitiko visus DA ar geresnio atsako kriterijus.

- Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBP) buvo apibrėžtas kaip laikas nuo pirmosios cilta-cel infuzijos dienos iki pirmosios dokumentuoto ligos progresavimo pasireiškimo, kaip apibrėžta TMDG kriterijuose, arba mirties dėl bet kokios priežasties, atsižvelgiant į tai, kuri iš šių įvykių buvo pirmiau.
- Bendrasis išgyvenamumas (BI) buvo vertinamas laikotarpiu nuo pirmosios cilta-cel infuzijos dienos iki subjekto mirties.

[00283] BAR atveju atsako dažnis ir jo 95 % tikslus pasikliautinis intervalas (PI) buvo apskaičiuotas remiantis binominiu pasiskirstymu, o nulinė hipotezė buvo atmesta, jei apatinė pasikliautinojo intervalo riba viršijo 30 %. LGDA ar geresnio atsako dažnio, AT, IBP ir BA analizė atlikta taikant tą pačią ribą kaip ir BAR. Laiko iki įvykio veiksmingumo rodikliai (AT, IBP ir BI) buvo įvertinti taikant Kaplano-Mejerio metodą. AT pasiskirstymas (mediana ir Kaplano-Mejerio kreivės) buvo pateiktas naudojant Kaplano-Mejerio įverčius. Panaši analizė buvo atlikta ir BI, IBP bei LIA atveju.

[00284] CARTITUDE-4 pasiekė pagrindinę vertinamąją baigtį. ITT grupėje cilta-cel reikšmingai sumažino ligos progresavimo ir (arba) mirties riziką, palyginti su standartiniu gydymu (HR, 0,26; 95% PI, 0,18-0,38; $P < 0,0001$). IBP mediana nepasiekta (95 % PI, 22,8 - neįvertinama [NI]) cilta-cel grupėje, palyginti su 11,8 mėnesio (95 % PI, 9,7-13,8) standartinio gydymo grupėje (**6A pav.**). Nesvertinė jautrumo analizė parodė panašius rezultatus (**4 lentelė**). Dvylikos mėnesių IBP rodikliai (95 % PI) buvo atitinkamai 75,9 % (69,4-81,1) ir 48,6 % (41,5-55,3). Cilta-cel prailgino IBP laiką, palyginti su standartiniu gydymu, visuose pogrupiuose, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta didelės rizikos citogenetika, minkštųjų audinių plazmacitomos, trijų klasių vaistams atspari liga ir kiti didelės rizikos veiksniai, taip pat, esant skirtingam ankstesnių GE skaičiui (**6B pav., 7 pav.**). Per pirmąsias aštuonias savaites po randomizacijos atlikimo, nustatyti 22 IBP atvejai cilta-cel gydymo krypties grupėje ir 8 - standartinio gydymo krypties grupėje. Visi šie įvykiai įvyko prieš cilta-cel infuzijos paskyrimą, kai pacientams buvo taikomas tarpinis terapinis gydymas (toks pats gydymas abiejų gydymo krypčių grupėje). Šį netolygumą galėjo lemti maždaug 14 % mažesnės santykinės pomalidomido ir bortezomibo dozės vartojimas tarpinio terapinio gydymo metu, taikant cilta-cel gydymą, palyginti su standartiniu gydymu, per tą patį laikotarpį.

[00285] ITT grupėje, bendrojo atsako rodiklis (dalinis ar geresnis atsakas) buvo 84,6 % kuomet buvo taikomas cilta-cel gydymas, palyginti su 67,3 %, kai buvo taikomas standartinis gydymas (RR, 2,2 [95 proc. PI, 1,5-3,1]; galimybių santykis [GS], 3,0; $P < 0,0001$), o $\geq$ VA pasiekė daugiau pacientų, vartojusių cilta-cel (73,1 %, palyginti su 21,8 %; rizikos santykis [RS], 2,9 [95 % PI, 2,3-3,7]; BA, 10,3; $P < 0,0001$) (**5 lentelė**). AT mediana nebuvo pasiekta cilta-cel grupėje, palyginti su 16,6 mėnesio mediana standartinio gydymo grupėje. Apskaičiuota, kad 84,7 % atsaką pasiekusių

pacientų cilta-cel grupėje, atsakas išliko bent 12 mėnesių, palyginti su 63,0 % standartinio gydymo grupėje.

[00286] 99,4 % pacientų (n=176/208), kuriems buvo taikytas tiriamasis gydymas cilta-cel, atsakė į gydymo taikymą, o 86,4 % pasiekė $\geq$ VA (**5 lentelė**). Dvylikos mėnesių IBP rodiklis buvo 89,7 % (IBP kreivė parodyta **8A-8D pav.**).

[00287] Atitinkamai 60,6 proc. ir 15,6 proc. pacientų (ITT) cilta-cel ir standartinio gydymo grupėje, bet kuriuo metu iki tyrimo duomenų pateikimo, pasiekė neigiamą MLL (RR, 2,2, 95 proc. PI, 1,8-2,6; OR, 8,7; $P < 0,0001$; **5 lentelė**). Tarp pacientų, kurių mėginiai buvo vertinami (cilta-cel [n=144]; standartinio gydymo [n=101]), 126 (87,5 proc.) ir 33 (32,7 proc.) MLL buvo neigiama.

[00288] Duomenys apie BA buvo neišsamūs; cilta-cel grupės pacientų BA mediana nepasiekta (39 mirties atvejai), palyginti su 26,7 mėnesio standartinio gydymo grupės pacientų BA mediana (47 mirties atvejai; HR, 0,78; 95 % PI, 0,5-1,2, $P = 0,26$; **6C pav., 8A-8D pav.**).

[00289] Mediana iki simptomų pablogėjimo buvo 23,7 mėnesio (95 proc. PI, 22,1-NE) cilta-cel grupėje ir 18,9 mėnesio (95 proc. PI, 16,8-NE) standartinio gydymo grupėje (HR, 0,42, 95 proc. PI, 0,26-0,68; nominalus $P = 0,0003$).

[00290] Pacientams, sergantiems lenalidomidui atsparia DM po 1-3 ankstesnių GE, vienkartinės cilta-cel infuzijos paskyrimas buvo labiau veiksmingas, palyginti su itin veiksmingais standartiniais gydymo režimais (dažniausiai DPd), kai stebėjimo mediana buvo 15,9 mėnesio. Cilta-cel sumažino ligos progresavimo ar mirties riziką 74 %; 12 mėnesių IBP rodiklis buvo 76 %, palyginti su 49 %, kai buvo taikoma standartinis gydymas. Pažymėtina, kad 12 mėnesių IBP rodiklis padidėjo iki 90 % tiems pacientams, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas su Cilta-cel. Veiksmingumo nauda buvo akivaizdi visuose analizuotuose pogrupiuose, įskaitant pacientus su didelės rizikos citogenetinėmis anomalijomis, minkštųjų audinių plazmacitomomis, trijų klasių vaistams atsparia liga, III TSS stadijos būkle ir kitais didelės rizikos požymiais. Cilta-cel atsakas pasiektas didesniu dažnumu, gilesnis ir ilgiau išliekantis ir pasižymėjo didesniu MLL neigiamumo dažniu nei standartinio gydymo atveju, o pacientų pranešami simptomai blogėjo lėčiau. Šie rezultatai rodo, kad cilta-cel yra veiksmingas gydymas pacientams, sergantiems lenalidomidui atsparia liga jau po pirmojo atkryčio; be to, cilta-cel klinikinio vaisto tobulinimo metu, taip pat ir CARTITUDE-2 (Van De Donk ir kt.) panašiose, ankstyvosios GE populiacijose, pasižymėjo dideliu veiksmingumu nuolat, Blood 2022;140:7536-7; Einsele ir kt., AmerILSN Society Of Clinical Oncology Annual Meeting; 2022 m. birželio 3-7 d.; Čikaga, IL.); ir patvirtina didelį veiksmingumą, stebėtą intensyvių išankstinį gydymą patyrusiems pacientams, kuriems taikytas cilta-cel CARTITUDE-1 tyrime (Fonseca ir kt., BMC Cancer 2020;20:1087; Berdeja ir kt., Lancet 2021;398:314-24).

[00291] Atlikus visų pogrupių IBP analizę cilta-cel ir standartinio gydymo grupėse, įskaitant pacientus, kuriems prieš tai buvo taikyta 1 gydymo eilė, kuriems buvo nustatyta didelės rizikos citogenetinių anomalijų, minkštųjų audinių plazmacitomų ir trijų klasių vaistams atsparios ligos, nustatytas panašus poveikis, kaip ir analizuojant ITT grupę (**7 pav.**).

[00292] Atsižvelgiant į tyrimų planų skirtumus, ypač į pacientų grupes, ir į kryžminių tyrimų palyginimo apribojimus, 12 mėnesių IBP rodiklis cilta-cel gydymo krypties grupėje (76 %) yra palankus lyginant su idecabtagene vicleucel (ide-cel) rodikliu, pacientų, sergančių RRDM ir 2-4 ankstesnėmis GE, KarMMa-3 tyrime (55 %), vieninteliame kitame 3 fazės CAR-T terapijos tyrime, skirtame DM (Rodriguez-Otero ir kt., N Engl J Med 2023). Cilta-cel taip pat turėjo palankų 0,26 HR, palyginti su standartiniu gydymu (kuris CARTITUDE-4 tyrime veikė taip, kaip tikėtasi), palyginti su 0,49 HR ide-cel, palyginti su standartiniu gydymu (Cohen et al., Blood 2022).

[00293] Abiejose CARTITUDE-4 gydymo krypčių grupėse pacientai gavo tuos pačius vaistus tarpinio gydymo laikotarpiu, todėl abiejose grupėse buvo taikoma iš anksto nustatyta vertės nustatymo metodika, kad rezultatai būtų orientuoti į įvykius po cilta-cel infuzijos. Didesnis IBP įvykių, apie kuriuos pranešta per 0-8 tyrimo savaites, skaičius cilta-cel grupėje, palyginti su standartinio gydymo krypčių grupėmis, iš kurių visi įvyko prieš cilta-cel infuziją, galėjo būti susijęs su mažesniu DPd/PVd dozių intensyvumu cilta-cel grupėje. Dėl šių ankstyvųjų įvykių cilta-cel nauda Kaplano-Mejerio IBP kreivėje išryškėjo tik po 3 mėnesių.

[00294] Atlikus nesvertinę jautrumo analizę, cilta-cel pagerino išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su standartiniu gydymu (HR, 0,4; 95 % PI, 0,29-0,55). Rezultatai buvo panašūs į protokole nurodytus stratifikuoto pastovaus svertinio log-rank testo rezultatus, rodančius, kad HR yra 0,26 (95 % PI, 0,18-0,38).

[00295] Kadangi protokole nurodyta veiksmingumo analizė buvo atlikta tikslinėje populiacijoje, į šiuos rezultatus įtraukti pacientai, kuriems nebuvo skirta cilta-cel. Siekdami pabrėžti klinikinę naudą, kurią vienkartinė cilta-cel infuzija gali suteikti lenalidomidui atspariems pacientams, kuriems prieš tai buvo taikytos 1-3 gydymo eilės, ištyrėme pacientų, kuriems cilta-cel buvo skirtas kaip tiriamasis gydymas (n=176 iš 208 randomizacijos būdu atrinktų pacientų), veiksmingumo rezultatus.

[00296] Atliekant duomenų atskyrimą, pacientų, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel, IBP mediana nebuvo nustatyta, o 12 mėnesių IBP rodiklis buvo 89,7 % (**8A-8D pav.**). Be to, bendrojo atsako rodiklis šioje populiacijoje buvo 99,4 %, įskaitant 86,4 % pacientų, pasiekusių $\geq$ VA (gVA - 68,8 %; VA- 17,6 %); atsako trukmės mediana nenustatyta. Panašiai ir minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamumo (jautrumas 10^{-5}) rodiklis tarp pacientų, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas cilta-cel, buvo didelis (n/N, 126/176 [71,6 %]) (15 lentelė).

4 pavyzdys. Gydomo būdo Ciltakabtagenu autoleucelu saugos vertinimas

[00297] Nepageidaujami reiškiniai buvo stebimi, apie juos pranešta ir jie įvertinti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI-CTCAE 5.0 versija), išskyrus CIS ir su CAR-T ląstelėmis susijusį neurotoksiškumą (pvz., ILSNS). CIS buvo vertinamas pagal ASTCT sutartinį klasifikavimą, kuris apibendrintas **6 lentelėje**. Atsiradus pirmiesiems CIS požymiams (pvz., karščiavimui), tiriamieji buvo nedelsiant hospitalizuoti įvertinimui. Tocilizumabo intervencija buvo taikoma savo nuožiūra gydant tiriamuosius, kuriems pasireiškė karščiavimo simptomai, kuomet kitos karščiavimo priežastys buvo atmestos. Tocilizumabo intervencija buvo taikoma ankstyvam gydymui tiriamiesiems, kuriems buvo didelė sunkios CIS rizika (pavyzdžiui, didelė pradinė naviko sukeliama našta, ankstyva karščiavimo pradžia arba išliekantis karščiavimas po 24 valandų simptominio gydymo). Kiti monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš citokinus (pavyzdžiui, anti-IL1 ir (arba) anti-TNF α), buvo naudojami pasirinktinai, ypač tais CIS atvejais, kurie nereagavo į reakciją į cilizumabą.

[00298] Su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas (pvz., ILSNS) buvo vertinamas pagal ASTCT sutartinį klasifikavimą, kuris apibendrintas **lentelėje. 7** Be to, visi atskiri CIS (pvz., karščiavimas, hipotenzija) ir ILSNS simptomai (pvz., sąmonės sutrikimas, traukuliai) buvo registruojami kaip atskiri nepageidaujami reiškiniai ir vertinami pagal CTCAE kriterijus. Neurotoksiškumas, laikinai nesusijęs su CIS, arba bet kokie kiti neurologiniai nepageidaujami reiškiniai, kurie nelaikytini ILSNS, buvo vertinami pagal CTCAE kriterijus. Bet koks nepageidaujamas įvykis ar rimtas nepageidaujamas įvykis, neįtrauktas į NCI CTCAE 5.0 versiją, buvo vertinamas pagal tyrėjo klinikinį vertinimą, taikant toliau nurodytus standartinius laipsnius:

- 1 laipsnio: lengvas; besimptomiai arba nesunkūs simptomai; tik klinikiniai arba diagnostiniai stebėjimai; intervencijos būtinumo nėra.
- 2 laipsnio: Vidutinio sunkumo; minimali, lokali arba neinvazinė intervencija; ribojanti amžių atitinkančią kasdienę instrumentinę veiklą.
- 3 laipsnio: Sunkus arba kliniškai reikšmingas, bet nekeliantis tiesioginio pavojaus gyvybei; būtina hospitalizacija arba hospitalizacijos pratęsimas; neįgalumas; apribota kasdienė savęs priežiūra.
- 4 laipsnio: gyvybei pavojingos pasekmės; būtina skubi intervencija.
- 5 laipsnio: mirtis sukelta nepageidaujamo reiškinio.

[00299] Saugos grupėje (cilta-cel [n=208]; standartinio gydymo pacientai [n=208]) 3/4 laipsnio gydymo sukeltų nepageidaujamų reakcijų (TEAE) pasireiškė 201 (96,6 %) cilta-cel ir 196 (94,2 %) standartinio gydymo pacientams (**8 lentelė**). Dažniausiai pasitaikantys 3/4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai abiejose gydymo kryptių grupės buvo hematologinio pobūdžio, o dauguma pacientų, kuriems cilta-cel buvo skirtas kaip tiriamasis gydymas, iki 60 dienos būklė palengvėjo iki ≤2 laipsnio (**9 lentelė** ir **16 lentelė**). Gydymo sukeltų sunkių nepageidaujamų reiškinių buvo užregistruota 92 (44,2 %) cilta-cel ir 81 (38,9 %) pacientams, kuriems buvo taikoma standartinis gydymas. Standartinio gydymo grupėje 3 (1,4 %) pacientai nutraukė gydymą, o 115 (55,3 %) pacientų dėl nepageidaujamų reiškinių buvo atidėtas gydymo ciklas.

[00300] Devyniems (4,3 %) cilta-cel ir 14 (6,7 %) pacientų, kuriems taikoma standartinis gydymas, nustatytas antras pirminis piktybinis navikas; dažniausiai pasitaikė hematologiniai ir odos/neinvaziniai piktybiniai navikai (**10 lentelė**).

[00301] Gydymo sukeltos infekcijos pasireiškė 129 cilta-cel (62,0 %; 26,9 % 3/4 laipsnio) ir 148 (71,2 %; 24,5 %, 3/4 laipsnio) pacientams, kuriems taikoma standartinis gydymas. Atitinkamai 69 (33,2 %) ir 56 (26,9 %) pacientams pasireiškė COVID-19 infekcija, 29 (13,9 %) ir 55 (26,4 %) infekcijos buvo laikomos su gydymu susijusiomis (**8 lentelė**). Gydymo sukeltos hipogamaglobulinemijos dažnis (remiantis pranešimais apie nepageidaujamus reiškinius ir laboratorinių tyrimų rezultatais) buvo 90,9 % ir 71,6 %; 65,9 % ir 12,5 % pacientų buvo skirtas intraveninis imunoglobulinas.

[00302] 39 cilta-cel ir 46 standartinio gydymo krypties grupės pacientai priskiriami saugos grupei- mirė (dar 1 pacientas iš standartinio gydymo grupės ITT populiacijos mirė prieš gydymą). Dėl ligos progresavimo mirė 14 cilta-cel (8 iš jų niekada netaikytas gydymas cilta-cel) ir 30 standartinio gydymo grupės pacientų; 10 ir 5 mirtys įvyko dėl TEAE (7 ir 1 dėl COVID-19 infekcijos). 26 mirties atvejai buvo susiję su ne TEAE (apibrėžti kaip nesusiję su tiriamuoju gydymu ir pasireiškę praėjus daugiau kaip 112 dienų po cilta-cel arba vėlesnio gydymo metu (cilta-cel [n=15]; standartinis gydymas [n=11]) (**11 lentelė**).

[00303] Iš 176 pacientų, kuriems taikytas tiriamasis gydymas cilta-cel, 134 (76,1 %) pacientams pasireiškė CIS (1/2 laipsnio [n=132]; 3 laipsnio [n=2]). Mediana iki ligos pradžios buvo 8 dienos (intervalas 1-23), o trukmė - 3 dienos (intervalas 1-17) (**12 lentelė**). 36 (20,5 %) pacientų patyrė su CAR-T susijusį neurotoksiškumą (1/2 laipsnio [n=31]; 3/4 laipsnio [n=5]). Visi ILSNS (n=8; 4,5 proc.) atvejai buvo 1/2 laipsnio, kurių mediana iki pasireiškimo buvo 9,5 dienos (intervalas 6-15), o trukmė - 2 dienos (intervalas 1-6) (**13 lentelė**). Pranešta apie vieną judėjimo ir neurokognityvinį TEAE atvejį (1 laipsnio) pacientui vyrui, kuris buvo atsparus taikomam tarpiniam gydymui ir anksčiau turėjo 2 laipsnio CIS (**14 lentelė**), kuris pasireiškė 85 dieną po infuzijos ir nebuvo

pasibaigęs, duomenų pateikimo metu. Galvinių nervų paralyžius, dažniausiai pažeidžiančius VII galvinį nervą, patyrė 16 (9,1 %) pacientų (1/2 laipsnio [n=14]; 3 laipsnio [n=2]), o jų mediana buvo 21 diena po infuzijos (intervalas 17-60). Iki duomenų pabaigos pasveiko 14 pacientų. Penkiems (2,8 %) pacientams pasireiškė su CAR-T susijusios periferinės neuropatijos: 2,3 % - 1/2 laipsnio, 0,6 % - 3 laipsnio (**14 lentelė**).

[00304] Iki klinikinio atskyrimo su COVID-19 susijusių mirčių cilta-cel grupėje buvo 7, iš kurių 6 covid infekcijos buvo diagnozuotos per 4 mėnesius po cilta-cel infuzijos, kai pacientų imunitetas buvo labiausiai susilpnėjęs. Be to, tai sutapo su COVID-19 omikroninio varianto atsiradimu ir su COVID susijusių apribojimų sušvelninimu kai kuriuose regionuose. Šios mirtys prisidėjo prie didesnio mirtinų įvykių skaičiaus, pastebėto cilta-cel grupėje, palyginti su standartinio gydymo grupe, per pirmuosius metus po randomizacijos, ir pabrėžia, kad pacientams, kuriems taikoma CAR-T terapija, reikia taikyti griežtas prevencijos priemones ir imtis agresyvaus COVID-19 gydymo. Įvedus tarptautines gaires atitinkančias saugos priemones, su COVID-19 susijusių mirčių cilta-cel gydymo krypties grupėje nepasitaikė. Bendras COVID-19 infekcijos paplitimas buvo panašus tarp cilta-cel ir standartinio gydymo (33 % vs. 27 %). Be to, kitų su gydymu susijusių infekcijų dažnis buvo panašus tarp cilta-cel ir standartinio gydymo (62 % vs 71 %), o tai rodo, kad, taikant tinkamą profilaktiką ir gydymą, pacientams, taikomas gydymas cilta-cel, infekcijų rizika iš esmės tampa kontroliuojama.

[00305] Per pirmuosius metus nuo paskirto gydymo pradžios, pradėjęs taikyti gydymą, mirė 21 žmogus. Trys pacientai mirė, negydyti cilta-cel (1 mirtis dėl nepageidaujamų reiškinių, 2 mirtys dėl nepageidaujamų reiškinių po vėlesnio gydymo pradžios). Dvylika mirčių įvyko dėl nepageidaujamų reiškinių (įskaitant 6 dėl COVID-19 pneumonijos). Dar šešios mirtys įvyko dėl nepageidaujamų reiškinių, kurie pasireiškė pacientams, kurių liga progresavo tarpinio gydymo laikotarpiu ir gavusiems cilta-cel kaip vėlesnį gydymą. Antraisiais metais dėl nepageidaujamų reiškinių įvyko keturi mirties atvejai (įskaitant 1 dėl COVID-19 pneumonijos).

[00306] Per pirmuosius metus nuo tiriamojo gydymo pradžios standartinio gydymo grupėje dėl nepageidaujamų reiškinių įvyko 11 mirčių, įskaitant 5 mirtis tiriamojo gydymo metu (1 dėl COVID-19 pneumonijos) ir 6 mirtys, pradėjus vėlesnį gydymą. Antraisiais metais, pradėjus vėlesnį gydymą, buvo 5 mirties atvejai dėl nepageidaujamų reiškinių.

[00307] Bendrai CAR-T būdingi nepageidaujami nepageidaujami reiškiniai buvo suvaldyti, taikant tinkamą palaikomąjį gydymą. CARTITUDE-4 tyrime pastebėtas mažesnis citopenijų, CIS ir su CAR-T susijusio neurotoksiškumo dažnis nei CARTITUDE-1 tyrime, o tai rodo, kad cilta-cel gali būti geriau toleruojamas, kai jis naudojamas ankstyvesnėje gydymo stadijoje (Fonseca ir kt., BMC Cancer 2020;20:1087; Berdeja ir kt., Lancet 2021;398:314-24). Judėjimo ir

neurokognityvinių TEAE dažnis taip pat buvo mažesnis CARTITUDE-4 (0,6 proc.) nei CARTITUDE-1 (6 proc.) (Fonseca ir kt., BMC Cancer 2020;20:1087; Berdeja ir kt., Lancet 2021;398:314-24), tikėtina, kad tai susiję su pacientų rizikos valdymo strategijomis, įgyvendintomis siekiant sumažinti šias rizikas (Cohen ir kt., Blood Cancer J 2022;12:32). Tyrimo metu pastebėti galvinių nervų paralyžiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo; dauguma atvejų išnyko duomenų pateikimo metu.

[00308] CARTITUDE-4 parodė, kad vienkartinės cilta-cel infuzijos naudos ir rizikos santykis yra palankus, palyginti su standartiniu gydymu, o rezultatai rodo didesnę veiksmingumą ir geresnę toleravimą, kai ji taikoma gydymo pradžioje. Didelė IBP nauda ir greitas bei intensyvus atsakas į cilta-cel, kartu su žinomu dideliu skaičiumi neveiksmingų GE (de Arriba de la Fuente et al., Cancers (Basel) 2022;15) rodo, kad cilta-cel gali tapti pagrindiniu DM sergančių pacientų gydymo būdu po pirmojo atkryčio.

Lentelės

1 lentelė. Pagrindiniai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos

Charakteristika	Cilta-cel (n=208)	Standartinis gydymas (n=211)
Vidutinis amžius, metai (intervalas)	61.5 (27 - 78)	61.0 (35 - 80)
Vyrai, n (%)	116 (55.8)	124 (58.8)
Rasė, n (%)		
Amerikos indėnai arba Aliaskos čiabuviai	1 (0.5)	1 (0.5)
Azijiečiai	16 (7.7)	20 (9.5)
Juodaodžiai ^a	6 (2.9)	7 (3.3)
Baltaodžiai	157 (75.5)	157 (74.4)
Nepranešta	28 (13.5)	26 (12.3)
Etninė kilmė, n (%)		
Ispanų arba Lotynų amerikiečių	18 (8.7)	10 (4.7)
Ne ispanakalbiai ar Lotynų amerikiečiai	152 (73.1)	165 (78.2)
Nežinoma	38 (18.3)	36 (17.1)
Geografinis regionas		
Europa	128 (61.5)	129 (61.1)
Šiaurės Amerika	32 (15.4)	32 (15.2)
Azija	27 (13.0)	25 (11.8)
Australija	21 (10.1)	25 (11.8)
RKOG funkcinės būklės rodiklis, n (%)		
0	114 (54.8)	121 (57.3)
1	93 (44.7)	89 (42.2)
2 ^b	1 (0.5)	1 (0.5)
TSS stadija, n (%)		
I	136 (65.4)	132 (62.6)
II	60 (28.8)	65 (30.8)
III	12 (5.8)	14 (6.6)

Laiko iki diagnozės nustatymo mediana, metai (intervalas)	3.0 (0.3 - 18.1)	3.4 (0.4 - 22.1)
Aptinkamos minkštųjų audinių plazmacitomos ^c , n (%)	44 (21.2)	35 (16.6)
Kaulų čiulpų plazminės ląstelės $\geq 60\%$ ^d , n (%)	42 (20.4)	43 (20.7)
Citogenetinė rizika, n (%) ^e		
Standartinė rizika	69 (33.3)	70 (33.3)
Didelės rizikos	123 (59.4)	132 (62.9)
Gain/amp(1q)	89 (43.0)	107 (51.0)
del(17p)	49 (23.7)	43 (20.5)
t(4;14)	30 (14.5)	30 (14.3)
t(14;16)	3 (1.4)	7 (3.3)
turintys ≥ 2 didelės rizikos anomalijų	43 (20.7)	49 (23.2)
turintys del(17p), t(4;14) arba t(14;16)	73 (35.1)	69 (32.7)
Nežinoma	15 (7.2)	8 (3.8)
Naviko BCMA raiška $\geq 50\%$, n (%)	141 (67.8)	138 (65.4)
Ankstesnės gydymo eilės, n (%)		
1	68 (32.7)	68 (32.2)
2	83 (39.9)	87 (41.2)
3	57 (27.4)	56 (26.5)
Anksčiau vartoti imunomoduliuojamieji vaistai, skč. (%)	208 (100.0)	211 (100.0)
Lenalidomidas	208 (100.0)	211 (100.0)
Pomalidomidas	8 (3.8)	10 (4.7)
Anksčiau gydyta antikūnais prieš CD38	53 (25.5)	55 (26.1)
Daratumumabas	51 (24.5)	54 (25.6)
Isatuksimabas	2 (1.0)	2 (0.9)
Anksčiau naudoti proteasomų inhibitoriai, skč. (%)	208 (100.0)	211 (100.0)

Bortezomibas	203 (97.6)	205 (97.2)
Karfilzomibas	77 (37.0)	66 (31.3)
Iksazomibas	21 (10.1)	21 (10.0)
Poveikis trijų klasių vaistais ^f	53 (25.5)	55 (26.1)
Poveikis penkeriais vaistais ^g	14 (6.7)	10 (4.7)
Atsparumas gydymui, n (%)		
Lenalidomidas	208 (100.0)	211 (100.0)
Bortezomibas	55 (26.4)	48 (22.7)
Karfilzomibas	51 (24.5)	45 (21.3)
Bet koks antikūnas prieš CD38	50 (24.0)	46 (21.8)
Daratumumabas	48 (23.1)	45 (21.3)
Iksazomibas	15 (7.2)	17 (8.1)
Pomalidomidas	8 (3.8)	9 (4.3)
Trijų klasių vaistai ^f	30 (14.4)	33 (15.6)
Penkeri vaistai ^g	2 (1.0)	1 (0.5)
Bet koks proteasomos inhibitorius	103 (49.5)	96 (45.5)

^aIš Jungtinėse Amerikos Valstijose užsiregistravusių pacientų 9 (14,1 %) buvo juodaodžiai. ^bNaudojamas paskutinis, esamas RKOOG rodiklis aferezės/1 ciklo 1 dieną arba buvęs prieš jų taikymą. Visi pacientai prieš randomizaciją atitiko įtraukimo kriterijų - RKOOG funkcinės būklės rodiklis buvo 0 arba 1. ^cIšskaitant ekstramedulines ir kaulų plazmacitomas su apčiuopiamu minkštųjų audinių komponentu.^d206 (cilta cel kryptis) ir 208 (standartinio gydymo kryptis) pacientų; jei turimi abiejų tyrimų rezultatai, pasirenkama didžiausia kaulų čiulpų biopsijos ir kaulų čiulpų aspirato vertė. ^e207 (cilta cel kryptis) ir 210 (standartinio gydymo kryptis) pacientams. ^fIšskaitant 1 proteazomos inhibitorių, 1 imunomoduliuojantį vaistą ir 1 monokloninį antikūną prieš CD38. ^gIšskaitant ≥2 proteasomos inhibitorius, ≥2 imunomoduliuojančius vaistus ir 1 monokloninį antikūną prieš CD38.

BCMA - B ląstelių brendimo antigenas; RKOOG - Rytų kooperatinė onkologijos grupė; TSS - Tarptautinė stadijų klasifikavimo sistema.

2 lentelė. Tyrimo dalyvių reprezentatyvumas

Kategorija	Aprašymas
Tiriama liga, problema ar būklė	Lenalidomidui atspari dauginė mieloma po vienos ar trijų ankstesnių gydymo eilių
Ypatingos aplinkybės susijusios su:	

Lytimi	Daugine mieloma dažniau serga vyrai nei moterys (santykis 3:2) ^{1,2}
Amžiumi	Dauginės mielomos atvejų skaičius didėja su amžiumi. Vidutinis pacientų amžius diagnozės nustatymo metu yra maždaug 66-70 metų, o pacientų, kuriems liga diagnozuota ≥80 metų, skaičius didėja. ^{2,3}
Rase arba etnine grupe	Juodaodžių pacientų sergamumas daugine mieloma yra didesnis nei kitų tautybių pacientų (daugiau nei 2 kartus didesnis nei baltaodžių pacientų) ir sudaro maždaug 20 % sergančiųjų daugine mieloma JAV. ⁴
Geografija	Didžiausias sergamumas daugine mieloma ir mirtingumas nuo jos yra Vakarų Europoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose, Kanadoje ir Australijoje. Pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas šia liga labiausiai padidėjo Rytų Azijoje. ⁵
Kitos aplinkybės	
Bendras šio tyrimo reprezentatyvumas	Šiame tyrime dalyvavusių pacientų vyrų ir moterų santykis buvo toks, kokio tikėtasi. Vidutinis amžius tyrimo pradžioje buvo 61 metai (27-80 metų intervalas), kuris atitinka literatūroje pateikiamą vidutinį amžių diagnozės nustatymo metu. Nors juodaodžių pacientų, dalyvavusių tyrime, dalis (3,1 proc.) buvo mažesnė nei jų dalis JAV populiacijoje, 14,1 proc. pacientų, dalyvavusių tyrime JAV, buvo juodaodžiai.

3 lentelė. Atsako į dauginės mielomos gydymą kriterijai

Atsakas	Atsako kriterijai
Griežtas visiškas atsakas (gVA)	• VA, kaip apibrėžta toliau, bei • Normalus LLG santykis <i>ir</i> • Kloninių plazminių ląstelių (KPL) nebuvimas, nustatytas imunohistocheminiu arba 2-4 spalvų tėkmės citometrijos būdu
Visiškas atsakas (VA) ^a	• Neigiamas vertė serumo ir šlapimo imunofiksacijos tyrime <i>ir</i> • Minkštųjų audinių plazmacitomų išnykimas <i>ir</i>

	• <5% KPL kaulų čiulpuose • Pradinio monokloninio baltymo izotipo(-ų) požymių serume ir šlapimo imunofiksacijos tyrime nėra^b
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) ^a	• M komponentas serume ir šlapime, nustatomas imunofiksacijos būdu, bet ne elektroforezės būdu, <i>arba</i> • ≥ 90 % sumažėjęs M komponento kiekis serume ir M komponento kiekis šlapime < 100 mg/24 val.
Dalinis atsakas (DA)	• M proteino kiekis serume sumažėja ≥ 50 %, o M proteino kiekis šlapime per parą sumažėja ≥ 90 % arba iki < 200 mg per 24 val. • Jei M proteino serume ir šlapime neįmanoma išmatuoti, vietoj M-proteino kriterijaus reikalinga nustatyti ≥ 50 % sumažėjusį įtrauktų LLG ir neįtrauktų LLG kiekio skirtumą • Jei M proteino serume ir šlapime neįmanoma išmatuoti bei neįmanoma išmatuoti ir serumo LLG, vietoj M proteino, reikalinga nustatyti KPL kiekio sumažėjimą kaulų čiulpuose ≥ 50 %, tuo atveju, jei pradinis procentas buvo ≥ 30 %. • Be pirmiau paminėtų kriterijų, jei minkštųjų audinių plazmacitomų buvo randama pradinėje stadijoje, taip pat reikalinga, kad jų dydis sumažėtų ≥ 50 %.
Minimalus atsakas (MA)	• M proteino kiekis serume sumažėja tarp ≥ 25 % ir ≤ 49 %, o M proteino kiekis šlapime sumažėja - 50-89 % per 24 val. • Be pirmiau paminėtų kriterijų, jei minkštųjų audinių plazmacitomų buvo randama pradinėje stadijoje, taip pat reikalinga, kad jų dydis sumažėtų ≥ 50 %.
Stabili liga	• Neatitinka gVA, VA, LGDA, DA, MA arba progresuojančios ligos kriterijų
Progresuojanti liga	Bet kuris iš šių kriterijų: • 25 % vertės padidėjimas, palyginti su žemiausia atsako verte, bet kurio iš šių kriterijų : – M komponento serume padidėjimas (absoliutus padidėjimas turi būti $\geq 0,5$ g/dl) <i>ir (arba)</i> – M komponento šlapime padidėjimas (absoliutus padidėjimas turi būti ≥ 200 mg per 24 val.) <i>ir (arba)</i> – Tik tiems tiriamiesiems, kurių serume ir šlapime nėra išmatuojamo M proteino kiekio: įtrauktų ir neįtrauktų LLG kiekių skirtumo padidėjimas (absoliutus padidėjimas turi būti > 10 mg/dl) – Tik tiems tiriamiesiems, kurių serume ir šlapime nėra išmatuojamo M proteino kiekio ir kurių ligos būklės negalima įvertinti pagal LLG kiekį, kaulų čiulpų KPL procentinės dalis padidėjimas (absoliutus padidėjimas turi būti ≥ 10 %). • Naujų pažeidimų(-imo) atsiradimas, ≥ 50 % padidėjusi išmatuotų maksimalių statmenų skersmenų sandaugų suma > 1 pažeidimo, arba ≥ 50 % padidėjęs ankstesnio pažeidimo ilgiausias skersmuo > 1 cm trumpąja ašimi. • Akivaizdus naujų kaulų pažeidimų atsiradimas arba neabejotinas esamų kaulų pažeidimų padidėjimas • ≥ 50 % padidėjęs cirkuliuojančių plazminių ląstelių kiekis (ne mažiau kaip 200 ląstelių viename μl), jei tai buvo vienintelis ligos rodiklis.

- ^a Subjektų, kurių ligos būklę galima įvertinti tik pagal LLG kiekio kriterijų, VA ir LGDA kodifikavimo kriterijų paaiškinimai: VA tokiems subjektams reiškia normalų LLG santykį - nuo 0,26 iki 1,65, be pirmiau išvardytų VA kriterijų. VGPR nustatymui tokių tiriamųjų atveju, reikalinga, kad $\geq 90\%$ sumažėtų skirtumas tarp įtrauktų LLG ir neįtrauktų LLG kiekio.
- Pacientams, kurie pasiekia labai gerą dalinį atsaką pagal kitus kriterijus, minkštųjų audinių plazmacitomos turėtų sumažėti daugiau kaip 90% maksimalaus statmeno skersmens sumos (SPD), palyginti su pradine verte.
- ^b Kai kuriais atvejais gali būti, kad pirminis M baltymo lengvosios grandinės izotipas vis dar aptinkamas imunofiksacijos metu, tačiau jį lydinčio sunkiosios grandinės komponento neaptinkama; tai nebūtų laikoma VA, nors sunkiosios grandinės komponentas ir neaptinkamas, galima situacija, kad klonas evoliucionavo į kloną sekretuojantį tik lengvasias grandines. Taigi, jei pacientas serga IgA lambda mieloma, tam, kad būtų nustatytas VA, serumo ar šlapimo imunofiksacijos tyrimo metu, neturėtų būti aptinkamas IgA; jei aptinkama laisva lambda grandinė be aptinkamo IgA, kartu su ja turėtų būti aptinkamas kitas sunkiųjų grandinių izotipas (IgG, IgM ir t. t.).
- ^c Progresuojančios ligos kodifikavimo kriterijų paaiškinimai: progresuojančios ligos kaulų čiulpų kriterijai turi būti taikomi tik tiems tiriamiesiems, kurių liga nėra išmatuojama pagal M proteino ir LLG lygius; "25 % padidėjimas" apibūdina M proteiną ir LLG, bet ne kaulų pažeidimus ar minkštųjų audinių plazmacitomas, o "žemiausia atsako vertė" nebūtinai turi būti patvirtinta.

Pastabos: Visoms atsako kategorijoms (VA, gVA, LGDA, DA, MA ir progresuojanti liga) reikalinga atlikti 2 vertinimus iš eilės bet kuriuo metu prieš pradedant bet kokią naują gydymą; VA, gVA, LGDA, DA, MA ir stabilios ligos kategorijoms taip pat reikalinga, kad nebūtų žinomi progresuojančių ar naujų kaulų pažeidimų požymiai, nustatyti atlikus radiografinius tyrimus. LGDA ir VA kategorijoms reikalinga atlikti serumo ir šlapimo tyrimus, neatsižvelgiant į tai, ar ligos būklę pradiniam etape buvo galima įvertinti pagal serumo, šlapimo tyrimus, abiejus tyrimus ar nei pagal vieną iš jų.

Atsako įvertinimui pagal šiuos kriterijus, rentgenografinių tyrimų atlikti nereikia. Kaulų čiulpų matavimų duomenų patvirtinimas nereikalingas. Progresuojančios ligos atveju, recidyvui apibrėžti pakanka, kad serumo M komponento kiekis padidėtų ≥ 1 g/dl, tuo atveju, jei mažiausias M komponento kiekis yra ≥ 5 g/dl.

4 lentelė. Nesvertinis IBP (jautrumo analizė)

	Cilta-cel (N=208)	Standartinis gydymas (N=211)
Mediana (95% PI)	NI (22.83, NI)	11.79 (9.66, 13.77)
Rizikos santykis (95% PI)	0.4 (0.29, 0.55)	
P reikšmė	<0.0001	

NI, neįmanoma įvertinti.

5 lentelė. Atsako į gydymą ir minimalios liekamosios ligos negiamumo rodikliai ketinimo gydyti grupėje.

	Cilta-cel (n=208)	Standartinis gydymas (n=211)	Galimybių santykis (95 % PI)^a
Bendrojo atsako rodiklis, ^b n. (%)	176 (84.6)	142 (67.3)	3.0 (1.8-5.0)
Griežtas visiškasis atsakas	121 (58.2)	32 (15.2)	
Visiškas atsakas	31 (14.9)	14 (6.6)	
Labai geras dalinis atsakas	17 (8.2)	50 (23.7)	
Dalinis atsakas	7 (3.4)	46 (21.8)	
Minimalus atsakas	1 (0.5)	11 (5.2)	
Stabili liga	13 (6.3)	47 (22.3)	
Progresuojanti liga	17 (8.2)	6 (2.8)	
Neįvertinama	1 (0.5)	5 (2.4)	
Visiškas ar geresnis atsakas	152 (73.1)	46 (21.8)	10.3 (6.5-16.4)
Labai geras dalinis atsakas arba geresnis	169 (81.3)	96 (45.5)	5.9 (3.7-9.4)
12 mėnesių atsako trukmė, % (95% PI)	84.7 (78.1-89.4)	63.0 (54.2-70.6)	
Atsako trukmė, mėn. mediana (95% PI)	NP	16,6 (12,9-NI)	
Laikas iki pirmojo atsako, mediana (intervalas), mėn.	2.1 (0.9-11.1)	1.2 (0.6-10.7)	
Laikas iki geriausio atsako, mediana (intervalas), mėn.	6.4 (1.1-18.6)	3.1 (0.8-20.6)	
Minimali liekamoji liga neigiama, ^{c,d} n (%)	126 (60.6)	33 (15.6)	8.7 (5.4-13.9)
12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo, % (95% PI)	75.9 (69.4-81.1)	48.6 (41.5-55.3)	

^aNaudojamas Mantel-Haenszel bendro galimybių santykio įvertis stratifikuotose lentelėse. Galimybių santykis >1 rodo cilta-cel gydymo pranašumą. ^bĮtraukiami pacientai, kurie pasiekė dalinį ar geresnį atsaką. ^c10⁻⁵ jautrumo ribose, įvertinta naujos kartos sekoskaitos būdu. ^dPagal minimalios liekamosios ligos rodiklį įvertintiems pacientams: "cilta-cel" 88 % (n=144), standartinis gydymas 33 % (n=101). NI - neįvertinama. NP - nepasiektas.

6 lentelė. Citokinų išsiskyrimo sindromas ASTCT konsensuso klasifikacija

Laipsnis	Toksiškumas
1 laipsnis	Karščiavimas ^a (temperatūra ≥38°)
2 laipsnis	Karščiavimas ^a (temperatūra ≥38°) kartu su: - Hipotenzija, kuriai gydyti vazopresorių nereikia - Ir (arba)^c hipoksija, reikia deguonies, tiekiamo per mažasrautę nosies kaniulę^b arba pučiamo šalia paciento.
3 laipsnis	Karščiavimas ^a (temperatūra ≥38°) kartu su: Hipotenzija, kuriai gydyti reikia vazopresoriaus su vazopresinu arba be jo,

	• Ir (arba)^c hipoksija, reikia deguonies, tiekiamo per didžiasrautę nosies, kaniulę^b, veido kaukę, deguonies kaukę su maišu arba kaukę su Venturi vožtuvu.
4 laipsnis	Karščiavimas ^a (temperatūra $\geq 38^\circ$) kartu su: • hipotenzija, kurios gydymui reikia kelių vazopresorių (išskyrus vazopresiną), • Ir (arba)^c hipoksija, reikia teigiamo slėgio priemonių (pvz., CPAP, BiPAP, intubavimo ir mechaninės ventilacijos).
5 laipsnis	Mirtis

^a Karščiavimas, nesusijęs su jokia kita priežastimi. Pacientams, kurie serga CIS ir vėliau gauna antipiretikų arba anticitokinų terapiją, pavyzdžiui, tocilizumabą arba steroidus, karščiavimo požymis nebereikalingas vėlesniam CIS sunkumo laipsniui nustatyti. Tokiu atveju CIS vertinimą lemia hipotenzija ir (arba) hipoksija.

^b Mažasrautė nosies kaniulė reiškia deguonį, tiekiamą ≤ 6 l/min. greičiu, arba deguonį, tiekiamą pučiant šalia paciento. Didžiasrautė nosies kaniulė reiškia deguonį, tiekiamą >6 l/min greičiu.

^c l/min greičiu.

CIS laipsnis nustatomas pagal sunkesnį simptomą: hipotenziją arba hipoksiją, nesusijusią su jokia kita priežastimi.

Pastaba: Su CIS susijęs toksinis poveikis organams gali būti vertinamas pagal CTCAE v 5.0, tačiau tai neturi įtakos CIS vertinimui.

Lentelė 7. Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (ILSNS) ASTCT konsensuso klasifikacija, b

Neurotoksinio poveikio sritis	1 laipsnis	2 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis
ILE rodiklis	7-9	3-6	0-2	0 (paciento nepavyksta pažadinti ir jam negalima atlikti ILE įvertinimo).
Sutrikusi sąmonė	Pabunda spontaniškai	Pabunda kalbinant	Pabunda tik prisilietus	Paciento nepavyksta pažadinti arba reikalingi intensyvūs ar kartotiniai taktiliniai dirgikliai, kurie jį pažadintų. Stuporas arba koma.
Traukuliai	NT	NT	Bet kokie klinikiškai pasireiškiantys traukuliai, židininiai arba generalizuoti, greitai pranykstantys; arba EEG nustatomas traukulinis aktyvumas, kuris	Gyvybei pavojingi ilgai trunkantys traukuliai (>5 min.); arba Pasikartojantys kliniškai arba sukeliantys elektrinius iškrūvius galvos smegenyse traukuliai, tarp priepuolių negrįžtant į pradinę būseną.

			nutraukiamas atlikus intervenciją.	
Motorikos sutrikimai	NT	NT	nėra	Gilus židininis motorinis silpnumas, toks kaip hemiparezė arba paraparezė.
Padidėjęs intrakranijinis spaudimas/ smegenų edema	NT	NT	Židininė/vietinė edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus.	Difuzinė smegenų edema, nustatoma atlikus neurovaizdinius tyrimus; arba decerebracine arba dekortikacine kūno poza; arba VI galvinio nervo paralyžius; arba regos disko nervo edema; arba Kušingo triada.

NT- šis kriterijus netaikomas

a: Toksiškumo klasifikavimas pagal Lee ir kt. 2019 m.

b: ILSNS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią nepageidaujamą reiškinį (ILE balas, sąmoningumo lygis, traukuliai, motorikos sutrikimai, padidėjęs IKS/smegenų edema), kuris negalėjo atsirasti dėl jokios kitos priežasties.

Pastaba: visi kiti neurologiniai nepageidaujami reiškiniai (nesusiję su ILSNS) turėtų būti toliau vertinami pagal CTCAE versiją 5.0 abiejuose tyrimo etapuose.

8 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai saugos grupėje

	Cilta-cel (n=208)		Standartinis gydymas (n=208)	
	Visų laipsnių	3/4 laipsnis	Visų laipsnių	3/4 laipsnis
Bet koks nepageidaujamas reiškinys, pasireiškęs $\geq 15\%$ pacientų bet kurioje gydymo krypties grupėje, n (%)	208 (100)	201 (96.6)	208 (100)	196 (94.2)
Pavojingas nepageidaujamas reiškinys	92 (44.2)	67 (32.2)	81 (38.9)	70 (33.7)
Hematologinio pobūdžio reiškinys	197 (94.7)	196 (94.2)	185 (88.9)	179 (86.1)
Neutropenija	187 (89.9)	187 (89.9)	177 (85.1)	172 (82.2)
Trombocitopenija	113 (54.3)	86 (41.3)	65 (31.3)	39 (18.8)
Anemija	113 (54.3)	74 (35.6)	54 (26.0)	30 (14.4)

Limfopenija	46 (22.1)	43 (20.7)	29 (13.9)	25 (12.0)
Nehematologinio pobūdžio reiškiny				
Infekcijos	129 (62.0)	56 (26.9)	148 (71.2)	51 (24.5)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ^a	39 (18.8)	4 (1.9)	54 (26.0)	4 (1.9)
COVID-19 ^b	29 (13.9)	6 (2.9)	55 (26.4)	12 (5.8)
Apatinių kvėpavimo takų/plaučių infekcijos ^c	19 (9.1)	9 (4.3)	36 (17.3)	8 (3.8)
Kiti nehematologiniai reiškiniai				
Pykinimas	101 (48.6)	0	38 (18.3)	2 (1.0)
Hipogamaglobulinemija	88 (42.3)	15 (7.2)	13 (6.3)	1 (0.5)
Viduriavimas	70 (33.7)	8 (3.8)	56 (26.9)	5 (2.4)
Nuovargis	60 (28.8)	4 (1.9)	68 (32.7)	2 (1.0)
Galvos skausmas	55 (26.4)	0	27 (13.0)	0
Vidurių užkietėjimas	49 (23.6)	1 (0.5)	44 (21.2)	2 (1.0)
Hipokalemija	39 (18.8)	8 (3.8)	14 (6.7)	3 (1.4)
Astenija	36 (17.3)	1 (0.5)	34 (16.3)	5 (2.4)
Periferinė edema	35 (16.8)	0	24 (11.5)	2 (1.0)
Sumažėjęs apetitas	34 (16.3)	2 (1.0)	11 (5.3)	0
Periferinė sensorinė neuropatija	33 (15.9)	0	38 (18.3)	1 (0.5)
Nugaros skausmas	33 (15.9)	2 (1.0)	39 (18.8)	2 (1.0)
Artralgija	32 (15.4)	2 (1.0)	25 (12.0)	1 (0.5)
Pireksija	32 (15.4)	0	32 (15.4)	2 (1.0)
Dusulys	28 (13.5)	1 (0.5)	41 (19.7)	1 (0.5)
Nemiga	23 (11.1)	2 (1.0)	52 (25.0)	6 (2.9)
Su CAR-T susiję nepageidaujami reiškiniai ^d	(n=176)			
Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)	134 (76.1)	2 (1.1)		
Neurotoksiškumas ^e	36 (20.5)	5 (2.8)		
Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs	8 (4.5)	1 ^f		

neurotoksiškumo sindromas ir susiję simptomai (ILSNS)				
Kita ^f	30 (17.0)	4 (2.3)		
Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams (MNT)	1 (0.57)	0		

^aApima pirmenybines sąvokas: viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, sinusitas, rinitas, tonzilitas, faringitas, laringitas ir faringotonzilitas.

^bApima pirmenybines sąvokas: COVID-19, COVID-19 pneumonija ir besimptomė COVID-19. Be 6-ų (cilta-cel) ir 12-os (standartinio gydymo) 3/4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių, buvo atitinkamai 7-i ir 1-as 5 laipsnio įvykis.

^cApima pirmenybines sąvokas: pneumonija, bronchitas ir apatinių kvėpavimo takų infekcija.

^dAnalizuojami pacientai, kuriems buvo skirtas tiriamasis gydymas cilta-cel (n=176).

^eFatalios baigties neurotoksiškumo reiškinių nebuvo.

^f3 laipsnio sinkopė, pasireiškusį kaip 2 laipsnio su imunitinėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo sindromo simptomas.

^gKitokie neurotoksiškumo reiškiniai: apima nepageidaujamus reiškinius, nurodytus kaip su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas ir kurie nėra ILSNS ar susiję simptomai.

9 lentelė. 3/4 laipsnio citopenijų ir užsitęsusių 3/4 laipsnio citopenijų, pasireiškusių po cilta-cel infuzijos, dažnis

	Pacientai, kuriems taikytas tiriamasis gydymas cilta-cel (n=176)		
	3/4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai, n (%)	Ilgalaikiai (>30 dienų) 3/4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai^a, n (%)	Ilgalaikiai (>60 dienų) 3/4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai^a, n (%)
Limfopenija	176 (100)	51 (29.0)	18 (10.2)
Neutropenija	167 (94.9)	46 (26.1)	18 (10.2)
Trombocitopenija	72 (40.9)	46 (26.1)	19 (10.8)
Anemija	52 (29.5)	3 (1.7)	2 (1.1)

^aApibrėžiami kaip nepageidaujami reiškiniai, kurių, pradinis 3 ar 4 laipsnis nesumažėjo iki ≤2 laipsnio iki 30 arba 60 dienos, remiantis laboratorinių tyrimų rezultatais.

10 lentelė. Antrasis pirminis piktybinis navikas po cilta-cel arba standartinio gydymo (saugos grupė)

	Cilta-cel (n=208)	Standartinis gydymas (n=208)
Pacientai, sergantys antruoju pirminiu piktybiniu naviku	9 (4.3)	14 (6.7)
Odos/neinvaziniai piktybiniai navikai	5 (2.4)	10 (4.8)
Bazalinių ląstelių karcinoma	2 (1.0)	7 (3.4)
Bovenio liga	0	2 (1.0)
Lūpų plokščiakūstelinė karcinoma	0	1 (0.5)
Piktybinė melanoma	1 (0.5)	0
Piktybinė melanoma in situ	1 (0.5)	0
Odos plokščiakūstelinė karcinoma	2 (1.0)	4 (1.9)
Hematologiniai piktybiniai navikai	3 (1.4)	0
Ūminė mieloidinė leukemija	1 (0.5)	0
Mielodisplastinis sindromas ^a	1 (0.5)	0
Periferinė T ląstelių limfoma	1 (0.5)	0
Ne odos/invaziniai piktybiniai navikai	1 (0.5)	4 (1.9)
Angiosarkoma	1 (0.5)	0
Invazinė lobulinė krūties karcinoma	0	1 (0.5)

Pleomorfinė piktybinė fibrozinė histiocitoma	0	1 (0.5)
Inkstų ląstelių karcinoma	0	1 (0.5)
Tonzilių vėžys	0	1 (0.5)

^aTyrimo pradžioje pacientas sirgo esencialine trombocitemija.

11 lentelė. Mirties priežastys (saugos grupė)

	Cilta-cel (n=208)	Standartinis gydymas (n=208)
Mirtys, n (%)	39 (18.8)	46 (22.1)
Progresuojanti liga	14 (6.7)	30 (14.4)
Su gydymu nesusijęs nepageidaujamas reiškinys ^a	15 (7.2)	11 (5.3)
Gydymo sukeltas nepageidaujamas reiškinys	10 (4.8) ^b	5 (2.4)
COVID-19 pneumonija ^b	7 (3.4)	1 (0.5)
Neutropeninis sepsis	1 (0.5)	0
Pneumonija	1 (0.5)	0
Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	0	1 (0.5)
Kvėpavimo takų infekcija	0	1 (0.5)
Sepsinis šokas	0	1 (0.5)
Kvėpavimo nepakankamumas	1 (0.5) ^c	0
Plaučių embolija	0	1 (0.5)

^aNepageidaujami reiškiniai buvo laikomi nesusijusiais su gydymu, jei jie nebuvo laikomi susijusiais su tiriamuoju gydymu ir pasireiškė praėjus daugiau kaip 112 dienų po cilta-cel arba po vėlesnio gydymo pradžios; Standartinio gydymo krypties grupėje nepageidaujami reiškiniai buvo laikomi nesusijusiais su gydymu, jei jie nebuvo laikomi susijusiais su tiriamuoju gydymu (DPd arba PVd) ir pasireiškė praėjus daugiau kaip 30 dienų po paskutinės dozės tiriamajame gydyme arba po vėlesnio gydymo pradžios, atsižvelgiant į tai, kuris įvykis buvo pirmesnis.

^b4 pacientai, kuriems buvo skirtas gydymas cilta-cel, prieš cilta-cel gydymo pradžią buvo paskiepyti 2 arba 3 COVID-19 vakcinomis, o 3 pacientai prieš paskiriant cilta-cel gydymą, nebuvo skiepyti. 2 iš 7 pacientų buvo paskiepyti 1 doze COVID-19 vakcinos po cilta-cel paskyrimo. Visų

pacientų atsakas į tiriamąjį gydymą buvo DA arba geresnis ir iki užsikrėtimo COVID-19, neprogresavo.

°Pasireiškė prieš Cilta-cel infuziją.

12 lentelė. Citokinų išsiskyrimo sindromo, pasireiškusio pacientams, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel, charakteristikos ir valdymas

	Pacientai, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel (n=176)
Pacientai, kuriems pasireiškė citokinų išsiskyrimo sindromas, n (%)	134 (76.1)
Didžiausias toksiškumo laipsnis, n (%)	
1 laipsnis	93 (52.8)
2 laipsnis	39 (22.2)
3 laipsnis	2 (1.1)
4 laipsnis	0
5 laipsnis	0
Vidutinis laikas iki pasireiškimo pradžios, dienos (intervalas)	8.0 (1 - 23)
Trukmės mediana, dienos (intervalas)	3.0 (1 - 17)
Sindromas suvaldytas	134
Palaikomasis gydymas, n	131
Tocilizumabas	71
Deguonis	17
Kortikosteroidai	8
Vazopresorius	2

13 lentelė. Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusio neurotoksiškumo charakteristikos ir valdymas

	Pacientai, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel (n=176)
Pacientai, kuriems pasireiškė su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas, n (%)	8 (4.5)
Didžiausias toksiškumo laipsnis, n (%)	
1 laipsnis	6 (3.4)
2 laipsnis	2 (1.1)
3 laipsnis	0
4 laipsnis	0
5 laipsnis	0
Vidutinis laikas iki pasireiškimo pradžios, dienos (intervalas)	9.5 (6 - 15)
Trukmės mediana, dienos (intervalas)	2.0 (1 - 6)
neuroksiškumas suvaldytas	8
Palaikomasis gydymas, n	4
Kortikosteroidai	4
Tocilizumabas	2

14 lentelė. Kiti su CAR-T ląstelėmis susiję neurotoksiniai poveikiai

	Pacientai, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel (n=176)
Kitas neurotoksiškumas, ^a n (%)	30 (17.0)
3/4 laipsnis ^b	4 (2.3)
5 laipsnis	0
Galvinių nervų paralyžius, n (%)	16 (9.1)
2 laipsnis	14 (8.0)
3 laipsnis	2 (1.1)

Laikas nuo cilta-cel infuzijos iki neurotoksinio poveikio pasireiškimo pradžios, mediana (intervalas), dienos	21 (17-60)
Pažeisti galviniai nervai, n	
III	1
V	1
VII	16
Trukmės mediana (intervalas), dienos	77 (15-262)
pasveiko/neurotoksiškumas suvaldytas, n	14
Palaikomasis gydymas, n	
Kortikosteroidai	14
Periferinė neuropatija, n (%)	5 (2.8)
1 laipsnis	2 (1.1)
2 laipsnis	2 (1.1)
3 laipsnis	1 (0.6)
Laikas nuo cilta-cel infuzijos iki neurotoksinio poveikio pasireiškimo pradžios, mediana (intervalas), dienos	63 (31-127)
Trukmės mediana (intervalas), dienos	201 (107-503)
pasveiko/neurotoksiškumas suvaldytas, n	3
Su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams procesams, ^c n (%)	1 (0.6)
1 laipsnis	1 (0.6)
Laikas nuo cilta-cel infuzijos iki neurotoksinio poveikio pasireiškimo pradžios, mediana (intervalas), dienos	85
neurotoksiškumas suvaldytas	0

^aTyrėjo įvertintas su ILSNS nesusijęs neurotoksiškumas, įvertintas pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (NCI-CTCAE), 5.0 versiją.

^bPo vieną 3/4 laipsnio neuralgijos, trečiojo galvinio nervo paralyžiaus, polineuropatijos atvejį ir 1 pacientas, kuriam nustatytas trišakio nervo paralyžius ir veido paralyžius.

^cPasireiškimo pradžia-85 diena; apėmė pusiausvyros sutrikimą, bradikineziją, ekstrapiramidinės sistemos sutrikimą, eisenos sutrikimą, mikrografiją, parkinsonizmą, psichomotorinį sulėtėjimą ir susilpnėjusią mimiką, visi požymiai buvo 1 laipsnio. Būklė gydyta levodopa ir karbidopos monohidratu. Būklė išliko nepakitusi duomenų pateikimo metu. Šis pacientas buvo vyras, atsparus DPd tarpiniam gydymui, jam pasireiškė 2 laipsnio citokinų išsiskyrimo sindromas (rizikos

veiksniai, galėję įtakoti gydymo sukeltus nepageidaujamus reiškinius judėjimo ir neurokognityviniams procesams).

15 lentelė Pacientų, kuriems buvo taikomas tiriamasis gydymas cilta-cel, atsako į gydymą ir minimalios liekamosios ligos neigiamumo rodikliai

	Cilta-cel kaip tiriamasis gydymas (n=176)
Bendrojo atsako rodiklis, ^a n (%)	175 (99.4)
Griežtas visiškasis atsakas	121 (68.8)
Visiškas atsakas	31 (17.6)
Labai geras dalinis atsakas	17 (9.7)
Dalinis atsakas	6 (3.4)
Minimalus atsakas	0
Stabili liga	1 (0.6)
Progresuojanti liga	0
Neįvertinama	0
Visiškas ar geresnis atsakas	152 (86.4)
Labai geras dalinis arba geresnis atsakas	169 (96.0)
Vidutinė atsako trukmė (95 % PI), mėn.	NI (NI-NI)
Laiko iki pirmojo atsako mediana (intervalas), mėn.	2.1 (0.9-11.1)
Laiko iki geriausio atsako mediana (intervalas), mėn.	6.5 (1.1-18.6)
Minimali liekamoji liga neigiama, ^b n (%)	126 (71.6)
12 mėnesių išgyvenamumas be ligos progresavimo, % (95% PI)	89.7 (84.1-93.4)

^aApima pacientus, kuriems buvo gautas dalinis ar geresnis atsakas. ^b10⁻⁵ jautrumo ribose, įvertinta naujos kartos sekoskaitos būdu. NI, neįvertinama.

16 lentelė Pavojingi nepageidaujami reiškiniai saugos grupėje.

	Cilta-cel (n=208)	p (n=208)
	Visi	Visi
Bet koks pavojingas nepageidaujamas reiškinys, n (%)	92 (44.2)	81 (38.9)

Pavojingi nepageidaujami reiškiniai, pasireiškę $\geq 1\%$ pacientų bet kurioje gydymo krypties grupėje, n (%)		
Infekcijos	50 (24.0)	51 (24.5)
COVID-19 pneumonija	12 (5.8)	9 (4.3)
Pneumonija	6 (2.9)	9 (4.3)
COVID-19	5 (2.4)	4 (1.9)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	3 (1.4)	4 (1.9)
Citomegalovirusinė infekcija	2 (1.0)	1 (0.5)
Apatinių kvėpavimo takų infekcija	2 (1.0)	0
Kvėpavimo takų infekcija	2 (1.0)	2 (1.0)
Sepsis	2 (1.0)	0
Stafilokokinė infekcija	2 (1.0)	0
Celiulitas	1 (0.5)	2 (1.0)
Paragripo infekcija	1 (0.5)	4 (1.9)
Pneumocistinė pneumonija	1 (0.5)	3 (1.4)
Šlapimo takų infekcija	1 (0.5)	2 (1.0)
Legionelinė pneumonija	0	2 (1.0)
Rinovirusinė infekcija	0	3 (1.4)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	15 (7.2)	9 (4.3)
Febrilinė neutropenija	5 (2.4)	5 (2.4)
Anemija	4 (1.9)	1 (0.5)
Neutropenija	4 (1.9)	1 (0.5)
Nervų sistemos sutrikimai	14 (6.7)	3 (1.4)
Veido paralyžius	9 (4.3)	1 (0.5)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	8 (3.8)	7 (3.4)
Pireksija	4 (1.9)	5 (2.4)
Bendras fizinės sveikatos pablogėjimas	3 (1.4)	0
Imuninės sistemos sutrikimai	7 (3.4)	1 (0.5)
Citokinių išsiskyrimo sindromas	7 (3.4)	1 (0.5)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	7 (3.4)	3 (1.4)
Hiperkalcemija	5 (2.4)	2 (1.0)
Virškinimo trakto sutrikimai	6 (2.9)	3 (1.4)

Viduriavimas	5 (2.4)	0
Širdies sutrikimai	5 (2.4)	4 (1.9)
Prieširdžių virpėjimas	1 (0.5)	2 (1.0)
Skeleto, raumenų bei jungiamojo audinio sutrikimai	5 (2.4)	3 (1.4)
Nugaros skausmas	2 (1.0)	0
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	5 (2.4)	7 (3.4)
Pleuros efuzija	2 (1.0)	0
Kvėpavimo nepakankamumas	2 (1.0)	1 (0.5)
Plaučių embolija	1 (0.5)	4 (1.9)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (įskaitant cistas ir polipus)	4 (1.9)	5 (2.4)
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrinės komplikacijos	3 (1.4)	2 (1.0)
Psichikos sutrikimai	2 (1.0)	2 (1.0)
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	2 (1.0)	3 (1.4)
Ūminis inkstų pažeidimas	2 (1.0)	3 (1.4)
Tyrimai ^a	1 (0.5)	2 (1.0)
Kraujagyslių sutrikimai	0	3 (1.4)
Giliųjų venų trombozė	0	2 (1.0)

[00309] Visų čia cituojamų patentų, paskelbtų paraiškų ir šaltinių nurodymai yra visiškai įtraukti į šį dokumentą, pateikiant nuorodą.

[00310] Nors konkrečiai parodyti ir aprašyti pavyzdiniai aspektai ir įgyvendinimo variantai, šios srities specialistai supras, kad juose gali būti daromi įvairūs formos ir detalių pakeitimai, nenukrypstant nuo pridedamose apibrėžtyse nurodytų aspektų ir įgyvendinimo būdų apimties.

SEKOS

SEQ ID Nr. 1 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD8α signalinis peptido CD8α SP aminorūgščių seka
MALPVTALLPLALLHAARP

SEQ ID Nr. 2 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH1 aminorūgščių seka
QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYAD
SVKGRFTISRDNAAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSS

SEQ ID Nr. 4 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH2 aminorūgščių seka

EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVK
GRFTISRDNKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMISIRPDYWGGGTQVTVSS

SEQ ID Nr. 6 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD8α transmembraninio domeno aminorūgščių seka
IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

SEQ ID Nr. 8 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD3ζ citoplazminio domeno aminorūgščių seka
RVKFSRSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID Nr. 9 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD8α signalinio peptido CD8α SP nukleorūgščių seka

ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT
GCTGCTGCTGCTGCCCT

SEQ ID Nr. 10 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH1 nukleorūgščių seka

CAGGTCAAACCTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTGCGCCT
GAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTGATGGGCTGGTTTCGGCAGG
CCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGGGACATCTCCACATCT
TACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGTTTCACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAAGACACT
GTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAG
GAGAATCGACGCAGCAGACTTTGATTCCTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTA
GC

SEQ ID Nr. 11 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno G4S jungtuko nukleorūgštis seka
GGAGGAGGAGGATCT

SEQ ID Nr. 12 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH2 nukleorūgščių seka
GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTGAGGC
TGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCCTTACAATGGGCTGGTTTAGGCAGGCACCAGGAA
AGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCCTACCCTGGCCTACTATGCCGAGA
GCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCCAAGAATACAGTGGTGCTGCAGA

TGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGTACTATTGTGCCGCGGATCGGAAGAGCG
TGATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGGGCAGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID Nr. 13 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD8 α lanksto srities nukleorūgščių seka
ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCT
GTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGACACAGAGGGG
GCTGGACTTCGCCTGTGAT

SEQ ID Nr. 14 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD8 α transmembraninio domeno nukleorūgščių seka
ATCTACATCTGGGCGCGCCCTTGGCCGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGCTGCTGCTTAT
CACCTTTACTGC

SEQ ID Nr. 15 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD137 citoplazminio domeno nukleorūgščių seka
AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAA
CTACTACTCAAGAGGAAGGAATGGCTGTAGCTGCCGATTTCAGAAGAAGAAGAAGA
AGGAGGATGTGAACTG

SEQ ID Nr. 16 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR CD3z citoplazminio domeno nukleorūgščių seka
AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCT
CTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGG
CCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACA
ATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGC
GCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGAC
ACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

SEQ ID Nr. 17 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR aminorūgščių seka
MALPVTALLPLALLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAP
GKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAAKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAAD
FDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKE
REFVAAISLPTLAYYAESVKGRFTISRDNAAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRP
DYWGQGTQVTVSSTSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI
WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCGVAFPEEEEGGCEL
RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN
ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID Nr. 18 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH1 CDR1 SHVMG

SEQ ID Nr. 19 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH1 CDR2 VIGWRDISTSYADSVKG

SEQ ID Nr. 20 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH1 CDR3 ARRIDAADFDS

SEQ ID Nr. 21 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH2 CDR1 TFTMG

SEQ ID Nr. 22 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH2 CDR2 AISLPTLAYYAESVKG

SEQ ID Nr. 23 - Ciltakabtageno autoleucelo CAR BCMA surišimo domeno VHH2 CDR3
ADRKSVMSIRPDY

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. T ląstelių dozė, skirta naudoti subjekto dauginės mielomos gydymo būdai, kur T ląstelės apima chimerinį antigeno receptorių (CAR), apimančią:
 - (a) ekstraląstelinį antigeną surišantį domeną, gebantį specifiškai susiristi su B ląstelių brendimo antigeno (BCMA) epitopu,
 - (b) transmembraninį domeną, ir
 - (c) viduląstelinį signalinį domeną;kur subjektui buvo taikyta nuo vienos iki trijų ankstesnių gydymo eilių, įskaitant gydymą imunomoduliuojančiu vaistu (IMiD), ir jis yra atsparus gydymui IMiD.
2. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur subjektui būdingas didelės rizikos požymis ir kur, pasirinktinai, didelės rizikos požymis yra citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos.
3. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 1 punktą, kur būdas taip pat apima nustatymą, ar subjektui būdingas didelės rizikos požymis, t. y. citogenetinė anomalija, Tarptautinės stadijų klasifikavimo sistemos (TSS) III stadija ir (arba) minkštųjų audinių plazmacitomos.
4. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur CAR ekstraląstelinis antigeną surišantis domenas apima pirmąjį VHH domeną ir antrąjį VHH domeną.
5. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-3 punktų, kur pirmasis VHH domenas apima CDR1, CDR2 ir CDR3, kaip nurodyta VHH domene, apimančiame aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, o antrasis VHH domenas apima CDR1, CDR2 ir CDR3, kaip nurodyta VHH domene, apimančiame aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4.
6. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 4 punktą, kur, pirmasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 18, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 19, CDR3, apimančią aminorūgščių seką 20, o antrasis VHH domenas apima CDR1, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 21, CDR2, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 22, ir CDR3, apimančią aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 23.
7. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 4 arba 5 punktą kur, pirmasis VHH domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 2, o antrasis VHH domenas apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 4.
8. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 4-6 punktų kur, pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno N gale arba pirmasis VHH domenas yra antrojo VHH domeno C gale.
9. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 4-7 punktų, kur:
 - (a) pirmasis VHH domenas su antruoju VHH domenu yra sujungtas jungtuku, apimančiu aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 3;
 - (b) transmembraninis domenas yra kilęs iš molekulės, parinktos iš grupės, kurią sudaro CD8α, CD4, CD28, CD137, CD80, CD86, CD152 ir PD1, kur, pasirinktinai, transmembraninis domenas yra kilęs iš CD8α ir apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 6;

(c) viduląstelinis signalinis domenas apima imuninių efektinių ląstelių pirminį viduląstelinį signalinį domeną, kur, pasirinktinai, pirminis viduląstelinis signalinis domenas yra kilęs iš CD3ζ, apimančios aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 8;

(d) viduląstelinis signalinis domenas apima ko-stimuliacinį signalinį domeną, kur, pasirinktinai, ko-stimuliacinis signalinis domenas yra kilęs iš ko-stimuliuojančios molekulės, pasirinktos iš grupės, kurią sudaro CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83 ligandai ir bet koks jų derinys, kur, pasirinktinai, ko-stimuliacinis signalinis domenas apima CD137 citoplazminį domeną, apimantį aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 7; (e) CAR taip pat apima lanksto srities domeną, esantį tarp ekstraląstelinio antigeną surišančio domeno C galo ir transmembraninio domeno N galo, kur, pasirinktinai, lanksto srities domenas yra kilęs iš CD8α, apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 5;

(f) CAR taip pat apima signalinį peptidą, esantį polipeptido N galinėje dalyje, kur, pasirinktinai, signalinis peptidas yra kilęs iš CD8α, apimančio aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 1; arba

(g) CAR apima aminorūgščių seką SEQ ID Nr. 17.

10. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur IMiD yra lenalidomidas.

11. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-8 punktų, kur IMiD yra pomalidomidas.

12. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 2-10 punktų, kur subjektui būdingos dvi, trys, keturios, penkios ar daugiau citogenetinių anomalijų; ir (arba) kur citogenetinė anomalija yra didelės rizikos arba standartinės rizikos citogenetinė anomalija.

13. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 11 punktą, kur didelės rizikos citogenetinė anomalija yra Gain/amp(1q), del(17p), t(4;14), t(14;16) arba bet koks jų derinys.

14. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-12 punktų, kur viena, dvi ar trys ankstesnės gydymo eilės taip pat apima gydymą antikūnu prieš CD38, kur, pasirinktinai, antikūnas prieš CD38 yra daratumumabas ir (arba) isatuksimabas.

15. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-13 punktų, kur viena, dvi ar trys ankstesnės gydymo eilės apima gydymą proteasomos inhibitoriumi, kur proteasomos inhibitorius yra bortezomibas, karfilzomibas, ixazomibas arba bet koks jų derinys.

16. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-14 punktų, kur subjektui papildomai taikoma tarpinė terapija, kur, pasirinktinai, tarpinė terapija yra pasirenkama gydytojo, kur tarpinė terapija apima pomalidomidą, bortezomibą, deksametazoną, daratumumabą arba bet kokių jų derinį, kur, pasirinktinai, subjektui tarpinis terapinis gydymas taikytas nuo maždaug kas 20 dienų iki maždaug kas 30 dienų ir (arba) kur, pasirinktinai, subjektui taikytos bent viena, dvi, trys, keturios ar daugiau tarpinių terapijų, ir (arba) kur subjektui taip pat buvo taikoma limfocitų kiekį mažinanti terapija, kur, pasirinktinai, limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir (arba) fludarabino kasdienį vartojimą, kur, pasirinktinai, limfocitų kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido ir fludarabino kasdienį vartojimą ir (arba) kur, pasirinktinai, limfocitų

kiekį mažinanti terapija apima ciklofosfamido, kurio koncentracija yra apie 300 mg/m², ir fludarabino, kurio koncentracija yra apie 30 mg/m², vartojimą kasdien, 3 dienų laikotarpiu.

17. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-15 punktų, kur T ląstelių dozė yra 0,5-1,0 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio, kur, pasirinktinai, T ląstelių dozė yra apie 0,75 × 10⁶ ląstelių/kg subjekto kūno svorio; ir (arba)

kur būdas apima T ląstelių dozės skyrimą praėjus maždaug 5-7 dienoms nuo limfocitų kiekį mažinančios terapijos pradžios; ir (arba)

kur dozė skiriama kaip vienkartinė infuzija; ir (arba)

kur T ląstelių dozė yra suformuluota kompozicijoje, apimančioje 5 % dimetilsulfoksido (DMSO).

18. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-16 punktų, kur:

(a) CD3+ ląstelių, apimančių CAR, koncentracija subjekto kraujyje pasiekia maksimumą praėjus vidutiniškai maždaug 13 dienų po T ląstelių paskyrimo subjektui, kur, pasirinktinai, CD3+ ląstelių, apimančių CAR, koncentracija subjekto kraujyje pasiekia maksimumą, kai vidutinė koncentracija yra maždaug 1523 ląstelės/μL;

(b) CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos nuo maždaug 13 dienų iki maždaug 631 dienos po T ląstelių skyrimo subjektui, kur, pasirinktinai, CD3+ ląstelės, apimančios CAR, subjekto kraujyje išlieka aptinkamos praėjus vidutiniškai maždaug 57 dienoms po T ląstelių skyrimo subjektui; arba

(c) CD3+ ląstelių, apimančių CAR, AUC₀₋₂₈ subjekto kraujyje vidutinė vertė yra apie 12504 ląstelių/μL.

19. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-17 punktų, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl nepageidaujamo reiškinių po T ląstelių dozės įvedimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymo, skirto nepageidaujamam reiškiniui sušvelninti, paskyrimą,

kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys apima hematologinį nepageidaujamą reiškinį, nehematologinį nepageidaujamą reiškinį, su gydymu susijusį nepageidaujamą reiškinį arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, nehematologinis nepageidaujamas reiškinys apima infekciją ir (arba) nehematologinį nepageidaujamą reiškinį, išskyrus infekciją,

be to, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys apima neutropeniją, trombocitopeniją, anemiją, limfopeniją, viršutinių kvėpavimo takų infekciją, nazofaringitą, sinusitą, rinitą, tonzilitą, faringitą, laringitą, faringotonzilitą, COVID-19, COVID-19 pneumoniją, besimptomę COVID-19, neutropeninį sepsį, progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją, sepsinį šoką, kvėpavimo nepakankamumą, plaučių emboliją, apatinių kvėpavimo takų/plaučių infekciją, pneumoniją, bronchitą, pykinimą, hipogamaglobulinemiją, viduriavimą, nuovargį, galvos skausmą, vidurių užkietėjimą, hipokalemiją, asteniją, periferinę edemą, sumažėjusį apetitą, periferinę sensorinę neuropatiją, nugaros skausmus, artralgią, pireksiją, dusulį, nemigą arba bet kokį jų derinį,

be to, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys yra 3/4 laipsnio nepageidaujamas reiškinys, ir

be to, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinys trunka ilgiau nei 30 arba 60 dienų;

ir (arba)

kur būdas taip pat apima subjekto gydymą nuo antrojo pirminio piktybinio naviko po T ląstelių dozės paskyrimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymą, skirtą būklės dėl antrojo pirminio piktybinio naviko palengvinimui,

kur, pasirinktinai, antrasis pirminis piktybinis navikas apima odos ir (arba) neinvazinį piktybinį naviką, hematologinį piktybinį naviką, ne odos ir (arba) invazinį piktybinį naviką arba bet kokį jų derinį, taip pat, kur, pasirinktinai, antrasis pirminis piktybinis navikas apima bazalinių ląstelių karcinomą, Bovenio ligą, lūpų plokščiakąstelinę karcinomą, piktybinę melanomą, piktybinę melanomą in situ, odos plokščiakąstelinę karcinomą, ūminę mieloidinę leukemiją, mielodisplazinį sindromą, periferinę T ląstelių limfomą, angiosarkomą, invazinę lobulinę krūties karcinomą, pleomorfinę piktybinę fibrozinę histiocitomą, inkstų ląstelių karcinomą, tonzilių vėžį arba bet kokį jų derinį;

kur, pasirinktinai, nepageidaujamas reiškinyss arba antrasis pirminis piktybinis navikas subjektui pasireiškia tokiu pat dažnumu kaip ir toks pat nepageidaujamas reiškinyss arba toks pat antrasis pirminis piktybinis navikas subjektui, kuriam taikoma standartinė gydymo schema.

20. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal bet kurį iš 1-18 punktų, kur būdas taip pat apima subjekto gydymą dėl su CAR-T susijusio nepageidaujamo reiškinyss po T ląstelių dozės įvedimo, kur, pasirinktinai, būdas apima gydymo skyrimą subjektui, siekiant sušvelninti su CAR-T susijusį nepageidaujamą reiškinį, kai su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinyss apima citokinų išsiskyrimo sindromą (CIS) ir (arba) neurotoksiškumą.

21. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 19 punktą, kur:
su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinyss yra CIS, kur, pasirinktinai:
gydymas apima tocilizumabą, deguonį, kortikosteroidus, vazopresorių arba bet kokį jų derinį.

22. T ląstelių dozė, skirta naudoti pagal 20 punktą, kur su CAR-T susijęs nepageidaujamas reiškinyss yra neurotoksiškumas, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas apima su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusį neurotoksiškumo sindromą arba su juo susijusį simptomą, judėjimo ir neurokognityvinį toksinį poveikį, gydymo sukeltą nepageidaujamą neurotoksiškumo reiškinį, su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis nesusijusį neurotoksiškumo sindromą ar susijusį simptomą arba bet kokį jų derinį, kur, pasirinktinai, neurotoksiškumas yra su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas ar susijęs simptomas, be to, kur, pasirinktinai:
gydymas apima kortikosteroidus ir (arba) tocilizumabą.

23. T ląstelių dozė skirta naudoti pagal 19 arba 21 punktą, kur neurotoksiškumas yra su CART ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas,
kur, pasirinktinai, su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas apima $\frac{3}{4}$ laipsnio neurotoksiškumą, 5 laipsnio neurotoksiškumą, galvinių nervų paralyžių, periferinę neuropatiją, su gydymu susijusį nepageidaujamą poveikį judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams arba bet kokį jų derinį,
be to, kur, pasirinktinai:

- (a) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra 5 laipsnio neurotoksiškumas;
- (b) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra galvinių nervų paralyžius, kur:
 - (1) galvinių nervų paralyžius yra 2 arba 3 laipsnio galvinių nervų paralyžius;
 - (2) galvinių nervų paralyžius pažeidžia III, V arba VII galvinį nervą;
 - (3) gydymas apima kortikosteroidus;

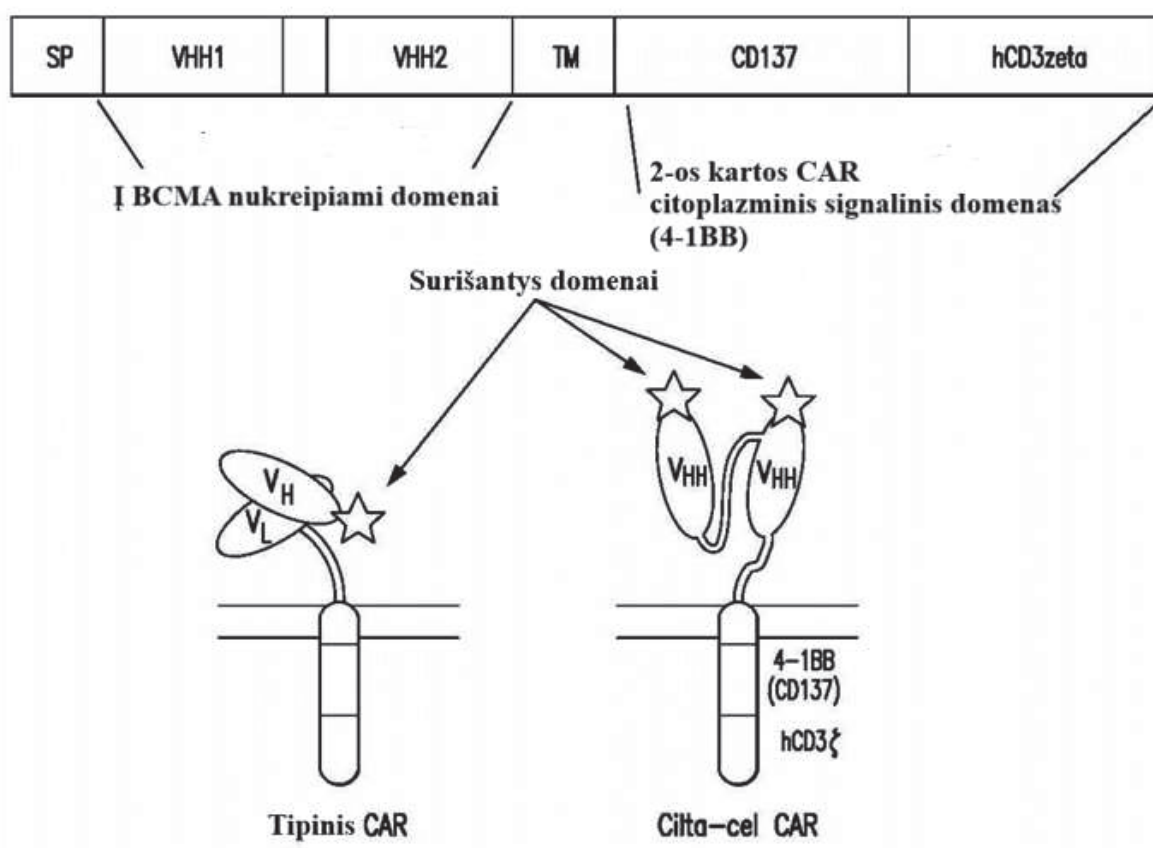
arba

(c) su CAR-T ląstelėmis susijęs neurotoksiškumas yra nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams, kur, pasirinktinai, nepageidaujamas poveikis judėjimo ir neurokognityviniams gebėjimams yra 1 laipsnio nepageidaujamas poveikis.

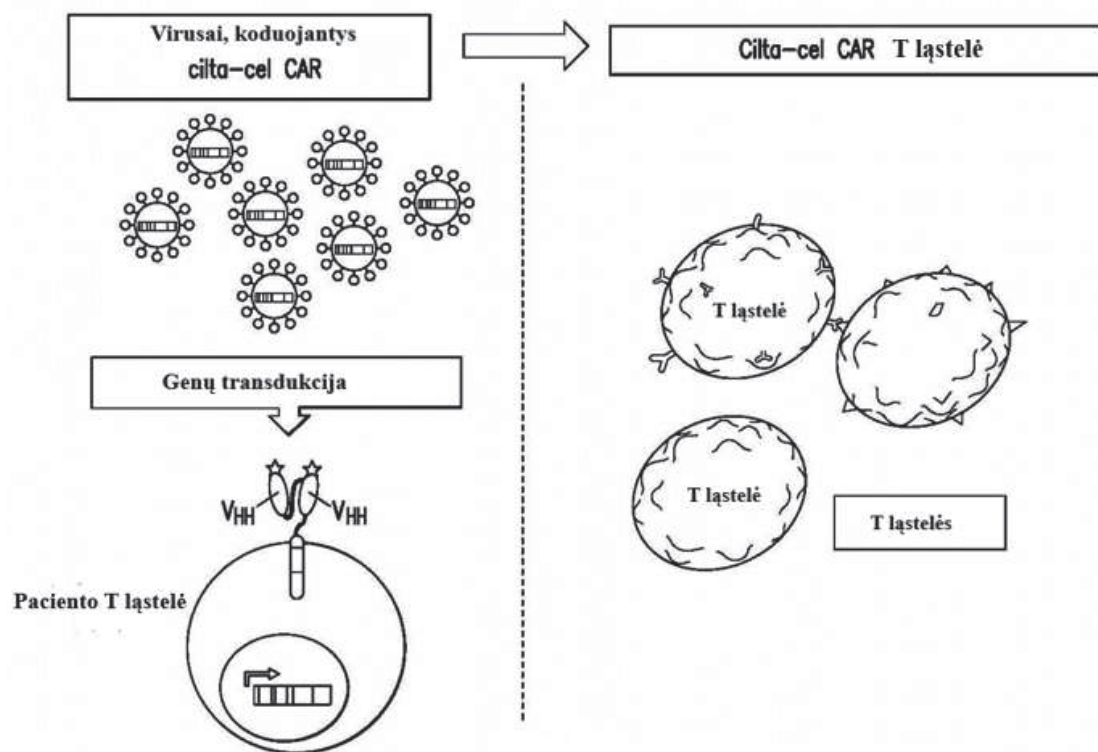
Kaulų čiulpai	Kraujas, KČ, blužnis	Limfmazgiai				Kaulų čiulpai LN, MALT	Dauginė mieloma
Nebrandžios B ląstelės	Pereinamosios B ląstelės	Naivos	GC	Atminties	Plazmos blastinės	Ilgamžės plazminės ląstelės	
							
BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R BCMA	BAFF-R BCMA TACI	BCMA TACI	BCMA TACI CD138	BCMA +/-TACI CD

Pro-survival – išgyvenamumą didinantis

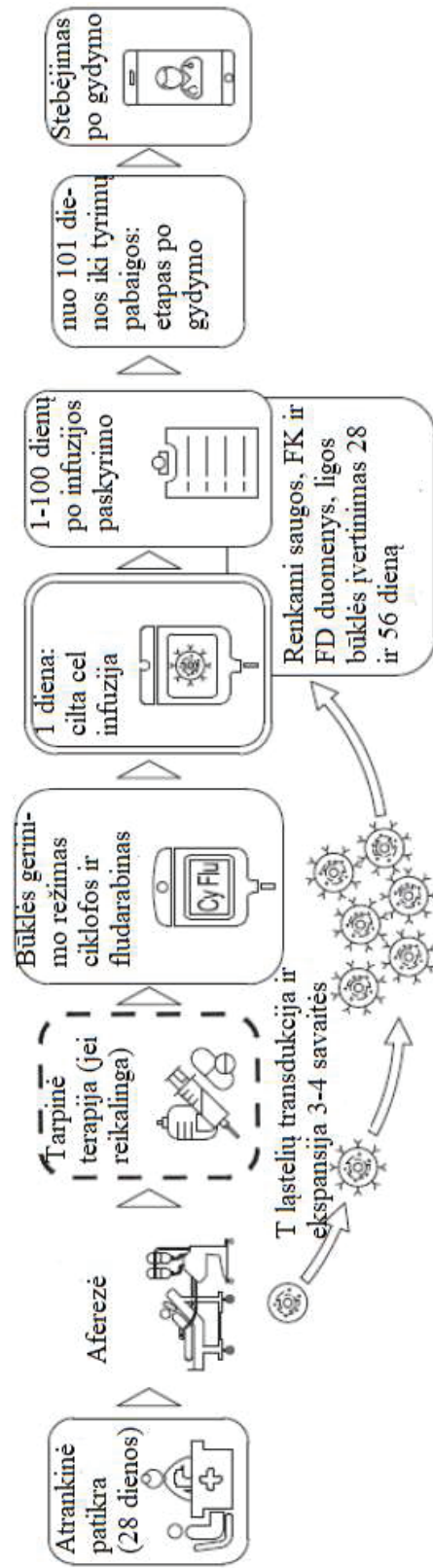
1 pav.



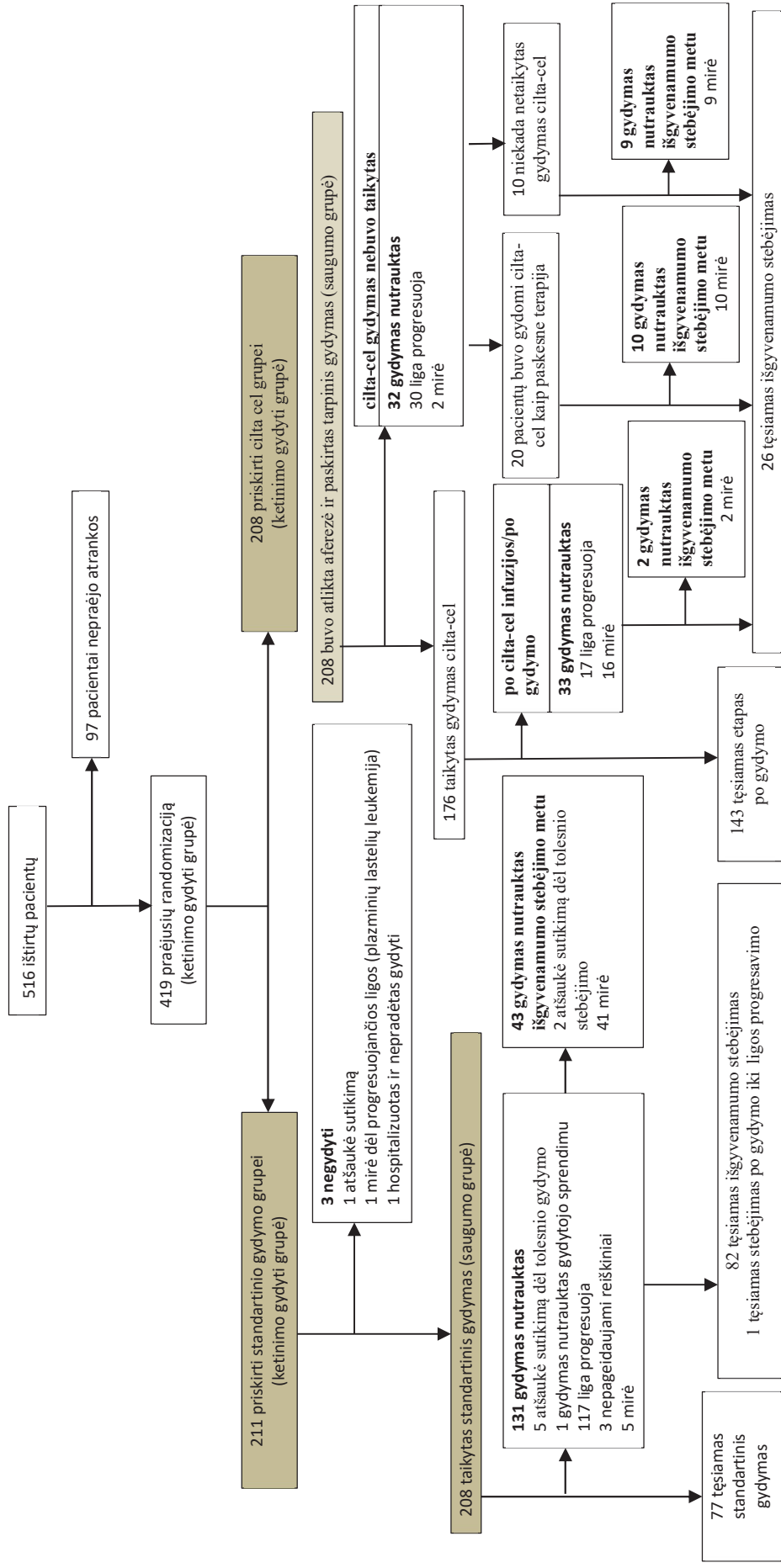
2 pav.



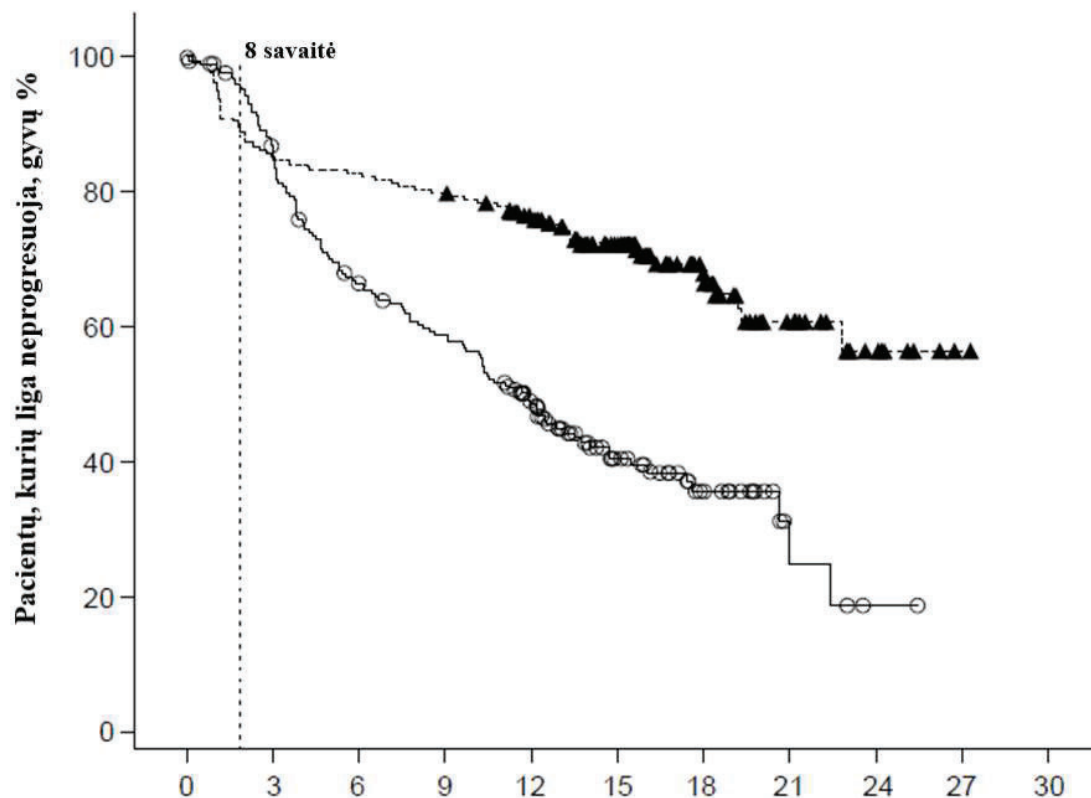
3 pav.



4 pav.



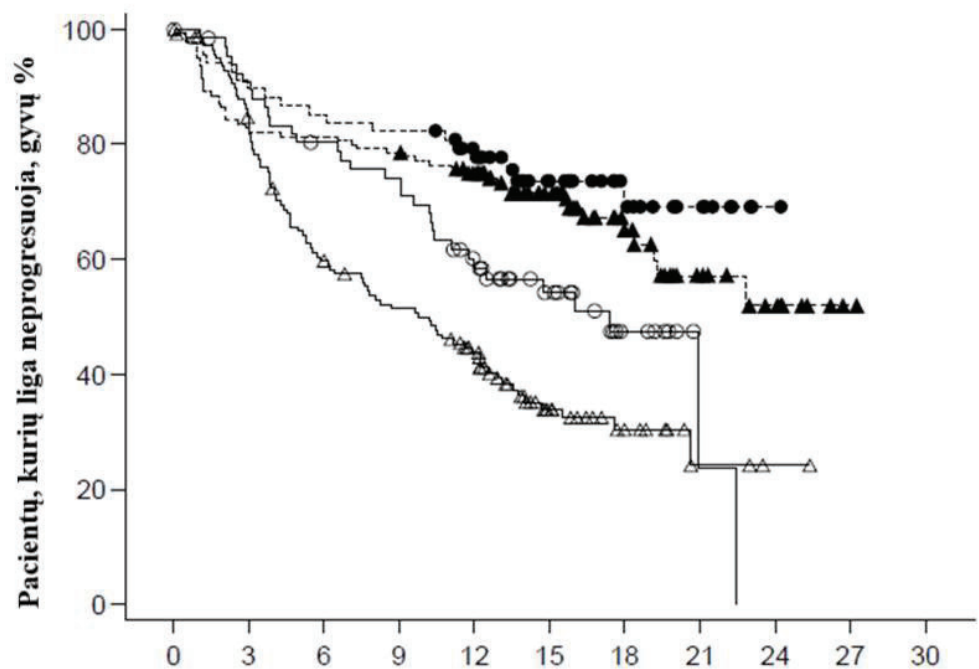
5 pav.



Pacientai rizikos grupėje		Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėnesiai)									
Cilta-cel	208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0
Standartinis gydymas	211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0

-----▲----- Cilta-cel kryptis —○— Standartinio gydymo kryptis

6A pav.

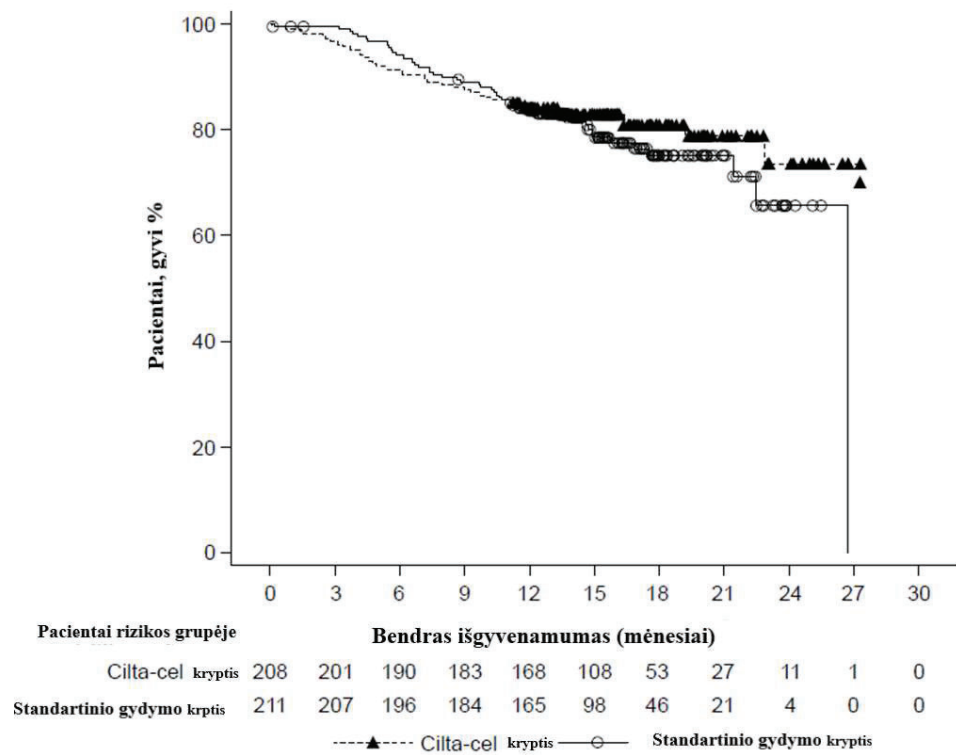


Pacientai rizikos grupėje	Išgyvenamumas be ligos progresavimo (mėnesiai)										
Cilta-cel kryptis, 1 ankstesnis AGE	68	61	58	56	48	28	16	8	1	0	0
Cilta-cel kryptis, 2-3 ankstesni AGE	140	116	114	110	98	66	29	14	8	1	0
Standartinis gydymas, 1 ankstesnis AGE	68	60	52	48	35	22	8	1	0	0	0
Standartinis gydymas, 2-3 ankstesni AGE	143	116	81	68	53	24	12	3	1	0	0

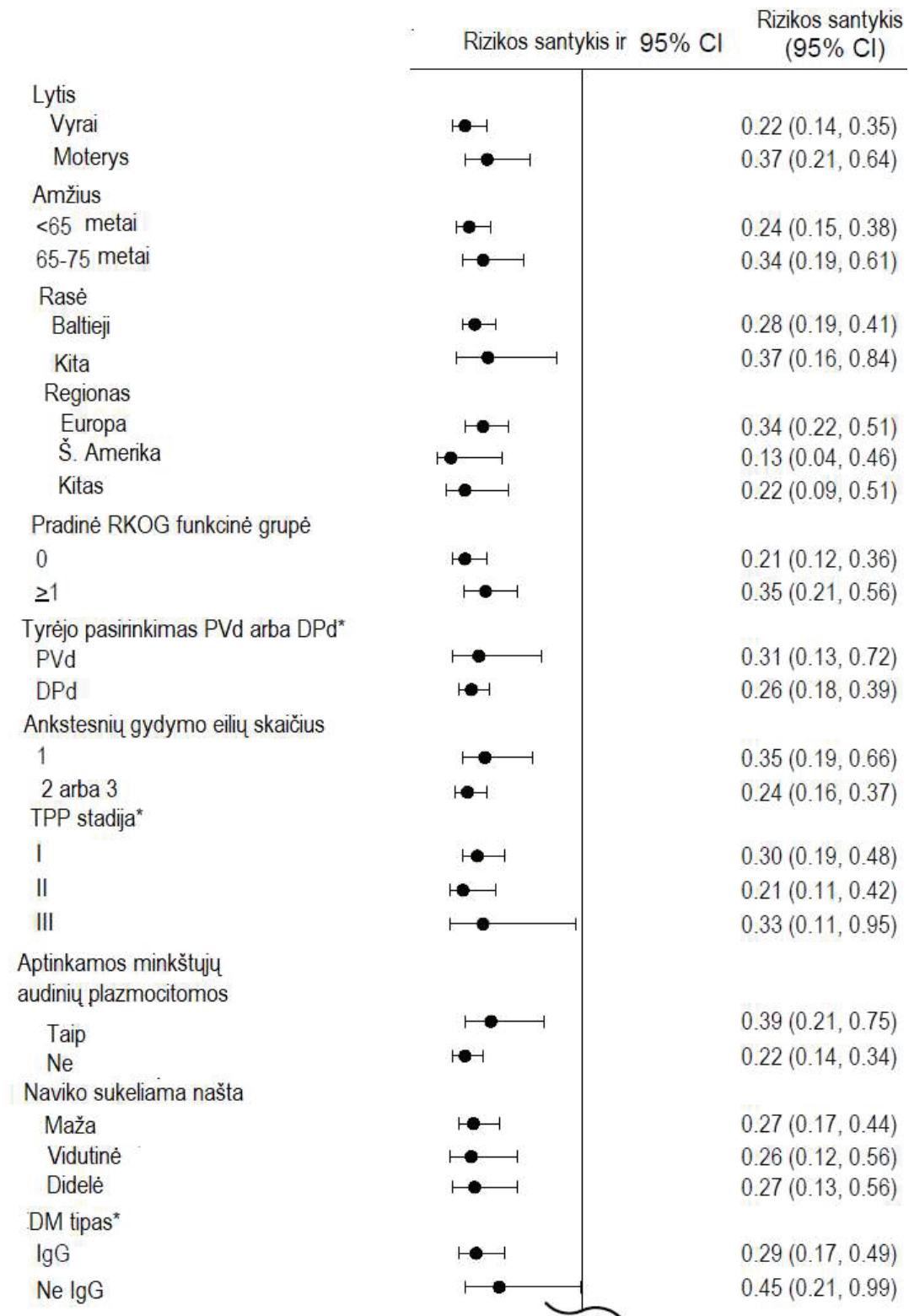
----●---- Cilta-cel kryptis, 1 ankstesnis AGE ----▲---- Cilta-cel, 2-3 ankstesni AGE
 —○— Standartinis gydymas, 1 ankstesnis AGE —△— Standartinis gydymas, 2-3 ankstesni AGE

6B pav.

Pastaba. AGE – ankstesnis gydymas, ankstesnė gydymo eilė

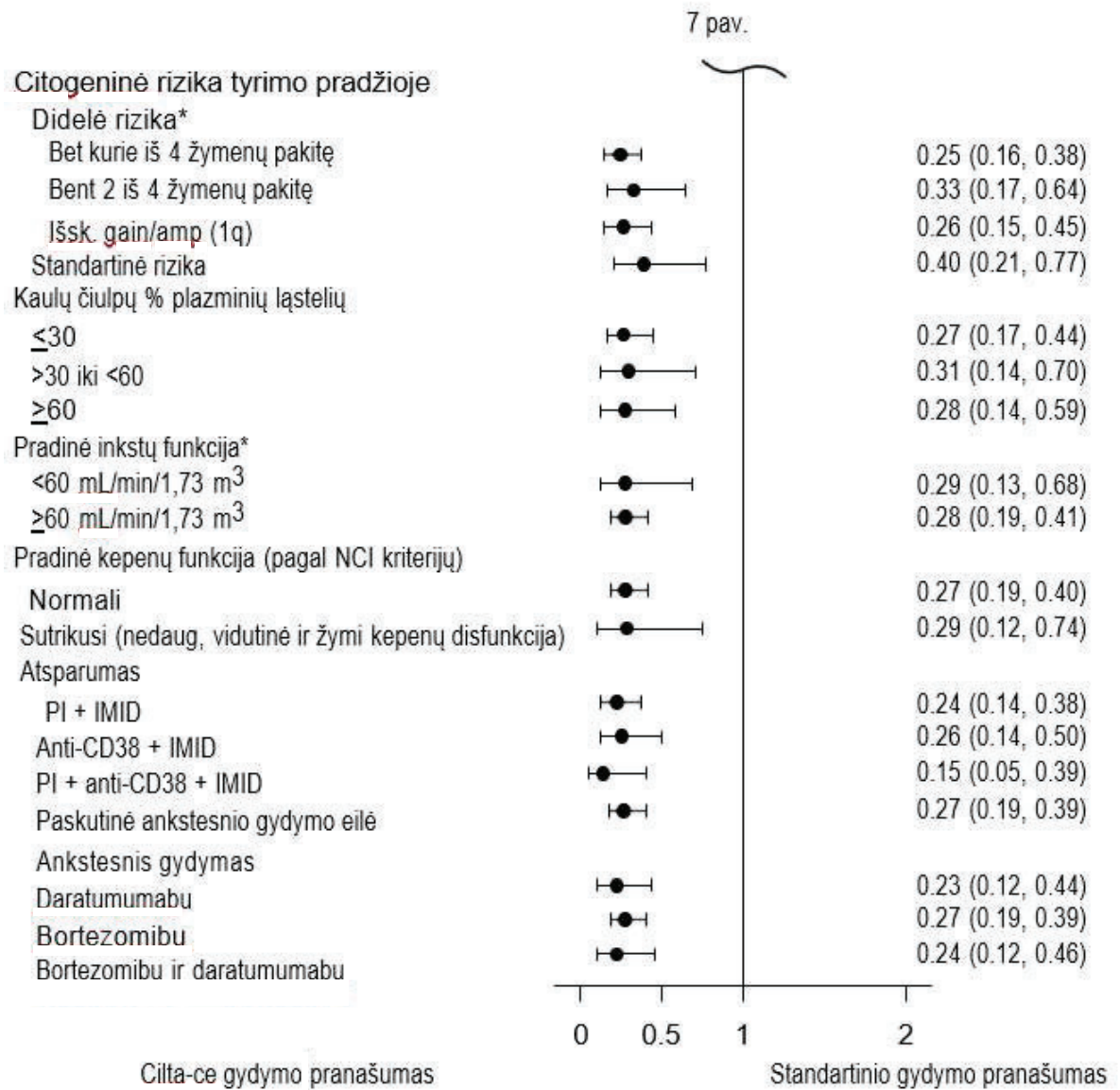


6C pav.

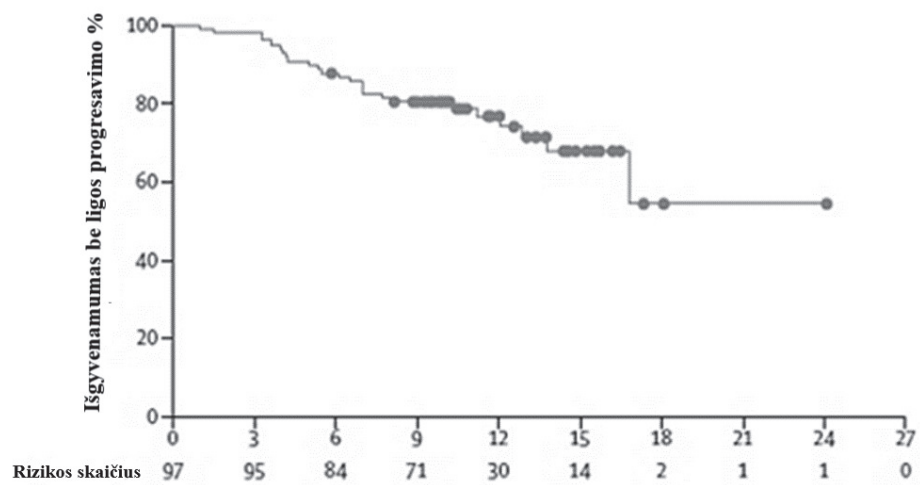


7 pav. (toliau tęsinys)

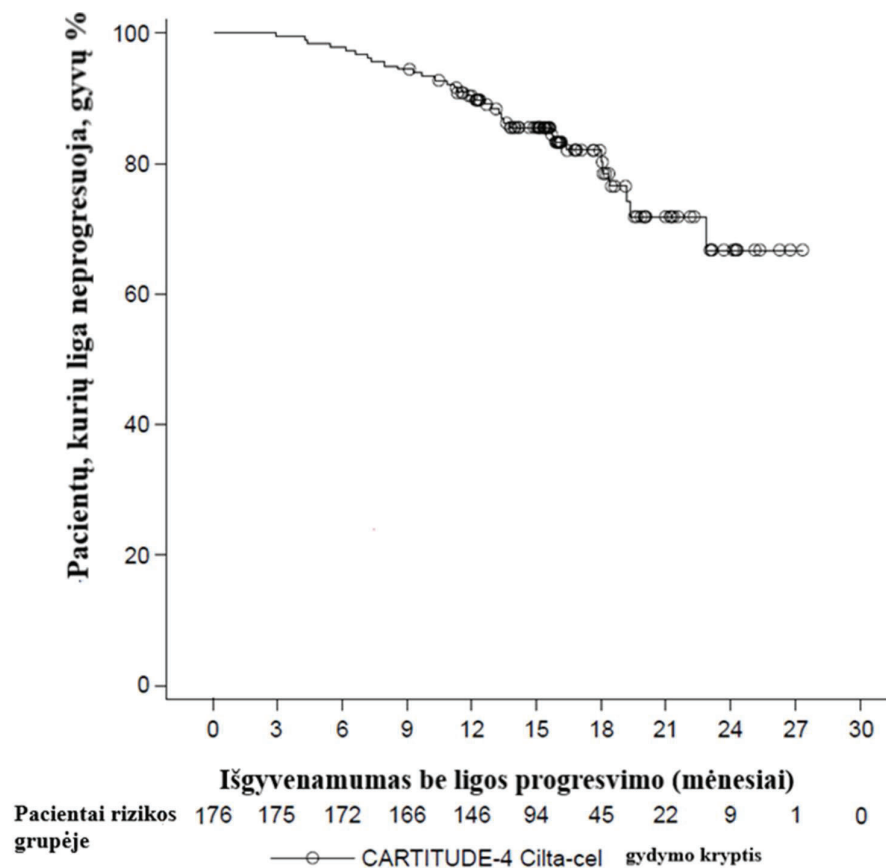
7 pav. tęsinys



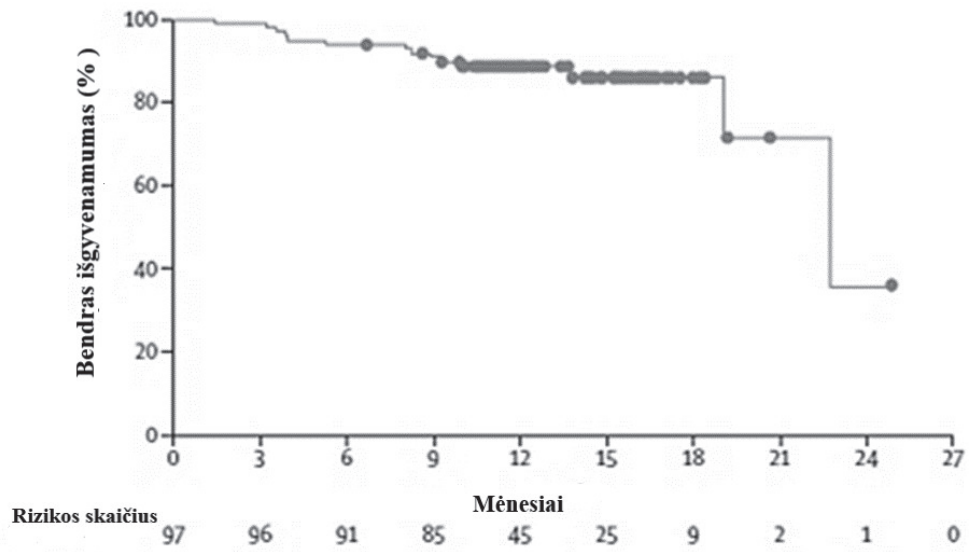
7 pav.



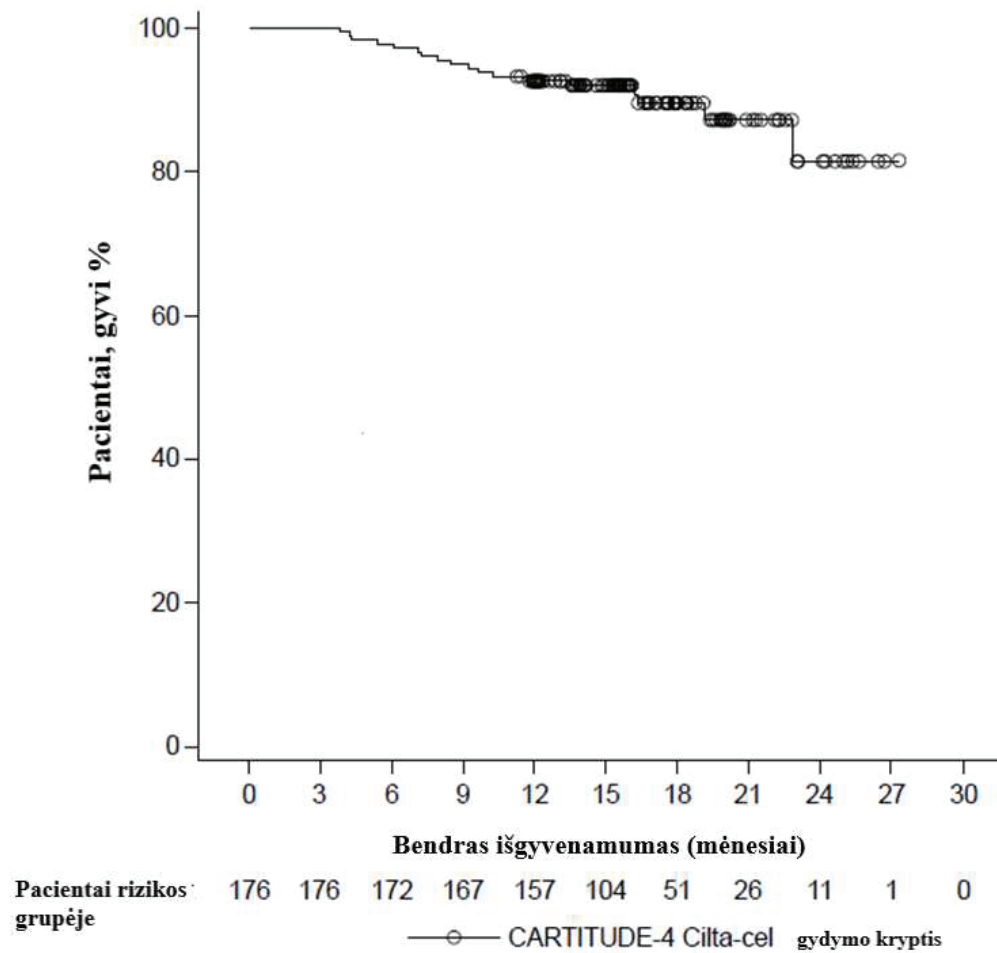
8A pav.



8B pav.



8C pav.



8D pav.